

Клинико-морфологическая характеристика повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки после хирургического лечения и лучевой терапии у больных раком молочной железы (обзор литературы)

Э.Э. Топузов¹, Т.Т. Агишев², А.А. Божок³, Г.А. Дашян⁴, С.Н. Садыгова¹, Е.В. Приходько¹, Э.А. Аршба¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ГБУЗ ЛО «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, лит. А;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Тимур Тохирович Агишев tagishev@gmail.com

В статье представлен обзор литературных источников по поздним лучевым повреждениям (ЛП) кожи и подкожно-жировой клетчатки после хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ) у больных раком молочной железы (РМЖ). В России у пациентов после ЛТ могут встречаться поздние ЛП с частотой, превышающей 10–15 %. При комбинированном лечении РМЖ (оперативном и лучевом) есть риск ЛП кожи и подкожно-жировой клетчатки, которое может приводить к дистрофическим изменениям в виде выраженного радиоиндуцированного фиброза зоны облучения, снижать качество жизни, причинять страдания и даже стать причиной смерти больного. Если учесть, что большинство больных РМЖ находятся в трудоспособном возрасте, то проблема местных ЛП приобретает социальную значимость и требует поиска эффективных методов их лечения, профилактики и реабилитации, позволяющих обеспечить приемлемые условия социальной адаптации больных. В данное время в литературе нет единого мнения по поводу механизмов развития поздних ЛП кожи и подкожно-жировой клетчатки и их рассматривают с нескольких позиций. Поэтому весьма актуальными являются вопросы, связанные с определением индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению, и дальнейшее изучение патогенеза местных ЛП кожи и подкожно-жировой клетчатки после хирургического лечения и ЛТ у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, поздние лучевые повреждения, радиоиндуцированный фиброз кожи

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-25-33

Clinical and morphological characteristics of skin and subcutaneous fat damage after surgical treatment and radiation therapy in patients with breast cancer (literature review)

E. E. Topuzov¹, T. T. Agishev², A. A. Bozhok³, G. A. Dashyan⁴, S. N. Sadygova¹, E. V. Prihod'ko¹, E. A. Arshba¹

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37 Liteyniy Av., Saint Petersburg 191104, Russia;

³St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncology); Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

The article presents a literature review on late radiation injury (RI) of skin and subcutaneous fat after surgical treatment and radiation therapy (RT) in patients with breast cancer (BC). In Russia, the rate of radiation injuries in patients after RT exceeds 10–15 %. Combination treatment of BC (surgery and radiation) carries a risk of RI of skin and subcutaneous fat which might lead to dystrophic changes in the form of prominent radiation-induced fibrosis of the irradiated area, lower the quality of life, cause suffering and even death. Most of BC patients are of working age, so the problem of local RI is of social importance, and it requires effective methods of treatment and rehabilitation allowing for favorable conditions for patients' social adaptation. Currently, there's no consensus on the mechanisms of development of skin and subcutaneous fat late RI, and it's being considered from several angles. Therefore, problems of determination of individual sensitivity to ionizing radiation and further study of local RI of skin and subcutaneous fat after surgical treatment and RT in BC patients are of utmost importance.

Key words: breast cancer, radiation therapy, late radiation injury, radiation-induced fibrosis of the skin

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой рака у женщин во всем мире [1], занимая 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения планеты. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляются около 1 млн 700 тыс. новых случаев этого заболевания (в том числе более 50 тыс. в Российской Федерации). Каждые 35 мин в нашей стране обнаруживают новый случай РМЖ [2, 3].

На фоне возрастающего значения лекарственной терапии при РМЖ роль хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ) не снижается. Обычным стало облучение оперированной железы после органосохраняющих операций (ОСО). Эффективность ЛТ при IIB, IIIB стадиях РМЖ после мастэктомии подтверждается результатами как отдельных исследований, так и метаанализов [4]. При условно неоперабельной местно-распространенной форме РМЖ обязательным компонентом комплексного лечения почти всегда является ЛТ. С учетом этого и необходимости подведения ионизирующего излучения к значительным объемам тканей при ОСО в лечении как начальных, так и местно-распространенных форм заболевания проблема постлучевых повреждений здоровых тканей является чрезвычайно актуальной.

Этиология. Клиническая картина

Оперативное лечение и ЛТ при комбинированном лечении РМЖ могут вызвать повреждения кожи и подкожно-жировой клетчатки с вовлечением кровеносных и лимфатических сосудов, приводящие к дистрофическим изменениям в виде выраженного фиброза, а в тяжелых случаях — к возникновению лучевых язв. Такие повреждения ведут к нарушению регионарной циркуляции лимфы и венозного оттока дистальнее зон облучения (в аксиллярной области, верхней конечности со стороны операции) и проявляются в виде лимфедемы или рецидивирующего рожистого воспаления [5–13]. Помимо этого могут возникнуть деформирующий артроз и контрактуры в плечевом суставе со стороны операции, брахиоплексопатия, постлучевой пневмофиброз, лучевые изменения костей и органов средостения [12, 14].

