

ЧНИКА

Вопрос улучшения качества жизни пациентов, которым назначена лучевая терапия, становится все более актуальным. Применение данного метода при раке предстательной железы, мочевого пузыря, внутренних женских половых органов, прямой кишки ассоциируется с развитием острого дозозависимого поражения любого отдела кишечника в течение всего периода лечения. В основном поражении развиваются со 2-3-й недели после начала облучения. В предлагаемой публикации рассмотрены вопросы патогенеза и диагностики радиационного энтероколита, а также обобщен опыт лечения узаконной патологии на базе клиники ЛІСОД (г. Киев).

Этиология и патогенез

Эпителий тонкой и толстой кишок особенно восприимчив к острому лучевому поражению. Согласно современным представлениям, повреждение кишки в отдаленном периоде после лучевой терапии связано с развитием эндартериита. Поражаются, как правило, все слои кишечной стенки, включая серозную оболочку. При этом сосудистые стенки гиалинизируются, в артериях и венах образуются тромбы. Эти тромбы приводят к развитию относительной ишемии или тканевой гипоксии, что проявляется утолщением серозной оболочки, развитием фиброза мышечного слоя и утолщением слизистой оболочки стенки кишки, а также атрофией и изъязвлением слизистой оболочки. В большинстве случаев обнаруживаются телеангиэктазии. При повреждении значительного участка тонкой кишки, особенно терминального отдела подвздошной кишки, может развиваться синдром недостаточности питания (мальнутриция). У пациентов могут нарушаться двигательная активность тонкой кишки и уменьшаться интенсивность деятельности мигрирующих моторных комплексов. В тяжелых случаях может развиваться синдром псевдообструкции кишки.

В результате гибели эпителия ворсинки укорачиваются, в криптах быстро увеличивается число делящихся клеток. В собственной пластинке появляются признаки воспаления в виде выраженной нейтрофильной инфильтрации и скопления эозинофилов в криптах.

В ободочной и прямой кишках воспаление и атрофия слизистой оболочки, как правило, приводят к развитию острого колита и проктита. Клинические симптомы этих заболеваний напоминают таковые при язвенном колите. Более массивное облучение спустя недели и даже годы после того, как лучевая терапия была завершена, может стать причиной развития энтерита и колита.

Острое повреждение слизистой оболочки не всегда сопровождается клиническими симптомами и может разрешиться полным восстановлением после завершения лучевой терапии.

Клиника

Клиническая картина радиационного колита и проктита сходна с таковой при язвенном и ишемическом колите. В типичных случаях у пациентов с колитом имеют место следующие клинические симптомы: диарея, тенезмы, схваткообразные боли в животе, иногда отмечается примесь крови в кале. Тяжелые радиационные поражения кишечника возможны лишь при острой лучевой болезни, вызываемой или мощным внешним облучением, или массивной инкорпорацией радиоактивных веществ в желудочно-кишечный тракт. В этих случаях развивается тяжелая диарея с быстро прогрессирующим синдромом нарушенного всасывания и экссудативной энтеропатии.

Факторы, предрасполагающие к развитию радиационного колита

Таковыми являются артериальная гипертензия, воспалительные заболевания органов малого таза, сахарный диабет, сопутствующая химиотерапия, астеническое телосложение, наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах брюшной полости или малого таза. Длительное радиационное облучение, наличие желчи и секрета поджелудочной железы в тонкой кишке могут повышать вероятность ее повреждения.

