

Повышение эффективности тотального электронного облучения кожи путем снижения проявлений лучевого дерматита у пациентов с первичными кожными лимфомами

М.И. Зелянина^{✉1}, Ю.Н. Виноградова¹, Д.В. Заславский², Э.В. Гильванова¹, Н.В. Ильин¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Одно из основных нежелательных явлений, существенно снижающих качество жизни пациентов и лимитирующих подводимую суммарную очаговую дозу, – радиационно-индуцированные кожные реакции (РИКР). Их своевременная диагностика, профилактика и лечение остаются актуальными задачами современной радиотерапии.

Цель. Повышение эффективности тотального облучения кожи (ТОК) у пациентов с первичными лимфомами кожи за счет снижения клинических проявлений РИКР путем использования дополнительной терапии гидрогелем, содержащим активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действия.

Материалы и методы. Проведено сравнительное рандомизированное проспективное исследование, включающее данные 52 пациентов, получавших ТОК электронным излучением обычным фракционированием в суммарной очаговой дозе от 14 до 30 Гр по поводу первичных кожных лимфом на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» в период с сентября 2021 по январь 2024 г. Всем пациентам перед первым сеансом ТОК, во время лечения и через 2 нед после окончания лучевой терапии проводилась диагностика формирования РИКР, количественная оценка различных степеней тяжести радиодерматита с использованием инструментальных методов и оценочных шкал; для группы наблюдения использовалась терапевтическая схема профилактики и лечения РИКР, включающая применение гидрогеля с троксерутином (2%) и троламином (0,07%), а в контрольной – базовый уход за кожей с использованием увлажняющих препаратов.

Результаты. Анализ физиологических параметров кожи показал статистически достоверные различия между исследуемыми группами: пациенты исследуемой группы (I группа) – 30 человек, получающие заявленную терапевтическую схему, – по сравнению с группой контроля (II группа) – 28 человек, не получавших специфического лечения радиодерматита, – обнаруживали достоверно более низкие показатели эритемы ($386 \pm 12,3$ и $572 \pm 14,4$; $p=0,005$), трансэпидермальной потери воды ($25 \pm 0,3$ и $38 \pm 0,4$ г/м²/ч; $p<0,001$) и снижения пиковой эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла и показателей кровотока тканей кожных покровов. Также выявлен меньший удельный вес тяжелых степеней радиодерматита (86,3 и 73,3%; $p<0,05$) и статистически достоверная разница в показателях субъективных шкал снижения качества жизни по 29-балльной шкале Skindex-29 в среднем на 22,2%.

Заключение. Сравнительный анализ количественных показателей радиодерматита исследуемой группы и группы контроля показал, что местное применение гидроколлоидного геля, включающего компоненты троксерутин и троламин, снижает клинические проявления РИКР в отношении объективно измеренных физиологических параметров кожи и показателей кровотока сосудов микроциркуляторного русла, измеренного методом высокочастотного ультразвукового исследования, повышая таким образом качество жизни пациентов во время и после окончания курса лучевой терапии.

Ключевые слова: тотальное облучение кожи, радиационно-индуцированные кожные реакции, радиодерматит, первичные лимфомы кожи

Для цитирования: Зелянина М.И., Виноградова Ю.Н., Заславский Д.В., Гильванова Э.В., Ильин Н.В. Повышение эффективности тотального электронного облучения кожи путем снижения проявлений лучевого дерматита у пациентов с первичными кожными лимфомами. Современная Онкология. 2024;26(3):317–322. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202898

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Зелянина Мария Ивановна** – очный аспирант 3-го года обучения каф. онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: m.zelianina@rambler.ru; SPIN- код: 3201-9685

Виноградова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, доц., гл. науч. сотр., рук. отд. лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». SPIN-код: 8876-8936

Заславский Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ. SPIN-код: 5832-9510

Гильванова Элина Вадимовна – очный аспирант 1-го года обучения каф. онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова»

Ильин Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». SPIN-код: 2242-2112

[✉]**Maria I. Zelianina** – Graduate Student, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. E-mail: m.zelianina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9763

Julia N. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. ORCID: 0000-0002-0938-5213

Denis V. Zaslavskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Elina V. Gilvanova – Graduate Student, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

Nikolay V. Ilyin – D. Sci. (Med.), Prof., Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

Increasing the effectiveness of total-skin electron beam therapy by reducing the manifestations of radiation dermatitis in patients with primary lymphomas. A comparative randomized prospective study

Maria I. Zelianina^{✉1}, Julia N. Vinogradova¹, Denis V. Zaslavskiy², Elina V. Gilvanova¹, Nikolay V. Ilyin¹

¹Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. One of the main adverse events that significantly reduce the quality of life of patients and limit the total focal dose is radiation-induced skin reactions (RISR). Their timely diagnosis, prevention, and treatment remain urgent tasks of modern radiotherapy.

