

## ОЦЕНКА ТРАНСКУТАННОГО КИСЛОРОДА В ЗОНЕ РАДИОИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Э. Топузов<sup>1</sup>, Т.Т. Агишев<sup>2</sup>, К.А. Федоров<sup>2</sup>, Д.А. Красножон<sup>2</sup>, А.Б. Вац<sup>2</sup>, Д.В. Романовский<sup>2</sup>, Г.А. Дашян<sup>3</sup>, А.А. Сыдигов<sup>4</sup>, А.А. Овсянников<sup>1</sup>, С.Н. Садыгова<sup>1</sup>, Е.В. Приходько<sup>1</sup>, М.Н. Касянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Топузов Э.Э., Агишев Т.Т., Федоров К.А., и др. Оценка транскутанного кислорода в зоне радиоиндуцированного фиброза мягких тканей у больных раком молочной железы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 58–63. doi: 10.17816/mechnikov201810258-63

Поступила в редакцию: 26.04.2018

Принята к печати: 08.06.2018

♦ Одним из многих осложнений лучевой терапии являются поздние лучевые повреждения в виде радиоиндуцированного фиброза. В современной литературе патогенез радиоиндуцированного фиброза рассматривается с нескольких позиций. Согласно одной из теорий основная причина патогенеза радиоиндуцированного фиброза заключается в повреждении эндотелия капилляров под воздействием ионизирующего излучения. Другая теория рассматривает в качестве ведущего фактора в патогенезе радиоиндуцированного фиброза лучевое поражение и истощение одной или нескольких популяций стволовых клеток (чаще всего фибробластов) в зоне облучения.

Основываясь на собственном опыте лечения поздних лучевых повреждений мягких тканей у больных раком молочной железы, мы впервые оценили перфузию кислорода кожи ( $t_{cp}O_2$ ) в зоне радиоиндуцированного фиброза транскутанным монитором (транскутанный оксиметр) TCM 400 (Radiometer). Полученные результаты в исследовании, как мы считаем, позволяют по-новому посмотреть на реализацию патогенеза поздних лучевых повреждений.

♦ **Ключевые слова:** радиоиндуцированный фиброз; поздние лучевые повреждения; перфузия кислорода кожи; рак молочной железы.

## TRANSCUTANEOUS OXOGEN MEASUREMENT IN THE AREA OF SOFT TISSUE RADIATION-INDUCED FIBROSIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

E.E. Topuzov<sup>1</sup>, T.T. Agishev<sup>2</sup>, K.A. Fedorov<sup>2</sup>, D.A. Krasnozhan<sup>2</sup>, A.B. Vats<sup>2</sup>, D.V. Romanovsky<sup>2</sup>, A.A. Sidikov<sup>4</sup>, G.A. Dashyan<sup>3</sup>, A.A. Ovsyannikov<sup>1</sup>, S.N. Sadygova<sup>1</sup>, E.V. Prikhod'ko<sup>1</sup>, M.H. Kasyanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Leningrad Regional Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Topuzov EE, Agishev TT, Fedorov KA, et al. Transcutaneous oxoxygen measurement in the area of soft tissue radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):58-63. doi: 10.17816/mechnikov201810258-63

Received: 26.04.2018

Accepted: 08.06.2018

♦ Late radiation injury in the form of radiation-induced fibrosis is one of the many complications of radiation therapy. In current literature, pathogenesis of radiation-induced fibrosis is considered from several angles. According to one of the hypotheses, the main cause of pathogenesis of radiation-induced fibrosis is damage of the blood vessels caused by radiation. Another hypothesis insists that radiation causes depletion of specific cell populations in the irradiated area, reducing the number of stem cells (mostly, fibroblasts).

Based on our first-hand experience in treating late radiation injuries of soft tissues in patients with breast cancer, we measured oxygen perfusion of the skin ( $TcPO_2$ ) in the area of late radiation injury using a transcutaneous monitor TCM 400 (Radiometer, Denmark). The obtained results may give a new insight into pathogenesis of late radiation injuries.

♦ **Keywords:** late radiation injury; radiation-induced fibrosis of the skin; oxygen perfusion of the skin; breast cancer.

