

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЛЬТРАТИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЛУЧЕВЫХ РЕКТИТОВ

Розенко Л.Я., Гусарева М.А., Франциянц Е.М., Фаткина Н.Б., Зема Т.В., Крохмаль Ю.Н., Солнцева А.А., Кошелева Н.Г.

*ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: layrozenko@yandex.ru*

Для лечения инфильтративно-язвенного лучевого ректита у больных раком шейки матки использовался комплекс, включавший проведение традиционных пресакральных блокад с ритмом 2 раза в неделю, ежедневное подведение к очагу поражения, «extempore» составленной смеси, по 5 мг салфеток «Колетекс-М» и «Колетекс СП-1» и 1 г ректальной пены Салофальк, и 10 минутного сеанса среднечастотного ультразвукового воздействия частотой 0,88 МГц,  $I = -1,0 \text{ Вм/см}^2$ , а также суппозитории с облепихой. Нивелирование триады симптомов ректита после 1 недели лечения было у 9 из 11 (81,8 %) больных основной группы и у 5 из 12 (41,6 % –  $p < 0,05$ ) в контроле, получавших пресакральные блокады, суппозитории с облепихой и ежедневное введение 1 г ректальной пены Салофальк, без сонодинамического воздействия. Полное рубцевание язвенного дефекта зафиксировано соответственно у 90,9 % и 58,3 % ( $p < 0,05$ ) больных основной и контрольной группы, к концу 4 недели лечения.

Ключевые слова: инфильтративно-язвенный лучевой ректит, ультразвуковое воздействие.

## POTENTIAL OF THERAPEUTIC ULTRASOUND IN TREATMENT OF INFILTRATIVE ULCERATIVE RADIATION RECTITIS

Rozenko L.Ya., Gusareva M.A., Frantsiyants E.M., Fatkina N.B., Zema T.V., Krokhamal Yu.N., Solntseva A.A., Kosheleva N.G.

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: layrozenko@yandex.ru*

Cervical cancer patients with infiltrative ulcerative radiation rectitis received a complex including standard presacral blocks twice a week, daily mixture prepared ex tempore to the disease sites, Coletex-M and Coletex SP-1 – 5 mg each plus Salofalk rectal foam – 1 g and a ten-minute session of mid-frequency ultrasound (0.88 MHz,  $I = -1,0 \text{ Вм/см}^2$ ), and sea-buckthorn suppositories. The relief of the rectitistriad of symptoms was registered after 1 week of treatment in 9 of 11 (81.8%) patients of the main group and in 5 of 12 (41.6% -  $p < 0.05$ ) patients of the control group receiving presacral blocks, sea-buckthorn suppositories and 1 g of Salofalk daily without ultrasound exposure. Complete healing of the ulcerative defect was observed in 90.9 % and 58.3 % ( $p < 0.05$ ) of patients in the main and control groups, respectively, by the end of the 4<sup>th</sup> week of treatment.

Keywords: infiltrative ulcerative radiation rectitis, ultrasound exposure.

Несмотря на совершенствование технологии лучевого лечения, внедрения новых модификаций планирования и современной аппаратуры, частота развития поздних лучевых повреждений прямой кишки (ПК) при онкогинекологической патологии остается на уровне 18–20 % случаев [5]. Лечение лучевых язвенных ректитов (ЛЯР) имеет длительную историю своего развития, связанную, в том числе, с разработкой и внедрением в практику достижений фармакобиологии. Так, наряду с использованием простых жировых и растительных микроклизм и применением ставших уже традиционными пресакральных блокад [2], сегодня оценивается эффективность и переносимость гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом [7], препарата Тантум Роза, обеспечивающего стабилизирующий эффект на клеточную мембрану и способствующего улучшению восстановительной способности тканей [5].

Среди нетрадиционных способов лечения ЛЯР известны такие, как применение стабилизаторов тучных клеток, иммуноглобулинов, репаратантов, антиоксидантов [12]; кондиционной среды культуры стволовых клеток [6]; медных производных хлорофилла, полученных из водорослей ламинария [8]; воздействия гелий-неонового лазера [9], целью которого является сокращение сроков лечения.

