

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи
УДК 618.13-006.6-031.8-06-085.849.19

Лыгасова Евгения Сергеевна

Комплексное лечение поздних лучевых осложнений прямой кишки

14.01.17 – хирургия (мед. науки)

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
д.м.н., профессор О.Э. Луцевич

Москва – 2015

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1 Хронический радиационный проктит	12
1.2 Обоснование низкоинтенсивной лазерной терапии хронического радиационного проктита.....	18
1.3 Обоснование фотодинамической терапии хронических радиационных язв.....	27
1.4 Модуль EORTC QLQ PRT-23, как метод (инструмент) диагностики и оценки эффективности проведенного лечения хронического радиационного проктита.....	30
Глава 2. Материалы и методы	33
2.1 Характеристика больных.....	33
2.2 Характеристика методов обследования больных хроническим радиационным проктитом.....	42
2.2.1 Клинические методы исследования.....	42
2.2.2 Метод оценки качества жизни.....	43
2.2.3 Объективные методы исследования.....	45
2.2.4 Характеристика цитологических и морфологических методов диагностики.....	46
2.2.5 Статистика	47
Глава 3. Результаты валидации, клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 для оценки качества жизни больных радиационным проктитом	48
3.1 Валидация модуля EORTC QLQ PRT-23.....	48
3.2 Результаты клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 у больных радиационным проктитом.....	50
Глава 4. Оценка результатов комплексного лечения радиационных осложнений толстой/прямой кишки	56
Глава 5. Результаты использования фотодинамической терапия в комплексном лечении радиационных язв кожи промежности/перипанальной	

области.....	83
Заключение.....	91
Выводы.....	103
Практические рекомендации.....	104
Приложение.....	106
Список сокращений и условных обозначений.....	108
Список литературы.....	109
Список иллюстративного материала.....	121

Введение

Актуальность темы диссертации

Больные, получившие эффективное радикальное или условно радикальное комбинированное/комплексное лечение по поводу основного (онкологического) заболевания органов малого таза, в течение последующих лет проходят контрольные обследования в условиях специализированных отделений. Клинические проявления, связанные с проведением лучевой терапии (ЛТ) и развитием радиационного/лучевого колита/проктита (тенезмы, боли, выделения слизи, крови из прямой кишки и пр.) приводят к расширению медико-экономического стандарта протокола обследования, привлечению смежных специалистов (колопроктологов, хирургов, гастроэнтерологов и др.). Радиационный гастроэнтерит и колит (по международной классификации болезней 10-го пересмотра К.52.0), радиационный проктит (К62.7) в настоящий момент рассматриваются как отдельные нозологии, требующие определенного подхода к лечению, специальной подготовки и клинического опыта врача, экономических затрат и пр. [3].

Болезнь это не только патологический статус, но и отношение больного к своему состоянию. Это отношение может быть разным от «у меня тяжёлое заболевание - простуда, и я, скорее всего, умру» до «я скоро поправлюсь, раковая опухоль - это не страшно». Такое отношение к болезни называется личностным смыслом объективного заболевания и может программировать человека, как на выздоровление, так и на усугубление состояния [1]. Степень влияния болезни на привычное для пациента качество жизни, особенности личности пациента, помогающие преодолевать болезнь, являются важным показателем эффективности лечения и удовлетворённости больного полученной медицинской помощью. Яркое проявление одного неспецифического синдрома, и концентрация на нем - не позволяют больному отметить характерные для конкретной патологии клинические проявления, их динамику, – что затрудняет диагностику заболевания, лечение.

По мнению А.А. Новик, Т.И. Ионова понятие «**качество жизни, связанное со здоровьем**» (*HRQL - health related quality of life*), или просто качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия. У концепции качества жизни можно выделить два аспекта. Во-первых, при его оценке принимаются во внимание разные сферы жизни пациента, как напрямую связанные с состоянием здоровья, так и зависящие от него лишь косвенно. При оценке качества жизни пациента учитывают физическую, психологическую, социальную, экономическую, духовную стороны его жизни. Во-вторых, оценка основывается в первую очередь на мнении самого больного, его субъективном восприятии качества жизни, по результатам проведённого лечения. Исследование качества жизни является необходимым условием для стандартизации методов лечения, **экспертизы новых методов лечения** и лекарственных средств, разработки прогностических моделей течения болезней, экономического обоснования методов лечения [13, 14, 15, 23, 54, 60, 68, 75].

Среди пациентов, получивших ЛТ по радикальной программе по поводу новообразований тазовой локализации, лучевой проктит – неизбежное отрицательное последствие лечения. Особенностью заболевания является рецидивирующее течение. Распространённость заболевания и разнообразие его клинических проявлений, неоднозначные объективные методы интерпретации результатов лечения хронического лучевого проктита и формирование новых подходов к субъективной оценке результатов лечения самим пациентом делают проблему актуальной.

Степень разработанности научной темы

Одними из первых Irving F. Chanin и Jack W. McElwain (1959г.) в статье «Management of Advanced Radiation Proctitis» на примере собственных наблюдений описывают такие проявления хронического радиационного проктита как формирование стриктур, ректовагинальных/ректovesикальных свищей, малигнизацию облученных тканей в результате лучевого воздействия и предлагают собственную классификацию заболевания, варианты активного

оперативного ведение больных хроническим лучевым проктитом, в частности формирования отключающей колостомы [53].

Поиск оптимальных методов диагностики и разработка возможных стандартов лечения постлучевых изменений толстой/прямой кишки (как консервативные, так и оперативные варианты терапии) находит отражение в работах отечественных и зарубежных авторов в течение последующих лет.

Каталоги библиотеки MEDLINE (MEDical Literature Analysis and Retrieval System), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), информационно-аналитических систем SCIENCE INDEX, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), eLibrary.ru, неперiodические учебные пособия и пр. в период с 1966г. по настоящее время насчитывают значительное количество научных работ в данной области, однако уровень доказательности результатов опубликованных исследований варьирует. Медицинских стандартов по диагностике, стадированию и эффективному лечению хронических лучевых изменений со стороны органов малого таза, полученных в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований, в настоящий момент не разработано. Многие публикуемые материалы основаны на единичных клинических случаях и примерах.

Авторами Hanson B., MacDonald R., Shaukat A. (2012г.) подчеркнута значимость планирования и проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, с чёткими критериями отбора пациентов и планом лечения, формальным протоколом и наблюдением, обеспечивающим стандартизированный учёт полученных данных, включая оценку качества жизни; исследований, посвященных оценке эффективности методов лечения радиационного проктита [20, 66].

Темой данного исследования послужил анализ отдаленных последствия проведенного радикального противоопухолевого (лучевого) лечения, а не результаты лечения «злокачественных новообразований» в частности. Таким образом, наше исследование относится к отрасли медицинские науки. Нам представляется правомочным отнести разработку темы «Комплексное лечение

поздних лучевых осложнений прямой кишки» к специальности «хирургия», так как работа направлена на повышение эффективности лечения больных, получивших радикальное лечение онкологических заболеваний, осложнившееся развитием хронического хирургического заболевания (коды МКБ 10 K52.0, K62.7), что соответствует формуле специальности и областям исследования: п. №2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. №3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов», п. №4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных хроническим радиационным проктитом/колитом, радиационными язвами кожи промежности/перианальной области.

Задачи исследования

1. Провести языковую и культурную адаптацию модуля EORTC QLQ PRT-23, как инструмента для оценки показателя качества жизни больных радиационным проктитом/колитом. Оценить влияние клинических проявлений хронического лучевого проктита на качество жизни пациентов.
2. Провести анализ корреляции клинических проявлений, оцененных шкалой RTOG/EORTC, данных инструментальных методов исследования и разработанного нами модуля EORTC QLQ PRT-23.
3. Оценить эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) как компонента терапии радиационного проктита.
4. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) у больных хроническими радиационными язвами кожи промежности/перианальной области.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках международного инициативного исследования проведена языковая и культурная адаптации, валидация модуля EORTC QLQ PRT-23, предназначенного для оценки качества жизни больных радиационным проктитом,

что подтверждено подробным отчётом (Translation Report of the EORTC QLQ PRT-23 into Russian, (Final version)), который был направлен координаторам EORTC QL группы и одобрен ими.

Впервые в ходе нашего исследования модуль EORTC QLQ PRT-23 апробирован в клинической практике для субъективной оценки эффективности проводимого комплексного лечения. Изучена корреляция клинических проявлений, оцененных шкалой RTOG/EORTC, данных инструментальных методов исследования и разработанного нами модуля EORTC QLQ PRT-23.

Впервые изучено влияние трансректального низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в режиме непрерывного инфракрасного излучения у больных с доказанным радиационным проктитом на эффективность комбинированного лечения хронического радиационного проктита.

Впервые произведено успешное фотодинамическое лечение радиационных/постлучевых язв кожи промежности/перианальной области.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанный в ходе исследования модуль EORTC QLQ PRT-23, делает измеримым показатель качества жизни больного, позволяет оценить исходный показатель качества жизни больных хроническим радиационным проктитом/колитом, проследить изменение показателя качества жизни и удовлетворённости пациента проводимым лечением в динамике, тем самым повышает эффективность лечения.

Разработан и апробирован в клинической практике метод эффективного комбинированного лечения хронического радиационного проктита/колита с применением трансректального низкоинтенсивного лазерного излучения.

Разработан способ фотодинамической терапии радиационных язв кожи промежности/перианальной области, апробирован в клинической практике и доказана его эффективность.

Методология и методы исследования

В работе использованы клинические, инструментальные, морфологические методы диагностики. Для интерпретации и оценки полученных результатов использован метод статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Модуль EORTC QLQ PRT-23 к опроснику EORTC QLQ PRT-30 может быть применен у больных хроническим радиационным/лучевым проктитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения, оценки удовлетворенности больного проводимой терапией. Это полезный и эффективный инструмент, который может быть включён в стандарт оказания медицинской помощи больным лучевым проктитом. После завершения этапа международного исследования, может быть рекомендовано широкое внедрение в клинику.
2. Выраженность клинических проявлений хронического радиационного проктита, оцененная шкалой RTOG/EORTC, не соответствует объективным проявлениям хронического радиационного проктита, выявленным в ходе эндоскопического обследования.
3. Базисная терапия хронического радиационного проктита в сочетании с трансректальными сеансами НИЛИ в режиме непрерывного инфракрасного излучения является эффективным способом лечения, который повышает эффективность лечения, способствует более быстрому переходу инфильтративно-язвенных форм хронического радиационного проктита в катаральные, предупреждает рецидивы заболевания.
4. Фотодинамическая терапия с применением фототерапевтического световодного аппарата «АФС», фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля может быть рекомендована к использованию в комплексном лечении хронических радиационных/лучевых изменений кожи, подкожной жировой клетчатки (III, IV стадии по RTOG/EORTC), как метод, направленный на уменьшение болевого синдрома, ликвидацию воспалительного процесса,

удаление некротических тканей, элиминацию бактерий, токсинов, раневого детрита, профилактику малигнизации постлучевой язвы и последующую косвенную стимуляцию репаративных процессов в пораженном участке.

Степень достоверности и апробация результатов обеспечивается адекватными корректно поставленными целью и задачами исследования; корректным количеством наблюдений (n=176 на этапе валидации модуля EORTC QLQ PRT-23, n=68 в ходе изучения эффективности комплексного лечения радиационного проктита/колита, n=14 при проведении сеансов фотодинамической терапии). Соблюдение критериев включения/исключения больных в протокол исследования, рандомизация больных, сроки оценки ранних результатов и период отсроченных наблюдений, а так же протоколы проведенных инструментальных методов исследования, - имеют высокую степень достоверности, в связи с чем были включены в исследование.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2007. Учитывая достаточный объем наблюдений, нормальное распределение в двух независимых группах, выполнялся t-тест. Различия считались достоверными при ошибке $p < 0,05$. Больные с радиационными язвами кожи промежности/перианальной области составили небольшое количество наблюдений. Результаты фотодинамической терапии оценивались по динамике клинических проявлений.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации – 4.

В опубликованных работах и в автореферате полученные результаты, положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации изложены полностью.

Результаты исследования были представлены в виде научных докладов: «Фотодинамическая терапия ожоговых ран» на 57 Итоговой Студенческой Научной Конференции МГМСУ, 2009 г., Москва, победитель 2 этапа;

«Паллиативные операции в лечении больных колоректальным раком IV стадии» на XXXII итоговой конференции молодых ученых МГМСУ «В будущее через новые технологии», 2010 г., Москва, присуждено 1-е место; «Фотодинамическая терапия в комплексном лечении хронических постлучевых язв» - выступление с докладом на научно-практической конференции с международным участием «Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее», 2014 г., Москва.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Работа содержит 7 таблиц, 32 рисунка. Список литературы включает 37 отечественных и 67 иностранных источников.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Хронический радиационный проктит

Лучевая терапия является важным компонентом противоопухолевого лечения новообразований тазовой локализации. В связи с анатомически близким расположением одного облучаемого органа малого таза, будь то предстательная железа, шейка матки, либо прямая кишка, – лучевой нагрузке подвергаются все структуры малого таза [16, 24, 29, 42, 58, 61, 63, 67, 81]. Наиболее характерным следствием проведенного лечения становится радиационный проктит, сопровождающийся слизистыми выделениями, диареей, ректальными кровотечениями, тенезмами, болевым синдромом, формированием свищей, рубцовыми стенозами, малигнизацией и пр. [41, 43, 44, 45, 47, 85, 93]. Так же при лучевом повреждении прямой кишки нельзя исключить вовлечённость других отделов желудочно-кишечного тракта, располагающиеся анатомически вне малого таза (ободочной, сигмовидной, петель тонкой кишки). Многообразие симптомокомплекса определяется не только функциональным (истинным) повреждением прямой кишки, но и психосоматическими проявлениями, вызванными осознанием тяжести основного заболевания, длительным периодом лечения и пр.

Радикальный характер противоопухолевого лечения привёл к увеличению продолжительности жизни, и, следовательно, увеличению абсолютного показателя заболеваемости хроническим радиационным проктитом [19]. Частота клинически ярко выраженных «поздних» осложнений лучевой терапии по некоторым данным составляет от 2% до 5% [59]. По данным Yeoh и Horowitz (1987г.); Ooi и др. (1999г.) процент заболеваемости хроническим лучевым проктитом не отражает истинной распространенности данной нозологии. Из заболевших хроническим радиационным проктитом 9% пациентов в своих жалобах отмечают умеренное ухудшение качества жизни (Lilleby и соавт., 1999г.) и около 55% испытывают серьёзные функциональные проблемы со стороны толстой и прямой кишки (Hanlon и соавт., 2001г.).

Трудности в изложении жалоб, специфика необратимых поздних постлучевых изменений, рецидивирующее течение хронического лучевого проктита, несмотря на проводимую терапию, затрудняют своевременную диагностику, а, следовательно, и результаты лечения радиационного проктита [59, 71, 76, 87].

Большое значение имеет исходное состояние критических органов до начала проведения ЛТ. Наличие сопутствующей патологии или предшествующих оперативных вмешательств, являются причинами, повышающими риск развития лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Таким образом, чаще хронизация процесса возникает у больных, имеющих предрасполагающие факторы: перенесших клинически выраженный острый лучевой проктит (Denham и др., 1999г.), у пациентов с сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями кишечника, гипертонической болезнью или заболеваниями периферических сосудов. Так же в факторы, увеличивающие риск развития поздних лучевых осложнений включают стадию опухолевого процесса, суммарную очаговую дозу и методику лучевого воздействия [19, 70, 83, 91, 94, 96].

Онкологическое, часто смертельное, заболевание, доминирует в сознании больного и осложнения лучевого лечения воспринимаются пациентами как естественное течение их «основной» болезни, но не как последствия лучевой терапии, несмотря на то, что по результатам комплексного/комбинированного лечения может быть достигнуто клиническое излечение онкологического заболевания. Больному бывает сложно понять причинно-следственные связи происходящих изменений, сформулировать свои жалобы, изложить их врачу. Субъективная оценка жалоб больного может проводиться в соответствии с критериями, указанными в системах оценки LENT SOMA (the Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic), шкалы токсичности EORTC/RTOG (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Radiation Therapy Oncology Group toxicity scale), опросников HRQOL (Patient-Reported health-related Quality Of Life questionnaires), IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), Vaizey (the Vaizey Incontinence questionnaire) [77, 90].

Градация степени тяжести повреждения прямой кишки меняется в зависимости от используемой системы скрининга (Capps и др., 1997г.).

Использование объективных методов исследования (ректороманоскопия, фиброколоноскопия), по мнению ряда авторов, не может явиться эталоном стадирования хронических радиационных повреждений (Baron и др., 1964г.). Результат гистологического исследования по данным Iwamoto T. и соавт., 1997г.; Yates и соавт., 2000г. зачастую носит неинформативный характер, а полученные данные противоречивы. Yoshida (1999г.) отмечено несоответствие выраженности изменений со стороны слизистой прямой кишки и клинической картины. Например, выраженный фиброз, с формированием стриктур может явиться доказательством радиационно-индуцированного повреждения, однако у части пациентов подобное поражение прямой кишки протекает бессимптомно.

Таким образом, отсутствие единых критериев диагностики и единообразной классификации тяжести поражения больных, полиморфная клиническая картина, не позволяют разработать общепризнанный стандарт лечения хронического радиационного проктита; практически основным способом лечения этого заболевания является симптоматическая терапия [50, 56, 59, 73, 74, 100]. Предпринимаются попытки разработать такие стандарты и произвести их клиническую оценку, сравнить результаты различных методов диагностики и лечения.

Denton A., Forbes A., Andreyev J., Maher E.J. (2002г.) был выполнен анализ исследований (преимущественно рандомизированных контролируемых), полученных путём поиска программой MEDLINE (библиографическая база статей по медицинским наукам, созданная Национальной медицинской библиотекой США, U.S. National Library of Medicine, NLM, которая охватывает около 75% мировых медицинских изданий и использует словарь MeSH), в базе данных библиотеки Кокрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration, Cochrane Library), где публикуются результаты исследований в виде систематических обзоров, мета-аналитические материалы и пр. Кокрановское сотрудничество взаимодействует с Всемирной организацией здравоохранения на уровне совета

директоров и реализует общие проекты, в том числе контролируемые исследования эффективности лечения хронических радиационных проктитов. В России создано отделение Кокрановского сотрудничества, входящего в состав группы The Nordic Cochrane Centre [103].

Обзор охватывал результаты лечения лучевых проктитов у больных, получавших комплексное и комбинированное лечение онкологических заболеваний органов малого таза. Источниками поиска служили каталоги контролируемых исследований библиотеки MEDLINE с 1966 по 2001 годы, EMBASE с 1980 по 2001 годы, CANCERCD с 1980 по 2001 годы, информационно-аналитических систем SCIENCE INDEX с 1991 по 2001, CINAHL с 1982 по 2001 годы, а также, поиск проводился в не каталогизированных «серых» источниках литературы.

Авторы так же производили поиск в неперидических учебных пособиях и проводили обсуждение различных методов и полученных результатов с экспертами в данной области. Авторами произведён анализ шести рандомизированных контролируемых исследований.

Экспертиза работ проводилась двумя независимыми рецензентами, при возникновении разногласий, привлекался третий эксперт для достижения консенсуса.

Ни в одном из рандомизированных контролируемых исследований не производилось сравнение противовоспалительных веществ и плацебо. Тем не менее, применение *per rectum* сукральфата оказалось наиболее действенным методом лечения проктита в сравнении с противовоспалительными средствами (Kochhar et al., 1991., одно контролируемое исследование) [80], хотя при эндоскопическом контроле клинически значимого различия в результатах лечения не выявлено. Добавление к терапии противовоспалительными препаратами метранидазола так же повышало эффективность лечения, что подтверждалось снижением частоты ректальных кровотечений, диареи, эрозий и изъязвлений слизистой (Cavcic et al., 2000., одно исследование) [52]. Так же и введение ректально гидрокортизона клинически оказалось более эффективным, чем

применение ректально бетаметазона; и в то же время в обеих группах эндоскопическая динамика не различалась (Triantifillidis et al., 1990., одно исследование). Эффект масляных клизм оказался идентичным эффекту плацебо (Talley et al., 1997.; Pinto et al., 1999., два исследования) [98]. При сравнении методов термоабляции и биполярной коагуляции интенсивного кровотечения (Jensen et al., 1997., одно исследование) [72], через год наблюдения существенного различия в результатах не выявлено, но у пациентов после термоабляции преобладали постгеморрагические анемии легкой степени тяжести, что уменьшило необходимость в проведении гемотрансфузий.