## Введение

Лучевая терапия остается одним из эффективных и значимых методов лечения злокачественных заболеваний, в частности рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Понимание толерантности доз ионизирующего излучения к различным органам и тканям, улучшение сроков режима, а также совершенствование источников облучения позволяют добиться существенного противоопухолевого эффекта. В то же время при лучевой терапии, когда помимо опухолевых клеток повреждается здоровая ткань, существует риск лучевого повреждения в зоне облучения, приводящего к стойким изменениям в органах и тканях. Эти изменения могут существенно снижать качество жизни пациента даже после выздоровления.

Одним из многих осложнений лучевой терапии являются поздние лучевые повреждения (ЛП) в виде радиоиндуцированного фиброза (РИФ).

Лучевые повреждения могут быть ранними (развиваются в первые 3 месяца после облучения) и поздними (при возникновении позже указанного срока).

В настоящее время в мире поздние лучевые повреждения возникают у 5 % от числа всех пациентов, перенесших лучевую терапию, однако, по данным некоторых исследователей, формирование этой патологии в России может превышать 10–15 % [1, 3, 4].

Патогенез РИФ в современной литературе рассматривается с нескольких позиций, согласно одной из них основной причиной патогенеза РИФ служат лучевые повреждения сосудов под воздействием ионизирующего излучения, когда в наибольшей степени повреждаются эндотелий капилляров. Это приводит сначала к функциональным нарушениям микроциркуляции и гипоксии облученной ткани, а впоследствии к морфологическим изменениям в клетках и формированию поздних проявлений лучевого воздействия в виде фиброза и склероза, которые сами непосредственно влияют на нарастание гипоксии в пораженных участках, образуя порочный круг [1, 5–7, 9].

Другая теория в качестве ведущего фактора патогенеза РИФ рассматривает лучевое поражение одной или нескольких популяций кле-

ток дермы, чаще всего фибробластов. В обычных условиях регенераторная система клеток организма обеспечивает состояние устойчивого равновесия клеточных популяций и в случае гибели или миграции последних синтезирует новые элементы, восстанавливая уровень их численности. При воздействии ионизирующего излучения характер лучевых реакций тканей отражает пролиферативную способность клеток-мишеней. Органы и ткани, в которых имеются стволовые клетки, реагируют на облучение острыми реакциями. В остальных видах клеток изменения менее выражены или отсутствуют. Таким образом, развивающаяся в процессе облучения или сразу после его окончания лучевая реакция характерна для быстро обновляющихся тканей, а сроки ее проявления и тяжесть определяются скоростью репопуляции и радиочувствительностью клеток. В частности, при облучении кожи (образец быстро обновляющихся тканей) в первую очередь уменьшается количество фибробластов в облученной зоне. В дальнейшем отмечаются разрыв базальной мембраны, нарушение местного кровотока и изменения в стенках сосудов. Если суммарная поглощающая доза излучения меньше уровня «толерантной дозы» облучаемой ткани, то патологический процесс постепенно стихает, а количество стволовых клеток восстанавливается с последующей дифференцировкой [1, 10, 11].

Когда же поглощенная доза превышает толерантность тканей к ионизирующему излучению, возникает целый ряд радиоиндуцированных нарушений, приводящих к разрастанию соединительной ткани и образованию участков с обширной рубцовой трансформацией. Согласно обеим описанным теориям разрастание соединительной ткани рассматривается как отсроченный во времени процесс и ей отводится заместительная роль. Однако структурные и функциональные свойства различных элементов соединительной ткани подвергаются изменениям задолго до развития фиброза. Основным пусковым механизмом в процессе развития местных ЛП считается повреждение фибробластов, особенно молодых, быстро делящихся популяций, которые являются основным структурным

элементом соединительной ткани. Внимание исследователей привлекает как прямое воздействие лучевой терапии на фибробласты, так и влияние на него окружающих клеток и факторов во время облучения. Фибробласты играют ключевую роль в заживлении ран путем осаждения и ремоделирования коллагеновых волокон, а в облученной ткани структура этих волокон становится неорганизованной (за счет возможного нарушения регуляции матричных металлопротеиназ). По утверждению ряда авторов, образование интерстициального коллагена I, III и V типов индуцированными облучением постмитотическими фибробластами идет в 5–8 раз активнее, чем у их клеток-предшественниц [1, 12, 13, 17].