Множество предложенных разнообразных способов лечения свидетельствует об актуальности и нерешенности этой проблемы в клинической практике [10]. Располагая положительным опытом противоопухолевой эффективности сонодинамической химиотерапии, мы сочли целесообразным оценить возможности ультразвукового воздействия при лечении лучевых повреждений прямой кишки.

**Материал и методы исследования.** Под нашим наблюдением были 23 больных, ранее получавших курс сочетанного лучевого или химиолучевого лечения по поводу рака шейки матки T2-3Nx-1M0 плоскоклеточной гистоструктуры. Больные ретроспективно составили 2 однородные по основным клиническим параметрам группы: 11 пациенток вошли в основную, а 12 в контрольную. В процессе динамического наблюдения в сроки 6–12 месяцев после лечения у всех больных на основе жалоб, объективного обследования с использованием пальцевого осмотра, колоноскопии или ректоскопии, а также морфологического подтверждения был установлен диагноз инфильтративно-язвенного ректита. Размеры язвенной деструкции чаще на передней стенке прямой кишки 0,5 см, до 1,0 см и более до 2,0 см имели место соответственно у 18,1, 54,5, и 27,3 % больных в основной группе и у 33,3, 50, и 25 % в контроле.

Объединяющими группы компонентами лечения было проведение с ритмом 2 раза в неделю стандартных пресакральных блокад; ежедневное ректальное введение Салофальк 1 г в виде пены и на ночь введение суппозиторий с облепихой. Больным основной группы с помощью одноразового шприца с насадкой на расстояние, соответствующее локализации язвенного поражения, вводили «extempore» составленную смесь, содержащую 1 г Салофальк и по 5 мг гидрогелевых салфеток «Колетекс-М» с метронидазолом, димексидом и альгинатом натрия, 5 мг салфетки гидрогелевой «Колетекс СП-1» с прополисом. Затем к язвенному повреждению стенки прямой кишки подвели излучатель аппарата УЗТ-1.03У и проводили сеанс среднечастотного ультразвукового воздействия (УЗВ) частотой 0,88 МГц,  $I = -1,0 \text{ Вт/см}^2$ , время экспозиции 10 минут (патент № 2585390 от 05.05.2016).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для

независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты лечения и их обсуждение.** Непосредственная эффективность рассматриваемых способов консервативного лечения лучевых язвенных ректитов оценивалась еженедельно. При этом фиксировалась динамика классических симптомов лучевых ректитов: тенезмы, боли при дефекации, наличие или отсутствие патологических примесей в кале. Результаты представлены в таблице.

Непосредственные и ближайшие результаты лечения язвенного ректита в сравниваемых группах наблюдения (абс, %)

группы	Основная n=11				Контрольная n=12			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Недели лечения								
тенезмы	2 18,1%	1 9,1%	0	0	7* 58,3%	3 25,0%	2* 16,7%	0
Боли при дефекации	2 18,1%	1 9,1%	0	0	8* 66,7%	6 50,0%	2* 16,7%	0
Примеси в кале	2 18,1%	0	0	0	7* 58,3%	4* 33,3%	2* 16,7%	1* 8,3%
Рубцевание язвы	-	-	8 72,7%	2 18,1%	-	-	4* 33,3%	3 25%
месяцы наблюдения	3	9	12	24	3	9	12	24
Рецидив ректита	0	0	1 9,1%	0	0	3* 25,0%	2 16,7%	0

Примечание – \*достоверно при  $p < 0,05$  между группами.