В настоящем обзоре имеются указания на три рандомизированных контролируемых исследования находящиеся на 2 фазе клинического испытания. В одном из них (Clarke, 2004г.) рассмотрено влияние гипербарической оксигенации на течение лучевого проктита у больных в сравнении с контрольной группой - плацебо ($p=0,02$, число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода (ЧБНЛ) = 3). Данные, полученные в исследовании, были включены в Кокрановский Систематический обзор (Bennett, 2005г.). Clarke (2004г.) подтвердил, что применение гипербарической оксигенации положительно влияет на процесс заживления лучевых проктитов. Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (Ehrenpreis, 2005г.) говорят о сокращении клинических проявлений хронических радиационных проктитов при систематическом применении витамина А. Кнеebone и соавт. (2005г.) дали оценку влияния орального применения сукральфата у больных хроническим лучевым проктитом, однако анализ результатов не выявил статистически достоверного эффекта. Возможно, данный результат был неубедителен, поскольку испытание не учитывало клинических значимых различий при распределении больных.

Denton A., Forbes A., Andreyev J., Maher E.J. (2002г.), выполнив обзор литературы, пришли к заключению, что поздние лучевые осложнения встречаются редко, могут иметь разнообразные проявления, трудно

диагностируются. Хотя некоторые из методов лечения могут оказаться более эффективными (такие, как ректальное применение сукральфата, в комбинации с метранидазолом, противовоспалительными средствами и, по показаниям, термоабляцией), отдельные небольшие исследования (даже хорошо организованные и проведенные) не могут обеспечить достаточной доказательной базы. Эпизодические и очень разные проявления позднего лучевого проктита требуют проведения контролируемых исследований, для выявления наиболее эффективного метода лечения [59].

Проведенный Hanson B., MacDonald R., Shaukat A. систематический обзор (2012г.), был направлен на сравнение эффективности эндоскопических и медикаментозных (консервативных) методов лечения хронического лучевого проктита [66]. Авторами использованы поисковые системы MEDLINE и PubMed. В обзор вошли публикации, отражавшие результаты лечения больных лучевым проктитом, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, с использованием эндоскопических методов воздействия и медикаментозной терапии в период с января 1990 до декабря 2010г. Качество уровня доказательности было оценено согласно требованиям рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Working Group). Основным критерием оценки эффективности проведенного лечения было разрешение или уменьшение выраженности симптомов радиационного проктита. Обзор литературы был ограничен англоязычными журналами, работа авторов осуществлялась индивидуально.

В общей сложности было изучено 39 исследований, из которых в 27 оценивались эндоскопические методы воздействия и в 12 – медикаментозная терапия хронического лучевого проктита. Анализируя приведенные данные, Hanson B., MacDonald R., Shaukat A. (2012г.) отмечают эффективность аргоноплазменной коагуляции в виде уменьшения симптомов лучевого проктита в краткосрочный период (≤ 6 недель), но указывают на отсутствие достаточной доказательной базы для оценки отдаленных результатов. Уровень

доказательности для местного применения сукральфата и короткоцепочечных жирных кислот в сочетании с гипербарической оксигенацией – недостаточен для клинических рекомендаций. Сообщения о применении формалина, соединений 5-аминосалициловой кислоты, сульфасалазина, витамина А, и пентоксифиллина носят, согласно проведенному обзору эпизодический характер.

Таким образом, эндоскопическое применение аргоноплазменной коагуляции оказывает кратковременный эффект на течение хронических лучевых проктитов. Местное использование сукральфата не может быть рекомендовано для использования в клинической практике в виду низкой доказательной базы. Для оценки эффективности консервативных и эндоскопических методов лечения радиационного проктита необходимо планирование и проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, с чёткими критериями отбора пациентов и планом лечения, формальным протоколом и наблюдением, обеспечивающим стандартизированный учёт полученных данных, включая оценку качества жизни [66].

1.2 Обоснование низкоинтенсивной лазерной терапии хронического радиационного проктита

В клинической практике широко применяется низкоинтенсивная лазерная терапия и «родственный» метод светодиодной фотомодуляции заживления ран; в то же время эти методы вызывают как актуальный интерес, так и не менее горячие споры. Проблеме использования низкоинтенсивного лазерного излучения в различных областях хирургии за прошедшие 30 лет посвящены десятки тысяч работ, при поиске в доступных источниках литературы за 2011-2014 годы опубликовано более 1500 работ. Чтобы сделать наш обзор более актуальным для тематики лучевых проктитов мы выбрали публикации, посвящённые влиянию низкоэнергетического лазерного излучения на болевой синдром, на стимуляцию заживления хронических ран, влияние на неоваскуляризацию.

Некоторые эффекты воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на организм были успешно подтверждены целым рядом отдельных,

неконтролируемых исследований, которые частично соответствуют современным требованиям доказательной медицины [5, 6, 9, 11, 18, 21, 84]. Толстых П.И. с соавт. (1998г.) установил, что характер изменений в организме больного, наступающих в результате воздействия низкоэнергетического лазерного излучения, имеет адаптивный механизм действия [34, 35, 36]. По мнению Виноградова А.Б., Чемурзиева Н.В. (1993г.) нормализация метаболизма клеток в облучаемых участках, усиление кровоснабжения с одновременной нормализацией функциональных способностей клеток крови должны приводить к ускоренной регенерации тканей пораженного участка. Низкоинтенсивное излучение стимулирует (нормализует) собственные защитные ресурсы организма, его иммунную и кроветворную системы в целом.

Фотобиологическое действие вызывает целый ряд клинических эффектов, среди которых многие авторы считают доказанными гипокоагуляционный, гипохолестеринемический, гипотензивный, противовоспалительный, бактерицидный, десенсибилизирующий, противострессорный, ранозаживляющий, иммунокорректирующий и др. [36].

В своей работе **Whelan Н.Т. и соавт. (2001г.)** [102] оценивали эффект воздействия света в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн и гипербарической оксигенации на заживление ран. Работа была выполнена при поддержке и под руководством Центра космических полётов имени Джорджа Маршалла – правительственного научно-исследовательского космического центра, находящегося в ведении НАСА, США (NASA Marshall Space Flight Center-SBIR Program).

Для подтверждения теории, что излучение светодиодов проникает в ткани и способствует заживлению, были проведены эксперименты на клеточных культурах, ишемических диабетических экспериментальных ранах на моделях крыс, лечение НИЛИ острых и хронических ран человека. Для выявления оптимальных условий биостимуляции тканей, были протестированы светодиоды разной мощности, длины волны, плотности энергии.

В эксперименте *in vitro* в результате фотостимуляции усиливался рост выделенных фибробластов мышей, остеобластов и скелетных мышечных клеток крыс на 140-200%. Авторами отмечено ускорение роста нормальных эпителиальных клеток человека на 155-171%. Размер ран, согласно приведённым данным, уменьшился на 36% в сравнении с результатами воздействия гипербарической оксигенации на ишемические раны, смоделированные на крысах.

При клиническом применении светодиодная фотомодуляция улучшила на 40% результаты лечения спортивных травм. Применение светодиодов снизило на 47% выраженность болевого синдрома у больных, страдающих мукозитом.

По результатам исследования авторы пришли к выводу, что использование излучения светодиодов в отдельности, и сочетание их с гипербарической оксигенацией значительно ускоряет естественный процесс заживления ран и позволяет более быстро вернуться к уровню активности, привычному для пациента на момент до травмы или заболевания.

Posten W. и соавт. (2005г.) выполнили аналитический обзор доступной в PubMed литературы с 1965 по 2003 годы. В их статье [92] проводится критический анализ экспериментальных исследований *in vitro* и исследований *in vivo* на животных и применения в клинике с целью оценки количественной и качественной достаточности доказательств эффективности применения НИЛИ для стимуляции заживления ран, а также изучения механизмов их воздействия.

В некоторых из рассмотренных исследований воздействие низкоинтенсивного гелий-неонового или арсенид галлиевого лазера на клеточные изолированные культуры вызывало стимуляцию пролиферации и синтез коллагена. При этом выбор режима воздействия в рецензированных Posten W. и соавт. работах был, вероятно, случайным и ни в одной из публикаций не изучался механизм действия низкоинтенсивного лазерного излучения; не понятно какой из эффектов: фотохимический, фототермический или фотомеханический являлся стимулирующим и лечебным. В некоторых из рассмотренных работ, особенно изучавших эффект гелий-неонового лазера, описан успешный опыт стимуляции

заживления экспериментальных ран крыс, но этот опыт не был подтвержден на более крупных животных, со строением кожи сходным человеческой, например свиньях. Так же небольшое количество наблюдений в изученных публикациях требует повторения исследований в больших сериях (группах).

Таким образом, по результату обзора литературы Posten W. и соавт. пришли к выводу, что проблема применения НИЛИ для стимуляции заживления кожных ран, требует оценки эффектов на клеточном и биологическом уровнях. Важно отметить, что позднее **Beckmann K.H., Meyer-Hamme G., Schröder S. (2014г.)** по результатам своего обзора литературы, так же как и Posten W., пришли к сходному выводу: что требуется «... проведение дальнейшего правильно спланированного и подготовленного клинического исследования, которое должно быть хорошо контролируемым, с рациональным подбором лазеров и их режимов воздействия. Пока подобных исследований не проведено, существующая литература не поддерживает широкое использование низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции заживления ран» [46].

Skopin M.D., Molitor S.C. (2009г.) было высказано предположение, что эффект применения НИЛИ отчасти сопряжен и с тепловым воздействием, тем не менее до конца не известно носит ли фотохимическое взаимодействие с поверхностными тканями благоприятный характер [95]. Изучены фотохимические реакции при воздействии световым пучком (длина волны 980 нм) на темпы роста фибробластов, на экспериментально-смоделированной ране.

Авторы использовали скарификатор для создания «ран» на сплошной культуре фибробластов. Фибробласты (экспериментально-смоделированная рана) подвергались воздействию лазерным излучением в разных диапазонах мощности (1.5-66 Дж/см²) соответствующих разбросу доз, применявшихся в других исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Площадь дефекта и миграция клеток оценивались каждые 48 часов. Полученные снимки культур были проанализированы с использованием цифровых программ, что позволило оценить скорость миграции фибробластов или «заживления» экспериментальной «раны».

Подводя итоги, Skopin M.D., Molitor S.C. отмечают: лазерное воздействие в низком и среднем диапазоне света ускоряло пролиферацию клеток, в то время как действие высокоинтенсивным светом нивелировало положительные эффекты лазерного влияния. Авторы утверждают, применение низкоинтенсивного лазерного излучения (с длиной волны 980 нм) способствовало ускорению процессов заживления в эксперименте *in vitro* на культуре клеток, при этом значимого повышения температуры среды выявлено не было. В то же время эти результаты продемонстрировали необходимость контроля сеансов лазерного воздействия, для предупреждения переэкспозиции светом ближнего инфракрасного диапазона, которая нивелировала стимулирующий эффект скорости роста клеток и даже тормозила его.

Brosseau L., Robinson V., Wells G. (2007г.) проведен систематический обзор контролируемых клинических исследований по применению НИЛИ у пациентов с клинически установленным диагнозом остеоартрит в следующих базах данных: MEDLINE, EMBASE, Кокрановский Опорно-Двигательный Реестр (the Cochrane Musculoskeletal registry), Реестр Реабилитационных и подобных им терапий (the registry of the Rehabilitation and Related Therapies field) и в Реестре Кокрановских контролируемых исследований (the Cochrane Controlled Trials Register) вплоть до мая 2005г. Согласно протоколу исследования, тезисы, единичные клинические случаи авторами не рассматривались. Для нас этот обзор литературы был особенно интересен с точки зрения влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на болевой синдром.

В наблюдениях Brosseau L., Robinson V., Wells G. [48] оценена эффективность влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (приборов classes III) при непосредственном воздействии на поражённую остеоартритом капсулу сустава. По мнению авторов производимый эффект не являлся термическим, вызывал в клетке изменения за счет фотохимической реакции.

Полученные данные были обработаны двумя независимыми исследователями согласно заранее разработанным формам (критериям). Восемь исследований после рандомизации включали 223 пациента, которым проводилось

лазерное воздействие и 172 пациента – группы плацебо. Продолжительность лечения колебалась от двух до шести недель. Болевой синдром оценивался в семи наблюдениях.

В пяти исследованиях, включенных в обзор Brosseau L., Robinson V., Wells G., продемонстрировано статистически значимые благоприятные различия при использовании лазерного излучения в отличие от плацебо, по крайней мере, по одному из критериев оценки болевого синдрома (боль в покое, боль при движении, «утренняя скованность» и пр.). Однако в трех из приведенных сообщений «благоприятного воздействия» не было отмечено, возможно, подобная разница в результатах исследований связана с различным планированием, особенностями применения и воздействия НИЛИ.

Yousefi-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K. (2007г.) проведён скрининг включенных в базы данных обзоров исследований и обзоров литературы; выявленных цитируемых рандомизированных контролируемых исследований и обзоров с использованием индекса научного цитирования (The Cochrane Library до 2005г., MEDLINE, CINAHL вплоть до 2007г., EMBASE, AMED и PEDro до 2005г. без языковых ограничений). Оценено влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на неспецифический болевой синдром, изучались наиболее оптимальные методы воздействия НИЛИ при данных расстройствах. При необходимости Yousefi-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K. связывались со специалистами в данной области, клиницистами, авторами опубликованных статей [104].

Так же как и Brosseau L. с соавт., Yousefi-Nooraie R. и соавт. пришли к заключению, что низкоинтенсивная лазерная терапия может быть использована в качестве терапевтического метода у больных заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности при выраженном болевом синдроме.

Окончательно в систематический обзор Yousefi-Nooraie R. и соавт. (2007г.) были включены только рандомизированные контролируемые клинические исследования по изучению влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (как источника света) в лечении неспецифического поясничного болевого синдрома.

Качество работ было оценено двумя независимыми авторами в соответствии с критериями Cochrane Back Review Group. Разрешение разногласий осуществлялось посредством консенсуса. Клинически и статистически однотипные исследования были объединены с использованием модели «стабильный результат» (fixed-effect), клинически и статистически неоднородные исследования объединялись с использованием модели «негарантированный результат» (random-effects).

В итоге шесть рандомизированных контролируемых качественных исследования были включены в обзор. Все они были опубликованы на английском языке. В связи с клинической неоднородностью наблюдаемых больных, различными критериями обработки полученных данных, не удалось провести единый мета-анализ для таких показателей как болевой синдром, амплитуда движения, инвалидизация пациентов. В трех исследованиях (168 пациентов) отмечен существенный обезболивающий эффект применения НИЛИ по сравнению с плацебо-терапией в лечении подострого и хронического болевого синдрома. Данный эффект наблюдался только в раннем периоде. В отдаленных сроках (свыше 6 месяцев) о данном эффекте не сообщалось. Согласно выводам двух исследований, частота рецидива болевого синдрома была значительно ниже в группах, где использовали НИЛИ.

Сообщений о побочных эффектах за период наблюдения Yousefi-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K. получено не было. Тем не менее, собранных авторами данных не достаточно для формулировки окончательных выводов.

Несмотря на то, что механизм действия НИЛИ на молекулярном уровне пока не известен, применение фототерапии в кинической медицине и хирургии представляет, по мнению **Kilik R., Lakyová L., Sabo J. (2014г.)**, большой интерес [79]. Проведенное ими наблюдение направлено на изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на заживление ран у «нормальных крыс» и у крыс в условиях искусственно созданного диабета. Авторами сделано наблюдение, что инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами была меньше выражена после облучения (15 мВт/см^2). Синтез и организация коллагеновых

волокон увеличивались в группах при действии 5 мВт/см² и 15 мВт/см². В группе с искусственно созданным диабетом единственным зарегистрированным отличием было отношение полиморфноядерных лейкоцитов к макрофагам при 15 мВт/см². Существенное количественное различие вновь образованных капилляров в группе после облучения (5, 15 мВт/см²) было отмечено на шестой день по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, Kilík R., Lakyová L., Sabo J. сделали вывод, что НИЛИ обладает защитными механизмами против чрезмерного воспалительного ответа тканей; стимулирует неоваскуляризацию, скорейшее формирование волокон коллагена.

Хронические раны, характеризующиеся длительным рецидивирующим течением, характерны для многих заболеваний, в том числе они являются распространённым осложнением сахарного диабета. Этиология хронических язв отличается между собой, но важнейшим элементом репарации ран является неоваскуляризация. Обзор 1764 работ, опубликованных в последние годы, и посвящённых низкоинтенсивному лазерному воздействию на раневые поверхности, а так же на точки акупунктуры, как неинвазивный, безболезненный метод лечения диабетической стопы с минимальными побочными эффектами, был выполнен **Beckmann K.H., Meyer-Hamme G., Schröder S. (2014г.)**. В их работе были рассмотрены 22 приемлемых сообщения: 8 из них по изучению влияния на клеточном уровне, 6 наблюдений на экспериментальных животных, и 8 относились к клиническим исследованиям. Исследования *in vitro* и на животных свидетельствовали о клеточной миграции, пролиферации фибробластов, быстрые сроки реэпителизации и организации соединительной ткани, неоваскуляризации и противовоспалительном действии за счет ингибирования простагландинов, интерлейкина и цитокинов, а так же за счет прямого антибактериального действия посредством активации активных форм кислорода. В большинстве клинических исследований отмечен положительный эффект низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении язв при диабетической стопе. Но есть ряд аспектов в данных исследованиях, ограничивающих окончательную доказательную базу о

фактическом применении данного метода в лечении. Адаптация полученных данных в клинической практике на стадии обсуждения.

Таким образом, рассмотренные сообщения свидетельствуют о положительном влиянии лазеротерапии в лечении диабетических язв, однако в настоящее время в клинических испытаниях недостаточно материала для решения вопроса о целесообразности применения низкоинтенсивного лазерного излучения в рамках стандартных подходов лечения ран [46].

Мы рассмотрели с нашей точки зрения наиболее актуальные работы посвящённые воздействию фотостимуляции НИЛИ или диодными источниками на болевой синдром, на стимуляцию заживления хронических ран, влияние на неоваскуляризацию – те эффекты, которые мы считаем наиболее важными в лечении хронических радиационных проктитов.

В большинстве зарубежных, и в отечественных работ отмечается явный положительный клинический эффект терапии НИЛИ. Неоднозначные результаты обоснования действия низкоинтенсивного лазерного излучения и претензии к качеству публикаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), ограничивают распространение метода в США уровнем экспериментальных исследований. В то же время НИЛИ используется в клиниках разных регионов, включая Канаду, Европу и Азию в неврологии, стоматологии, дерматологии как физиотерапевтический метод. Главный не разрешённый вопрос, с точки зрения американских регуляторов, состоит в отсутствии однозначной достаточной доказательной базы для поддержки клинического использования низкоинтенсивного лазерного излучения.

Большинство выполненных на настоящий момент исследований имеют методические недочёты в планировании, объёме, качестве и сроках проведения исследований, обоснованности применения лазерного излучения в повседневной практике при обработке раневой поверхности. Остается потребность последующих рандомизированных контролируемых методически выверенных исследований для оценки эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения по сравнению с другими способами лечения, с учётом действия различных длин

волн, единого метода расчета доз, сопоставимых протоколов лечения, адекватности объема групп наблюдения.

1.3 Обоснование фотодинамической терапии хронических радиационных язв

Фотодинамической терапии гнойных и хронических ран и язв посвящено огромное количество исследований. В нашем обзоре литературы мы сделали акцент на работы последних 7 лет, а так же на анализ контролируемых исследований, спланированных с учётом современных требований доказательной медицины. Эффективной альтернативой противомикробной терапии, не вызывающей устойчивости штаммов к воздействию антибактериальных препаратов может стать фотодинамическая терапия [17, 25, 31, 32, 33, 37]. В доклинических исследованиях *in vitro* [51] и наблюдениях эффекта фотосенсибилизаторов *in vivo* продемонстрировано действие фотодинамической терапии на различные микроорганизмы, что нашло применение в клинической практике. Фотодинамическая терапия потенцирует заживление раны и препятствует повторному инфицированию, что приобретает особую значимость у больных хроническими язвами нижних конечностей [49].

Возобновление интереса к фотодинамической терапии связано с повышением устойчивости патогенов к существующим видам терапии. **Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. (2011г.)** были изучены публикации в рецензируемой литературе в период с 1960 по 2011г. В рассмотренных сообщениях обсуждался противомикробный эффект фотодинамической терапии, возможное клиническое применение фотодинамической терапии локальной инфекции вирусной и/или бактериальной природы. Имелись сообщения об использовании фотодинамической терапии для лечения абсцессов головного мозга и длительно незаживающих язв. Применение фотодинамической терапии в стоматологии для лечения периодонтита по результатам обзора имеет доказательную базу. Фотодинамическая терапия согласно публикациям так же имеет выраженный эффект в лечении кожного лейшманиоза. Имелись единичные сообщения действия фотодинамической

терапии в синем диапазоне света для элиминации хеликобактерной инфекции желудка. Подводя итог проделанной работы, Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. ожидают увеличение интереса и числа наблюдений применения фотодинамической терапии при инфекционных процессах других локализаций. Актуальна и разработка новых фотосенсибилизаторов, возможных путей и форм подведения фотосенсибилизатора к очагу инфекции [78].