По утверждению ряда авторов, лимфедема верхней конечности на стороне операции (мастэктомии или ОСО) возникает в 10–46,1 % случаев, а в сочетании с ЛТ — в 58,9–87,5 % случаев, причем лимфедема тяжелой степени встречается у 15,0–17,1 % больных. Лимфедема, сформировавшаяся после оперативного лечения и курса ЛТ, может быть ранней и поздней. В возникновении ранней лимфедемы ведущую роль играют уровень выполненной лимфодиссекции и ближайшие послеоперационные осложнения, которым в 86,2 % случаев предшествует лимфорея. У больных

с признаками поздней лимфедемы выявлено нарушение венозного оттока в подмышечно-подключичном сегменте (93,1 %), что в меньшей степени связано с непосредственными послеоперационными осложнениями и в большей степени — с ЛТ и последующим развитием постлучевых рубцов, сдавливающих сосудисто-нервный пучок [15–19]. Из изложенного следует, что комбинированное (операция плюс ЛТ) лечение РМЖ повышает риск возникновения поздних лимфатических отеков верхних конечностей со стороны операции. Снижение физической активности на работе и дома, низкая самооценка, проблемы с одеждой и потеря интереса к социальной деятельности — все это может стать следствием развившейся лимфедемы [14].

У больных РМЖ поздние лучевые повреждения (ЛП) мягких тканей чаще всего возникают уже на этапе динамического наблюдения или в период гормонотерапии по поводу основного заболевания. В России с учетом дефицита реабилитационных центров для больных РМЖ отслеживание данной группы пациентов является весьма актуальной задачей. ЛП мягких тканей могут значительно снижать качество жизни, причиняют страдания, и порой ведут к смерти больного. Поэтому благоприятный исход основного заболевания еще не означает полного выздоровления пациента, и онкологам важно учитывать данный фактор при назначении ЛТ. Если принять во внимание то, что большинство больных РМЖ находятся в трудоспособном возрасте, проблема местных ЛП приобретает социальную значимость и требует поиска эффективных методов их лечения, профилактики и реабилитации, которые позволят обеспечить приемлемые условия их социальной адаптации [20, 21].

Данные о частоте развития местных ЛП после комбинированного лечения РМЖ различны. Применение во 2-й половине прошлого столетия рентгенотерапии и проведение травматичной операции Холстеда во многом определили высокий процент осложнений на данном этапе развития онкологии. Внедрение в радиологическую практику мегавольтных источников излучения, линейных ускорителей и другой новой аппаратуры в совокупности с органосохраняющими и щадящими операциями на ранних стадиях патологического процесса позволило в значительной степени снизить частоту развития местных ЛП у больных с такой онкологией. Именно этим можно объяснить опубликованные в литературе данные о широком диапазоне частоты развития поздних ЛП. В настоящее время в мире она составляет около 5 % от числа всех пациентов, перенесших ЛТ, однако, по данным некоторых исследователей, формирование этой патологии в России может превышать 10–15 % [5, 20–26].

Лучевые осложнения возникают в организме в результате воздействия ионизирующего облучения. Их разделяют на 2 вида: *лучевые реакции (ЛР)* и *ЛП*.

ЛР вызывают изменения (функциональные или морфологические), которые возникают в процессе ЛТ, носят обратимый характер и могут быть общими и местными. *Общие ЛР* — это реакции организма на воздействие ионизирующего излучения, приводящие к повреждению клеточных элементов жизненно важных органов и интоксикации продуктами распада опухоли. Выраженность общей ЛР зависит от области облучения: например, при ЛТ РМЖ в зону облучения попадают органы грудной полости и шеи, и ЛР проявляются повышением температуры тела и нарушением функций желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, дыхательной, кроветворной, эндокринной и нервной систем. *Местные ЛР* — это такие изменения в тканях, которые проходят в течение 2–4 нед после облучения.

ЛП являются функциональными и морфологическими изменениями органов и тканей, которые носят необратимый характер и требуют специального лечения. Они могут быть *ранними* (при развитии в первые 3 мес после облучения, так как 100 дней — это максимальный срок восстановления сублетально поврежденных клеток) и *поздними* (при возникновении позже указанного срока).

Кожные покровы разных частей тела имеют разную радиочувствительность, и во время проведения ЛТ при РМЖ наибольшей радиочувствительностью обладает кожа подмышечных впадин и шеи. *Ранние ЛП кожи* характеризуются болью и жжением в зоне поражения. При дистанционной гамма-терапии, где суммарная облучающая доза (СОД) равна 35 Гр, возникают эритема, небольшая отечность и болезненность. При СОД в 45 Гр эритема более яркая, отечность выражена больше. Затем развивается сухой радиодерматит, приводящий к отслойке эпидермиса. Кожа долго шелушится, остается сухой и пигментированной, лишена волос. При дальнейшем увеличении дозы образуется экссудативный, или влажный, радиодерматит — пузырьки, наполненные серозной жидкостью, вскрываются, отторгается эпидермис, остается мокнущая ярко-розовая поверхность, иногда покрывающаяся пленкой фибрина. Эпителизация продолжается обычно 2–4 нед, кожа длительное время гиперпигментирована и шелушится.