Сегодня все еще остаются актуальными вопросы, связанные с определением индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению и с патогенезом местных ЛП кожи и подкожно-жировой клетчатки, в частности после хирургического лечения и лучевой терапии у больных РМЖ.

Согласно «сосудистой» теории поздних ЛП, в которой ведущим фактором патогенеза считается регионарное нарушение микроциркуляции тканей, мы решили определить перфузию кислорода в облученной коже для подтверждения или исключения ишемии в этой зоне.

Для понимания механизмов перфузии тканей необходимо обратить внимание на ее физиологические аспекты. Понятие тканевого дыхания включает газообмен, прежде всего кислорода в микроциркуляторно-тканевых системах, и совокупность окислительно-восстановительных процессов, протекающих в митохондриях клеток. Основными физиологическими показате-

лями, характеризующими эти процессы, служат величины расхода и потребления кислорода тканью [16].

Под транскутанным кислородом ( $t_{cp}O_2$ ) понимают данные неинвазивного мониторинга парциального давления кислорода в коже. В отличие от показателей артериального давления и скорости кровотока, транскутанный кислород — прямой показатель состояния микроциркуляции и отражает реальное снабжение кислородом клеток кожи. Изменения показателя парциального давления кислорода  $t_{cp}O_2$  свидетельствуют об изменениях его транспортировки и доставки к тканям и помогают выявить проблемы с кровообращением.

### Принцип работы транскутанного монитора

Посредством установленных на коже датчиков (электрод Кларка) определяют и анализируют газы крови, проникающие через кожу путем диффузии. Данный метод получил широкое применение в неонатологии при гипоксии новорожденных и для лечения трофических язв при сахарном диабете. Кроме того, транскутанный оксиметр может использоваться для контроля гипербарической оксигенации и оптимизации приживления свободного лоскута (рис. 1).

На сегодняшний день неинвазивный транскутанный мониторинг применяется также для определения содержания кислорода в тканях  $t_{cp}O_2$  (оксигенации/микроциркуляции и перфузии кожи) и считается ценным и проверенным диагностическим инструментом [8, 17].

**Цель исследования** — оценить перфузию кислорода кожей в зоне позднего лучевого

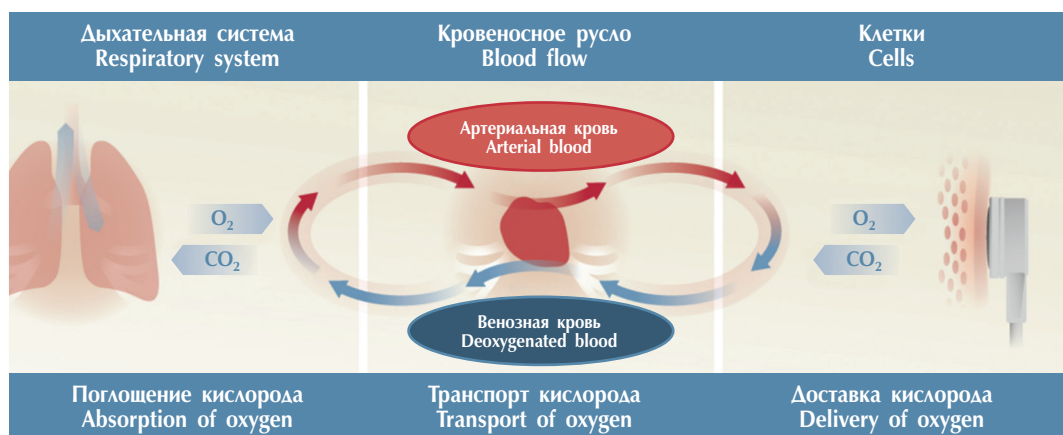


Рис. 1. Принцип определения перфузии кислорода кожей  $t_{cp}O_2$  транскутанным монитором Radiometer (адаптировано с [www.radiometer.ru](http://www.radiometer.ru))

Fig. 1. Principle of operation of a transcutaneous monitor (adapted from the [www.radiometer.ru](http://www.radiometer.ru))



повреждения, проявляющегося в виде РИФ у больных РМЖ неинвазивным транскутанным оксиметром (ТО) TCM 400 (Radiometer).