Aim. To improve the effectiveness of total skin irradiation (TSI) in patients with primary skin lymphomas by reducing the clinical manifestations of RISR by using additional therapy with a hydrogel containing active components with vasoprotective and anti-inflammatory action.

Materials and methods. A comparative randomized prospective study was conducted, including data from 52 patients who received electron TSI by conventional fractionation at a total focal dose of 14 to 30 Gy for primary cutaneous lymphomas at the Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies from September 2021 to January 2024. Before the first TSI session, during treatment and 2 weeks after the end of radiation therapy, all patients underwent assessment for RISR, quantitative assessment of various degrees of severity of radiodermatitis using instrumental methods and assessment scales; for the observation group, a therapeutic regimen for the prevention and treatment of RISR was used, including a hydrogel with troxerutin (2%) and trolamine (0.07%), and in the control group, basic skin care using moisturizers.

Results. Analysis of the physiological parameters of the skin showed statistically significant differences between the study groups: patients of the study group (group I; 30 subjects receiving the above-mentioned therapeutic regimen) compared with the control group (group II; 28 subjects who did not receive specific treatment for radiodermatitis) reported significantly lower rates of erythema (386 ± 12.3 and 572 ± 14.4 ; $p=0.005$), transepidermal water loss (25 ± 0.3 and 38 ± 0.4 g/m²/h; $p<0.001$) and a decrease in peak endothelial-dependent vasodilation of microvasculature and blood flow in the skin. A lower proportion of severe radiodermatitis (86.3 and 73.3%; $p<0.05$) and a statistically significant difference in the subjective quality of life scores by the 29-point Skindex-29 scale by an average of 22.2% were also found.

Conclusion. A comparative analysis of the quantitative indicators of radiodermatitis in the study group and the control group showed that the topical application of the hydrocolloid gel containing troxerutin and trolamine reduces the clinical manifestations of RISR concerning objectively measured physiological parameters of the skin and blood flow parameters of the microvasculature measured by high-frequency ultrasound, thus improving the quality of life of patients during and after the course of radiation therapy.

Keywords: total skin irradiation, radiation-induced skin reactions, radiodermatitis, primary skin lymphomas

For citation: Zelianina MI, Vinogradova JuN, Zaslavskiy DV, Gilvanova EV, Ilyin NV. Increasing the effectiveness of total-skin electron beam therapy by reducing the manifestations of radiation dermatitis in patients with primary lymphomas. A comparative randomized prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):317–322. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202898

Введение

Тотальное облучение кожи (ТОК) является одним из методов терапии первичных злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний кожи. Радиационно-индуцированные лучевые реакции (РИКР) – нежелательное явление, существенно снижающее качество жизни (КЖ) пациентов и лимитирующее подводимую суммарную очаговую дозу (СОД) [1]. При этом особенности течения первичных лимфом кожи (ПЛК), такие как длительное персистирование воспалительного инфильтрата в тканях кожных покровов, стойкое расширение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), способствующее формированию микрососудистой эпителиальной дисфункции, являются предрасполагающими факторами развития более тяжелых форм радиодерматита [2]. В настоящее время не выработано общепризнанных стандартов диагностики РИКР и рекомендаций по уходу за кожей для пациентов, проходящих ТОК.

Цель исследования – повышение эффективности ТОК у пациентов с ПЛК путем использования дополнительной терапии гидрогелем, содержащим активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действий. Задачи исследования: диагностика формирования РИКР, количественная оценка различных степеней тяжести радиодерматита, а также изучение эффективности терапевтической схемы профилактики и лечения РИКР, включающей использование гидрогеля с троксерутином и троламином.

Материалы и методы

С сентября 2021 по январь 2024 г. на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» проведено сравнительное проспективное

рандомизированное исследование, включающее данные 52 пациентов с ПЛК в возрасте 25–86 лет (средний возраст $54,6 \pm 3,2$ года), получавших ТОК электронным излучением 6 МэВ в режиме обычного фракционирования до СОД от 14 до 30 Гр (в среднем $20,2 \pm 2,3$ Гр). Из них всего 24 женщины и 28 мужчин, синдром Сезари выявлен у 14 пациентов, грибовидный микоз – у 38 больных, I стадия отмечалась у 8, II – 15, III – 19, IV – 10 больных.

В исследуемую группу (I группа) вошли 30 пациентов, которые применяли терапевтическую схему с использованием гидроколлоидного геля, включающего активные компоненты троксерутин и троламин, начиная с дня первого сеанса ТОК и далее ежедневно на протяжении всего курса лучевой терапии (ЛТ), а также 14 дней после. Пациенты наносили препарат на области гиперемии и/или (при наличии) других клинических проявлений радиодерматита (сухой и влажной десквамации, изъязвления) дважды в день с 8-часовым интервалом: за 4 ч до сеанса ЛТ и через 4 ч после¹. Средний показатель СОД для I группы составил $23,3 \pm 2,0$ Гр.