В марте 2013г. **Wulf H.C., Karlsmark T.** в периодической печати опубликованы данные второй фазы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению противомикробных свойств фотодинамической терапии в лечении хронических язв нижних конечностей на фоне сахарного диабета и венозной недостаточности, как нового направления в антимикробной терапии. Данное исследование по изучению влияния фотодинамической терапии на процессы очищения и заживление хронических язв, впервые носило характер контролируемого. Отмечена положительная тенденция в сроках заживления ран. Лечение пациенты переносили удовлетворительно, болевые ощущения во время манипуляции отсутствовали. В отличие от контрольной группы – плацебо, в группе, где проводились сеансы фотодинамической терапии, выявлено достоверное снижение микробной обсемененности ран ($p < 0,001$). Спустя 3 месяца у 50% пациентов имело место заживление язв нижних конечностей, по сравнению с группой плацебо, где эффект достигнут в 12% наблюдений [88].

В исследовании, опубликованном **Mannucci E., Genovese S., Monami M. (2014г.)**, наблюдалось дозозависимое снижение микробной нагрузки в соответствии с концентрациями фотосенсибилизатора при сравнении с группой плацебо сразу после проведенного сеанса, с прогрессивным угасанием эффекта во время последующего наблюдения. В ходе данного наблюдения клинически значимых осложнений у больных не было выявлено. По мнению авторов, дальнейшие клинические испытания должны быть направлены на оценку эффективности и перспективности использования данного подхода

(фотодинамической терапии) в дополнение к системной антибактериальной терапии [86].

Nikitina R.G., Kaplan M.A., Morozova T.G. (2005г.) изучалось влияние лазерной энергии различных мощностей, используемых в фотодинамической терапии лучевых язв, вызванных лучевым повреждением. Течение процессов репарации, согласно наблюдениям авторов, отличилось в зависимости от мощности воздействия. При фотодинамической терапии и мощности энергии 0,1 Дж/см² скорость заживления была заметно выше в раннем периоде. При экспозиции лазером 5 и 40 Дж/см² ускорение заживления язвы наблюдалось на 14 день и в более поздние сроки после воздействия. Авторы сделали заключение, что использование лазера с плотность энергии 5 Дж/см² является наиболее эффективным для максимально полного заживления постлучевых язв [89].

Клиническое наблюдение, проведенное **Tostykh P.I., Stranadko E.F., Koraboev U.M., Duvanskiĭ V.A., Kalinin M.R., Vatlin K.Iu. (1999г.)**, длившееся в течение 30 лет, включало морфологическое изучение и оценку гистологических материалов полученных из трофических и лучевых язв (1562 пациентов). Подводя итоги проделанной работы, малигнизация язвы была выявлена в 14-ти наблюдениях: в одном случае диагностирована саркома, в 13 – рак кожи. Злокачественное перерождение хронических лучевых язв было отмечено в 7,07% случаях, при иных этиологических и патогенетических процессах малигнизация отмечена в 0,81%. Злокачественная трансформация язвы нелучевого генеза происходила в среднем через 19 лет, лишь в одном наблюдении спустя 3,8 года. Ранняя диагностика рака кожи в зоне язвенного дефекта представляет определенные трудности и требует своевременного морфологического исследования. Новым, перспективным и относительно простым в исполнении методом лечения язвенных форм рака кожи, предложенным Tostykh P.I., Stranadko E.F., Koraboev U.M., Duvanskiĭ V.A., Kalinin M.R., Vatlin K.Iu. является фотодинамическая терапия. Данный вид воздействия был эффективен у больных при рецидиве рака, имеющих противопоказания к другим видам

противоопухолевого лечения. ФДТ нашла широкое распространение среди онкологов и онкодерматологов в лечении осложненных форм рака кожи [99].

1.4 Модуль EORTC QLQ PRT-23, как метод (инструмент) диагностики и оценки эффективности проведенного лечения хронического радиационного проктита

По данным литературы имеется ряд классификационных систем (шкал) для оценки постлучевой токсичности со стороны толстой и прямой кишки. В настоящее время наибольшее распространение получила шкала, разработанная Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и the European Oncology Radiation Therapy Group (EORTG) для острого и хронического лучевого проктита [57]. Данная шкала позволяет стадировать выраженность лучевых изменений в соответствии с клиническими проявлениями, но градация не соотнесена с эндоскопическими данными, результатами гистологического исследования. Критерии RTOG предназначены для оценки тяжести острого радиационного проктита (изменения, возникшие с 1-го по 90 дни от начала лучевой терапии), RTOG/EORTC шкала – для хронического радиационного проктита. Так же практикующими врачами и в протоколах рандомизированных контролируемых исследований применима система оценки поздних лучевых эффектов на нормальные ткани the Late Effects on Normal Tissues (LENT) Subjective, Objective, Management and Analytic (SOMA) [69, 82].

Национальным Институтом по изучению Злокачественных образований (the National Cancer Institute) предложены критерии оценки последствий лучевого воздействия the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0 (предыдущая версия Common Toxicity Criteria (CTC)) [101]. При сравнении степени тяжести постлучевых изменений со стороны прямой кишки, полученных при использовании шкал RTOG/EORTC, LENT/SOMA и опросников, предназначенных для оценки воспалительных заболеваний кишечника, таких как IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), Vaizey (the Vaizey Incontinence questionnaire) [77, 90], HRQOL (Patient-Reported health-related Quality Of Life questionnaires) авторы утверждают, что опросники (анкеты, предназначенные для

самостоятельного заполнения пациентом) обладают чувствительностью при хроническом течении радиационного проктита [77]. Однако остается открытым вопрос, является ли чувствительность метода клинически значимой [62].

С помощью имеющихся в настоящее время в доступном арсенале анкет/опросников не представляется возможным комплексно охватить проблемы, связанные с лучевым проктитом, и тем более повлиять на качество жизни пациентов. Авторы **Halkett G., Aoun S., Hayne D. и др. (2010г.)** приводят данные об этапе культурной адаптации модуля опросника, разработанного Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) для оценки радиационного проктита QLQ PRT-21. Данный модуль предназначен для использования в сочетании с базовым опросником оценки качества жизни EORTC QLQ C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30) у больных, перенесших лучевое воздействие на новообразования тазовой локализации на этапе противоопухолевого лечения [64].

Впервые основной (базовый) опросник EORTC QLQ C-36 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 36), был разработан в 1987 году [38, 39], как промежуточный вариант международного исследования и содержал 36 вопросов [40].

Основными требованиями, которым он отвечал, были: специфичность для онкологических больных, многомерность структуры, предназначенность для самостоятельного заполнения больным, применимость у ряда культур.

Последующие версии анкеты были EORTC QLQ C-30 (версия 1.0), EORTC QLQ C-30 (+3), EORTC QLQ C-30 (версия 2.0); окончательная версия EORTC QLQ C-30 (версия 3.0), используемая в клинической практике и в многоцентровых рандомизированных исследованиях с декабря 1997 года, как инструмент оценки качества жизни онкологических больных [38, 39].

Модуль EORTC QLQ PRT-21 был разработан в соответствии с методологией EORTC, (2007г.) на основании обширного обзора литературы, обсуждения темы семью ведущими специалистами в данной области и

собеседования с десятью пациентами для оптимизации списка вопросов и определения конструкции предварительного модуля. Разработанный модуль, содержащий 21 пункт, прошел предварительное тестирование в Австралии, был переведен на норвежский, немецкий, французский и итальянский языки.

Пациентам, получавшим ЛТ на органы малого таза после завершения лечения и спустя месяц, предлагалось заполнить базовую анкету EORTC QLQ C-30 и модуль EORTC QLQ PRT-21 для лучевых проктитов. Параллельно проводилось интервьюирование больных, чтобы определить доступность, актуальность и усвояемость предложенных вопросов. Была установлена культурная и социальная приемлемость модуля среди пациентов. После совместного обсуждения были внесены незначительные изменения перевода и включены два дополнительных вопроса.

Опросник EORTC QLQ C-30, дополненный модулем EORTC QLQ PRT-23, в будущем должен представлять возможность практикующим врачам-клиницистам более точно дифференцировать и контролировать побочные эффекты, оценивать хронические радиационные проктиты, связанные с проведением ЛТ по поводу злокачественных новообразований тазовой локализации [97].

В настоящий момент модуль EORTC QLQ PRT-23 всё ещё находится на IV фазе (этапе) клинического международного исследования, в ходе которой планируется провести апробацию с участием большего числа пациентов с целью выполнения психометрического анализа, окончательной культурной адаптации модуля.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Характеристика больных

В период с 2010 по 2013 г. на базе НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД в плане комбинированного/комплексного лечения 339 пациентам была проведена ЛТ по поводу злокачественных опухолей органов малого таза. Состав пациентов, получавших лучевое лечение, представлен в таблице 1. Три пациента (0,9%) пролечены по поводу злокачественных новообразований ректосигмоидного отдела толстой кишки; 32 пациента (9,4%) - злокачественных новообразований прямой кишки; 7 больных (2,1%) - со злокачественными новообразованиями заднего прохода и анального канала; 6 человек (1,8%) - злокачественное новообразование вульвы; 1 пациентка (0,3%) - злокачественное новообразование влагалища, 59 пациенток (17,4%) - злокачественное новообразование шейки матки; 109 (32,2%) - злокачественное новообразование тела матки; 7 (2,1%) - злокачественное новообразование яичника; 1 (0,3%) - злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов; 89 человек (26,3%) - злокачественное новообразование предстательной железы; 25 пациента (7,4%) - злокачественное новообразование мочевого пузыря.

Больные оценивались врачом по субъективной характеристике исхода лечения, основанной на личном практическом опыте врача, данных инструментальных, лабораторных методов исследования: выздоровление, улучшение, без перемен или ухудшение, летальный исход. Среди указанных пациентов после лечения, несмотря на тяжесть, а у ряда больных, и симптоматический характер проводимого лечения, в ранние сроки наблюдения в стационаре летальных исходов не наблюдалось.

Оценка ответа опухоли на лечение является важным критерием эффективности комбинированной/комплексной терапии и прогноза онкологического заболевания. Под условным «выздоровлением» мы определили исход лечения больных, у которых в результате проведенной ЛТ был получен полный ответ опухоли в сроки 4 недели после окончания лечения.

Таблица 1.

Нозологический состав больных, которым на этапе комбинированного/комплексного лечения проведена лучевая терапия на органы малого таза в период с 2010 по 2013 годы

Наименование диагноза	Код диагноза МКБ 10	Количество больных, %		Исходы лечения			
				Выздоровление	Улучшение	Без перемен	Ухудшение
		Абс.	Отн.				
Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения	С 19	3	0,9%	2	1		
Злокачественное новообразование прямой кишки	С 20	32	9,4%	5	22	4	1
Злокачественное новообразование заднего прохода (ануса) и анального канала	С 21	7	2,1%	3	3	1	
Злокачественное новообразование вульвы	С 51	6	1,8%	1	5		
Злокачественное новообразование влагалища	С 52	1	0,3%	1			
Злокачественное новообразование шейки матки	С 53	59	17,4%	37	16	6	
Злокачественное новообразование тела матки	С 54	109	32,2%	79	11	18	1
Злокачественное новообразование яичника	С 56	7	2,1%	1	6		
Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов	С 57	1	0,3%				1
Злокачественное новообразование предстательной железы	С 61	89	26,3%	38	27	23	1
Злокачественное новообразование мочевого пузыря	С 67	25	7,4%	9	14	2	
Всего:		339		176	105	54	4

«Улучшение» – когда имелись объективные признаки стабилизации опухоли или частичного ответа, но ЛТ не носила радикального характера. Состояния «без перемен» и «ухудшение» – в большинстве случаев характеризовали больных, находившихся на контрольном обследовании, по результатам которого было выявлено прогрессирование основного заболевания; больных, у которых проведение ЛТ носило паллиативный характер.

Главным критерием включения в наше исследование было успешно проведенная радикальная терапия, которая приводила к условному «выздоровлению», отсутствие рецидива основного заболевания (полный ответ, регрессия опухоли) за всё время наблюдения. Так же критериями отбора к участию в исследовании явились давность проведенной лучевой терапии на органы малого таза не менее 3 месяцев, эндоскопически подтвержденные признаки развившегося радиационного проктита, исполнение пациентом предложенного плана лечения и доступность больного для наблюдения.

Критерию условного «выздоровления» соответствовали лишь 176 пациентов, получивших радикальную терапию. Из этих 176 пациентов 49 составили мужчины (27,8%) и 127 - женщины (72,2%). Средний возраст составил $58,4 \pm 9,9$ лет. Распределение больных в зависимости от вида проводимого лечения представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от вида специального противоопухолевого лечения

Проводимое лечение	Количество больных	
	Абс.	Отн., %
Лучевая терапия	21	11,9
Лучевая терапия + гормонотерапия	21	11,9
Лучевая терапия + химиотерапия	4	2,3
Лучевая терапия + оперативное вмешательство	113	64,2
Лучевая терапия + оперативное вмешательство + гормонотерапия	10	5,7
Лучевая терапия + оперативное вмешательство + химиотерапия	7	4,0
Всего:	176	100%

На этапе специального противоопухолевого лечения 21 больному (11,9%) была проведена лучевая терапия; 113 пациентам (64,2%) было проведено

комбинированное лечение (лучевая терапия + оперативное вмешательство); комплексная терапия, включающая лучевую терапию, оперативное вмешательство, гормонотерапию, - у 10 больных (5,7%); сочетание лучевой терапии, хирургического пособия и химиотерапии у 7 человек (4,0%). На долю специального лечения в комбинации лучевая терапия + гормонотерапия и лучевая терапия + химиотерапия, пришлось 21 пациент (11,9%) и 4 больных (2,3%) соответственно. От момента завершения указанного радикального лечения, до включения в наше исследование прошло не менее 3 месяцев.

Среди сопутствующей патологии у 114 больных, включённых в наше исследование (53,3%), выявлены заболевания сердечнососудистой системы (атеросклероз, кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей). На долю патологии эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение, патология щитовидной железы) приходилось до 20,6% (44 человека). Заболевания пищеварительной системы (колит, желчекаменная болезнь, панкреатит), диагностированные до начала специального противоопухолевого лечения встречались у 26 больных, что составило 12,2% от общего числа сопутствующих заболеваний. Для нас представляется значимым сделать акцент на данных нозологиях, характеризующих исходное состояние критических органов до начала проведения лучевой терапии, ввиду повышенной предрасположенности больных к развитию хронических лучевых осложнений со стороны прямой кишки.

Так же среди сопутствующей патологии у 13 больных (6,1%) выявлены заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, эмфизема легких, пневмосклероз), у 8 пациентов (3,8%) – заболевания выделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь). Заболевания нервной системы (перенесенные нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия) в 7 случаях (3,3%). Заболевания опорно-двигательного аппарата у 2 пациентов (0,9%).

Учитывая факт, что вероятность возникновения поздних лучевых осложнений зависит от величины суммарной поглощенной дозы, режимов

фракционирования, а использование современных методов планирования и реализации лучевого лечения не позволяют предупредить возникновение поздних радиационных повреждений, ниже приведены данные о диапазоне проведенной лучевой терапии у больных, включенных в протокол исследования (Таблица 3). Временной интервал с момента окончания лучевой терапии до появления признаков хронического радиационного проктита варьировал от 3 до 48 месяцев.

Таблица 3.

Распределение больных в зависимости от дозы проведенной лучевой терапии

	Суммарная очаговая доза лучевой терапии			
	40-50 Гр	51-60 Гр	61-70 Гр	71-80 Гр
Количество больных, абс.	39	7	15	115
отн., %	22,2	4,0	8,5	65,4

Анализируя приведенные данные, можно сделать вывод, что у 61 (34,6%) больного суммарная очаговая доза лучевой терапии не превышала уровня толерантных значений для слизистой прямой кишки (от 60 до 70 Гр). В 65,4% случаев (115 больных) диапазон лучевой нагрузки составил от 70 до 80 Гр, что является одним из предрасполагающих факторов в развитии поздних лучевых проктитов [65].

Все 176 пациентов, находившихся в стационаре на этапе лечения или контрольном обследовании, были проинформированы о проведении IV фазы (этапа) клинического международного исследования по адаптации и анализу эффективности применения модуля EORTC QLQ PRT-23. В ходе исследования, с целью последующей валидации, интерпретации полученных данных, все, активно принявшие участие в исследовании, больные, были оценены с помощью шкалы оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Schema European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Radiation Therapy Oncology Group). Оценка с помощью шкалы RTOG/EORTC осуществлялась врачом на основании жалоб больного, при необходимости –

данных инструментальных и лабораторных методов исследования. На этапе первичной диагностики радиационного проктита больным в стандартный план обследования нами было включено проведение ректороманоскопии/фиброколоноскопии.

Всем больным (n=176) для оценки качества жизни предлагалось самостоятельно заполнить базовый (основной) опросник EORTC QLQ C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), дополненный модулем EORTC QLQ PRT-23, специально разработанным для больных радиационным проктитом, прошедшим многоуровневую адаптацию в отличной языковой и культурной среде.

Главным критерием включения в исследование было условие «выздоровление», но во время дальнейшей работы (при планировании и распределении больных для изучения результатов комплексного лечения лучевых проктитов) из исследования были исключены 108 больных, получавших ЛТ по радикальной программе в плане комбинированного/комплексного лечения. Критериями исключения из исследования явились: не доказанный эндоскопически хронический лучевой проктит; рецидив основного заболевания; состояния, потребовавшие хирургического вмешательства; выявленные при фиброколоноскопии доброкачественные новообразования толстой/прямой кишки; случаи, когда не удалось получить информированное согласие на участие в исследовании; несоблюдение больным протокола обследования и лечения. Хотя больные хроническим радиационным проктитом, перенесшие хирургическое лечение (n=7), были исключены из протокола исследования, гистологический материал, полученный в ходе оперативных вмешательств, нами был изучен.

Таким образом, в исследование эффективности комбинированного лечения хронического радиационного проктита с применением низкоинтенсивного лазерного излучения в режиме непрерывного инфракрасного излучения, нами были включены 68 больных хроническим лучевым проктитом. Непрерывные инфракрасные излучатели применяются для работы при воспалительных очагах в

мягких тканях, но в сравнительном аспекте у больных с доказанным хроническим радиационным проктитом эффективность данного метода лечения не изучалась.

Включенные в исследование 68 пациентов не имели рецидива онкологического заболевания, были сопоставимы по возрасту, клиническому диагнозу, толерантным значениям перенесённой ЛТ, сопутствующим заболеваниям, результатам перенесённого противоопухолевого лечения. Эти 68 больных путем независимой последовательной рандомизации были распределены на две группы – основную и контрольную. Лечение больных в обеих группах состояло из назначения щадящей диеты, базисной (общей для всех пациентов, включённых в исследование) и посимптомной терапии. В экспериментальной группе лечение было дополнено терапией НИЛИ в режиме непрерывного инфракрасного излучения.

Хотя традиционно лечение хронического лучевого проктита сходно с лечением язвенного колита и болезни Крона [4, 7, 8, 10, 12, 22, 26, 27], базисная терапия имеет особенности: заболевание склонно к рецидивирующему течению, лечение хронического радиационного проктита должно носить длительный и упорный характер. Длительный системный приём 5-АСК (месалазина), глюкокортикостероидов может привести к росту частоты системных осложнений, таких как лейкопения, вплоть до агранулоцитоза, гемолитическая и мегалобластная анемия, гепатиты и пр. Таким образом, при ограниченном поражении прямой и/или дистальных отделов сигмовидной кишки, оптимальным способом введения препарата у больных с хроническим лучевым проктитом/сигмоидитом являются ректальные формы 5-АСК (месалазина), глюкокортикостероидов: свечи и ректальная пена [3, 28, 30]. Месалазин в форме микроклизм нами не применялся. Среди 68 пациентов обеих групп не наблюдалось выраженных энтеритов, лучевых колитов, поэтому глюкокортикостероиды системно не назначались.

Вне зависимости от распределения на группы, пациенты с хроническим радиационным проктитом были госпитализированы для проведения курсового

лечения на 10-12 дней с интервалами госпитализации 2-3 месяца (не менее 3 курсов терапии).

Согласно дизайну клинического исследования, в контрольной группе (n=31) больные, помимо щадящей диеты, получали традиционное лечение лучевого проктита, которое заключалось в назначении базисной местной терапии. В стационаре салофальк (месалазин) мы использовали в форме пены утром и вечером (терапевтическая доза – 2 г в сутки) или ректальных суппозиториев (500 мг) x 3 раза в сутки (терапевтическая доза 1,5 г в сутки).

После выписки больным было рекомендовано продолжить приём поддерживающих доз салофалька 0,5–1 г в сутки – в зависимости от стадии проявления радиационного проктита, не менее 4 недель, под амбулаторным наблюдением проктолога или хирурга.