Из данных таблицы видно, что положительная динамика в клинической симптоматике в виде прекращения ложных тенезмов, исчезновения болевых ощущений при дефекации и наличия патологических выделений из ПК имела место у 9 из 11 (81,8 %) больных основной группы уже к концу 1 недели лечения. В контроле данная триада симптомов к этому сроку купировалась только у вдвое меньшего числа женщин у 5 из 12 (41,6 % –  $p < 0,05$ ). Полное нивелирование клинической симптоматики ЛР у больных основной группы отмечено через 2 недели консервативного лечения с использованием УЗВ, а в контроле только к концу 4 недели.

Колоноскопический контроль эффективности проводился, в среднем, чем через 3 недели проведенной терапии. Рубцевание язвенного дефекта и клиническое выздоровление зафиксировано у 10 из 11 (90,9 %) больных основной группы и у 7 из 12 (58,3 % –  $p < 0,05$ ) в контроле. Причем, полное восстановление слизистой прямой кишки в основной группе произошло к концу 3 недели у 8 (72,7 %), а в контрольной группе подобный эффект определялся только у 4 (33,3 % –  $p < 0,05$ ). Больным с недостаточной эффективностью было продолжено консервативное лечение. Необходимое количество проведения пресакральных

блокад и общая продолжительность дней консервативного лечения в группах было, соответственно  $7\pm 1$  и  $25\pm 3$  дней в основной группе и  $10\pm 2$  и  $35\pm 2$  в контроле ( $p < 0.05$ ).

Рецидив лучевого ректита возник у 1 (9,1 %) пациентки из основной группы через год после лечения. В контрольной группе обострение и манифестация признаков ЛЯР наступила через 9 месяцев у 3 (25 % –  $p < 0.05$ ) больных. Это были женщины с отмеченной ранее клинической неэффективностью первого этапа консервативного лечения, при этом у одной из них сформировался ректовагинальный свищ.

Положительное действие предлагаемого способа лечения язвенного лучевого повреждения слизистой прямой кишки, с нашей точки зрения, определяется совокупностью действия лечебных факторов. Так, доказаны противовоспалительное, регенерационное, противоотечное и многие другие положительные свойства УЗ воздействия в самостоятельном и комбинированном использовании [3].

Препарат Салофальк (Salofalk) с активным действующим веществом Mesalazine (группа 5-АСК) является «кишечным» средством, применяемым для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона, обладает выраженным местным противовоспалительным и антибактериальным действием. Препараты этой группы оказывают антиоксидантное действие (за счет способности связываться со свободными кислородными радикалами и разрушать их). Отличаются хорошей переносимостью. В свою очередь, препараты группы метронидазола стимулируют репаративные процессы.

Ультразвук средней интенсивности не только способствует накоплению препарата в тканях, но и облегчает его проникновение внутрь клеток, поскольку увеличивает проницаемость клеточных мембран. Кроме того, благодаря синергизму ультразвука и лекарственных препаратов существенно интенсифицируется их действие [1,4,11].

Приводим клинический пример применения данного способа.

1. Больная Д.25.03.1949 г.р. наблюдается в РНИОИ по поводу рака тела матки, рT1cN0M0, StIc, состояние после комбинированного лечения (операция и сочетанная лучевая терапия), кл. гр. 3.

Г.А. № 11452/12 от 20.11.2012 г. – G2 эндометриоидная аденокарцинома, инвазия в миометрий до серозной оболочки, очаговый аденомиоз. В шейке матки – ретенционные кисты. По линии резекции обычное строение, маточные трубы и яичники обычного строения.

В послеоперационном периоде больной проведено стандартное сочетанное лучевое лечение. Через 7 месяцев пациентка обратилась с жалобами на ложные тенезмы до 8–10 раз в сутки, появление алой крови, часто сгустками, и слизи из прямой кишки, выраженные боли при акте дефекации, выделение стула малыми порциями.

20.08.2013 г. при пальцевом исследовании прямой кишки – слизистая прямой кишки отечная, складки слизистой кишки сглажены, не формируются в складки. На 6–7 см от ануса определяется плотная инфильтрация тканей, и язвенный дефект до 1,5 см с плотными краями. Резкая болезненность при осмотре. Кровь на исследуемом пальце. Сгусток крови из кишки после осмотра.