При *поздних ЛП кожи* развиваются атрофии эпидермиса, стойкая или частичная эпиляция. Кожа сухая, истонченная, часто склонна к телеангиэктазии. В покровных тканях могут возникать некрозы и лучевые язвы, характеризующиеся стойкостью течения и трудно поддающиеся консервативному лечению. Это может произойти и через годы после ЛТ, особенно при воздействии на поле облучения длительных инсоляций, химических агентов или под влиянием механических травм в этой области и др. При длительном существовании язвы может развиваться лучевой рак кожи.

В условиях современной ЛТ при дистанционном облучении поздние лучевые осложнения со стороны кожи стали встречаться реже. Кожные реакции ограничиваются эритемой или сухим радиодерматитом. Вместе с тем учитывают, что при использовании излучений высоких энергий максимум дозы смещается в глубину, и поэтому чаще стали выявлять лучевые фиброзы подкожной клетчатки [7–10].

По утверждению Е. В. Хмелевского и соавт., местные поздние ЛП органов и тканей грудной полости (чаще I–II степени) обнаруживаются у каждой 4-й больной РМЖ из числа получивших курс ЛТ [27].

Радиофизический и радиобиологический эффект ионизирующего излучения

Для понимания основных механизмов ЛП тканей стоит обратить внимание на радиофизические и радиобиологические аспекты ионизирующего излучения. Радиоактивное излучение делится:

- а) на электромагнитное (рентгеновское, гамма-излучение);
- б) корпускулярное (бета-электроны, протоны, дейтроны, гамма-ядра атомов гелия, тяжелые ионы, нейтроны).

Физический эффект излучения — это прямое или опосредованное возбуждение или ионизация атомов среды за счет отдачи энергии заряженной частицы при прохождении через эту среду. Поэтому качественная сторона радиобиологического эффекта не зависит от вида излучения. Однако при облучении в равных дозах различными видами ионизирующей радиации возникают количественно разные биологические эффекты, что связано с неодинаковым количеством энергии, которое теряет частица за единицу пробега. Эта величина называется линейной потерей энергии. При сравнении повреждающего действия различных видов излучений вводится понятие, связанное с этой величиной, — относительная биологическая эффективность (ОБЭ) излучения. ОБЭ — отношение поглощенной дозы стандартного рентгеновского (реже гамма-) излучения к поглощенной дозе рассматриваемого излучения, вызывающей при данных условиях такой же биологический эффект. ОБЭ используется для учета различий биологического эффекта разных видов излучений.

В основе биологического эффекта при прохождении заряженной частицы через ткани лежит возникновение свободных радикалов, которые являются крайне реакционноспособными, так как имеют на своей оболочке неспаренный электрон. Эти свободные радикалы вступают в химические реакции, вызывающие основные виды ЛП клетки: разрывы и нарушение связи дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с белком в молекуле, разрывы ядерной мембраны, мембран митохондрий [11, 12, 28–31].

Толерантные дозы гамма-излучения для различных органов и тканей при фракционировании дозы по 2 Гр 5 раз в неделю (адаптировано из [32])

Tolerable doses of gamma-radiation for organs and tissues at dose fractionation 2 Gy 5 times a week (adapted from [32])

Орган, ткань Organ, tissue	Суммарная очаговая доза, Гр Total boost dose, Gy	ВДФ*, усл. ед. TDF*, a. u.
Кожа Skin	50–60	82–106
Подкожная жировая клетчатка Subcutaneous fat	60	100
Слизистая оболочка полости рта Oral mucosa	30	50
Хрящ Cartilage	55–100	89–100
Кость Bone	80	132
Головной мозг Brain	40–45	52–75
Продолговатый мозг Medulla oblongata	25	35
Спинной мозг Spinal cord	30–45	50–75
Лимфатические узлы Lymph nodes	50	50
Сердце Heart	45	75
Легкое Lung	30	50
Пищевод Esophagus	60	100
Тонкая кишка Small intestine	35	56
Мочевой пузырь Bladder	60	100
Прямая кишка Rectum	50–60	82–100

* Отношение «время — доза — фракционирование».

* Time — dose — fractionation ratio.

Возникновение и степень поздних ЛП мягких тканей зависят от индивидуальной радиочувствительности пациента, энергии излучения источника ЛТ (рентгеновское, бета- и гамма-излучение), методики ЛТ (количество, размеры, расположение полей, величина разовой и суммарных доз, ритм облучения). Чем меньше суммарная поглощающая доза излучения превышает уровень «толерантности» облучаемой ткани, тем реже наблюдаются местные ЛП. Толерантная (переносимая)

доза — это величина облучения, при которой частота поздних осложнений не превышает 5 %. Для кожи и жировой клетчатки она равна 60 Гр на 100 см² облучаемой площади, ее величины для других органов представлены в таблице.