При отсутствии эффекта курсового лечения, по данным контрольной ректороманоскопии/фиброколоноскопии, выполняемой при очередной плановой госпитализации (спустя 2-3 месяца), терапия дополнялась назначением гидрокортизона суспензии 125 мг в сутки в виде микроклизм или будесонида 2 мг в виде пены для ректального введения.

В основной группе (n=37), помимо базисной терапии, больным проводились сеансы трансректальной лазеротерапии с использования универсального лазерного терапевтического аппарата «Азор 2К-02», предназначенного для нетермического воздействия на биоткани импульсным или непрерывным излучением ближнего инфракрасного и видимого красного диапазона длин волн электромагнитного излучения. Сеансы лазеротерапии проводились в условиях отделения фотодинамической терапии и лазерных технологий НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД (зав. отделением д.м.н., проф. М.Л. Стаханов), с использованием специальных световодных насадок (трансректальных насадок), согласно техническому описанию аппарата «Азор 2К-02». Аппарат «Азор 2К-02» по степени лазерной опасности относится к классу II ГОСТ 12.1.040-83. Дизайн клинического исследования соответствует стандартам Всемирной ассоциации лазерной терапии (WALT standard for randomized controlled trials) [55].

Лечебные сеансы проводились ежедневно, количество сеансов 10, время экспозиции составляло 10 минут. Процедура воздействия: с использованием трансректальных насадок на нижне- и среднеампулярный отделы прямой кишки. Непрерывное инфракрасное излучение. Лазерная головка Н200, длина волны 0,98мкм. Средняя величина выходной мощности лазера 200мВт (коэффициент пропускания от 55 до 70%).

Стерилизацию световодных насадок проводили согласно действующим инструкциям МЗ РФ и ОСТ 42-21-2-85 путём погружения в спиртовой раствор хлоргексидина 0,5% в течение 3-5 мин.

Симптоматическая (гемостатическая, спазмолитическая, антидиарейная) терапия, проводимая пациентам основной и контрольной групп в условиях стационара, носила индивидуальный характер в соответствии с выраженностью клинических проявлений хронического радиационного проктита.

Из 176 пациентов, соответствовавших критериям отбора исследования, у 14 пациентов наиболее ярким клиническим проявлением поздних радиационных изменений явились: язвенные дефекты, некроз кожи на различных по протяженности участках, - нами были классифицированы как больные III, IV стадий постлучевых изменений кожи, подкожной жировой клетчатки согласно шкале RTOG/EORTC, и были выделены в отдельную группу наблюдений. Впервые в клинической практике для лечения радиационных хронических язв промежности, перианальной области нами проведены сеансы фотодинамической терапии (ФДТ). Для ФДТ использован фототерапевтический светодиодный аппарат «АФС» (длина волны излучения 660 нм; мощность излучения в выходной плоскости аппарата без насадки не менее 25 мВт, максимальная мощность 700 мВт). В качестве фотосенсибилизатора нами был использован «Фотодитазин» в форме геля. Сеансы фотодинамической терапии мы проводили в условиях колопроктологического (онкологического) отделения НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД (зав. отделением к.м.н. В.В. Маслов). Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в форме геля и фототерапевтический светодиодный аппарат «АФС», были предоставлены нам для работы зав.

лабораторией модифицированных полимерных систем ФГБУН Института химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН д.х.н. А.Б. Соловьёвой.

Фотосенсибилизатор наносили на поверхность радиационной язвы толщиной 2-4 мм, экспозиции геля в течение 1 часа, остаток геля мы удаляли медицинским шпателем после чего мы проводили облучение поверхности с использованием фототерапевтического светодиодного аппарата «АФС», экспозиция 15 секунд на 1 см² поверхности дефекта кожи. Расстояние до раневой поверхности составляло 3-5 мм. Количество сеансов воздействия от 1 до 7 в зависимости от исходного состояния тканей, сроков появления грануляций.

Выраженность болевого синдрома и изменение данного показателя в динамике нами оценена с помощью числовой ранговой шкалы: пациентам предлагалось оценить свои болевые ощущения цифрами от 0 (нет боли) до 10 (максимально возможная боль). Пациенты в стационаре обезболиваются по требованию: наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, – в зависимости от выраженности болевого синдрома. На фоне планового обезболивания клиническая оценка интенсивности боли становится субъективной.

Помимо клинической оценки результатов лечения нами осуществлялся количественный и качественный анализ бактериальной обсеменённости ран, цитологическое исследование отпечатков с поверхности ран до начала проведения сеансов ФДТ, а так же на 3, 7, 15 сутки лечения. Ввиду сложных форм язвенных дефектов, большой погрешности измерений, планиметрия ран нами не производилась.

2.2 Характеристика методов обследования больных хроническим радиационным проктитом

2.2.1 Клинические методы исследования

Для оценки клинических проявлений поздних лучевых повреждений нами использована шкала RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Schema European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Radiation Therapy Oncology Group), которая описывает лучевые ректиты в зависимости от

выраженности патогномичных симптомов. Согласно данной классификации первой стадии поздних лучевых повреждений соответствовали: диарея, стул до 5 раз в день, незначительные выделения слизи, крови во время акта дефекации, боли в животе спастического характера. Учащение стула свыше 5 раз в сутки, выраженная диарея, сопровождающаяся спастическими болями, значительное выделение слизи, ректальные кровотечения – симптомокомплекс, характерный для второй стадии шкалы RTOG/EORTC. Развитие кишечной непроходимости или массивные кровотечения, не купирующиеся консервативно, и требующие хирургического вмешательства квалифицировали больных третьей стадии радиационных осложнений. При диагностике некроза стенки кишки с перфорацией последней, развитием перитонита или формированием свища, стадия поздних лучевых повреждений расценивалась как четвертая. Летальный исход соотнесен с пятой степенью градации RTOG/EORTC, при отсутствии вышеизложенных симптомов можно думать о нулевой стадии поздних лучевых повреждений со стороны толстой и прямой кишки [57].

2.2.2 Метод оценки качества жизни

Для оценки показателя качества жизни больных нами использован опросник EORTC QLQ C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), изначально предназначенный для онкологических больных. Опросник EORTC QLQ C-30 был дополнен нами модулем EORTC QLQ PRT-23 (приложение 1). Данный модуль специально разработан и адаптирован в ходе инициативного исследования на кафедре факультетской хирургии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова для больных радиационным проктитом с учетом социального и культурного уровня пациентов (протокол валидации описан в главе 3.1). Проведение инициативного исследования было согласовано с Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 02-13 Межвузовского комитета по этике от 21.02.2013).

Работа проведена совместно с Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC QLQ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life), руководитель

проекта Dagmara Kuliś. В исследовании приняли участие больные хроническим радиационным проктитом давшие письменное информированное согласие.

Пациентам, которым в плане комбинированного/комплексного лечения была проведена ЛТ по поводу новообразований тазовой локализации, предлагалось заполнить опросник EORTC QLQ C-30, включающий 30 вопросов, и модуль EORTC QLQ PRT-23, состоящий из 23 вопросов. Время для заполнения представленных анкет не было четко регламентировано, составило от 7 до 20 минут. Представленные 48 вопросов опросника имели градацию от 1 до 4, в зависимости от выраженности симптомокомплекса и характеризовали состояния «совсем нет» - 1, «слегка» - 2, «существенно» - 3, «очень сильно» - 4. В двух вопросах необходимо было выбрать цифровое значение, соответствующее состоянию больного по шкале от 1 до 7, где 1 соответствовало критерию «очень плохое», а 7 – «отличное». Утвердительный или отрицательный ответ необходимо было дать на два из предоставленных вопросов. Один вопрос требовал количественного ответа, выраженного цифровым значением.

Полученные результаты анкетирования (EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23) больных лучевым проктитом были нами проанализированы, сопоставлены с данными шкалы оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC и данными эндоскопических исследований.

Для оптимизации работы с опросником EORTC QLQ C-30, дополненного модулем EORTC QLQ PRT-23, проводилось суммирование баллов. При оценке качества жизни пациентов с радиационным проктитом возможный диапазон значений суммы баллов опросника QLQ C-30 + QLQ PRT-23 лежит в интервале от 50 до 200, при оценке только модулем QLQ PRT-23, возможные значения от 23 до 88. В нашем исследовании была выдвинута гипотеза, что возможные значения суммы баллов, отражающие субъективную оценку самим больным качества жизни коррелирует со степенью выраженности лучевых изменений согласно шкале RTOG/EORTC, используемой нами в работе, и данными объективных инструментальных (эндоскопических) проявлений лучевого проктита.

2.2.3 Объективные методы исследования

Стандартным инструментальным методом исследования, включенным в протокол, используемый нами для выявления/диагностики радиационного проктита, а так же для оценки в динамике эффективности проведенного лечения, являлись ректороманоскопия и/или фиброколоноскопия. Ректороманоскопия/фиброколоноскопия была выполнена всем 176 больным «до лечения» после соответствующей стандартной подготовки. Ректороманоскопия применялась при контрольных обследованиях.

Ректороманоскопия была выполнена больным в коленно-локтевом положении, без предварительной медикаментозной седации, с помощью ректоскопов с волоконными световодами Re-BC-3 и Re-BC-5, модели 276, 333, 576-579, 632, 634, предназначенных для диагностики заболеваний прямой кишки и нижнего отдела сигмовидной кишки. Обтуратор снабжён оливообразным наконечником (оливой), что уменьшает риск контактного повреждения слизистой. Освещение осуществлялось от осветителя RICHARD WOLF 4220 LP. В качестве смазочного материала использовали водный раствор медицинского смазочного материала «Медиагель».

Фиброколоноскопия была выполнена видеоскопом EVIS фирмы «OLYMPUS» серии GIF/CF 140. Конструкция поворотной системы эндоскопа обеспечивает плавное и мягкое достижение максимальных углов поворота дистального конца. Биопсийный материал получали стандартными щипцами для биопсии.

Степень выраженности радиационного проктита у больных контрольной и основной групп (катаральная, эрозивно-десквамативная, язвенная и свищевая формы) оценивали в соответствии с классификацией Бардычева М.С. (1985г.), с уточнением локализации патологического процесса.

Для катаральной формы радиационного проктита характерны: гиперемия слизистой кишки ограниченного или разлитого характера, ее отечность; наличие единичных расширенных, контактно-кровооточивых сосудов. Специфичным проявлением эрозивно-десквамативной формы радиационного проктита являются

точечные/полиморфные эрозии, как результат поверхностного нарушения целостности слизистой прямой/толстой кишки. При распространении патологического процесса на глубокие слои стенки кишки выявляются язвенные дефекты. Хронический радиационный проктит, осложнившийся ректовагинальными и/или ректовезикальными свищами, соответствует 4 стадии по классификации М.С. Бардычева [2].

Так же в протокол было включено трансректальное ультразвуковое исследование, которое мы выполняли одновременно с эндоскопическим исследованием. Ультразвуковое исследование в динамике производилось пациентам с использованием аппарата LOGIQ P5, датчик E8CS с рабочей частотой 12 МГц (General Electric, США). Изучались эхоструктура, состояние слоёв прямой кишки, толщина стенки, локальный кровоток и эхогенность органов малого таза. Для объективизации оценки оценивалась передняя и задняя стенки прямой кишки на высоте 5,0 см от края ануса (у каждого больного выполнялось не менее 3 измерений толщины стенки во время исследования).

Период наблюдения за больными контрольной и основной групп составил от 7 месяцев до 2,5 лет, что говорит о проспективности клинического исследования. По истечении контрольных отрезков времени (10-14 дней, 4-6 месяцев) сравнивалась частота наступления клинически важных конечных исходов в лечении хронического радиационного проктита (выздоровление, стабилизация/улучшение, осложнения, связанные с проводимым лечением) в обеих группах.

2.2.4 Характеристика цитологических и морфологических методов диагностики

В работе мы использовали методы морфологической диагностики для определения выраженности хронического лучевого проктита и оценки динамики морфологических изменений на этапах лечения. Для этого проводили гистологические исследования биопсийного материала, препаратов, полученных в ходе оперативных вмешательств, цитологическое исследование мазков-отпечатков с раневой поверхности (при наличии радиационных язв).

Полученный гистологический и цитологический материал фиксировали по стандартной методике, в дальнейшем окрашивали гематоксилин-эозином в условиях патологоанатомического отделения ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, зав. отделением д.м.н. проф. А.Ф. Астраханцев. Готовые блоки/стёкла были так же консультированы зав. патологоанатомического отделения ГБУЗ ГКБ№52 ДЗ г. Москвы к.м.н. В.В. Варясиным. При получении материала патоморфологи не информировались о стадии клинических и эндоскопических проявлений радиационного проктита, исследования патоморфологами выполнялись независимо друг от друга. Полученные морфологические заключения были систематизированы и сопоставлены с клиническими данными соискателем.

2.2.5 Статистика

Оформление материалов, обработка и анализ медицинской документации, статистические расчеты полученных данных выполнены на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows 7 с использованием текстового редактора Microsoft Office 2007 Professional. Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2007.

Учитывая достаточный объем наблюдений, нормальное распределение в двух независимых группах, выполнялся t-тест.

При этом среднее квадратическое отклонение рассчитывалось по формуле

$$\frac{1}{n} \sum |x - \bar{x}|$$

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Различия в дискретных критериях χ^2 оценивали с помощью точного теста Фишера.

Глава 3. Результаты валидации, клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 для оценки качества жизни больных радиационным проктитом

3.1 Валидация модуля EORTC QLQ PRT-23

Нами проведено инициативное исследование совместно с Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC QL group), руководитель проекта Dagmara Kuliś. Проведение инициативного исследования было согласовано с Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 02-13 Межвузовского комитета по этике от 21.02.2013) www.ethicmke.ru.

Международной группой исследователей из EORTC: Linda Dewolf, Michael Koller, Galina Velikova, Colin Johnson, Neil Scott, Andrew Bottomley, - были сформулированы требования к процессу перевода и адаптации опросника, изложенные в третьем издании руководства «Manual by the EORTC Quality of life Group» (March 2009 Third Edition).

Согласно руководству «Manual by the EORTC Quality of life Group» весь процесс языковой и культурной адаптации английской версии анкеты (модуля EORTC QLQ PRT-23) состоял из нескольких шагов (этапов). На первом этапе нами было осуществлено два «прямых» перевода модуля EORTC QLQ PRT-23 двумя независимыми переводчиками – носителями целевого (русского) языка (д.м.н., проф. М.П. Толстых, Е.С. Лытасова). Полученные варианты модуля были предоставлены независимому эксперту (зав. колопроктологического (онкологического) отделения НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, к.м.н. В.В. Маслов), которым был сформулирован «лучший» (на основе выбора из двух представленных вариантов или комбинации их). В ходе последующих обсуждений сформулирован «окончательный прямой перевод» опросника EORTC QLQ PRT-23 на русском языке.

Данный вариант модуля (опросника) был подвергнут «обратному» переводу двумя независимыми носителями английского языка (D.S. Valeev, L.V. Bunegin). При участии независимого эксперта (зав. кафедрой иностранных языков МГМСУ

им. А.И. Евдокимова, проф. Л.Ю. Берзегова) полученные варианты модуля EORTC QLQ PRT-23 были обсуждены с составлением «промежуточного обратного перевода». В последующем были сопоставлены полученный «промежуточный обратный перевод» и оригинальный вариант модуля EORTC QLQ PRT-23.

Полученные данные, а так же подробный пошаговый процесс переводов после обработки в форме отчета, был направлен координаторам Группы оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака, которые утвердили перевод модуля EORTC QLQ PRT-23. Отчет включал комментарии к исправленным вариантам вопросов, которые с точки зрения стилистики речи, грамматики были составлены неверно; могли вызывать трудности в восприятии и понимании у пациентов.

В период с декабря 2012г. по май 2013г. нами было проведено пилотное исследование на базе колопроктологического (онкологического) отделения НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, в ходе которого больным, перенесшим ЛТ на органы малого таза по поводу новообразований, как элемент противоопухолевого лечения, были предоставлены бланки опросников модуля EORTC QLQ PRT-23. Помимо модуля, пациентам предлагались бланки для внесения отметок, комментариев, пометок к тем вопросам, которые вызвали наибольшее непонимание, затруднение, смущение.

На данном этапе исследования нами проводилось индивидуальное интервьюирование больных радиационным проктитом с последующей коррекцией окончательного варианта русифицированного модуля EORTC QLQ PRT-23. В ходе пилотного тестирования опрошено 12 больных.

Большинство пациентов не испытывали трудностей в заполнении опросника, однако некоторые термины или фразы, такие как, «дискомфорт в животе», «перистальтика», оказались не понятными четырём пациентам, что потребовало дополнительного разъяснения, внесения поясняющей информации в опросник. Так же в ходе исследования 4 пациента испытали эмоциональные

проблемы, связанные с заполнением опросника, так как не считали проявления радиационного проктита «самостоятельным» заболеванием.

После обобщения полученных результатов пилотного исследования и обсуждения с координаторами EORTC QL группы, модуль EORTC QLQ PRT-23 признан адаптированным для использования у больных острым и хроническим лучевым проктитом. Нами был составлен подробный отчет культурной адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23 (Translation Report of the EORTC QLQ PRT-23 into Russian, (Final version)), который был направлен координаторам EORTC QL группы.

По согласованию и с разрешения исследовательской группы разработанный и апробированный нами модуль был включён в наше исследование как метод оценки качества жизни больных радиационным проктитом.

3.2 Результаты клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 у больных радиационным проктитом

Нами изучено влияние клинических проявлений хронического лучевого проктита на качество жизни больных, соответствующих «критериям включения» в протокол исследования (n=176). Для этого произведена оценка клинической картины с применением шкалы оценки поздних лучевых проктитов RTOG/EORTC, произведено инструментальное обследование с целью объективного выявления и стадирования хронического радиационного проктита. Так же произведено анкетирование опросником, характеризующим качество жизни пациентов (EORTC QLQ C-30) в отдельности и опросником, дополненным модулем оценки проявлений лучевого проктита (EORTC QLQ PRT-23).

Шкала RTOG/EORTC является субъективным, но общепризнанным методом оценки выраженности клинических проявлений постлучевых изменений и поэтому результаты распределения больных по стадиям могут быть референтными для оценки разработанного нами модуля оценки качества жизни. На данном этапе наблюдения симптомокомплекс, характерный для I-IV степеней шкалы RTOG/EORTC, отмечен у 87 пациентов (49,4%). Из 176 больных получивших ЛТ по поводу опухолей органов малого таза по радикальной

программе у 89 (50,6% пациентов) критерии, на которых базируется шкала RTOG/EORTC, отсутствовали, - эти пациенты были отнесены к 0 степени выраженности клинических проявлений по RTOG/EORTC. Полученные данные были преобразованы в базу данных, статистически обработаны, проанализированы и представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Оценка влияния клинических проявлений лучевого проктита на качество жизни

Стадии лучевого проктита по RTOG/EORTC	QLQ C-30 (m±σ)	P _{0-x}	QLQ PRT-23 (m±σ)	P _{0-x}	QLQ C-30 + QLQ PRT-23 (m±σ)	P _{0-x}
0 (n=89)	54,9±11,5	—	34,22±6,02	—	89,1±17,46	—
I (n=56)	56,5±8,5	0,89	38±9	0,75	94,5±17,5	0,81
II (n=20)	61,8±5,7	0,19	43,67±4,72	0,02*	105,44±10,32	0,07
III (n=7)	76,7±14	0,03*	54,6±4,9	0,0001*	131,3±15,2	0,002*
IV (n=4)	73±22	0,3	52±3	0,0006*	125±20	0,07

*p<0,05

При оценке качества жизни пациентов с лучевым проктитом возможный диапазон значений опросника EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 лежит в интервале от 53 до 214, при оценке только модулем QLQ PRT-23, значения интервала – от 23 до 88. У пациентов, не имевших клинически выраженных проявлений по шкале RTOG/EORTC (стадия 0), значения EORTC QLQ C-30: 54,9±11,5; QLQ PRT-23 составили: 34,22±6,02 а QLQ C-30 + QLQ PRT-23: 89,1±17,46 соответственно, – эти значения в нашем исследовании характеризуют качество жизни пациентов, получивших ЛТ по радикальной программе, но без клинических проявлений хронического радиационного проктита. В стадии I QLQ C-30 + QLQ PRT-23 и QLQ PRT-23: 94,5±17,5 и 38±9, а при стадии II: 105,44±10,32 и 43,67±4,72 соответственно. При III стадии выраженности лучевых проктитов по RTOG/EORTC данные значения были: 131,3±15,2 и 54,6±4,9. Интервал значений при оценке качества жизни общим опросником EORTC QLQ C-30, дополненным модулем QLQ PRT-23 стадия IV шкалы RTOG/EORTC: 125±20, при оценке лишь разработанным нами модулем QLQ PRT-23: 52±3. При использовании модуля оценки качества жизни QLQ PRT-23 в отдельности

получены достоверно различные результаты между группой клинически здоровых пациентов (стадия 0) и группами пациентов с клинически значимыми проявлениями радиационного проктита RTOG/EORTC (II-IV стадии) ($p_{0-II} < 0,02$, $p_{0-III} < 0,0001$, $p_{0-IV} < 0,0006$).