21.08.2013 г. по данным СРКТ – Патологических образований в полости малого таза и органах брюшной полости не выявлено. 23.08.2013 г. ОАК – эрит  $3,4 \times 10^{12}/л$ , гем. 118 г/л, цп 0,86, Л  $4,69 \times 10^9/л$ , э 1 %, п/я 13%, с/я 55 %, лф 24 %, мон 7 %, СОЭ 11 мм/час.

ФКС от 23.08.2013 г. В прямой кишке на уровне 7–8 см от ануса по передне-левой стенке определяется средней глубины язва 2,0x1,5 см с «подрытым» плотным дистальным краем. Дно ее заполнено толстым слоем фибрина. Отмечается контактная кровоточивость слизистой периульцерозной зоны (рис.1). Заключение: постлучевая язва прямой кишки на фоне выраженного лучевого ректита. Ц.А.№ 78123 от 23.08.2013 г.: хроническое воспаление, единичные группы клеток кишечного эпителия. Атипичных клеток не обнаружено.



*Рис. 1. Язвенное повреждение прямой кишки до лечения*

Клинический диагноз – рак тела матки pT1cN0M0, StIc, состояние после комбинированного лечения, кл.гр. 3. Лучевой инфильтративно-язвенный ректит.

Пациентке рекомендовано консервативное лечение ЛЯР с проведением сеансов сонодинамической терапии и пресакральных блокад. 26.08.2013 г. и 29.08.2013 г. проведены 2 пресакральные блокады. Использовался состав: гидрокортизон ацетат – 25 мг, витамин В12 – 400 мкг, гентамицин сульфат – 80 мг, анальгин 50 % – 2,0 мл новокаин 0,25 % – 40 мл. С 26.08.2013 г. ежедневно, после очищения просвета прямой кишки микроклизмой с

фурациллином, в прямую кишку с помощью одноразового шприца (с насадкой) на расстояние 8 см, к язвенному поражению введена «extempore» составленная смесь, содержащая 5 мг салфетки гидрогелевой «Колетекс-М» с метронидазолом, димексидом и альгинатом натрия, 5 мг салфетки гидрогелевой «Колетекс СП-1» с прополисом и Салофальк 1 г в виде ректальной пены. Непосредственно после введения лекарственной смеси к язвенному повреждению стенки прямой кишки подвели излучатель и проводили сеанс среднечастотного ультразвукового воздействия частота 0,88 МГц,  $I = -1,0 \text{ Вт/см}^2$ , время экспозиции 10 мин. На ночь в прямую кишку ежедневно вводили суппозиторий с облепихой.

К 02.09.2013 г. прекратились явления тенезмов и болей при дефекации. Консервативное лечение продолжено. Совокупно пациентка получила в период с 26.08.2013 г. по 16.09.2013 г. 6 пресакральных блокад и 15 сеансов ультразвукового воздействия после введения лекарственных препаратов. Субъективно отсутствуют жалобы на ложные тенезмы, стул практически оформлен, патологического отделяемого после дефекации нет.

ОАК (от 13.09.2013г.) – эрит.  $4,37 \times 10^{12}/\text{л}$ , гем. 135 г/л, ц.п. 0,86, Л  $4,3 \times 10^9/\text{л}$ , э 0, п/я 15 %, с/я 63 %, лф 18 %, мон 4 %, СОЭ 4.

13.09.2013 г. – При пальцевом исследовании прямой кишки слизистая передней стенки сглажена, несколько уплотнена. На исследуемом пальце следы кала.