К неблагоприятным факторам, снижающим толерантность здоровых тканей к лучевому воздействию, относятся физико-химические (перегревание, переохлаждение в период облучения, оперативные вмешательства, химиотерапия) и биологические факторы, как то: сопутствующие заболевания (болезни почек, сахарный диабет, ожирение, аллергии различной этиологии, кожные, хронические воспалительные болезни) и пожилой возраст [33].

Стоит упомянуть, что на развитие поздних ЛП и степень их проявления может влиять аварийное медицинское облучение. Оно может быть случайным (недооблучение, переоблучение) и систематическим (ошибка в системе калибровки, вычислениях и планировании) [34–37].

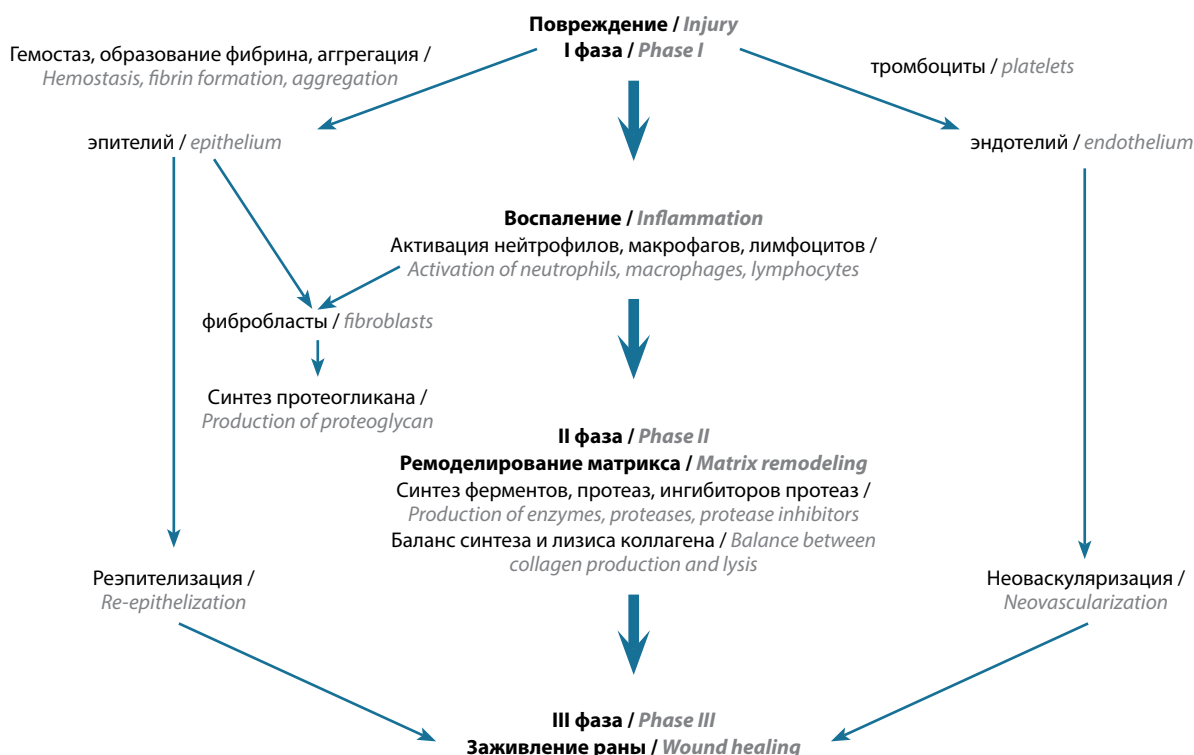
Частота местных ЛП существенно зависит от величины суммарной поглощенной дозы и продолжительности периода времени после ЛТ. Чем больше времени прошло после облучения, тем больше вероятность возникновения местных повреждений. Поэтому у большей части больных местные ЛП развились спустя многие годы после ЛТ, и найти прямую связь с клиническими проявлениями ранних и поздних ЛП удается только у части пациентов.

Особенности патогенеза местных лучевых повреждений

Радиочувствительность тканей и клеток в организме человека может зависеть от их пролиферативной активности и степени дифференцировки. С учетом этого и в зависимости от степени радиочувствительности выделяют следующие типы клеток:

- 1) вегетативные интермитотические (наиболее чувствительные);
- 2) дифференцирующиеся интермитотические (сравнительно чувствительные);
- 3) мультипотентные (менее чувствительные, чем клетки предыдущих категорий);
- 4) реверсивные постмитотические (относительно радиорезистентные);
- 5) фиксированные постмитотические (наиболее резистентные) [38–41].