В группу сравнения (контроль, II группа) вошли 22 пациента, не получавших изучаемую профилактическую схему и лечение РИКР. Пациенты использовали только базовые средства и стандартные методики по уходу за кожей: общую гигиену и применение увлажняющих препаратов (эмоленгов). Средний показатель СОД для II группы составил $17,1 \pm 2,6$ Гр. Достоверной разницы между средними СОД для групп I и II не было ($p>0,1$).

У всех больных для диагностики и оценки степени тяжести РИКР применяли различные методики: стандартизированный субъективный опросник КЖ, шкалы визуальной оценки,

¹ Патент №2796754 С1. Дата регистрации: 23.06.2022. Заявка 2021104366/20(009535), 19.02.2021. Российская Федерация. Способ лечения резистентных форм витилиго. Заявитель: Заславский Д.В. Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU).

Рис. 1. Изменения тяжести РИКР в I и II группах. Данные выражены в виде средних значений (95% доверительные интервалы): *a* – индекс эритемы (произвольные единицы Mexameter по шкале от 0 до 99); *b* – трансэпидермальная потеря воды (TEWL, г/ч/м²); *c* – степень увлажненности кожи методом корнеометрии (произвольные единицы Coreneometer по шкале от 0 до 99).

Fig. 1. Changes in the radiation-induced skin reactions severity in groups I and II. The data are expressed as mean values (95% confidence intervals): *a* – erythema index (arbitrary Mexameter units on a scale from 0 to 99); *b* – transepidermal water loss (TEWL, g/h/m²); *c* – degree of skin hydration by corneometry (arbitrary Coreneometer units on a scale from 0 to 99).



Примечание. Для проверки статистической значимости взаимодействия между временными и групповыми факторами, которые были выражены в виде F-статистики и *p*-значения, использовались двусторонние повторные измерения с коррекцией Парника-Гейссера.

инструментальную оценку физиологических параметров кожи и методику высокочастотного ультразвукового исследования (УЗИ). Изменения этих параметров от исходного уровня оценивали при достижении СОД 6, 14, 30 Гр, а также через 2 нед после окончания курса ЛТ. В качестве субъективного опросника использовали Skindex-29 [3]. Он учитывает наличие симптомов негативного воздействия РИКР и их влияние на психоэмоциональный фон пациентов, а также функциональные нарушения, характеризующие КЖ в целом. Симптомы сухости, зуда, ощущения жжения и боли в области лечения, о которых сообщал пациент, оценивали с помощью визуальных аналоговых шкал по 10-балльной шкале. В качестве шкал визуальной оценки симптомов использовали критерии токсичности NCI CTCAE V5.0 и шкалу оценки острых осложнений ЛТ RTOG [4, 5]. Барьерную функцию кожи количественно оценивали при помощи биоинженерных методов: измерение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), степени увлажненности кожных покровов и индекса эритемы. Повреждающее воздействие ионизирующего излучения на кожу без опухолевого поражения количественно оценивали измерением физиологических параметров кожи с использованием аппарата Multi Skin Test Center® MC 1000 (Германия). Измерение проводили в области внутренней поверхности предплечья или, в случае наличия выраженного очага РИКР, в другой анатомической области. Измерения получены после 15–30-минутной акклиматизации в идентичных комнатных условиях (температура 20–22°C, влажность 40%) одним и тем же специалистом. Параметры выраженности эритемы и меланина измерялись методом спектрофотометрии. Метод основан на количественном выражении цвета в форме численной характеристики $L^*a^*b^*$, где L^* – яркость цвета по шкале серого (0–100); a^* – сбалансированное значение между красным и зеленым цветами; b^* – баланс между желтым и синим цветами. Шкала значений a^* хорошо описывает васкуляризацию кожи, шкала значений b^* – изменение интенсивности пигментации кожи. Степень увлажненности кожи (нормальный диапазон – 0–130 произвольных единиц – Ед) и ТЭПВ (нормальный диапазон – 0–25 г/м²/ч) определялись методами корнеометрии и вапометрии соответственно; производилось не менее 5 измерений, приведенных в качестве среднего значения.

Метод высокочастотной ультразвуковой диагностики позволял оценить микроциркуляцию в коже (скорость кровотока в ее сосудах и пиковую эндотелий-зависимую вазодилатацию), а также наличие, степень выраженности и особенности расположения воспалительного инфильтрата в коже. Измерения осуществляли при помощи аппарата высокочастотной доплерографии «Медисон Самсунг hsb0» датчиком с частотой излучения 20 МГц на передней поверхности кожи предплечья.