При использовании QLQ C-30 + QLQ PRT-23 у пациентов, соответствовавших III стадии RTOG/EORTC ($n=7$), выявлено достоверно значимое отличие от группы больных 0 стадии ($p_{0-III} < 0,002$). Если сравнивать результаты оценки качества жизни опросником QLQ C-30 + QLQ PRT-23 у всех остальных больных с выраженностью лучевого проктита I, II, IV стадии по RTOG/EORTC с результатами у больных без проявлений лучевого проктита (0 стадия), то между группами не наблюдается какой-либо статистически значимой разницы ($p_{0-I} < 0,81$, $p_{0-II} < 0,07$, $p_{0-IV} < 0,07$ соответственно).

Хотя допустимый интервал QLQ C-30 составляет значения от 30 до 126, крайние значения ни в одном наблюдении достигнуты не были (минимальный показатель 32). При проведении t-теста между пациентами 0 стадии по RTOG/EORTC и пациентами I-IV групп достоверное отличие было выявлено только в III группе ($p < 0,03$), но при этом количество наблюдений в 3 группе составило 7 больных, а в IV группе $p < 0,3$ ($n=4$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что результаты анкетирования пациентов с разной степенью выраженности клинических проявлений хронического радиационного проктита, проведённого только опросником QLQ C-30, достоверно не отличались, т.к. опросник QLQ C-30 изначально является интегральной характеристикой физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента. Результаты опроса пациентов с использованием модуля QLQ PRT-23 выявили достоверное отличие среди пациентов с 0 «клинически здоровые пациенты» и II, III, IV стадиями хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC; при этом достоверной разницы между 0 и I стадиями при опросе модулем QLQ PRT-23 выявлено не было. По требованию рабочей группы оценка опросником качества жизни больных лучевым проктитом должна производиться интегральным показателем QLQ C-30 + QLQ PRT-23. При анализе результатов

QLQ C-30 + QLQ PRT-23 выявлено, что полученные значения не зависят от стадии радиационного проктита по RTOG/EORTC; что, вероятно, связано с преобладанием у больных общего эмоционального дискомфорта «статуса больного» (оценивается опросником QLQ C-30 в отдельности) над проявлениями лучевого проктита.

Клинические данные подтверждались результатами ректороманоскопии или фиброколоноскопии. Анализируя полученные при инструментальных методах исследования данные, у 105 пациентов (59,7%) из 176 больных, получавших лучевую терапию на органы малого таза (как этап противоопухолевого лечения), слизистая прямой кишки была интактна; заболевание этих пациентов классифицируется как 0 стадия радиационного проктита по М.С. Бардычеву (1985). Показатель качества жизни у данной группы пациентов (n=105), оцененный EORTC QLQ C-30, составил: $44,2 \pm 6,6$. При оценке результатов анкетирования модулем QLQ PRT-23 в отдельности средние полученные значения (QLQ PRT-23: $29,2 \pm 3,04$) у больных «без лучевого проктита» были достоверно выше минимально возможного значения (минимальный показатель 23), что, по-видимому, связано с проявлением общепроктологических заболеваний (острым/хроническим комбинированным геморроем, острой/хронической анальными трещинами и пр.). Данные, полученные при оценке качества жизни больных с эндоскопически подтвержденным хроническим лучевым проктитом (n=71) опросником QLQ C-30 в отдельности и QLQ C-30 + QLQ PRT-23 статистически обработаны, проанализированы и представлены в таблице 5.

При анализе объективных данных (эндоскопическая картина) выявлено, что при стадии 1 хронического лучевого проктита (n=18) средние значения QLQ PRT-23 и QLQ C-30 + QLQ PRT-23 составили: 41 ± 7 и $108,75 \pm 14,25$, при стадии 2: $40,8 \pm 8,24$ и $102,4 \pm 15,12$ соответственно. При 3 стадии радиационных изменений показатель EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 был равен: $104,5 \pm 7,5$, результат при оценке лишь QLQ PRT-23: $45,8 \pm 1,5$. При эндоскопической картине, соответствовавшей 4 стадии (всего 3 наблюдения) постлучевых изменений,

диапазон полученных данных: 133±4,67 (EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23) и 52±2,7 (QLQ PRT-23).

Таблица 5.

Оценка влияния эндоскопических проявлений лучевого проктита на качество жизни

Стадии лучевого проктита по Бардычеву М.С.	QLQ C-30 (m±σ)	p _{0-x}	QLQ PRT-23 (m±σ)	p _{0-x}	QLQ C-30 + QLQ PRT-23 (m±σ)	p _{0-x}
0 (n=105)	44,2±6,6	—	29,2±3,04	—	73,4±7,68	—
1(n=18)	67,75±8,8	0,01*	41±7	0,08	108,75±14,25	0,03*
2(n=15)	61,6±6,9	0,01*	40,8±8,24	0,06	102,4±15,12	0,02*
3(n=35)	58,75±6,3	0,03*	45,8±1,5	0,0006*	104,5±7,5	0,0016*
4(n=3)	81±2,7	0,0002*	52±2,7	0,0004*	133±4,67	0,00009*

*p<0,05

При использовании модуля QLQ PRT-23 в отдельности получены достоверно различные результаты между группой пациентов «без хронического лучевого проктита» (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого проктита 3 и 4 стадий выраженности ($p_{0-III} < 0,0006$, $p_{0-IV} < 0,0004$). Значения EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных, с эндоскопически подтвержденным радиационным проктитом, как при начальных (катаральных), так и при ярко-выраженных (эрозивно-десквамативная, язвенная и свищевая) формах от пациентов «без лучевого проктита» ($p_{0-I} < 0,03$, $p_{0-II} < 0,02$ и $p_{0-III} < 0,0016$, $p_{0-IV} < 0,00009$). При оценке средних значений QLQ C-30 + QLQ PRT-23: 104,5±7,5 у пациентов с инфильтративно-язвенными изменениями со стороны слизистой прямой кишки и при катаральных проявлениях хронического лучевого проктита (QLQ C-30 + QLQ PRT-23: 108,75±14,25), отмечено: выраженность проявлений поздних лучевых реакций со стороны прямой кишки вызвали у пациентов равный эмоциональный дискомфорт.

Таким образом, результаты анкетирования с использованием как модуля QLQ PRT-23, так и опросника QLQ C-30 в отдельности или в их комбинации, достоверно коррелировали с наличием эндоскопических признаков хронического радиационного проктита. При этом модуль QLQ PRT-23 оказался менее

чувствительным у больных с катаральной и эрозивно-десквамативной стадиями лучевого проктита. Специфичность нами не оценивалась.

При сравнении клинических проявлений лучевого проктита (RTOG/EORTC), данных инструментальных методов обследования (ректороманоскопия/фиброколоноскопия) и полученных «средних» значений показателя качества жизни (QLQ C-30 + QLQ PRT-23), наибольшие значения QLQ C-30 + QLQ PRT-23 (135, 133) были получены у пациентов в стадии 0 RTOG/EORTC и стадиях 0-1 эндоскопических проявлений. Данные наблюдения были обусловлены общим тяжелым соматическим состоянием больных, переносимостью пациентами лечения, но не степенью выраженности проявления позднего радиационного проктита.

Опросник EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 разработан Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака для больных с острым/хроническим радиационным проктитом. Опросник EORTC QLQ C-30, дополненный модулем QLQ PRT-23 является субъективным методом. Мы подтвердили в нашем исследовании, что QLQ C-30 + QLQ PRT-23 не может быть использован «в отдельности» для стадирования больных хроническим лучевым проктитом, однако EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 может быть применен у больных хроническим лучевым проктитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения, оценки удовлетворенности больного проводимой терапией.

Глава 4. Оценка результатов комплексного лечения радиационных осложнений толстой/прямой кишки

Пациенты (n=68), принявшие участие в нашем исследовании, методом конвертной рандомизации были распределены на основную (n=37) и контрольную (n=31) группы. Полученные группы были соизмеримы по показателям отсутствия рецидива онкологического заболевания, по возрасту, толерантным значениям перенесённой лучевой терапии, сопутствующим заболеваниям, результатам перенесённого противоопухолевого лечения.

В основной группе (n=37), помимо базисной терапии, больным проводились сеансы трансректальной лазеротерапии с использованием универсального лазерного терапевтического аппарата «Азор 2К-02» ежедневно.

Пациенты находились на стационарном лечении в ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД и поэтому их наблюдение, лечение, обследование выполнялось во время плановых госпитализаций. Оценка эффективности проводимой терапии в основной и контрольной группах осуществлялась при поступлении до лечения (лечение впервые установленного хронического лучевого ректита), на 10-14 день лечения, а также в промежутки 4-6 месяцев (после 2-3 курсов терапии). Оценка клинических проявлений хронического радиационного проктита выполнялась врачом субъективно шкалой RTOG/EORTC; понятие «клинический рецидив» нами было введено условно, для характеристики больных, у которых в процессе динамического наблюдения отмечен переход из более благоприятной стадии по шкале RTOG/EORTC в менее благоприятную. Показатель качества жизни был оценен пациентами с помощью опросника EORTC QLQ C-30 дополненного модулем QLQ PRT-23. Выполнен объективный контроль с применением эндоскопических методов исследования, трансректального ультразвукового исследования; проведено изучение гистологического и цитологического материала, полученного при биопсии во время ректороманоскопии/фиброколоноскопии.

Результаты оценки динамики клинических проявлений хронического радиационного проктита, оцененные с помощью шкалы RTOG/EORTC на этапах

комплексного лечения пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 6. Полуужирной рамкой в этой и следующей таблицах выделены результаты первого курса терапии, в третьей строке – отдалённые результаты лечения (спустя 4-6 месяцев).

Таблица 6.

Результаты комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки
(согласно клиническим проявлениям по шкале RTOG/EORTC)

	Контрольная группа (абс/отн) (n=31)			Основная группа (абс/отн) (n=37)		
	0	I	II	0	I	II
До лечения	10 (32,3%)	17 (54,8%)	4 (12,9%)	11 (29,7%)	18 (48,6%)	8 (21,6%)
10-14 день	13 (41,9%)	17 (54,8%)	1 (3,2%)	15 (40,5%)	17 (45,9%)	5 (13,5%)
4-6 мес	23 (74,2%)	5 (16,1%)	3 (9,8%)	20 (54,1%)	14 (37,8%)	3 (8,1%)

При рандомизации поступавшие пациенты последовательно распределялись в основную и контрольную группы, в основной группе оказалось немного больше больных с II стадией клинических проявлений по шкале RTOG/EORTC – 8 (21,6%) против 4 (12,9%). Несмотря на относительно небольшое количество наблюдений можно выявить следующую тенденцию: в контрольной группе количество больных RTOG/EORTC II уменьшилось после первого курса терапии до 1 пациента (3,2%), но через 4-6 месяцев возросло до 3 (9,8%). При этом отмеченный «клинический рецидив» выявлен у 2 больных, которые во время первой госпитализации были оценены как RTOG/EORTC I. Так же важным наблюдением является относительно лучшие отдалённые результаты в контрольной группе, так как при оценке через 4-6 месяцев «клиническое выздоровление» (RTOG/EORTC 0) достигнуто в 74,2% наблюдениях (23 пациента) и RTOG/EORTC I – 16,1% (5 пациентов). В основной группе количество больных оцененных клинически как RTOG/EORTC II в динамике так же прогрессивно уменьшалось: 8 (21,6%), 5 (13,5%) и 3 (8,1%), достигнув к 4-6 месяцам таких же, как и в контрольной группе значений. Интересным наблюдением мы считаем относительно большее количество больных

RTOG/EORTC I в основной группе к 4-6 месяцу 37,8% (14 больных) в сравнении с контрольной 16,1 % (5 больных).

Таким образом, как в основной, так и в контрольной группе происходит прогрессивное уменьшение клинических проявлений хронического радиационного проктита в течение времени, но в то же время имеют место и «клинические рецидивы» заболевания. В основной группе за время наблюдения «клинических рецидивов» заболевания отмечено не было.

Наиболее информативным объективным методом оценки выраженности хронического радиационного проктита является ректороманоскопия/фибоколоноскопия. Мы не включали в исследование больных с некрозом стенки кишки или с хроническим радиационным проктитом, осложнившимся ректовагинальными и/или ректовезикальными свищами (стадия 4 по М.С. Бардычеву), рубцовым стенозом или малигнизацией; частично такие наблюдения мы рассмотрели отдельно и описали в 5 главе.

Результаты объективной эндоскопической оценки комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки (согласно объективным критериям эндоскопической оценки по Бардычеву М.С.)

	Контрольная группа (абс/отн) (n=31)			Основная группа (абс/отн) (n=37)		
	1 катаральная	2 эрозивно- десквамативная	3 инфильтративно- язвенная	1 катаральная	2 эрозивно- десквамативная	3 инфильтративно- язвенная
До лечения	8 (25,8%)	7 (22,6%)	16 (51,6%)	10 (27%)	8 (21,6%)	19 (51,4%)
10-14 день	6 (19,4%)	9 (29%)	15 (48,4%)	10 (27%)	12 (32,4%)	14 (37,8%)
4-6 мес	12 (38,7%)	5 (16,1%)	11 (35,5%)	13 (35,1%)	14 (37,8%)	3 (8,1%)

При оценке результатов комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки, согласно эндоскопической классификации (см. таблицу 7), до лечения и в основной – 19 человек (51,4%), и в контрольной – 16 пациентов

(51,6%) группах преобладали пациенты с инфильтративно-язвенными изменениями. В результате проведённого курсового лечения хронического радиационного проктита в основной группе количество таких пациентов снизилось на 84,2% и составило 3 пациента (8,1%), в то время как в группе контроля – лишь на 31,3%, составив 11 (35,5%) больных к 4-6 месяцу терапии. В то же время к этому сроку в контрольной группе у 3 (9,7%) пациентов, а в основной у 7 (18,9%) эндоскопических признаков лучевого проктита не было выявлено; несмотря на то, что эти больные отмечали проблемы со стулом (тенезмы, боли в анальном канале/прямой кишке, учащённое опорожнение кишечника).

В то же время в основной группе было относительно больше пациентов с поверхностными нарушениями целостности слизистой оболочки в виде полиморфных эрозий и ее слущиванием (десквамацией) (37,8%); чаще, чем в контрольной (16,1%), выявлялись периодические или постоянные геморрагии.

После проведённого лечения спустя 4-6 месяцев, примерно у трети больных и основной и контрольной групп (35,1% и 38,7% соответственно) имели место катаральные изменения в виде умеренно выраженной гиперемии слизистой, отечности, контактной кровоточивости последней.

Анализируя полученные данные отмечено, что выраженность клинических проявлений заболевания, оцененная шкалой RTOG/EORTC, не соответствует объективным проявлениям хронического радиационного проктита, подтвержденным при инструментальных методах исследования. Так пациенты с инфильтративно-язвенной формой хронического радиационного проктита имели менее выраженные клинические проявления по шкале RTOG/EORTC, чем пациенты с эрозивно-десквамативной формой. Можно утверждать, что при объективном обследовании больные, получившие лечение по протоколу основной группы имели значительно лучшие отдаленные результаты лечения, в том числе по продолжительности безрецидивного течения радиационного проктита.

На начальном этапе нашего исследования мы проводили трансректальный ультразвуковой скрининг, с целью выявить возможные специфичные для

хронического лучевого проктита инфильтративные изменения прямой кишки; производили оценку глубже расположенных структур малого таза, недоступных осмотру при ректороманоскопии/фиброколоноскопии. Мы сделали предположение, что толщина стенки кишки может быть достоверным признаком степени выраженности хронического радиационного проктита, зависящим от выраженности отека. Это предположение не подтвердилось, так как в серии наших измерений толщина стенки находилась в интервале значений от 2,1 до 7,3 мм, при этом полученные при ТРУЗИ результаты измерения толщины стенки не коррелировали со степенью эндоскопических проявлений хронического радиационного проктита (рисунок 1, 2).

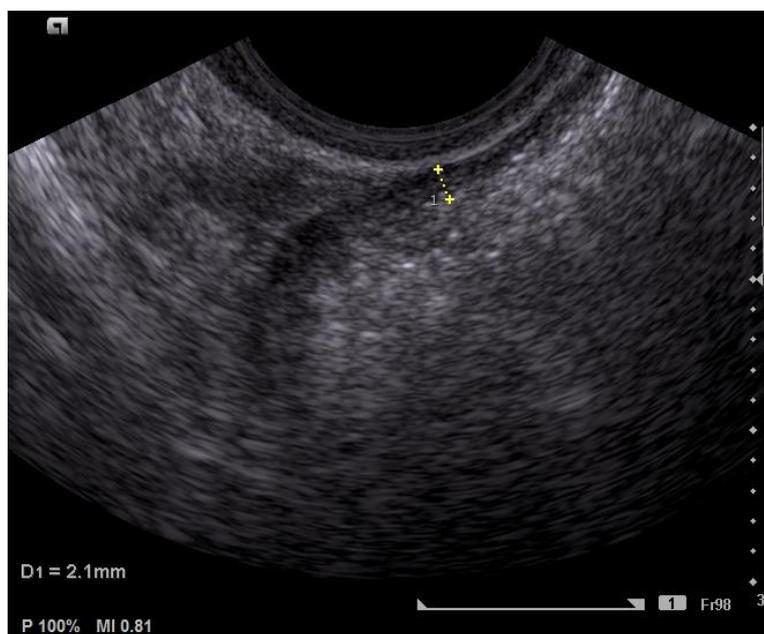


Рис. 1. ТРУЗИ, 5см от края ануса, стенка прямой кишки. Больной Б., 67 лет, история болезни № 14109522, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Стадия хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC I, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 1 стадии по М.С. Бардычеву

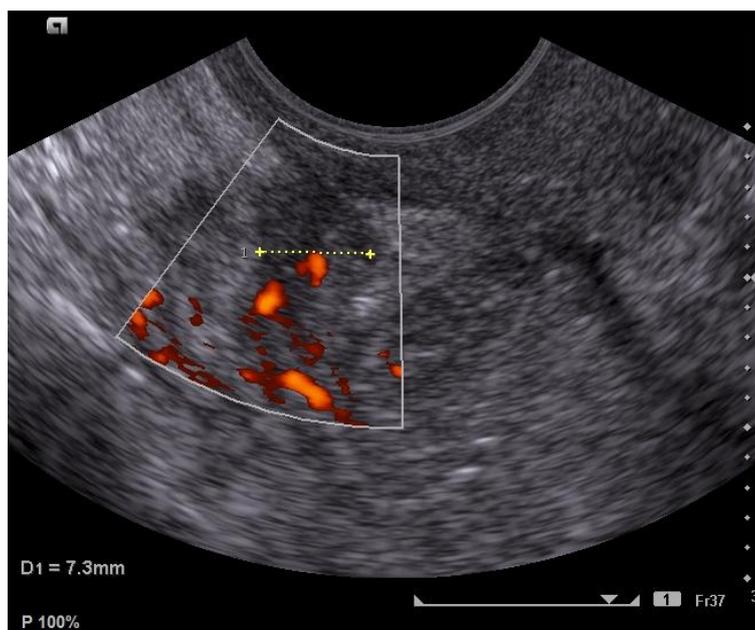


Рис. 2. ТРУЗИ, 5см от края ануса, стенка прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, 13101797 диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр. Стадия хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC I, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 0 стадии по М.С. Бардычеву

Отклонение результатов измерения у одного пациента во время одного исследования в серии наблюдений достигало 15%. На некоторых УЗ-граммах удавалось вывести две противоположные стенки прямой кишки, после измерения толщины которых, разница изменений составила 11% (рисунок 3).