При лечении РМЖ, как оперативном, так и лучевом, возникает повреждение тканей, приводящее к рубцовой трансформации. Процесс заживления тканей начинается сразу после их повреждения и имеет 3 фазы, а именно: *воспалительную, пролиферативную и фазу созревания* (см. рисунок). Основными компонентами синтеза коллагена в процессе заживления ран являются фибробласты, цитокины (интерлейкины 1 и 8), хемотаксис, а также различные факторы клеточного



Концепция заживления ран: I фаза — воспаление (до 4 дней после повреждения), II фаза — пролиферация (от 3-го дня до 3 нед), III фаза — созревание (от 3 нед до 2 лет) (адаптировано из [44, 45])

Concept of wound healing: phase I — inflammation (up to 4 days after injury), phase II — proliferation (from 3 days to 3 weeks), phase III — remodeling (from 3 weeks to 2 years) (adapted from [44, 45])

роста (TGF): трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-бета), факторы роста тромбоцитарный (PDGF), фибробластов (FGF-бета), эндотелия сосудов (VEGF) и др. Эти цитокины и факторы роста продуцируются тромбоцитами и макрофагами, которые попадают в раневое ложе в воспалительной фазе заживления раны [42–44].

После оперативного лечения по поводу РМЖ заживление ран проходит в упорядоченной последовательности клеточных взаимодействий под воздействием цитокинов, факторов клеточного роста. При комбинированном (операция + ЛТ) лечении РМЖ ионизирующее излучение нарушает эту высокоорганизованную последовательность и впоследствии усугубляет и изменяет течение рубцовой трансформации, увеличивая частоту развития радиоиндуцированного фиброза (РИФ) [46–48].

Патогенез РИФ в современной литературе рассматривается с нескольких позиций. Согласно одной, основной причиной патогенеза РИФ является ЛП сосудов под воздействием ионизирующего излучения, когда в наибольшей степени повреждается 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 [31, 42, 43, 49–53].

Другая теория рассматривает в качестве ведущего фактора патогенеза РИФ лучевое поражение одной или нескольких популяций клеток паренхимы данного вида тканей. В обычных условиях регенераторная система клеток организма обеспечивает состояние устойчивого равновесия клеточных популяций и в случае гибели или миграции популяции синтезирует новые элементы, восстанавливая уровень их численности. При воздействии ионизирующего излучения характер ЛР тканей является отражением пролиферативной способности клеток-мишеней. Органы и ткани, содержащие вегетативные и дифференцирующиеся интермитотические клетки, реагируют на облучение острыми реакциями. В остальных видах клеток изменения менее выражены или отсутствуют. Таким образом, развивающиеся в процессе облучения или сразу после его окончания ЛР характерны для быстро обновляющихся тканей, а сроки их проявления и тяжесть определяются скоростью репопуляции и радиочувствительностью клеток. В частности, при облучении кожи (образец быстро обновляющихся тканей) уменьшается число стволовых клеток, относящихся к категории вегетативно интермитотических. Затем снижается число более дифференцированных клеток — дифференцирующихся

интермитотических и фиксированных постмитотических. В дальнейшем отмечается разрыв базальной мембраны, нарушение местного кровотока и изменения в стенках сосудов. При незначительных дозах облучения патологический процесс постепенно стихает, а количество стволовых клеток восстанавливается с последующей дифференцировкой [38, 54].

Когда 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 гистологически обнаруживаемых признаков 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 ЛТ на фибробласт, 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) [55, 56].

В последнее десятилетие в результате ряда исследований была подтверждена гипотеза, что степень ЛП мягких тканей при РМЖ может быть обусловлена генетическими изменениями, связанными в первую очередь с ДНК: генами повреждения репарации, воспалительными генами цитокинов, генами регуляции клеточного цикла и антиоксидантного ответа. Таким образом, общая последовательность вариантов в этих радиочувствительных генах может изменить тяжесть нормальной токсичности тканей и иметь клиническую значимость в качестве прогностического биомаркера.

В 2016–2017 гг. появились публикации о проведенном японскими и индийскими учеными исследовании, в когорту которого попали больные с РМЖ. Целью исследования являлась оценка возможных ассоциаций между генетическими вариантами в радиочувствительных генах, перечисленных выше, и риск развития ЛП

кожи после ЛТ. Были протестированы 22 генетических варианта, представленные в 18 генах (*NFE2L2*, *OGG1*, *NEIL3*, *RAD17*, *PTTG1*, *REV3L*, *ALAD*, *CD44*, *RAD9A*, *TGFβR3*, *MAD2L2*, *MAP3K7*, *MAT1A*, *RPS6KB2*, *ZNF830*, *SH3GL1*, *BAX* и *XRCC1*) с использованием полимеразной цепной реакции. По результатам исследования из 22 нуклеотидных полиморфизмов, связанных с индуцированной ЛТ неблагоприятными реакциями кожи, основной лежал в нуклеотидном полиморфизме rs8193 гена *CD44*, где также обобщенный анализ показал взаимодействия генов *MAT1A* и *CD44* между собой. Если исходить из этого, то генетические полиморфизмы в радиочувствительных генах действуют в качестве генетических модификаторов острой токсичности исходов нормальных тканей после ЛТ индивидуально в гене *CD44* (нуклеотидный полиморфизм rs8193) и с помощью генных взаимодействий в генах *MAT1A* и *CD44* [42, 57].