Статистические методы

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R Statistical (версия 3.6.1; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для непрерывных переменных применяли *t*-критерий Стьюдента, а для категориальных переменных – критерий хи-квадрат, сравнивая различия между группами в соответствии с их демографическими данными и исходными переменными. Непрерывные переменные представлены как среднее

значение ± стандартное отклонение. Межгрупповые различия результатов анализировали с использованием двустороннего дисперсионного анализа повторных измерений, результаты выражены в виде F-статистики и *p*-значения.

Корреляции между различными физиологическими параметрами кожи и изменениями в оцененных врачом критериях оценки и симптомах, о которых сообщил пациент после ЛТ, определялись с помощью непараметрического корреляционного теста Спирмена. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Коэффициент корреляции $r_{xy} > 0,7$ указывает на высокую корреляцию, $r_{xy} = 0,5–0,7$ – на заметную корреляционную связь, $r_{xy} = 0,3–0,5$ – на умеренную, $r_{xy} < 0,3$ – слабую.

Все статистические тесты были двусторонними, и уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

Анализ физиологических параметров кожи показал статистически достоверные различия между исследуемыми группами: индекс эритемы в обеих группах увеличивался от исходного уровня на протяжении курса ЛТ, а затем снижался после окончания курса (рис. 1, а). Среднее значение наиболее высокого показателя в течение периода исследования во II группе было достоверно выше, чем в I группе (572±14,4 и 386±12,3 соответственно; $p=0,005$). Аналогичные статистически значимые различия выявлены в группах по показателям эритемы в следующие временные интервалы: при достижении СОД 6 Гр (329±4,3 и 279±3,6; $p < 0,001$); СОД 14 Гр (455±5,2 и 302±10,3; $p < 0,001$); СОД 30 Гр (572±9,1 и 386±10,7; $p < 0,001$); см. рис. 1, а. Исследование продемонстрировало достоверно более высокий средний показатель эритемы во II группе в сравнении с таковым в I группе через 2 нед после завершения ЛТ (355±8,3 и 243±10,2; $p < 0,001$). Различий между показателями эритемы на исходном уровне не было ($p > 0,1$).

Различия в измерениях содержания меланина в облученной коже между группами не были значимыми на исходном уровне и при достижении СОД 6 Гр ($p > 0,1$). Результаты показали значительную разницу в показателях содержания меланина между группами в следующие интервалы: при достижении СОД 14 и 30 Гр ($p < 0,001$) и через 14 дней после окончания ТОК. Метод хромометрии показал достоверные различия в исследуемых группах в отношении изменений показателей шкал спектров «красный – зеленый» и «желтый – синий», маркирующих более выраженные проявления васкуляризации, эритемы и пигментации в группе контроля на указанных интервальных промежутках (рис. 2).

Показатели среднего значения ТЭПВ на исходном уровне статистически не отличались для двух групп (в I группе – 14±1,2 г/м²/ч, во II группе – 14±1,4 г/м²/ч; $p > 0,1$). Во время курса ТОК показатели трансэпидермальной потери воды увеличились до среднего максимума почти в 2 и 3 раза по сравнению с показателями предварительного измерения для групп исследования и контроля соответственно (в среднем в I группе – 25±0,3 г/м²/ч, во II группе – 38±0,4 г/м²/ч; $p < 0,001$). В группе II у 5 пациентов сформировались эрозивные элементы, в области которых отмечалось значительное (вплоть до 5-кратного) увеличение показателей ТЭПВ.

В группе I не было различий между показателями ТЭПВ до сеанса ТОК и при достижении СОД 6 Гр (17±1,2), 14 Гр (17±1,5),

Рис. 2. Метод хромометрии: изменение значений шкал спектров «красный – зеленый» и «желтый – синий» линейно, коррелирует с количеством фракций; $p < 0,001$.

Fig. 2. Chromometry method. The change in the values of the spectral scales "red-green" and "yellow-blue" is linear and correlates with the number of fractions; $p < 0,001$.

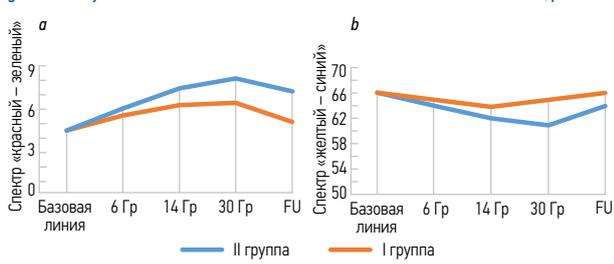
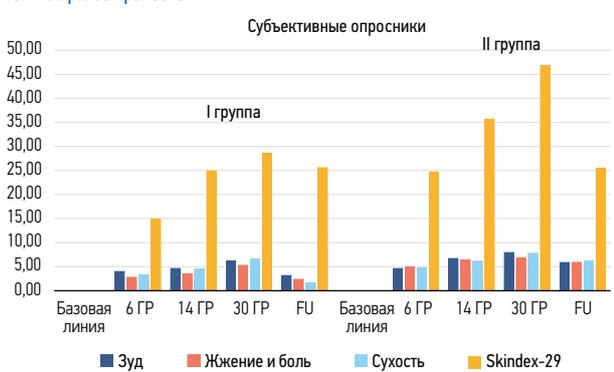


Рис. 3. Общие терминологические критерии нежелательных явлений; $p < 0,0053$, тест Бонферрони для множественных сравнений.