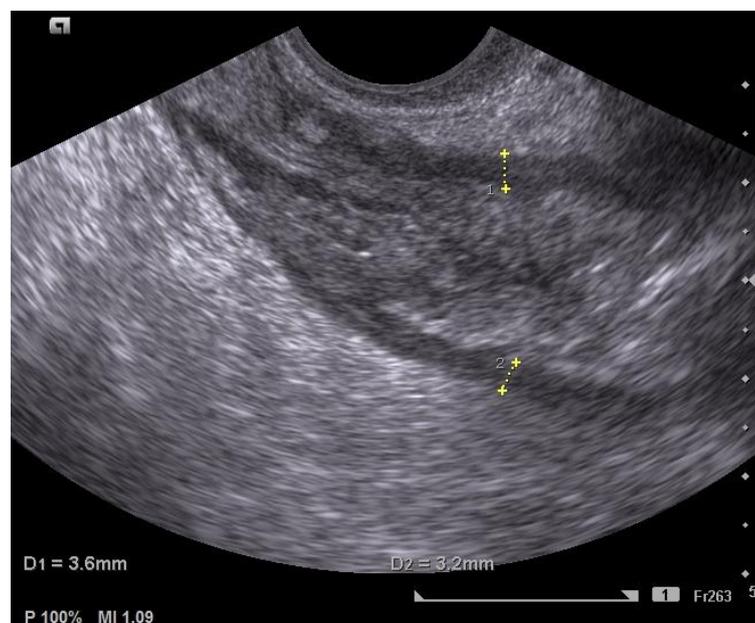


Рис. 3. ТРУЗИ, стенка прямой кишки. Больной Р., 75 лет, история болезни № 14109781, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 72 Гр, 2011г. Стадия хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC II, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 3 стадии по М.С. Бардычеву

Таким образом, результаты трансректального ультразвукового исследования не могут явиться эталоном стадирования или иметь прогностическое значение; корреляции выраженности клинических и эндоскопических проявлений радиационного проктита и толщины стенки кишки нами не отмечено. В связи с вышеизложенным, мы не приводим сравнительные результаты ультразвуковой оценки комплексного лечения пациентов основной и контрольной групп.

Оценка и интерпретация результатов гистологических исследований

Нами производился забор материала слизистой прямой кишки у больных основной и контрольной групп до и после проведенного лечения, соответствовавшего протоколу исследования. Материал получали во время ректороманоскопии/фиброколоноскопии, при этом в ряде случаев мы отмечали технические проблемы, самая распространённая из которых – ректальные кровотечения. В одном наблюдении (пациентка Б., 57 лет, и/б №15101364, диагноз по МКБ-10 С 21, ЛТ в СОД 44 Гр, 2011г.), после стандартной конхотомной биопсии, мы получили осложнение в виде длительно незаживающей язвы и хронического выраженного болевого синдрома, что потребовало наложения разгрузочной колостомы, с целью отключения прямой кишки из пассажа.

При гистологическом исследовании материала биопсий характерными выявленными неспецифическими морфологическими проявлениями радиационного колита/проктита явились: умеренно выраженное хроническое воспаление в стенке толстой/прямой кишки, характеризующееся умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, фиброзом собственной мышечной пластинки (Рисунок 4).

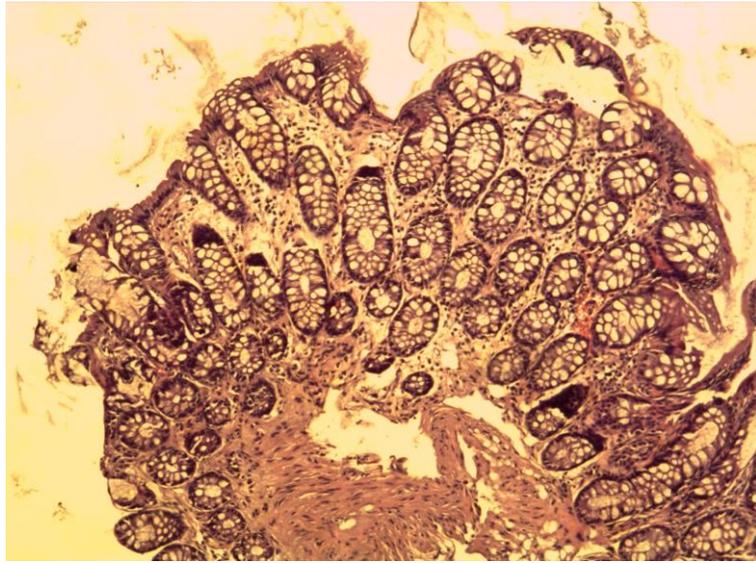


Рис. 4. Слизистая прямой кишки. Больной Б., 67 лет, история болезни № 14109522, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат гистологического исследования № 28829-31/14. Стадия RTOG/EORTC III, стадия 1 по М.С. Бардычеву. До начала базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

Так же гистологическая картина хронического лучевого колита/проктита была представлена отечной стромой, скудной хронической воспалительной инфильтрацией слизистой. На микрофотографии (Рисунок 5) умеренная атрофия слизистой оболочки, неравномерная лимфоплазмочитарная инфильтрация, покровный эпителий местами слущен.

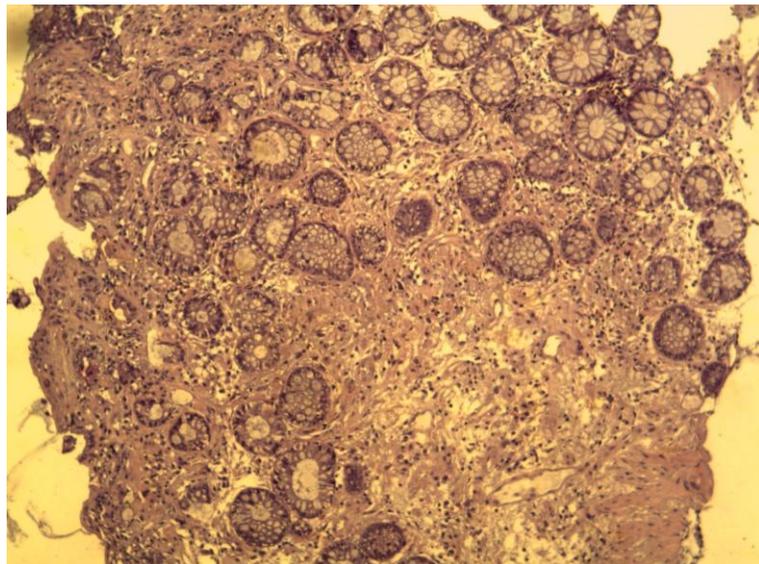


Рис. 5. Слизистая прямой кишки. Больной Р., 75 лет, история болезни № 14109781, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 72 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 29429-31/14. Стадия по RTOG/EORTC I, стадия 1 по М.С. Бардычеву. До начала базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200.

На представленных рисунках 6-8: поверхностные кусочки гиперплазированной слизистой оболочки с гиперсекрецией слизи. Фрагменты отечной слизистой толстой кишки со скудной хронической воспалительной инфильтрацией.

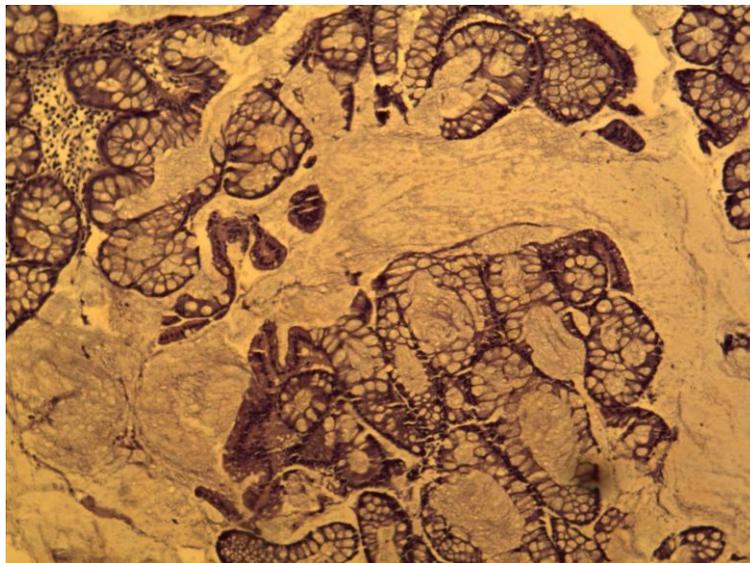


Рис. 6. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29090/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

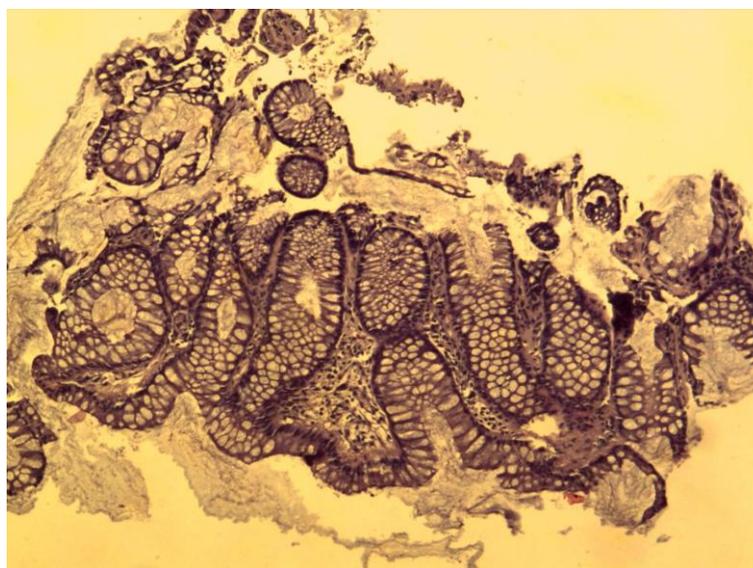


Рис. 7. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29091/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

На рисунке 8 - участок слизистой оболочки со склерозом стромы, густой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, в просвете сосудов организованные фибриновые тромбы.

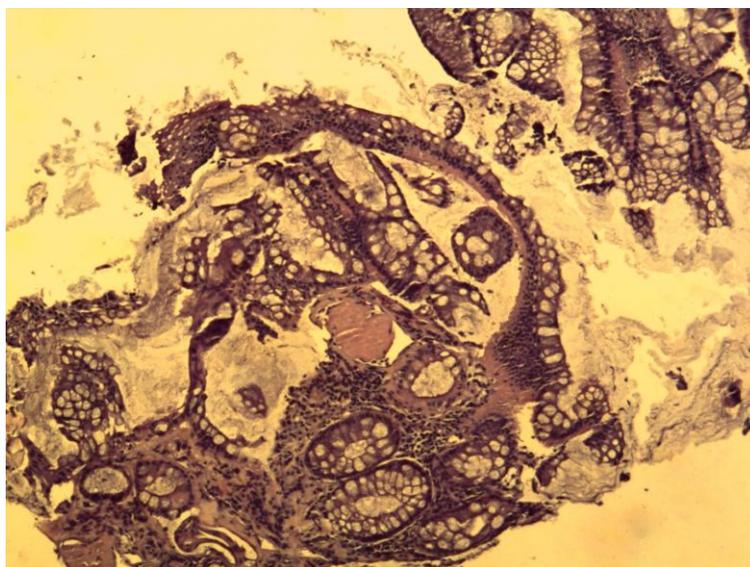


Рис. 8. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29092/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

На рисунках 9-10 отчетливо видна умеренная гиперплазия слизистой оболочки, выраженный фиброз собственной мышечной пластинки с умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией.

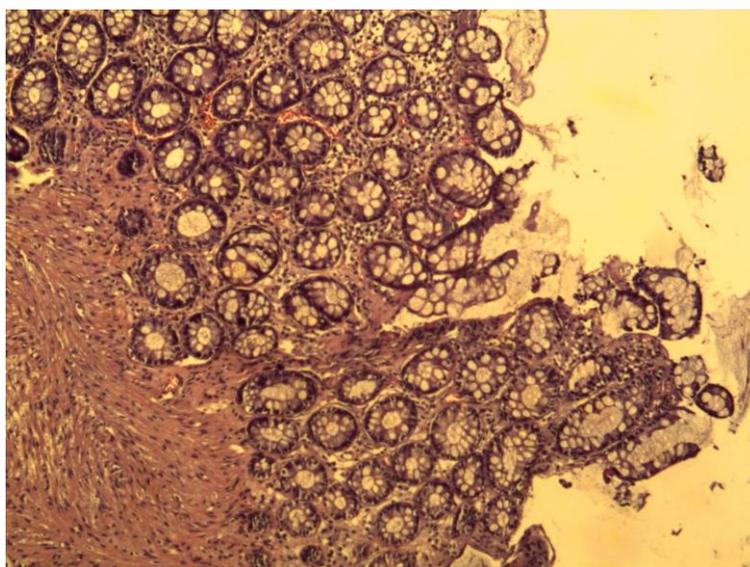


Рис. 9. Слизистая прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат гистологического исследования № 28826-28/14. Стадия по RTOG/EORTC III, стадия 3 по М.С. Бардычеву. 14 суток базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200.

Макроскопическая картина: полиморфные, кровоточащие при контакте эрозии, язвы. Биопсия из края язвенного дефекта. На рисунке 10 представлено умеренно выраженное хроническое воспаление в стенке толстой кишки: выраженная атрофия слизистой оболочки, очаги кровоизлияния, выраженный фиброз собственно мышечной пластинки. Лимфоплазмочитарная инфильтрация, распространяющаяся на подслизистый слой.

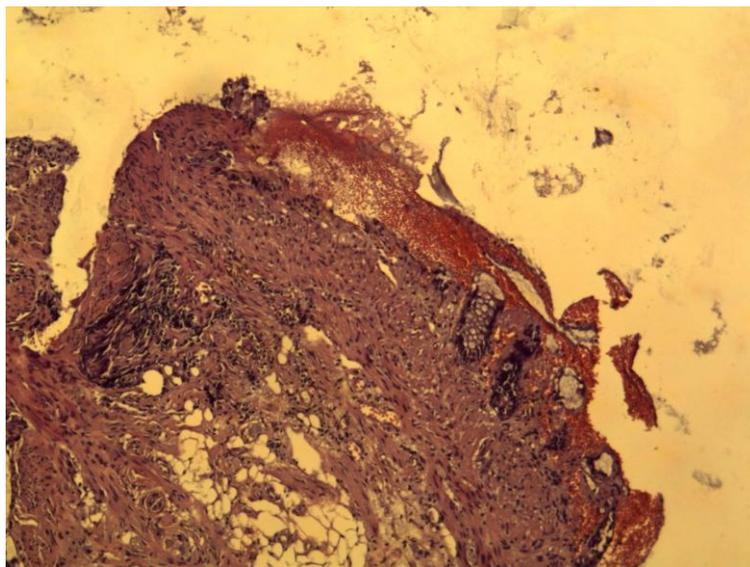


Рис. 10. Слизистая прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат гистологического исследования № 28826-28/14. Стадия по RTOG/EORTC III, стадия 3 по М.С. Бардычеву. 14 суток базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

В ряде случаев при эндоскопическом исследовании мы отмечаем наличие воспалительных псевдополипов, которые при изучении морфологического материала были представлены гиперплазией слизистой оболочки вследствие избыточной регенерации железистого эпителия с густой лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы (Рисунок 11).

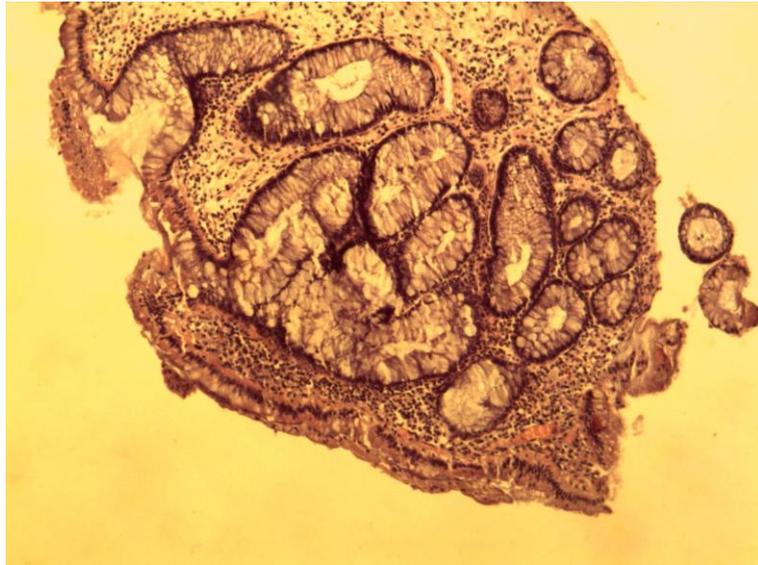


Рис. 11. Воспалительный псевдополип. Слизистая прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29159. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

В результате проведённого лечения, вне зависимости от распределения на группы, отмечалось снижение выраженности проявлений хронического неактивного колита. При этом объективно выявить лучшую динамику лечения в группах было затруднительно. Так, в основной группе после базисной терапии в сочетании с сеансами трансректального низкоинтенсивного лазерного лечения на 14 сутки при микроскопии кусочков слизистой оболочки толстой кишки имела место слабо выраженная инфильтрация слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофильными лейкоцитами. Отмечался слабый склероз собственной пластинки и гипертрофия мышечной пластинки собственной слизистой оболочки. На представленной микрофотографии (Рисунок 12) кусочек слизистой толстой кишки с гиперплазией и фиброзом собственной слизистой пластинки, с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и участком фибриноидного некроза; гистологическая картина может соответствовать стихающему воспалению.

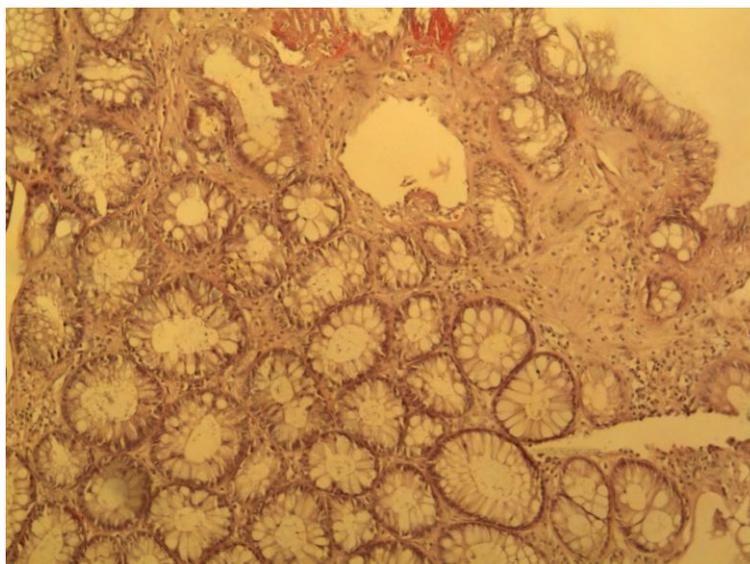


Рис.12. Слизистая прямой кишки. Больной Ж., 64 лет, история болезни № 13101205, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 5210/13. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. 14 суток базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Хронический неактивный колит. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200.

На рисунке 13 гиперплазия слизистой оболочки, фиброз, лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

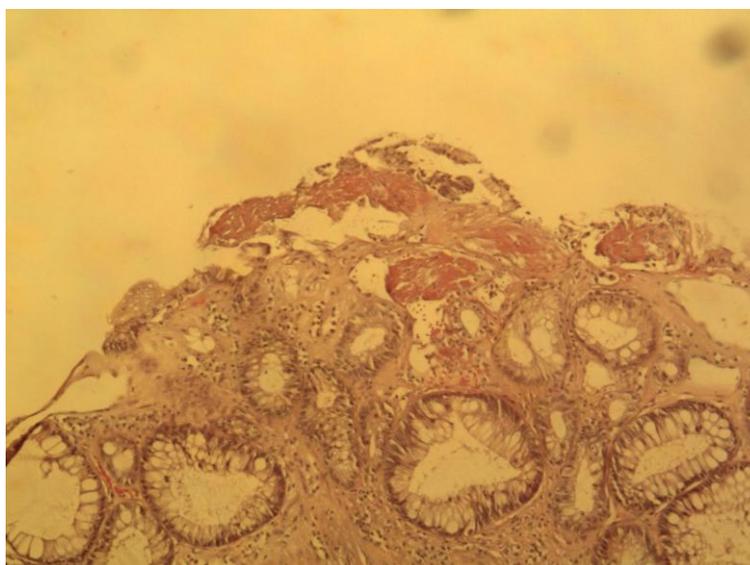


Рис. 13. Слизистая прямой кишки. Больной Ж., 64 лет, история болезни № 13101205, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 5210/13. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. 14 суток базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Хронический неактивный колит. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200.

Таким образом, получение материала для гистологических исследований во время ректоромано/фиброколоноскопии у больных с хроническим радиационным проктитом сопряжено с высоким риском развития активного кровотечения, перфорации стенки кишки, незаживающей язвы и пр. В то же время, изучение биопсийного материала не даёт полного представления об изменениях, лежащих в основе клинических проявлений хронических радиационных проктитов, а именно о процессах, происходящих ниже базальной мембраны. Поэтому более полно патологические изменения, характерные для хронического лучевого проктита, нами были изучены на материале, полученном во время оперативных вмешательств: резекция/экстирпация толстой/прямой кишки.