### Материалы и методы

С сентября 2016 по март 2017 г. на базе ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» проводились измерения транскутанного локального парциального насыщения тканей кислородом в зоне оперативного лечения, лучевого воздействия и возникших на этом фоне поздних лучевых повреждений в виде радиоиндуцированного фиброза с использованием ТО TCM 400 (Radiometer, Дания). Исследуемую группу составили 19 больных раком молочной железы (I–IIIВ стадий). Сроки окончания лучевой терапии у больных, участвующих в исследовании, перед измерением варьировали в пределах от 4 до 12 месяцев. Возраст пациенток составлял от 29 до 65 лет. В среднем суммарно облучающая доза равнялась 45–50 Гр. Во время сбора анамнеза исключались пациенты с сахарным диабетом. Датчики-анализаторы  $t_{cp}O_2$  устанавливали по передней аксиллярной линии в зоне РИФ. Показатели  $t_{cp}O_2$  измеряли в сравнении со здоровой, равнозначной, не подвергшейся лучевому воздействию ткани (точка по передней аксиллярной линии со здоровой стороны). Место для измерения выбирали над равномерным капиллярным ложем без крупных вен, дефектов кожи или волосяного покрова и признаков значительного отека окружающих тканей (рис. 2, 3). Для получения достоверных сравнимых результатов соблюдали стандартные условия: 1) окружающая температура соответствовала 21–24 °С; 2) пациенты перед обследо-

ванием не курили и не пили крепкий чай или кофе; 3) состояние пациентов было стабильным (исключались физические нагрузки).

Поздние лучевые повреждения располагались: на передней грудной клетке (у 11 пациентов — 57,8 %); в области молочных желез (у 8 пациентов — 42,1 %). У 7 больных РМЖ постлучевые повреждения соответствовали 3-й степени (36,8 %), у 10 больных — 2-й степени (52,6 %) и у 2 больных — 1-й степени (10,5 %).

Тяжесть лучевых повреждений оценивали по шкале LENT/SOMA (Late Effects Normal Tissues / Subjective, Objective, Management and Analytic). Шкала детально описывает клинические симптомы со стороны органов и тканей, входящих в зону облучения. Различают четыре степени: **1-я степень** — легкая, лечение не требуется; **2-я степень** — более выраженные симптомы, требующие только консервативной терапии; **3-я степень** — тяжелые симптомы, значительно влияющие на качество жизни пациента, порой требующие хирургического лечения; **4-я степень** — необратимые язвенно-некротические изменения мягких тканей, однозначно требующие хирургического лечения [14].

### Результаты исследования

При сравнении результатов измерения показателей парциального давления кислорода в зоне РИФ у больных РМЖ не выявлено существенного его снижения в сравнении с показателями в здоровых тканях. Средний показатель  $t_{cp}O_2$  в зоне РИФ соответствовал 42,32 мм рт. ст., в здоровой ткани — 45,16 мм рт. ст. (табл. 1). В норме у здоровых людей  $t_{cp}O_2$  на груди со-

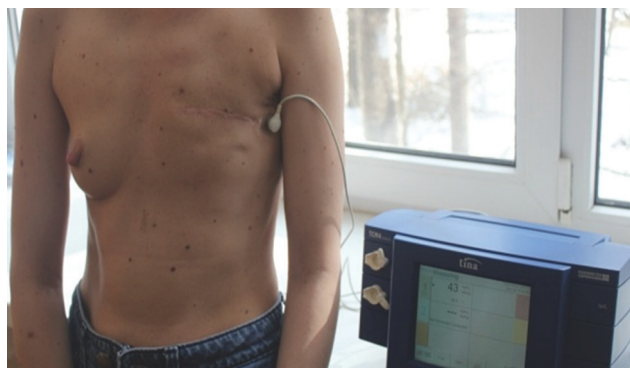


Рис. 2. Определение перфузии кислорода в зоне радиоиндуцированного фиброза у больной раком молочной железы

Fig. 2. Determination of oxygen perfusion in the radiation-induced fibrosis area in a patient with breast cancer



Рис. 3. Определение перфузии кислорода здоровых тканей у больной

Fig. 3. Determination of oxygen perfusion the healthy tissue in a patient with breast cancer

Таблица 1 / Table 1

Значения транскутанного парциального давления кислорода (мм рт. ст.)