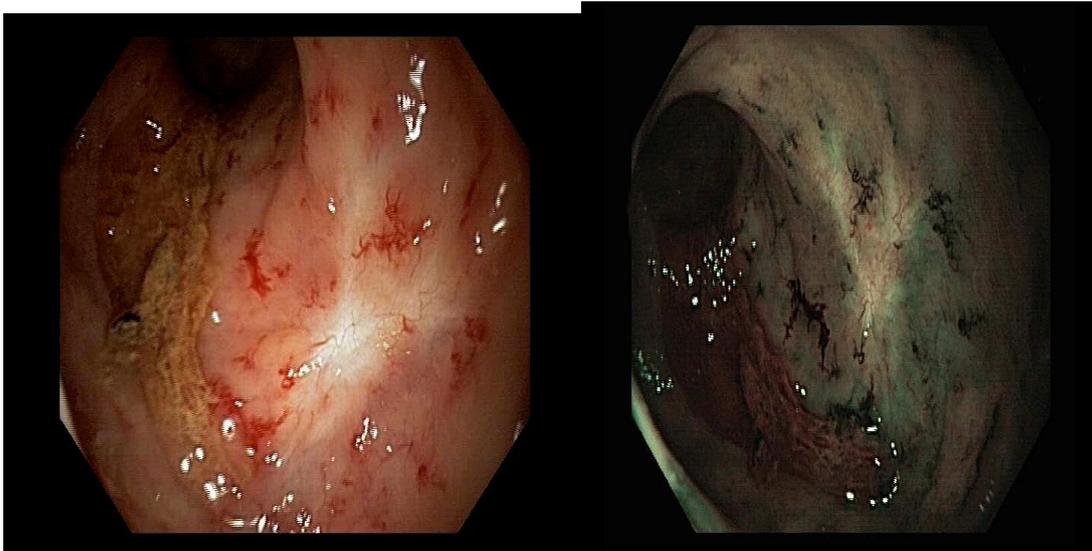
ФКС (18.09.2013 г.). Перианальная область не изменена. При пальцевом исследовании – без особенностей. Слизистая прямой кишки до 12–14 см умеренно отечна, гиперемирована, блестящая. На месте бывшей язвы по передне-левой стенке прямой кишки определяется формирующийся тонкий звездчатый рубец, вокруг которого определяются мелкие локальные внутрислизистые ангиоэктазии. Признаков инфильтрации нет. Заключение: исход лучевого ректита с формированием постязвенного рубца. Постлучевая ангиопатия слизистой прямой кишки (рис. 2,3).

18.10.2013 г. – Контрольный осмотр: больная через месяц жалоб со стороны прямой кишки не предъявляет. Дефекация свободная безболезненная, очень редко слизь в кале. Отказ больной от обследования

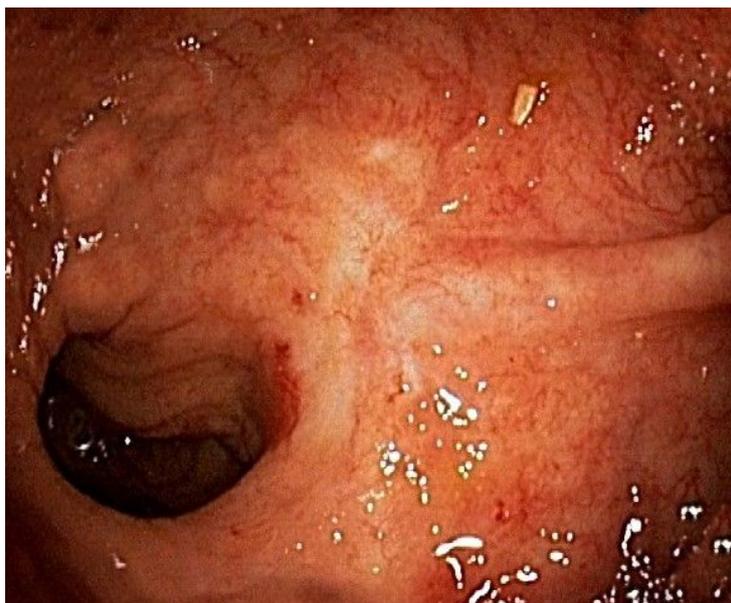
Явка 15.08.2016 г. в процессе динамического наблюдения – жалоб нет.