Характерными «классическими» проявлениями радиационного проктита на примере больного Ш., 35 лет (история болезни № 14109683, диагноз по МКБ-10 С 20, ЛТ в СОД 50 Гр, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, гистологическое исследование № 29158-59) являются: диффузная воспалительная (лимфоклеточная) инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки сигмовидной/прямой кишки с единичными лимфатическими фолликулами (Рисунок 14). Подслизистая основа на представленных срезах резко отекая, отмечаются умеренно полнокровные сосуды. В мышечном слое – выраженный интерстициальный отек. На обозначенном рисунке представлен фрагмент толстой кишки с умеренной атрофией крипт, густой лимфоцитарной инфильтрацией, имеет место разволокнение собственной мышечной пластинки, интерстициальный отек.

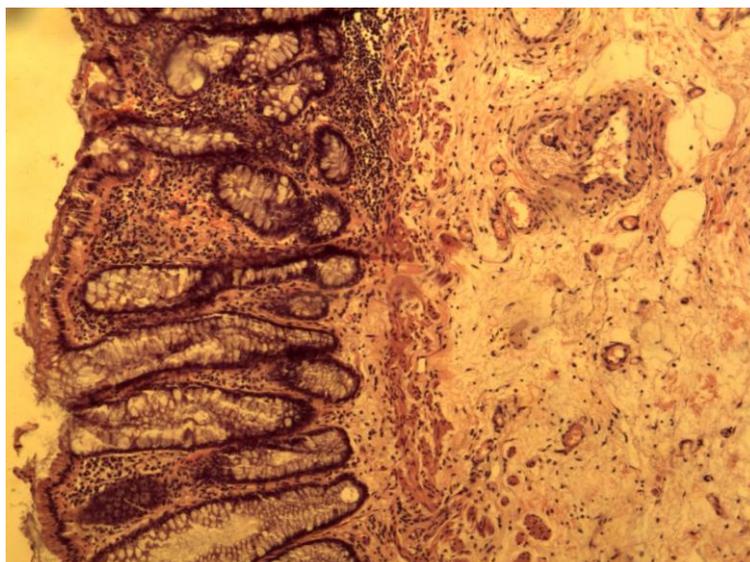


Рис. 14. Срез прямой кишки через все слои. Больной Ш., 35 лет, история болезни № 14109683, диагноз по МКБ-10 С 20, ЛТ в СОД 50 Гр, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29158. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100.

На рисунке 15 представлена микрофотография прямой кишки, подслизистая оболочка которой с большим количеством сосудов, последние с утолщенными стенками, признаками хронического воспаления (подобно флебиту), в просвете отдельных сосудов встречаются смешанные тромбы.

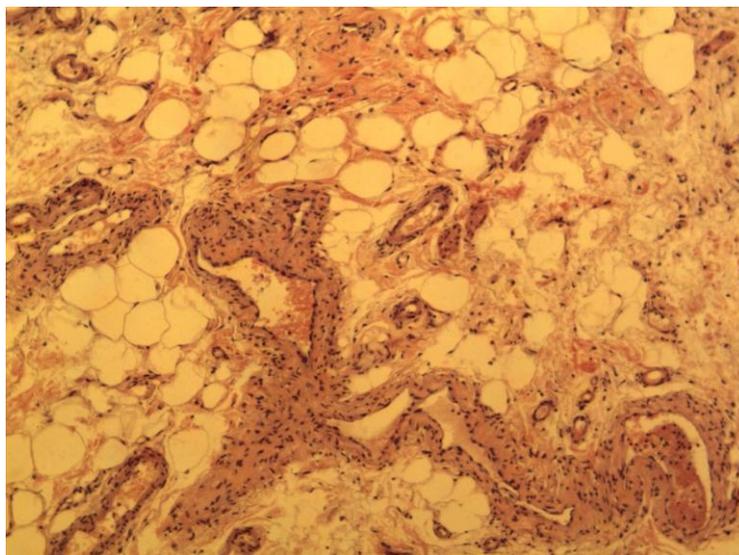


Рис. 15. Облитерирующий эндартериит мелких артерий и артериол, флебит в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов. Больной Ш., 35 лет, история болезни № 14109683, диагноз по МКБ-10 С 20, ЛТ в СОД 50 Гр, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29158. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200.

Таким образом, характерной специфической особенностью хронического радиационного проктита, наблюдаемой нами при изучении «полнослойного» материала, полученного при выполненных резекции/экстирпации толстой/прямой кишки (n= 7), является наличие облитерирующего эндартериита мелких артерий и артериол в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов, флебитов.

Биопсия при эндоскопических исследованиях позволяет оценить выраженность изменений стенки кишки не глубже 4мм. Морфологическое исследование биопсийного материала, выявило хроническое воспаление в виде отека и воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами; деформации крипт, формирование крипт-абсцессов, слущенного поверхностного эпителия, – морфологические изменения, характерные для неспецифического колита. Даже выраженный эрозивно-язвенный хронический радиационный проктит при микроскопии по гистологическим признакам в большинстве наблюдений не отличался от изменений при катаральных формах лучевого проктита.

Нам представляется нецелесообразным взятие материала у больных хроническим радиационным проктитом ввиду неспецифичности получаемых результатов, крайне высокого риска кровотечения, перфорации стенки патологически изменённой кишки при биопсии, и в связи с не выявленным морфологически значимым различием результатов в исследованных материалах обеих групп.

При гистологическом исследовании обращают на себя внимание часто встречающиеся тромбозы, сладжи и флебиты в подслизистых слоях толстой/прямой кишки. Другим выраженным морфологическим проявлением в наших наблюдениях явились склероз и фиброз. Учитывая относительную сохранность артериол, достаточность артериального кровоснабжения кишки, можно предположить нарушение постнагрузки (флебиты и тромбозы), повышение сопротивления на капиллярном уровне, что приводит к замедлению кровотока. Ухудшение тканевой перфузии и рост сопротивления кровотоку приводит к отёку

и дальнейшему ухудшению перфузии. Эти процессы поддерживают воспаление; отмечается субкомпенсаторная гипертрофия слизистой, с повышенной секрецией слизи. При декомпенсации развиваются явления атрофии и деструкции слизистой оболочки, могут появляться эрозии и язвы. Повышенная хрупкость микроциркуляторного русла так же способствует трудно купирующимся контактным кровотечениям.

Проводимое лечение должно быть направлено на улучшение микроциркуляции и уменьшение воспалительного отёка. При анализе результатов биопсии мы отметили схожие результаты лечения в обеих группах – купирование обострения хронического воспаления, но при добавлении к базисной терапии сеансов НИЛИ продолжительность клинически безрецидивного течения в сравнительном аспекте несколько улучшались.

Более безопасным, но менее информативным методом диагностики может быть цитологическое исследование, при котором возможно изучение клеточного состава отслоившегося эпителия, зерен детрита, но данные показатели не могут отражать клинически значимых специфических изменений хронического радиационного проктита. В связи с этим в ходе нашей работы изучение цитологического материала носило вспомогательный характер.

Обсуждение результатов лечения радиационных изменений толстой/прямой кишки на примере частных клинических наблюдений

Хронический радиационный проктит – длительное *рецидивирующее* заболевание, эффективность лечения которого невозможно оценить при анализе результатов единственной госпитализации. Результаты проводимого лечения зависят от многих индивидуальных особенностей больного: степени выраженности постлучевых изменений до начала терапии, способности пациента соблюдать рекомендации врача, сопутствующей патологии и пр. Проспективные наблюдения влияют на наши представления об эффективности лечения больного хроническим радиационным проктитом, демонстрируют наличие стойкого излечения или рецидива. В связи с выше изложенным, на примере отдельных наблюдений мы демонстрируем анализ динамики заболевания (спустя 6-12 месяцев от момента постановки диагноза) и результаты лечения больных основной и контрольной групп, динамику эндоскопических и клинических данных, показателя качества жизни.

Клинический пример №1. Контрольная группа.

Больная Н. 68 лет, клинический диагноз: рак тела матки II ст. T2NxM0 (диагноз по МКБ-10 С 54.8). На первом этапе комбинированного лечения выполнена экстирпация матки с придатками (2010г, история болезни № 10107969). Результат гистологического исследование № 13800: светлоклеточная аденокарцинома эндометрия с инвазией в миометрий толщиной 2 см, с врастанием в слизистую перешейка, без прорастания в цервикальный канал. Множественные фибромиомы. На втором этапе противоопухолевого лечения проведен курс послеоперационной внутриволостной лучевой терапии. Лечение проводилось на аппарате АГАТ-ВУ, вариант 0 – 8 – 0, РОД – 5 Гр, СОД – 40 Гр на глубину 0,5 см от поверхности слизистой (1,75 см от источников) по всей длине культи влагалища. Лечение перенесла удовлетворительно. Острые лучевые реакции со стороны органов малого таза были выражены незначительно. В дальнейшем больная наблюдалась в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А.Семашко ОАО РЖД.

При очередном плановом клиническом обследовании в 2012 году, больная предъявляла жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, примесь слизи, алой крови/сгустков в кале, периодически боли/рези в промежности во время акта дефекации, учащенное мочеиспускание.

Локальный статус при поступлении: наружные половые органы развиты правильно. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Влагалище заканчивается слепо, сужено, в связи с чем осмотреть послеоперационный рубец не представляется возможным. Слизистая влагалища атрофичная. При бимануальном исследовании культи влагалища плотная, ограничено подвижная, безболезненная. Кожа перианальной области не изменена, признаков лучевого дерматита, фиброза мягких тканей нет. В анальном канале на 3,7,11-ти часах умеренно увеличенные наружные геморроидальные узлы, без признаков воспаления, кровотечения. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус сфинктера сохранен, волевые усилия достаточны, на высоте пальца органической патологии не выявлено. Кал на перчатке со следами алой крови. Инфильтратов, дополнительных объемных образований в малом тазу четко не определяются. Диагностирован хронический радиационный проктит. При субъективной оценке клинических проявлений поздних лучевых повреждений до лечения данные проявления соответствуют II стадии по шкале RTOG/EORTC. После дообследования согласно протоколу исследования больная распределена в контрольную группу.

По данным фиброколоноскопии (Рисунок 16): Баугиниева заслонка губовидной формы, смыкается, в просвете толстой кишки небольшое количество слизи. Слизистая оболочка купола слепой кишки, восходящей, поперечной, нисходящей ободочной кишки очагово гиперемирована, блестит, сосудистый рисунок смазан. Слизистая сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, с множеством полиморфных, местами сливных эрозий, преимущественно крупных, 0,6 - 0,8 см, с наложением гематина и мелких сгустков крови, контактно кровоточива. Складки сохранены во всех отделах, правильной формы, тонус равномерный. Сфинктеры выражены, тоничны. Данная эндоскопическая картина

соответствует постлучевому эрозивно-язвенному проктосигмоидиту 3 ст. по М.С. Бардычеву. Данные изменения представлены на рисунке 16.

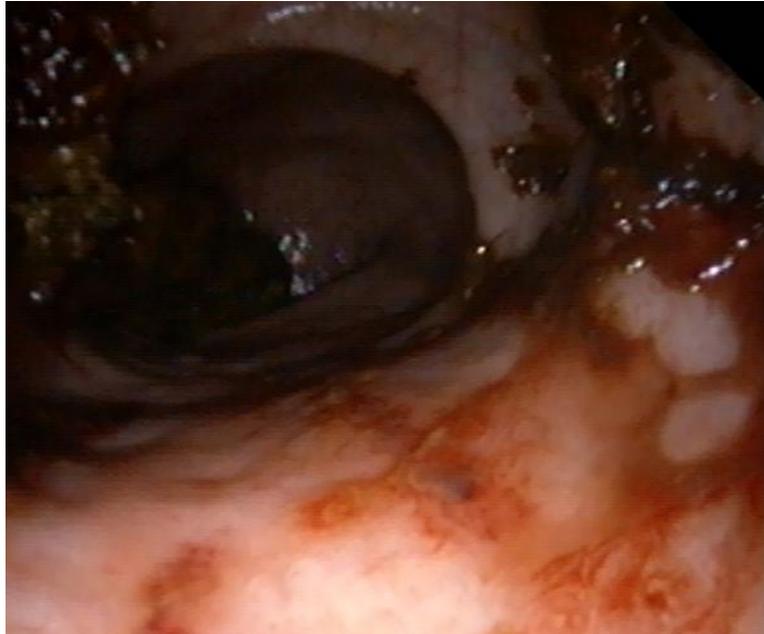


Рис. 16. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивно-язвенный проктосигмоидит, стадия 3 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Контрольная группа до лечения.

При контрольной ректороманоскопии на 14 сутки базисной и посимптомной терапии (Рисунок 17) осмотрены 40 см просвета прямой и дистальной трети сигмовидной кишки.



Рис. 17. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, стадия 2 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Контрольная группа после лечения, 14 сутки базисной терапии.

При обзоре слизистая сигмовидной и большей части прямой кишки бледноватой окраски, без воспалительных изменений. Сохраняются лишь несколько эпителизирующихся полиморфных эрозий до 0,5 см в нижеампулярном отделе прямой кишки. У больной эрозивная стадия проктита (стадия 2 по М.С. Бардычеву). Контактная кровоточивость отсутствует. Таким образом, отмечена яркая положительная динамика на фоне проведенной терапии.

Последующая оценка результатов лечения нами проводилась через 6 месяцев (Рисунок 18 и 19) (после двух курсов терапии, согласно протоколу исследования, контрольная группа). Эндоскопические данные соответствовали катаральной форме радиационного проктита (стадия 1 по М.С. Бардычеву), а именно: слизистая сигмовидной и прямой кишки были очагово гиперемированы, отечными (местами просвет кишки был сужен за счет отека), с наложением большого количества слизи. Сосудистый рисунок смазанный, складки сохранены во всех отделах толстой/прямой кишки, правильной формы, тонус равномерный. Сфинктеры выражены, тоничны. Эндоскопическая картина представлена на рисунках 18 и 19.



Рис. 18. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, стенка прямой кишки. Контрольная группа в динамике, спустя 6 месяцев. Стадия 1 по М.С. Бардычеву, стадия по RTOG/EORTC I.



Рис. 19. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, проекция на просвет кишки, обильные слизистые наложения.

Через 12 месяцев от начала терапии, при отсутствии активных жалоб, и «клиническом» выздоровлении по шкале RTOG/EORTC, при эндоскопическом исследовании, в нижеампулярном отделе прямой кишки определялись единичные точечные эрозии (стадия 2 по М.С. Бардычеву) (Рисунок 20, 21). Ранее у данной пациентки был достигнут эндоскопически значимый положительный результат лечения (стадия 1 по М.С. Бардычеву).

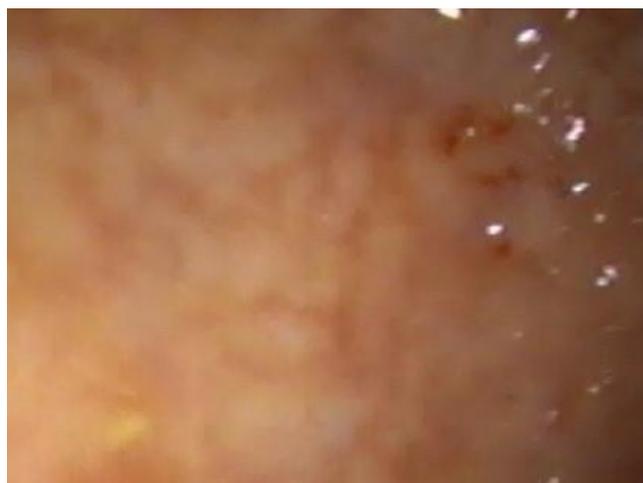


Рис. 20. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит. Контрольная группа в динамике, спустя 12 месяцев, эндоскопические признаки рецидива. Стадия 2 по М.С. Бардычеву, стадия по RTOG/EORTC 0.



Рис. 21. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, проекция на просвет кишки, множественные эрозии.

При анкетировании пациентки опросником EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 (до лечения, на 14 сутки базисной терапии и при отсроченных контрольных обследованиях), в данном клиническом наблюдении, количество баллов составило 95, 106 и 91. Таким образом, результаты опроса направленного на оценку качества жизни при лучевом проктите не коррелировали с данными объективных эндоскопических проявлений, в частности, рецидив заболевания, переход эндоскопической картины из стадии 1 в стадию 2 (согласно классификации М.С. Бардычева), не привёл к ухудшению качества жизни, пациентка оказалась адаптирована к рецидиву.

Так же данное наблюдение демонстрирует такую особенность течения хронических радиационных проктитов, как рецидивирующий характер заболевания.

Клинический пример №2. Основная группа.

Пример эффективного лечения пациента основной группы, нами продемонстрирован на клиническом примере лечения больного Р., 75 лет, (истории болезни № 12107326, 14109781), которому по поводу рака предстательной железы T1cN0M0G1 (диагноз по МКБ-10 С 61) в плане комплексного лечения проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 72 Гр (2011г).

Из анамнеза: в 2011г. находился на обследовании в отделении РУДДК НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО РЖД, где дважды производилась трансректальная биопсия простаты. Результат гистологического исследования № 18291-94/11: железистая гиперплазия, в порциях 3.2 и 5.2 определяются микрофокусы мелкоацинарной аденокарциномы. После обсуждения тактики ведения больного на межотделенческом онкологическом консилиуме и соответствующей предлучевой подготовки, выполнения 3D планирования, больному проведен курс дистанционной лучевой терапии. Лечение проведено с использованием фотонного излучения линейного ускорителя КЛИНАК, энергия фотонов 18 мВ, РОД=2 Гр., СОД в статическом режиме облучения составила 60 гр., и в подвижном режиме (секторное качание) СОД доведена до 72 Гр. В дальнейшем пациенту в амбулаторных условиях проводилась гормонотерапия, трижды выполнялись инъекции Золадекса по 3,6 мг.

При очередном контрольном обследовании (2012г.) основными жалобами, на которых акцентировал внимание пациент, были: некоторое учащение мочеиспускания; учащённый (до 5 раз в сутки), кашицеобразный стул, периодически с примесью алой крови/слизи (выраженность поздних постлучевых клинических изменений по RTOG/EORTC II). По результатам проведенного

контрольного обследования инструментальных и биохимических данных за прогрессирование основного заболевания не получено (ПСА общий 0,08 нг/мл).

Согласно протоколу фиброколоноскопии (Рисунок 22): Баугиниева заслонка губовидной формы, смыкается. При осмотре: в просвете толстой кишки небольшое количество слизи. Слизистая оболочка купола слепой кишки, восходящей, поперечной ободочной, нисходящей и большей части сигмовидной кишки розовая, сосудистый рисунок несколько смазан. На слизистой дистального отдела сигмовидной и прямой кишки полиморфные эрозии, местами сливные, до 0,5 см с наложениями гемосидерина и мелких сгустков крови, отмечается выраженная контактная кровоточивость. Складки сохранены во всех отделах, правильной формы, тонус равномерный. Сфинктеры выражены, тоничны. Выявленные эндоскопические проявления соответствуют 3 стадии (эрозивно-язвенной форме) лучевого проктосигмоидита по М.С. Бардычеву.



Рис. 22. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивно-язвенный проктосигмоидит, стадия 3 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Основная группа до лечения.

Больному, согласно протоколу исследования, проведено лечение: базисной терапии + сеансы трансректальной лазеротерапии с использованием универсального лазерного терапевтического аппарата «Азор 2К-02» (n=10).

Субъективно больным отмечена клиническая регрессия симптомов постлучевого проктита в виде урежения частоты стула до 3-х раз в сутки, уменьшения геморрагий уже к 6 сеансу НИЛИ. Данные изменения статуса больного имели объективное отражение в суммарно набранных баллах при оценке качества жизни опросником EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23 (значение EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23 при поступлении: 137, на 14 день проведенной терапии: 93).

При контрольной ректороманоскопии на 15 сутки (Рисунок 23): слизистая осмотренных отделов бледноватой окраски, блестит. В выходном отделе прямой кишки в 1,5 см от края ануса сохраняются единичные эрозии щелевидной формы, размерами 0,6 x 0,2 см, контактно кровоточивая. Вторая стадия лучевого проктита по М.С. Бардычеву, рисунок 23 и 24.



Рис. 23. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, стадия 2 по М.С. Бардычеву. Стадия RTOG/EORTC II. Основная группа, после лечения, ближайшие результаты, 15 сутки базисная терапия + сеансы НИЛИ.



Рис.24. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит. Проекция на просвет кишки.

При очередном контрольном обследовании (через 12 месяцев), согласно протоколу исследования проведено 3 курса НИЛИ, больным отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, во время проведения сеансов лазеротерапии примеси крови в стуле больной не отмечал. Однако стул кашицеобразный, со слов до 5 раз в сутки. Данная клиническая

картина соответствует стадии I по RTOG/EORTC. Значение EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23: 95 баллов.