Диагноз

Диагноз основывается на выявлении факта радиационного воздействия. Инструментальные методы позволяют обнаружить атрофические или деструктивные изменения слизистой оболочки кишки. У пациентов с радиационным энтеритом развивается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, характеризующаяся атрофией покровного эпителия, отсутствием зон регенерации в криптах. Глубина крипт меньше, чем в норме. Во время ирригоскопии могут выявляться следующие изменения: уменьшение или отсутствие гаустраций, сглаживание поверхности слизистой оболочки, сужение просвета кишки, изъязвление и образование

Цви Бернштейн, И.В. Мирошниченко, клиника ЛІСОД, г. Киев

Вопросы диагностики, патогенеза и лечения радиационного энтероколита

свишей в пораженных сегментах. Эндоскопическая картина обычно характеризуется различными сочетаниями изъязвления, воспалительных изменений, атрофии слизистой оболочки, сужения просвета кишки и телеангиэктазий. У пациентов с предполагаемым радиационным повреждением толстой кишки во время эндоскопического исследования производится биопсия слизистой оболочки, но морфологическое исследование последней не имеет диагностической ценности, так как поверхностные изменения в данном случае носят неспецифический характер.

Дифференциальный диагноз

При лучевом энтерите следует провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями тонкой кишки, протекающими с нарушениями всасывания. Дифференциальная диагностика не представляет трудности при наличии сведений о предшествующей лучевой болезни и облучениях. Большое значение имеет биопсия тонкой кишки. В отличие от заболеваний с первичными нарушениями всасывания (целиакии, неклассифицируемой и коллагеновой спру), для которых характерна гиперрегенераторная атрофия, при радиационном энтерите наблюдается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. При лучевых поражениях ободочной и прямой кишок дифференциальный диагноз проводят с язвенным колитом, болезнью Крона и опухолями.

Лечение

Терапевтическая тактика при радиационных поражениях кишечника сходна с лечением язвенного колита и болезни Крона. Используют препараты, содержащие 5-аминосалицилатную кислоту (5-АСК). Сульфасалазин, впервые примененный Нанной Шварц в 1943 г. у больных язвенным колитом, по существу был первым эффективным лекарственным средством, позволившим не только купировать активность заболевания, но и предупредить его обострения. Как известно, сульфасалазин состоит из 2 компонентов: 5-АСК и сульфопиридина, ковалентно связанных диазосвязью. Именно наличие сульфопиридина объясняет частые побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, головная боль и потеря аппетита. При длительном применении наблюдаются изменения показателей крови, нарушения со стороны нервной системы; у молодых мужчин сульфасалазин ухудшает показатели спермограммы. В связи с этим в настоящее время предпочтение отдается содержащему 5-АСК месалазину.

Кроме месалазина, лечение проводят с включением средств, увеличивающих объем каловых масс, и антихолинергических препаратов в зависимости от первичных симптомов. При определенной локализации и значительной протяженности повреждений необходимо корректировать питание. Если у пациента имеются признаки частичной кишечной непроходимости, снижение двигательной активности кишки или кишечные свищи, может возникнуть необходимость в проведении лечения, направленного на подавление избыточного роста кишечной микрофлоры. В случае кровотечения из телеангиэктазий, которое не останавливается при использовании медикаментозных препаратов, необходимо применение инвазивных методов с использованием эндоскопической коагуляции сосудов лазером Nd:YAG. Хотя остановка кровотечения лазерной коагуляцией требует длительного времени, при этом уменьшается количество гемотрансфузий, необходимых пациенту. При возникновении осложнений можно выполнять хирургическое вмешательство, но оно связано с большими техническими трудностями, поскольку радиационное повреждение кишки часто сопровождается развитием выраженного спаечного процесса в брюшной полости.

Практический опыт

В клинике ЛІСОД группе пациентов (n=35), которые получили дистанционную лучевую терапию (линейный ускоритель Varian) на область таза по поводу рака предстательной железы (45 Гр + 20 Гр + 10 Гр), рака прямой кишки (предоперационный курс облучения 45 Гр + 5,4 Гр), рака шейки матки (послеоперационное облучение или основной метод лечения 45 Гр или 50,4 Гр), назначали препарат Пентаса (месалазин) медленного высвобождения. Прием препарата пациенты начинали с 1-го дня облучения и продолжали лечение им еще одну неделю после завершения лучевой терапии. Средний