ФКС (от 16.08.2016 г.) – В средне-ампулярной части прямой кишки определяется умеренная деформация. По передней стенке кишки имеется зрелый белесоватый постязвенный рубец в виде тяжа с умеренной конвергенцией складок. Вокруг рубца в окружающей его слизистой единичные очаги локальных постлучевых изменений сосудов, внутрислизистой постлучевой ангиоэктазии. Признаков инфильтрации нет. Заключение:

исход лучевого ректита с формированием язвенного рубца. Постлучевая незначительная ангиопатия слизистой прямой кишки (рис. 4).



*Рис. 2. Состояние после консервативного лечения. Рис. 3, вид в NBI*



*Рис. 4. Состояние через 3 года после лечения, зрелый постязвенный рубец*

Больная наблюдается до июня 2017 г. без признаков рецидива или метастаза основного процесса и без признаков возобновления явлений лучевого ректита.

Таким образом, проведенный анализ клинического материала свидетельствует о высокой эффективности использования ультразвукового воздействия при лечении лучевых язвенных ректитов, существенного улучшения качества жизни больных. Предлагаемый способ технологически прост, легко воспроизводим в медицинских учреждениях и перспективен для использования при других патологических состояниях, в том числе с профилактической целью.

## Список литературы

1. Андропова Н.В., Трещалина Е.М., Долгушин Б.И. и др. Концепция использования в онкологии ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией /Н.В. Андропова [и др.] // Медицинская физика. – 2010. – № 3. – С. 12–17.
2. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии /Е.Е. Вишневская. – Минск: Беларусь, 1994. – С.416.
3. Демин И.Ю., Прончатова-Рубцова Н.В. Современные акустические методы исследований в биологии и медицине /И.Ю. Демин, Н.В. Прончатова-Рубцова. – Н. Новгород, 2007. – 121 с.
4. Иманкулов С.Б., Досаханов А.Х., Туганбеков Т.У., и др. Ультразвуковая абляция (HIFU – терапия в комплексном лечении рака молочной железы) /С.Б. Иманкулов [и др.] // Материалы VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, Республика Казахстан, 2012. – С. 393.
5. Канаев С.В, Баранов С.Б 10-летний опыт использования препарата Тантум Роза при профилактике и лечении лучевых ректитов и вагинитов у больных раком матки и влагалища /С.В. Канаев, С.Б. Баранов // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 715-718.
6. Копляников А.Г., Пасов В.В. и др. Способ лечения лучевых язвенных ректитов [Электронный ресурс]. – URL: <http://oncology.ru/events/2007/11/20/handout/04.pdf>.
7. Курпешева А.К., Пасов В.В. и др. Оценка эффективности лечения и переносимости гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) «Колетекс-гель-ДНК и с деринатом и лидокаином «Колетекс-гель-ДНК-л [Электронный ресурс]. – URL: <http://oncology.ru/events/2007/11/20/handout/04.pdf>.
8. Способ лечения и/или профилактики ректитов (см. RU2034541 С1, МПК<sup>6</sup> А61К31/30, заявка: 5055269/14, 29.06.1992, опубликовано: 10.05.1995).
9. Способ лечения ректитов (см. АКСУ 1683780 А1, А61 N5/06, опубликовано 15.10.1991. Бюл. № 38).
10. Champagne B.J. McGree M.F. /Rectovaginal fistula. Surg. Clin. North Am 2010. 90 (1):69-82.
11. Karshieva S.S., Andronova N.V., Treshalina H.M., et al. Nanoparticles with hyperthermia in cancer treatment: yes or no? //TPB International Symposium «Topical problems of biophotonics-2007». Proc. Optical. Bioimaging, Nanobiophotonics, Neuroimaging Workshops. – Moscow. – 2007. – P. 143.
12. Loeschke K., Ucberschaer B., Pietsch A. et al. N#3 fatty acids retard early relapse in ulcerative colitis.// Abstract. BookAGA. 1996. A 781.