Fig. 3. Common terminology criteria for adverse events; $p < 0,0053$, Bonferroni test for multiple comparisons.



30 Гр ($25 \pm 1,8$) и через 14 дней после окончания курса ($17 \pm 1,5$; $p > 0,1$). Статистически значимые различия в измерениях ТЭПВ обнаружены у пациентов группы II в следующие временные интервалы: до сеанса ЛТ и после достижения СОД 6 Гр ($21 \pm 0,2$; $p = 0,004$); до и при достижении СОД 14 Гр ($28 \pm 0,3$; $p < 0,001$); до и при достижении СОД 30 Гр ($38 \pm 0,2$; $p < 0,001$); до и спустя 14 дней после окончания ЛТ ($27 \pm 0,4$; $p < 0,001$); рис. 1, б.

Значения показателя увлажненности кожи, измеренного методом корнеометрии, статистически не различались в группах на исходном уровне: группа I – $29 \pm 0,3$ Ед, группа II – $29 \pm 0,4$ Ед; $p > 0,1$; при достижении СОД 6 Гр: группа I – $25 \pm 0,4$ Ед, группа II – $25 \pm 0,2$ Ед; $p > 0,1$. Статистически достоверная разница отмечалась между наблюдаемыми группами при достижении СОД 14 Гр: среднее значение во II группе – $20 \pm 0,2$ Ед против $25 \pm 0,2$ Ед в I группе; $p < 0,05$; при достижении СОД 30 Гр: в группе II – $17 \pm 0,3$ Ед против $25 \pm 0,2$ Ед в I группе; $p < 0,01$. Значимых различий в показателях корнеометрии облученной кожи на временном интервале 14 дней после окончания ТОК не было: группа I – $26 \pm 0,3$ Ед, группа II – $24 \pm 0,4$ Ед ($p > 0,1$); рис. 1, с.

По мере увеличения СОД степень выраженности симптомов (ощущение жжения, зуд, тянущая боль и болезненность), оцениваемых при помощи субъективных шкал, возрастала в течение курса ЛТ, достигала максимума к его окончанию и в течение 1-й недели после окончания облучения, а затем постепенно снижалась. В группах наблюдалось различие среднего максимального показателя снижения КЖ по 29-балльной шкале Skindex-29 ($30,5 \pm 2,8$ – группа I против $46,9 \pm 3,7$ – группа II; $p < 0,05$). Прогрессирование симптомов боли, зуда и сухости, о которых сообщали пациенты, оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта и выявили аналогичную статистически достоверную разницу в траекториях нарастания (рис. 3). В исследуемой группе средние показатели были достоверно ниже в среднем на 22,2%: шкала зуда: $3,9 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,2$; жжение: $2,7 \pm 0,2$ и $3,7 \pm 0,4$; боль: $2,3 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Высокочастотное УЗИ позволяет провести количественную оценку выраженности острого воспалительного процесса с помощью количественных параметров ультразвука. В результатах выявили статистически значимую разницу в толщине кожных покровов

между двумя группами (максимальное среднее значение для I группы составляло $2,91 \pm 0,06$ мм, для II группы – $2,23 \pm 0,07$ мм; $p < 0,05$). Достоверных изменений модуля упругости кожи между двумя группами не было: средний показатель для группы I – $24,7 \pm 1,6$, для группы II – $26,8 \pm 1,2$ кПа ($p > 0,1$).

У всех пациентов во время курса ТОК наблюдалось уплотнение облученной кожи различной степени выраженности. Различия в параметрах между группами и их изменения во время ЛТ коррелировали с тяжестью РИКР (табл. 1). Согласно наблюдениям базовый модуль упругости кожи < 23 кПа и увеличение толщины кожи $> 0,3$ мм связаны с тяжелыми кожными реакциями ($p < 0,05$). В обеих группах исследование также показало дозозависимые замедление кровотока в сосудах кожи, увеличение толщины интимы, жесткости поперечной волны и более низкую пиковую эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов МЦР тканей кожных покровов. Данные изменения маркируют раннюю дозозависимую эндотелий-зависимую микрососудистую дисфункцию и, вероятно, являются основным из ключевых звеньев патогенеза РИКР.

Корреляционный анализ измерений продемонстрировал наличие достоверных взаимосвязей между физиологическими параметрами кожных покровов, степенями тяжести клинических проявлений РИКР и субъективными симптомами (см. табл. 1).