Measurement of  $t_{\text{across skin}} \text{O}_2$  in the skin in the area of late radiation injury compared to measurement in the healthy tissue (mmHg)

Группа раком молочной железы	Здоровая сторона ( $M \pm m$ )	Сторона с лучевыми осложнениями ( $M \pm m$ )	$p$
1-я группа	45,16 $\pm$ 5,2	42,32 $\pm$ 6,5	0,18

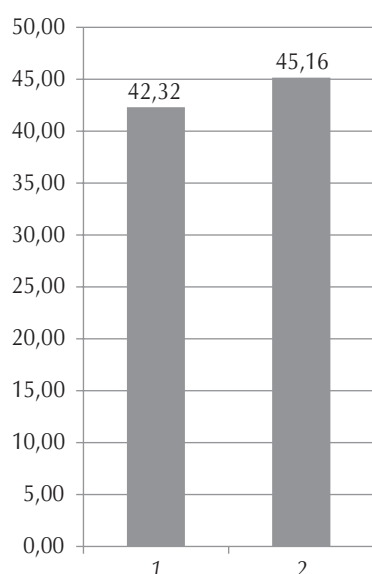


Рис. 4. Среднее значение параметра  $t_{\text{cp}} \text{O}_2$ , мм рт. ст.: 1 — ткани с поздними лучевыми изменениями; 2 — здоровые ткани

Fig. 4. Mean  $t_{\text{across skin}} \text{O}_2$  value, mmHg: 1 — tissues with late radiation injury; 2 — healthy tissues

ставляет  $67 \pm 12$  мм рт. ст. Явные признаки ишемии начинаются при показателях ниже 20 мм рт. ст. [15]. Максимальная разница  $t_{\text{cp}} \text{O}_2$  между пораженными тканями и здоровой тканью составила 30 мм рт. ст. (рис. 4).

При сравнении показателей транскутанного парциального давления кислорода не выявлены статистически значимые различия между средними значениями с больной и здоровой сторон. Сравнение здоровой ткани с РИФ по принципу связанных выборок показывает отсутствие достоверных различий ( $p \gg 0,05$ ) по критериям знаковых, Вилкоксона и Фридмана.

### Обсуждение и выводы

Согласно нескольким теориям патогенеза лучевое повреждение кожи и подкожно-жировой клетчатки вызывает:

- 1) дефицит вегетативных и дифференцирующих интермитотических клеток, в частности фибробластов;
- 2) дезорганизацию коллагеновых волокон в зоне облучения;

- 3) нарушение микроциркуляции и гипоксию в зоне повреждения.

При нарушении микроциркуляции в тканях уменьшаются ее оксигенация и перфузия за счет меньшего поступления кислорода с кровью, и согласно «сосудистой» теории патогенеза поздних лучевых повреждений логично предположить, что ситуация будет схожая.

Это и стало предпосылкой для оценки нами перфузии кожи в зоне РИФ и последующего сравнения данных с равнозначной здоровой кожей. Для исследования мы выбрали неинвазивный мониторинг парциального давления кислорода и впервые оценили перфузию кислорода кожей ТО TCM 400 (Radiometer, Дания) в зоне позднего лучевого повреждения, проявляющегося в виде РИФ у больных раком молочной железы.

Однако результаты проведенной нами работы указывают на отсутствие существенной разницы показателей, полученных при оценке перфузии кислорода кожей ( $t_{\text{cp}} \text{O}_2$ ) в зоне РИФ (42,32 мм рт. ст.) и здоровой ткани (45,16 мм рт. ст.). На основании полученных данных можно сделать вывод, что микроциркуляция в облученной зоне не страдает. Вероятнее всего, основной причиной патогенеза РИФ в облученной зоне является дефицит или истощение вегетативных и дифференцирующих интермитотических клеток (фибробластов), а не лучевое повреждение эндотелия капилляров.

Ряд исследователей утверждает, что частота и степень проявления радиоиндуцированного фиброза существенно зависят от величины суммарной поглощенной дозы и продолжительности периода времени после лучевой терапии. Чем больше времени прошло после облучения, тем выше вероятность усиления выраженности фиброзных проявлений [1, 18]. Дефицит вегетативных и интермитотических фибробластов и дезорганизация коллагеновых волокон, возможно, и приводят в последующем к гипоксии тканей в зоне облучения, но нарушение микроциркуляции уже является последующим звеном сложного механизма патогенеза развития РИФ. Полученные результаты позволяют по-новому посмотреть на реализа-