Для правильного понимания всего многообразия патологических процессов в органах и тканях после лучевого воздействия, степени повреждения и выбора наиболее оптимального метода лечения необходима обоснованная классификация ЛП. Первую классификацию предложили французские авторы Ouidin, Barthelemy и Darier в докладе «Об изменениях в коже и внутренних органах после просвечивания X-лучами», сделанном на XII Международном конгрессе врачей в Москве в 1897 г. Позже было представлено много классификаций, но одной из наиболее простых и удобных стала шкала оценки ЛП LENT – SOMA (Late Effects Normal Tissues – Subjective, Objective, Management and Analytic). Она детально описывает клинические симптомы со стороны органов и тканей, входящих в зону облучения, и широко практикуется в радиологических клиниках Европы [31, 58].

Заключение

В отношении реализации патогенетического механизма поздних ЛП в современной литературе нет единого мнения. Возможно, что теория ЛП сосудов и нарушения микроциркуляции тесно сплетена с теорией лучевого поражения и истощения популяции вегетативных и дифференцирующих интермитотических клеток в облученных тканях. Поэтому дальнейшее изучение патогенеза местных ЛП кожи и подкожно-жировой клетчатки после хирургического лечения и ЛТ у больных РМЖ и вопросов, связанных с определением индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению, является весьма актуальным [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 2012. Available at: www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html
2. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии 2013;3:288–91. [Semiglazov V.F. New approaches to the treatment of breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;3:288–91. (In Russ.)].
3. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(3):314–9. [Merabishvili V.M. Epidemiology and survival of breast cancer patients. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;59(3):314–9. (In Russ.)].
4. Van de Steen J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55(3):263–72. PMID: 10869741.
5. Пасов В.В. Патогенетические механизмы поздних лучевых повреждений у больных раком молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002;1:61–7. [Pasov V.V. Pathogenetic mechanisms of late radiation injury in breast cancer patients. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety* 2002;1:61–7. (In Russ.)].
6. Козлова А.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1971. С. 351. [Kozlova A.V. Radiation therapy of malignant tumors. Moscow: Meditsina, 1971. P. 351. (In Russ.)].
7. Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний. Т. 5. В кн.: Клиническая рентгенодиагностика (руководство). Под ред. Г.А. Зедгенидзе. М.: Медицина, 1985. [Radiation therapy of tumors and non-cancer diseases. V. 5. In: *Clinical Radiology and Radiography*. Ed.: G.A. Zedgenidze. Moscow: Meditsina, 1985. (In Russ.)].
8. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996. [Kiselyova E.S., Goldobenko G.V., Kanaev S.V. Radiation therapy of malignant tumors: Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 1996. (In Russ.)].
9. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия: Учебник для вузов. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Trufanov G.E., Asaturyan M.A., Zharinov G.M. Radiation treatment: Textbook. V. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
10. Сосюкин А.Е. Клиническая радиология: Учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Sosukin A.E. Clinical radiology: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)].
11. Rudolph R., Arganese T., Woodward M. The ultrastructure and etiology of chronic radiotherapy damage in human skin. *Ann Plast Surg* 1982;9(4):282–92. PMID: 7149558.
12. Withers H.R., Peters L.J., Kogelnik H.S. The pathobiology of late effects of irradiation. In: *Radiation biology in cancer research*. New York: Raven Press, 1980.
13. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы — биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. [Semiglazov V.F. Breast cancer: Biology, local and systematic treatment. Moscow: SIMK, 2014. (In Russ.)].
14. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. М.: Медпресс-информ, 2009. [Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Breast cancer. Moscow: Medpress-inform, 2009. (In Russ.)].
15. Бардычев М.С., Пасов В.В. Лечение вторичных лучевых повреждений после комбинированного лечения рака молочной железы. Русский онкологический журнал 1998;1:18–21. [Bardychev M.S., Pasov V.V. Treatment of secondary radiation injury after combination treatment of breast cancer. *Russkiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 1998;1:18–21. (In Russ.)].
16. Залуцкий И.В. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных: Практическое пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2004. С. 11–20. [Zalutskiy I.V. Secondary lymphedema of the upper limb in cancer patients: Practical guidelines for doctors. Minsk: Belarus, 2004. P. 11–20. (In Russ.)].
17. Герасименко В.Н., Грушина Т.И. Комплекс консервативных восстановительных мероприятий при постмастэктомическом отеке. Вопросы онкологии 1990;12:1479–85. [Gerasimenko V.N., Grushina T.I. Complex of conservative rehabilitation measures for postmastectomy edema. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 1990;12:1479–85. (In Russ.)].
18. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 240. [Grushina T.I. Rehabilitation in oncology: Physiotherapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. P. 240. (In Russ.)].
19. Бричкова О.Ю. Оценка, прогнозирование, профилактика поздних функциональных расстройств верхней конечности после комплексного лечения рака молочной железы. В кн.: Сборник научных трудов IX Российской онкологической конференции. М.: 2005. С. 134. [Brichkova O.Yu. Evaluation, prognosis, prevention of late functional disorders of the upper limb after combination treatment of breast cancer. In: *Proceedings of the IX Russian Oncology Conference*. Moscow: 2005. P. 134. (In Russ.)].
20. Малик Д.С. Хирургическое лечение поздних лучевых повреждений мягких тканей грудной клетки с использованием перемещенных васкуляризованных лоскутов на основе мышц больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; с. 11–24. Доступно по: <http://search.rsl.ru/ru/record/01004302925>. [Malik D.S. Surgical treatment of late radiation injury of soft tissue of the chest using transferred vascularized grafts based on muscles in breast cancer patients. PhD dissertation. Moscow, 2006. P. 11–24. Available at: <http://search.rsl.ru/ru/record/01004302925>. (In Russ.)].
21. Ушков Н.П., Ваганова Н.Т., Клименко А.А. Ведение больных при лучевой терапии. М.: Медицина, 1976. [Ushkov N.P., Vaganova N.T., Klimenko A.A. Patient management during radiation therapy. Moscow: Meditsina, 1976. (In Russ.)].
22. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. [Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiation injury. Moscow: Meditsina, 1985. (In Russ.)].
23. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Принципиальные подходы и современные технологии лучевой терапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями. Вопросы онкологии 1997;5:496–9. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Chernichenko A.V. Main approaches and modern technologies of radiation therapy in combination treatment of patients with malignant tumors. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 1997;5:496–9. (In Russ.)].
24. Изотова И.А. Комбинированное и комплексное лечение локализованных и местно-распространенных форм рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1992. [Izotova I.A. Combination treatment of breast cancer with local and regional metastases. MD dissertation. Obninsk, 1992. (In Russ.)].