При анализе корреляций между физиологическими параметрами обнаружены достоверные высокие и заметные корреляционные связи в соответствии со шкалой Чеддока между показателями эритемы и пигментации, ТЭПВ и степени увлажненности кожи методом корнеометрии ($p < 0,05$). Продолжительность и степень тяжести кожных симптомов были больше в группе пациентов с ранним повышением ТЭПВ и большими показателями эритемы. Максимальное увеличение ТЭПВ и индекса эритемы наблюдалось только при наличии клинических признаков лучевого дерматита, но в среднем на 4 сеанса предшествовало пику кожных изменений ($p < 0,05$); см. табл. 1.

Показатели кровотока МЦР аналогично демонстрировали достоверную положительную корреляционную связь на умеренном уровне значимости ($p < 0,05$). Шкалы визуальной оценки, индексы СТСАЕ/RTOG, оцениваемые врачом, выявили заметную корреляцию с показателями эритемы и пигментации ($p < 0,01$). Критерии RTOG и СТСАЕ умеренно коррелировали с показателями ТЭПВ, толщиной кожных покровов ($p < 0,05$), скоростью кровотока в сосудах МЦР и модулем упругости сосудистой стенки ($p < 0,01$); метод корнеометрии не выявил достоверной корреляции ($p > 0,1$). Результаты субъективных опросников КЖ пациента (Skindex-29) и визуальных аналоговых шкал чувства боли, зуда и сухости показали статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи с количественно измеренными физиологическими параметрами кожных покровов и показателями УЗИ кожи.

Обсуждение

Ряд ранее опубликованных исследований показал клиническую значимость визуальных шкал, оцениваемых врачом, и симптомов, сообщаемых пациентами. Однако данные шкалы субъективны и имеют ряд недостатков, которые могут ставить под угрозу точность и надежность выявления изменений кожи, вызванных облучением. В этом контексте сохраняется необходимость в более объективных методиках измерения тяжести РИКР. Достижения в технологии позволяют неинвазивно определять физиологические параметры кожи и демонстрируют многообещающие результаты в выявлении изменений еще до того, как радиодерматит проявится клинически [6]. Количественно измеренные оптическим методом параметры эритемы, пигментации, а также ТЭПВ и оценка увлажненности кожи путем измерения ее диэлектрической проницаемости позволяют объективно отражать изменения кожных покровов, вызванные ионизирующим излучением. Исследование толщины кожи и микроциркуляторного кровотока с помощью ультразвуковой визуализации аналогично позволяет выявлять и количественно оценивать влияние ЛТ на кожу пациентов [7].

В настоящем исследовании мы представляем возможность мониторинга состояния кожи у пациентов, получающих ТОК, с использованием объективных методов в отношении клинических показателей. Мы использовали комплекс доступных методов для

Таблица 1. Корреляция физиологических параметров кожи со шкалами визуальной оценки и симптомами, сообщаемыми пациентами, полученная при помощи теста Спирмена
Table 1. Correlation of skin physiological parameters with visual assessment scales and patient-reported symptoms obtained using the Spearman test

Параметры	Физиологические параметры			Ультразвуковое исследование		
	Индекс эритемы и пигментации	ТЭПВ	Корнеометрия	Толщина кожи	Модуль упругости	Скорость кровотока в сосудах МЦР
Физиологические параметры						
Индекс эритемы и пигментации	–	0,68**	-0,55**	0,24	-0,43*	-0,48*
ТЭПВ	0,68**	–	-0,74*	0,35*	-0,56	-0,37*
Корнеометрия	-0,55**	-0,74*	–	0,29*	0,47	0,43*
Степень тяжести	0,54**	0,45*	-0,32	0,5**	-0,42*	-0,38**
Опросник						
Skindex-29	0,76**	0,43	-0,57**	0,57**	-0,55*	-0,48*
Шкала зуда	0,46	0,64**	-0,74*	0,53*	-0,43	-0,51*
Шкала сухости	0,38*	0,50*	-0,64**	0,48*	-0,38	-0,36*
Шкала боли	0,53*	0,34**	-0,47*	0,30*	-0,21	-0,34*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

определения различных кожных симптомов/признаков *in vivo*. Для анализа продольных данных объективно измеренных параметров, включая оценку барьерной функции эпидермиса (ТЭПВ), сухости кожи (гидратация, корнеометрия), а также воспаления (эритема), меланина (гиперпигментация), мы использовали стандартизированные инструменты биоинженерии; характеристики кожного кровотока измеряли при помощи высокочастотного-УЗИ. ТЭПВ – хорошо известный параметр, рекомендуемый в различных областях дерматологии для указания на повреждение кожного барьера. Чем сильнее нарушается барьерная функция эпидермиса, тем выше значение ТЭПВ. Показатель отрицательно коррелирует с гидратацией кожи. Наиболее сложной частью объективной клинической диагностики является оценка цвета кожи, особенно в отношении интенсивности эритемы, которая является характерным признаком воспаления. Мы наблюдали значительные различия в эритеме между измерениями до облучения и оценкой в середине курса ТОК, а также через 14 дней после последнего облучения. Эритема была значительно более интенсивной в середине курса облучения, с постепенной нормализацией через 14 дней после окончания ЛТ.