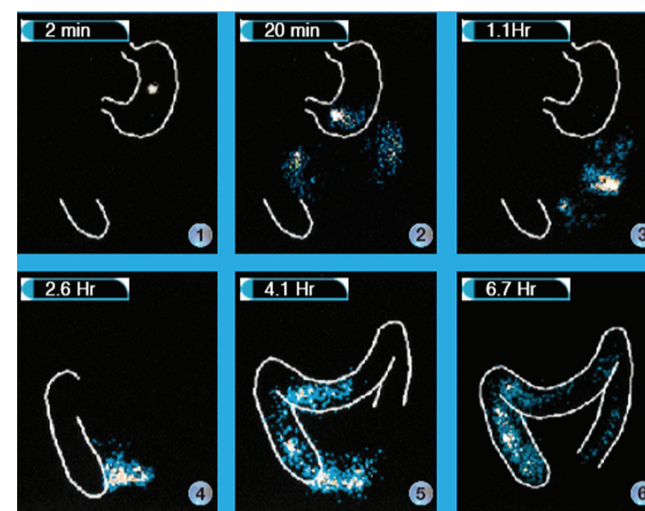


Рис. Фармакокинетика Пентасы (данные фармакосцинтиграфических исследований)

курс лечения составлял 35+7 дней или 40+7 дней. Пентаса назначалась в дозе 1 таблетка (500 мг) 3 р/день на период с 1-го дня облучения и до появления первых симптомов энтероколита. В конце 3-й недели, когда появлялись симптомы энтероколита, дозу увеличивали до 2 таблеток 3 р/день. Такой режим дозирования сохранялся до окончания курса терапии.

Ранее в клинике использовались препараты группы сульфасалазина, но, как уже упоминалось, их прием очень часто (почти в 90% случаев) сопровождался серьезными побочными эффектами: тошнотой, рвотой, интенсивным абдоминальным болевым синдромом, резким снижением аппетита. Эти негативные проявления становились причиной отмены препаратов.

Терапия Пентасой отлично переносилась: в рассматриваемой группе только 2 участника отменили прием данного препарата по причине тошноты, в то время как сульфасалазин приходилось исключать из схемы лечения у каждого 3-го пациента.

Пентаса (месалазин) — микрогранулярная лекарственная форма месалазина — высвобождается на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Таблетки Пентасы состоят из микрогранул, покрытых этилцеллюлозной оболочкой, что обеспечивает постоянное контролируемое высвобождение действующего вещества на всей протяженности кишечника независимо от уровня pH, скорости транзита по кишечнику и диареи. С помощью метода фармакосцинтиграфии изучена фармакокинетика Пентасы. Получены доказательства того, что лекарственная форма Пентасы гарантирует равномерное высвобождение и достаточную концентрацию месалазина как в тонком, так и в толстом кишечнике (рис.).

Система высвобождения Пентасы обеспечивает отсутствие плазматических пиков концентрации активного вещества, что отличает ее от других средств, которые вызывают резкие скачки дозы вследствие быстрого высвобождения большей части содержимого таблетки в периферическом и среднем участках кишечника. Это особенно важно, поскольку именно резкие колебания концентрации месалазина в плазме крови провоцируют побочные эффекты (головную боль, рвоту, тошноту, лихорадку, абдоминальную боль и т. д.).

Результаты наблюдений в клинике ЛІСОД созвучны с данными метаанализа переносимости и безопасности Пентасы (месалазина) и сульфасалазина (табл.).

Таблица. Анализ переносимости и безопасности месалазина и сульфасалазина

Клиническое исследование	Количество пациентов с побочными эффектами, % (n)	
	месалазин	сульфасалазин
Kjaergaard и соавт., 1989	24 (9/37)	100 (37/37)
Giaffer и соавт., 1992	9 (4/43)	100 (43/43)
Di Paolo и соавт., 2001	6,5 (18/275)	20 (110/555)

Накопленный опыт применения Пентасы у пациентов, которым назначается лучевая терапия органов таза, позволяет сделать положительные выводы о возможности оптимизации лечения этих пациентов и улучшения их самочувствия.

аса

ASA

р
форм

дому

ту

альную

имальный

ания

ого лечения

та

а.