25. Dunne-Daly C.F. Potential long-term and late effects from radiation therapy. *Cancer Nurs* 1995;18(1):67–78. PMID: 7866979.
26. Бардычев М.С., Пасов В.В. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2001;5:71–6. [Bardychev M.S., Pasov V.V. Analysis of the rate of local radiation injury in breast cancer patients. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety* 2001;5:71–6. (In Russ.)].
27. Хмелевский Е.В., Добренский М.Н., Сергоманова Н.Н. и др. Факторы риска постлучевых повреждений у больных раком молочной железы. М.: РНЦРР МЗ РФ: Вестник РНЦРР МЗ РФ 2005; 5. Доступно по: http://vestnik.mrcrr.ru/vestnik/v5/papers/hmel_v5.htm. [Khmelevskiy E.V., Dobrenkiy M.N., Sergomanova N.N. et al. Risk factors of postradiation injuries in breast cancer patients. Moscow: PNCRR MZ RF: Vestnik PNCRR MZ RF 2005; 5. Available at: http://vestnik.mrcrr.ru/vestnik/v5/papers/hmel_v5.htm. (In Russ.)].
28. Бардычев М.С., Воронцова Е.В., Кирячков Ю.Ю. Терапевтическая эффективность гипербарической оксигенации у больных пневмофиброзом легких. *Гипербарическая физиология и медицина* 1997;1:30–5. [Bardychev M.S., Vorontsova E.V., Kiryachkov Yu.Yu. Therapeutic effectiveness of hyperbaric oxygenation in patients with pulmonary fibrosis of the lungs. *Giperbaricheskaya fiziologiya i meditsina = Hyperbaric Physiology and Medicine* 1997;1:30–5. (In Russ.)].
29. Ярмоненко С.П., Коноплянников К.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. [Yarmonenko S.P., Konoplyannikov K.G., Vaynson A.A. Clinical radiobiology. Moscow: Meditsina, 1992. (In Russ.)].
30. Brocheriou C., Verola O., Lefaix J.L., Daburon F. Histopathology of cutaneous and subcutaneous radiation – induced injuries. *Br J Radiol Suppl* 1986;19:101–4. PMID: 3319015.
31. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Течение раневого процесса при местных лучевых повреждениях. Доступно по: <http://medbe.ru/materials/khirurgiya-grudnoy-kletki/techenie-ranevogo-protsesta-pri-mestnykh-luchevykh-povrezhdeniyakh/>. [Vishnevskiy A.A., Rudakov S.S., Milanov N.O. Course of wound process in local radiation injury. Available at: <http://medbe.ru/materials/khirurgiya-grudnoy-kletki/techenie-ranevogo-protsesta-pri-mestnykh-luchevykh-povrezhdeniyakh/>. (In Russ.)].
32. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия: учебник. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Trufanov G.E., Asaturyan M.A., Zharinov G.M. Radiation therapy: Textbook. V. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)].
33. Иваницкая В.И. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. Киев, 1989. С. 184. [Ivanitskaya V.I. Complications of radiation therapy in cancer patients. Kiev, 1989. P. 184. (In Russ.)].
34. Accidental Overexposure of Radiotherapy Patients in Bialystok. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2004.
35. Borras C. Overexposure of radiation therapy patients in Panama: problem recognition and follow-up measures. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(2–3):173–87. PMID: 17199912.
36. Accidental Overexposure of Radiotherapy Patients in San-Jose. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1998.
37. Safety Report Series № 2 (Nuclear Radiation Commission USA reports). Perez & Brady's Principles and practice of radiation oncology, 4th edition, Philadelphia: Lippincott Williams, 1998.
38. Курпешев О.К. Радиобиологический анализ развития ранних и поздних лучевых повреждений. *Медицинская радиология* 1984;29(3):54–64. [Kurpeshev O.K. Radiobiological analysis of early and late radiation injury development. *Meditinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1984;29(3):54–64. (In Russ.)].
39. Павлов А.С. Внутритканевая гамма- и бета-терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1967. С. 95–165. [Pavlov A.S. Intratissue gamma- and beta-therapy of malignant tumors. Moscow: Meditsina, 1967. P. 95–165. (In Russ.)].