Результаты показали заметную корреляцию с критериями RTOG и CTCv4. Полученные результаты подтверждают клиническую ценность данных методик в диагностике и количественной оценке проявлений РИКР различной степени тяжести.

Несмотря на десятилетия изучения данной проблемы, на сегодняшний день не выявлено четких доказательств превосходства какого-либо одного местного средства в профилактике радиационного дерматита, позволяющего достичь убедительных доказательств у всех групп пациентов [8]. Хорошо известным методом поддержания барьерной функции у пациентов во время и после курса ЛТ является надлежащий уход за кожей, особенно в виде смягчающих средств местного применения. В данной работе мы проспективно оценили клиническую эффективность гидроколлоидного геля, содержащего активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действия, в профилактике РИКР по сравнению с контрольной группой, не получавшей специфических методов терапии.

Троксерутин (витамин P₄, TRX) представляет собой полусинтетический биофлавоноид, обладающий ангиопротективным и венотонизирующим действиями. Некоторые авторы сообщали об эффективности применения троксерутина при лечении различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом [9]. Препарат уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток, что снижает степень выраженности симптомов эритемы и отека. Увеличение плотности сосудистой стенки уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови, препятствуя формированию хронического воспаления в очаге поражения. Троксерутин характеризуется выраженным антиоксидантным и антиапоптотическим действиями: обладает способностью

активировать как ферментативные, так и неферментативные механизмы антиоксидантной защиты, снижая степень окислительного повреждения [10]. Препарат устраняет свободные радикалы, защищает эпителиальные клетки и фибробласты от индуцированного апоптоза, некроза и митотической гибели, ингибирует радиационно-индуцированное повреждение ДНК [11].

Триэтанолламин (троламин) традиционно не считается активным фармакологическим ингредиентом и поэтому не имеет официальных показаний. Однако ряд исследований показал противовоспалительную и антиоксидантную активность троламина. Действие троламина на клетки кожи способствует снижению вазодилатации, уменьшению отека и усилению пролиферации кератиноцитов [12]. Механизм действия троламина, по-видимому, включает раннее привлечение макрофагов и стимуляцию грануляционной ткани, а также воздействие на концентрацию в коже различных иммуномодуляторов, таких как провоспалительные интерлейкины 1 и 6.

Гидроколлоидный гель защищает поврежденный эпидермис от агрессивного воздействия окружающей среды и снижает риск вторичного инфицирования, препятствует трансэпидермальной потере жидкости, формируя оптимальные условия для реэпителизации. Будучи частично проницаемой для газов, пленка создает область низкого напряжения кислорода на поверхности очага поражения, стимулирует ангиогенез, ускоряет рост грануляционной ткани и регенерацию эпидермиса [13]. В дополнение гель создает окклюзивный эффект, что увеличивает глубину проникновения активных компонентов и защищает молекулы от воздействия окружающей среды.

Регулярное применение топических средств в соответствии с заявленной схемой позволяет поддерживать влажность кожи, что приводит к снижению ТЭПВ и сохранению барьерной функции кожных покровов. Активные вещества оказывают вазопротективное действие, предотвращая снижение кровотока и пиковый эндотелий-зависимый вазодилатации сосудов МЦР тканей кожных покровов.

Полученные результаты продемонстрировали значимое снижение показателей физиологических параметров кожи, таких как эритема, пигментация, ТЭПВ, у пациентов, включенных в опытную группу, по сравнению с группой контроля. У пациентов I группы отмечались менее выраженные снижение степени увлажненности кожных покровов и признаки ранней дозозависимой эндотелий-зависимой микрососудистой дисфункции. В нашем дизайне исследования измеряемые изменения кожи, вызванные воздействием ионизирующего излучения, собирались с интервалом при достижении СОД 6, 14 и 30 Гр, а также спустя 14 дней после окончания курса ЛТ. В целом тяжесть РИКР достигла максимального значения примерно через 2–3 нед от исходного уровня. Серийно измеряемые параметры кожи анализировались с использованием двусторонних повторных измерений. Данная методика анализа

взаимосвязей между временными и групповыми эффектами позволила всесторонне интерпретировать продольные данные и выявить достоверные различия между группами в снижении клинических проявлений РИКР.

ЛТ вызывает дисфункцию кожного барьера у всех пациентов, коррелируя с клиническими проявлениями радиодерматита. Биофизические особенности этой дисфункции могут предшествовать клиническим признакам и симптомам и их легко оценить неинвазивными и объективными методами. Физиологические параметры кожи и клинические симптомы оценивались врачом, не имеющим представления о результатах других систем оценки. Участники также заполняли опросники без какой-либо информации о результатах оценки. Для объективного измерения количественных параметров кожи использовались различные инструментальные и клинические методы, однако «золотого стандарта» диагностики и оценки тяжести РИКР не существует. Для оценки физиологических параметров кожи и кровотока сосудов МЦР применялся ограниченный набор параметров. Полученные результаты следует интерпретировать с точки зрения клинической корреляции и согласованности между методиками.

Заключение

Выработка алгоритма диагностики, профилактики и лечения РИКР позволяет повысить показатели клинической эффективности ЛТ и существенно улучшить КЖ пациентов с ПЛК, получающих ТОК. Результаты настоящего исследования подтвердили пользу практического применения инструментальных методов оценки физиологических показателей кожных покровов и кровотока МЦР кожи для раннего выявления клинических проявлений РИКР и количественной оценки их степени тяжести. Данные методы могут применяться также во время лечения для быстрой неинвазивной оценки эффективности проводимой терапии.

Сравнительный анализ результатов исследуемой группы и группы контроля показал, что местное применение гидроколлоидного геля, включающего компоненты троксерутин и троламин, снижает клинические проявления РИКР в отношении объективно измеренных физиологических параметров кожи и показателей кровотока сосудов МЦР, измеренного методом высокочастотного-УЗИ. В частности, в группе наблюдения обнаруживались достоверно более низкие показатели: индекса эритемы, коэффициента трансэпидермальной потери воды, степени снижения пиковой эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов МЦР и показателей кровотока тканей кожных покровов. В основной группе отмечался меньший удельный вес тяжелых степеней тяжести радиодерматита (73,3 и 86,3%; $p < 0,05$), а также выявлена статистически

достоверная разница в показателях субъективных шкал снижения КЖ по 29-балльной шкале Skindex-29 в среднем на 22,2%.

Дисфункция сосудов МЦР является одним из ключевых звеньев патогенеза РИКР, изменения показателей кровотока выявляются на ранних стадиях формирования радиодерматита до непосредственных клинических проявлений повреждающего действия ионизирующего излучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» (протокол №1 от 11 ноября 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (protocol № 1 dated 11.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):909-14. DOI:10.1111/ijd.13371
- Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, et al. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer.* 2022;30(6):4663-74. DOI:10.1007/s00520-022-06829-6
- Paudyal P, Apfelbacher C, Jones C, et al. DLQI seems to be 'action', and Skindex-29 seems to be 'emotion': qualitative study of the perceptions of patients with psoriasis or eczema on two common dermatology-specific quality of life measures. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00105. DOI:10.2340/00015555-3417
- CTCAE v6.0 Solicitation of Changes Brief Overview. Available at: ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v6_Solicitation_Brief_Overview.pdf. Accessed: 26.01.2024.
- Pires AM, Segreto RA, Segreto HR, et al. RTOG criteria to evaluate acute skin reaction and its risk factors in patients with breast cancer submitted to radiotherapy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008;1(5):844-9. DOI:10.1590/s0104-11692008000500008
- Kitajima M, Mikami K, Noto Y, et al. Quantitative assessment of radiodermatitis through a non-invasive objective procedure in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(1):89-93. DOI:10.3892/mco.2019.1948
- Chen W, Lu W, Yuan Y, et al. The role of ultrasound quantitative parameters in the assessment of acute radiodermatitis after breast-conserving surgery. *J Radiat Res.* 2023;64(3):574-81. DOI:10.1093/jrr/rrad029
- Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-67. DOI:10.1016/j.jaad.2019.02.047
- Panat NA, Maurya DK, Ghaskadbi SS, Sandur SK. Troxerutin, a plant flavonoid, protects cells against oxidative stress-induced cell death through radical scavenging mechanism. *Food Chem.* 2016;194:32-45. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.07.078
- Zamanian M, Bazmandegan G, Sureda A, et al. The protective roles and molecular mechanisms of troxerutin (vitamin P4) for the treatment of chronic diseases: A mechanistic review. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(1):97-110. DOI:10.2174/1570159X18666200510020744
- Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Roomiani S, et al. Biological and therapeutic effects of troxerutin: molecular signaling pathways come into view. *J Pharmacopuncture.* 2021;24(1):1. DOI:10.3831/KPI.2021.24.1.1
- Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):185-90. DOI:10.1007/s00520-011-1110-3
- Yong HI, Kim TK, Jung S, Kim YB, et al. Quality of reduced-fat meat emulsion: Effect of pre-emulsified duck skin and hydrocolloids. *J Food Sci Technol.* 2021;58:1238-46. DOI:10.1007/s13197-020-04633-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024