40. Вишневская Е.Е., Бокман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск: Высшая школа, 1994. [Vishnevskaya E.E., Bokhman Ya.V. Errors in oncogynecological practice. Minsk: Vysshaya shkola, 1994. (In Russ.)].
41. Васильченко М.В. Оптимизация внутриполостного облучения при лучевой терапии больных раком шейки матки. Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 1995. [Vasilchenko M.V. Optimization of intracavitary radiation in radiation therapy of cervical cancer patients. PhD dissertation summary. Saint Petersburg, 1995. (In Russ.)].
42. Alsner J., Andreassen C., Overgaard J. Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(2):126–35. DOI: 10.1016/j.semradonc.2007.10.004. PMID: 18314067.
43. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49(1): 35–43. DOI: 10.1159/000339613. PMID: 22797712.
44. Scheithauer M., Riechelmann H. Review part I: basic mechanisms of cutaneous woundhealing. *Laryngorhinootologie* 2003;82(1):31–5. DOI: 10.1055/s-2003-36908. PMID: 12548462.
45. Hunt T.K., Thakral K.K. Cellular control of repair. In: Soft and hard tissue repair: biological and clinical aspects. New York, 1984. P. 3–19.
46. Dormand E.L., Banwell P.E., Goodacre T.E. Radiotherapy and wound healing. *Int Wound J* 2005;2:112–27. DOI: 10.1111/j1742-4801.2005.00079.x. PMID: 16722862.
47. Herskind C., Bamberg M., Rodemann H.P. The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1998;174(3):12–5. PMID: 9830449.
48. O'Sullivan B., Levin W. Late radiation-related fibrosis: pathogenesis, manifestations, and current management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):274–89.
49. Pak L., Noso Y., Chaizhunusova N. et al. Disorder of endothelial vessels functional state with malignant tumors in patients exposed anthropogenic radiation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(2):575–9. PMID: 26925646.
50. Горожанкина Г.С. Лучевые осложнения при лечении рака шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1977. [Gorozhankina G.S. Radiation complications in cervical cancer treatment. PhD dissertation. Moscow, 1977. (In Russ.)].
51. Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. С. 240. [Tsyb A.F. Local radiation injury. Moscow: Meditsina, 1985. P. 240. (In Russ.)].
52. Важеннин А.В. Лучевые реакции в радиологической клинике. Фельдшер и акушерка 1989;9:24–6. [Vazhenin A.V. Radiation responses in radiological practice. *Feldsher i akusherka = Nurse Practitioner and Obstetrician* 1989;9:24–6. (In Russ.)].
53. Subramania L., Balasubramanian D., Management of radiation wounds. *Indian J Plast Surg* 2012;45(2):325–31. DOI: 10.1039/0970-0358.101311.
54. Epstein J.B., Emerton S., Guglietti A. et al. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol* 1997;33(5):359–63. PMID: 9415337.
55. Medrado A.P., Santos E.T., Reis S.R. et al. Influence of laser photobiomodulation upon connective tissue remodeling during

- wound healing. J Photochem Photobiol B 2008;92:144–52. PMID: 18602833. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2008.05.008.
56. Johnson L.B., Jorgensen L.N., Adawi D. et al. The effect of preoperative radiotherapy on systemic collagen deposition and postoperative infective complications in rectal cancer patients. Dis Colon Rectum 2005;48:1573–80. DOI: 10.1007/S10350-005-0066-0. PMID: 15937620.
57. Mumbrekar K.D., Bola Sadashiva S.R., Kabekkodu S.P. et al. Genetic variants in CD44 and MAT1A confer susceptibility to acute skin reaction in breast cancer patients undergoing radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97(1): 118–27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.017. PMID: 27816361.
58. LENT SOMA tables. Radiother Oncol 1995;35(1):17–60. PMID: 7569012.