При эндоскопическом контроле (Рисунок 25): Баугиниева заслонка губовидной формы, смыкается. Устье аппендикса округлое, 3 мм. При осмотре: в просвете кишки небольшое количество слизи. Слизистая оболочка купола слепой кишки, восходящей, поперечной ободочной, нисходящей кишки бледно-розового цвета, сосудистый рисунок слегка смазан. Слизистая сигмовидной и прямой кишки диффузно гиперемирована, нерезко отечная, со смазанным сосудистым рисунком. Складки сохранены во всех отделах, правильной формы, тонус равномерный. Сфинктеры выражены, тоничны. Эрозий, язв на осмотренных отделах толстой и прямой кишки не выявлено, стадия 1 по М.С. Бардычеву.



Рис.25. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Стадия RTOG/EORTC I. Основная группа, 12 месяцев после начала лечения, проведено 3 курса базисной терапии + сеансы НИЛИ.

Таким образом, у больного достигнуто клиническое стойкое улучшение, подтверждаемое результатами RTOG/EORTC и повышением показателя качества жизни в динамике EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23.

В разделе, посвящённом частным клиническим наблюдениям, нами продемонстрированы основные, наиболее яркие, особенности течения, динамика, результаты проведенной в рамках протокола исследования терапии, иллюстрирующие общие выводы.

В основной группе (базисная терапия дополнена НИЛИ) больные, непосредственно после проведённого курсового лечения, по субъективным критериям и клинической картине, оцененной RTOG/EORTC, а так же при использовании опросника EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23 в динамике, оценивают результаты проведённого лечения выше, в сравнении с контрольной группой (Таблица 5). Что не всегда подтверждается объективным эндоскопическим контролем.

При объективном обследовании больные, получившие лечение по протоколу основной группы имели значительно лучшие отдаленные результаты лечения, в том числе по продолжительности безрецидивного течения хронического лучевого проктита (Таблица 6-7). В отдалённом периоде при объективном контроле у пациентов основной группы отмечалось меньше рецидивов хронического радиационного проктита.

Глава 5. Результаты использования фотодинамической терапии в комплексном лечении радиационных язв кожи промежности/перианальной области

В ходе нашего исследования были комплексно пролечены больные (n=14) III и IV стадий постлучевых изменений кожи, подкожной жировой клетчатки (согласно шкале RTOG/EORTC). Подобное исследование эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) у больных с такой патологией проведены впервые. Для лечения хронических радиационных язв промежности/перианальной области в условиях колопроктологического (онкологического) отделения нами были проведены сеансы фотодинамической терапии с использованием фототерапевтического светодиодного аппарата «АФС» и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля по протоколу, описанному во 2 главе.

Сложный рельеф раны, постоянное контаминирование флорой из прямой кишки, насыщенность чувствительными нервными волокнами, трудности при самостоятельном уходе, и эмоциональный дискомфорт, причиняемый пациенту, делают лечение хронических радиационных ран данной локализации крайне затруднительным. Применение ферментативного дебридемана, механических, химических и биологических методов очищения раневой поверхности обычно сопровождается выраженным болевым синдромом. Несмотря на небольшое общее число наблюдений (n=14) – из 176 пациентов, соответствовавших критериям отбора исследования – наибольшее количество сеансов ФДТ потребовавшихся для очищения раны составило 7. В одном наблюдении применение ФДТ после единственной процедуры привело к очищению раны от гнойно-некротических масс. В динамике мы оценивали раны в даты контроля: 3, 7, 15 сутки наблюдения, – по эффекту достижения заданных критериев очищения ран от гнойно-некротических масс, появления выраженных «сочных» грануляций, начала краевой эпителизации, анализу бактериальной обсеменённости ран (качественный и количественный). На третье сутки после первого сеанса ФДТ раны очистились у 12 больных, появление сочных грануляций наблюдалось в 7

случаях, признаков краевой эпителизации нет. Болевой синдром оценивался пациентами по числовой ранговой шкале на $6,8 \pm 1,4$ баллов.

К 7 суткам терапии (количество сеансов ФДТ 2-3) все раны, подвергнутые терапевтическому воздействию, очистились, «сочные» грануляции отмечались уже в 11 наблюдениях, но краевая эпителизация отмечалась лишь у одного пациента. Важно отметить, что в 71,4% наблюдений ($n=10$) констатирована смена флоры, высевавшейся из раны. Болевой синдром пациентами по числовой ранговой шкале оценивался на $4,8 \pm 1,4$ баллов.

К 15 суткам (количество сеансов ФДТ 2-7) у всех пациентов в очистившихся ранах отмечалось наличие более или менее выраженной грануляционной ткани, в то же время в 4 наблюдениях краевая эпителизация макроскопически не выражена. Болевой синдром пациентами по числовой ранговой шкале на 15 сутки оценивался на $3 \pm 1,3$ баллов. Интересным наблюдением является то, что, несмотря на субъективность оценки на 3, 7 и 15 сутки отмечается достоверное прогрессивное снижение восприятия боли ($p < 0,03$) между датами контроля.

Клинически значимое сокращение язвенного дефекта и уменьшение глубины полнослойной язвы нами отмечено только при плановом осмотре пациентов через 1,5 месяца.

Таким образом, использование ФДТ в комплексном лечении хронических радиационных язв перианальной области приводит к быстрому очищению ран, часто за 2-3 суток, но мало влияет на компремированную при лучевом воздействии кожу. Мы не выявили стимулирующего воздействия ФДТ на краевую эпителизацию раны. В ходе работы влияние ФДТ на ишемизированные ткани специально нами не изучалось. Клинически значимым наблюдением мы считаем агрессивное воздействие ФДТ на бактериальную флору, в том числе на синегнойную палочку. Метод ФДТ условно безболезненный, анализ результатов оценки пациентами болевого синдрома ранговой шкалой выявил прогрессивное и достоверное снижение данного показателя в ходе терапии ($p < 0,03$). Выявленные и

описанные свойства ФДТ, патогномонически обосновывают применение его в группе больных хроническими радиационными язвами.

Клинический пример №3. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении радиационных язв.

Результаты применения сеансов ФДТ в плане комплексного лечения поздних лучевых изменений кожи нами продемонстрированы на клиническом примере лечения больного К., 55 лет, клинический диагноз: базальноклеточный рак анального канала, кожи перианальной области (диагноз по МКБ-10 С 21, истории болезни № 13106250, 14106253).

Из анамнеза: в 2013г. больной находился на обследовании в колопроктологическом (онкологическом) отделении ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД. Госпитализирован в отделение с жалобами на наличие объемного образования в области промежности, выделения сукровичного характера из последнего, выраженный болевой синдром в перианальной области, анальном канале в покое и во время акта дефекации, ограничение повседневной деятельности. Результат гистологического исследования материала из опухолевой ткани № 58209: базалиома. С целью определения тактики лечения больной обсужден на межотделенческом онкологическом консилиуме. После выполнения топометрической подготовки на КТ-томографе SIEMENS SOMATOM и последующего объемного планирования (3D), был проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии с использованием многолепесткового коллиматора на область первичного очага и зоны регионарного лимфооттока (паховые области). Лечение проводилось на аппарате SIEMENS ARTISTE согласно расчетной программе: на первичный очаг с трех встречных полей, РИО – 100 см, энергия фотонов 6 MV, РОД – 2 Гр, до СОД – 68 Гр; на паховые области (отдельно на каждую) с одного прямого переднего поля 10 x 10 см, энергия электронов 12 MeV, РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр. Лечение проводилось с использованием клиньев и свинцовых блоков.

При контрольном обследовании (2014г.) выявлена радиационная хроническая язва промежности (стадия изменений со стороны кожи промежности

по RTOG/EORTC IV), хронический болевой синдром. Жалобы при поступлении на общую слабость, чувство дискомфорта при дефекации, наличие язвенного дефекта на коже перианальной области, выраженный болевой синдром, не купирующийся приемом анальгезирующих препаратов.

Локальный статус при поступлении (Рисунок 26): в перианальной области на 6-ти часах имеется раневой дефект 8,0 x 5,5 x 3,0 см, края и дно раны покрыты фибрином, в дне раны – гнойно-некротические массы. Края раневого дефекта гиперемированы, отмечается мацерация кожи перианальной области, уплотнение подкожно-жировой клетчатки за счет фиброза. При пальцевом исследовании прямой кишки, мышечные волокна сфинктера сохранены, волевые усилия достаточные, исследование резко болезненное, на высоте пальца органической патологии не выявлено, на перчатке следы кала без патологических примесей.



Рис. 26. Постлучевая хроническая язва промежности. Стадия RTOG/EORTC IV. Внешний вид раневого дефекта до лечения.

По результатам проведенного обследования у больного имелись НПВС-индуцированные язвы желудка: в субкардиальном отделе по задней стенке плоские язвенные дефекты 0,5 x 1,5 см, в средней трети тела по малой кривизне плоский язвенный дефект до 4,5 см в диаметре, дно покрыто фибрином (Forrest

2b). Эндоскопическая картина изменений со стороны слизистой прямой кишки соответствовала хроническому радиационному проктиту стадии 2 по М.С. Бардычеву.

Болевой синдром, оцененный цифровой ранговой шкалой, – 9 баллов из 10 возможных. Объективные изменения статуса больного соответствовали 143 суммарно набранным баллам при оценке качества жизни опросником EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23.

При цитологическом исследовании мазков – отпечатков с раневой поверхности, цитограмма представлена выраженным нейтрофильноклеточным воспалением, бактериальной обсемененностью (Рисунок 27, 28).

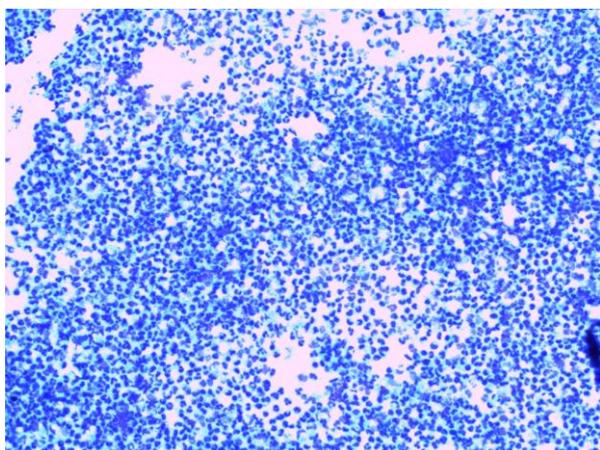


Рис. 27. Результат цитологического исследования № 1031-32/14: цитограмма выраженного нейтрофильно-клеточного воспаления, единичные клетки плоского эпителия с признаками гиперкератоза

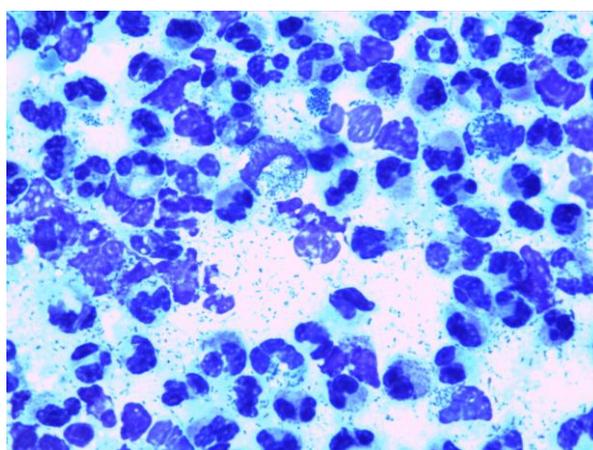


Рис. 28. При иммерсии наблюдается выраженная бактериальная обсеменённость и активный фагоцитоз.

Результат цитологического исследования № 1031-32/14 до начала лечения: цитограмма выраженного нейтрофильноклеточного воспаления, единичные клетки плоского эпителия с признаками гиперкератоза. Исключить рецидив основного заболевания не представляется возможным, цитограмма выполнена воспалительными элементами. Результат цитологического исследования № 1283-84/14 на 3 сутки: имеет место выраженный эффект противовоспалительной терапии, но в целом сохраняется цитограмма воспаления, активный фагоцитоз.

Небольшое количество клеток и чешуек плоского эпителия, без признаков атипии.

Результаты посева раневого отделяемого до начала лечения: *Pseudomonas aeruginosa* $1.0E\pm 05$ КОЕ/мл, *Proteus mirabilis* $1.0E\pm 04$ КОЕ/мл.

В условиях стационара больному проводилась симптоматическая, противоязвенная, анальгезирующая терапия. В плане комплексного лечения радиационной хронической раны промежности, в период данной госпитализации больному проведены сеансы фотодинамической терапии (n=7).

Локальный статус на 3-е сутки от начала сеансов фотодинамической терапии (n=1) (Рисунок 29): в перианальной области на 6-ти часах сохраняется раневой дефект 8,0 x 5,5 x 3,0 см, на фоне выраженных гнойно-некротических масс отмечено появление первых грануляций, как одного из первых признаков очищения раны. Сохраняется умеренная гиперемия краев раневого дефекта.

Выраженность болевого синдрома после проведения первого сеансы ФДТ, согласно субъективной ранговой шкале, оценена пациентом на том же уровне.



Рис. 29. Постлучевая хроническая язва промежности, появление первых грануляций. Стадия RTOG/EORTC IV. Внешний вид раневого дефекта, 3 сутки лечения, сеанс ФДТ (n=1).

Локальный статус постлучевой хронической раны перианальной области на 7-е сутки от начала сеансов ФДТ (n=3) представлен на рисунке 30, 31: в

перианальной области раневой дефект 7,5 x 5,0 x 3,0 см, края раны заметно очистились от гнойно-некротических масс, отмечено появление «сочных» грануляций.

Результаты посева раневого отделяемого на 7-е сутки от начала терапии: *Proteus mirabilis* 1.0E±05 КОЕ/мл.

Больным субъективно отмечено клиническое улучшение состояния, что нашло отражение при оценке показателя боли цифровой ранговой шкалой. К седьмому дню наблюдения: 5 баллов. В сравнении с первоначальным значением (9 баллов) отмечено достоверное снижение выраженности болевого синдрома.



Рис. 30. Внешний вид постлучевой раны, 7-е сутки терапии, сеансы ФДТ (n=3).



Рис. 31. Внешний вид постлучевой раны, Рана очистилась от гнойных и некротических масс, появились «сочные» грануляции.

За период данной госпитализации больному К., 55 лет, было проведено 7 сеансов ФДТ с использованием фототерапевтического светодиодного аппарата «АФС» и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля по протоколу. Показательным является наше наблюдение через 1,5 месяца.

Локальный статус хронической постлучевой раны перианальной области спустя 1,5 месяца (Рисунок 32): в перианальной области на 6-ти часах сохраняется раневой дефект 5,0 x 2,0 x 1,0 см. Отмечено заметное сокращение размеров раневого дефекта. Гнойно-некротических ран не отмечено. Гиперемия кожи перианальной области отсутствует. При пальцевом исследовании прямой кишки

волевые усилия сфинктера достаточные, сохраняется умеренная болезненность при исследовании, на перчатке следы кала без патологических примесей.

Болевой синдром, оцененный цифровой ранговой шкалой, – 3 балла из 10 ВОЗМОЖНЫХ.

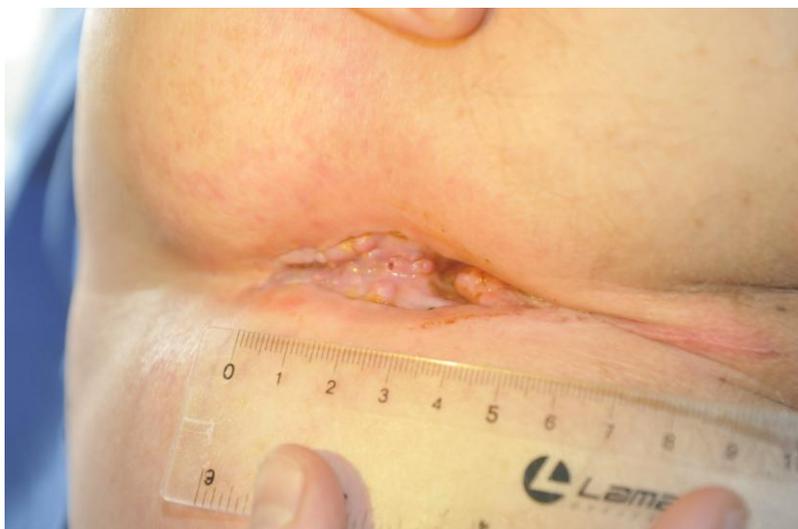


Рис. 32. Хроническая постлучевая язва перианальной области. Локальный статус спустя 1,5 месяца от курса ФДТ (n=7). Площадь раневой поверхности значительно уменьшилась, макроскопически свободна от гнойно-некротических масс, грануляционная ткань замещается зрелым рубцом. Медленная краевая эпителизация.

Таким образом, на данном клиническом примере продемонстрировано, что ФДТ может быть безопасно применена для лечения хронических радиационных язв перианальной области. Метод позволяет контролировать раневой процесс, бактериальную обсеменённость раны, ведёт к быстрому очищению раневой поверхности.

Заключение

С целью повышения эффективности лечения специфических проявлений со стороны органов малого таза (хронического радиационного проктита/колита, хронических радиационных изменений кожи, подкожной жировой клетчатки), как результата проведения ЛТ на этапе радикального противоопухолевого лечения, в ходе нашего исследования оценено влияние клинических проявлений болезни на качество жизни пациентов; разработан и адаптирован модуль EORTC QLQ PRT-23, как инструмент для динамического контроля показателя качества жизни больных радиационным проктитом/колитом. Проведен сравнительный анализ корреляции клинических проявлений, оцененных шкалой RTOG/EORTC, данных инструментальных методов исследования и разработанного нами модуля. Рассмотрено влияние на эффективность комбинированного лечения хронического радиационного проктита с применением низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в режиме непрерывного инфракрасного излучения в основной группе (согласно протоколу исследования). Изучена эффективность фотодинамической терапии у больных хроническими радиационными язвами промежности/ перианальной области.

На этапе валидации модуля EORTC QLQ PRT-23, в соответствии с требованиями, изложенными в третьем издании руководства «Manual by the EORTC Quality of life Group» (March 2009 Third Edition), нами проведено инициативное исследование совместно с Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC QL group). После обобщения полученных данных пошагового процесса перевода, пилотного исследования и обсуждения с координаторами EORTC QL группы, модуль EORTC QLQ PRT-23 признан адаптированным для использования у больных острым и хроническим лучевым проктитом. Нами был составлен подробный отчет культурной адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23 (Translation Report of the EORTC QLQ PRT-23 into Russian, (Final version)), который был направлен координаторам EORTC QL группы. В последующем по согласованию и с разрешения исследовательской группы разработанный и апробированный нами

модуль был включён в наше исследование как метод оценки качества жизни больных радиационным проктитом.

Нами изучено влияние клинических проявлений хронического радиационного проктита на качество жизни больных, соответствующих «критериям включения» в протокол исследования (n=176). Для этого произведена оценка клинической картины с применением шкалы оценки поздних лучевых проктитов RTOG/EORTC, произведено инструментальное обследование с целью объективного выявления и стадирования хронического лучевого проктита. Так же произведено анкетирование опросником, характеризующим качество жизни пациентов (EORTC QLQ C-30) в отдельности и опросником, дополненным модулем оценки проявлений лучевого проктита (EORTC QLQ PRT-23).

Результаты распределения больных по стадиям, согласно субъективной шкале оценки выраженности поздних клинических проявлений постлучевых изменений RTOG/EORTC, референтны для оценки разработанного нами модуля оценки качества жизни. На данном этапе наблюдения симптомокомплекс, характерный для I-IV степеней шкалы RTOG/EORTC, отмечен у 87 пациентов (49,4%). Из 176 больных получивших лучевую терапию на органы малого таза по радикальной программе у 89 (50,6% пациентов) критерии, на которых базируется шкала RTOG/EORTC, отсутствовали, – эти пациенты были отнесены к 0 степени выраженности клинических проявлений по RTOG/EORTC. Полученные данные нами были преобразованы в базу данных, статистически обработаны и проанализированы.

При использовании модуля оценки качества жизни QLQ PRT-23 в отдельности получены достоверно различные результаты между группой клинически здоровых пациентов (стадия 0) и группами пациентов с клинически значимыми проявлениями лучевого проктита RTOG/EORTC (II-IV стадии) ($p_{0-II} < 0,02$, $p_{0-III} < 0,0001$, $p_{0-IV} < 0,0006$).

При использовании QLQ C-30 + QLQ PRT-23 у пациентов, соответствовавших III стадии RTOG/EORTC (n=7), выявлено достоверно значимое отличие от группы больных 0 стадии ($p_{0-III} < 0,002$). Если сравнивать

результаты оценки качества жизни опросником QLQ C-30 + QLQ PRT-23 у всех остальных больных с выраженностью лучевого проктита I, II, IV стадии по RTOG/EORTC с результатами у больных без проявлений радиационного проктита (0 стадия), то между группами не наблюдается какой-либо статистически значимой разницы ($p_{0-I} < 0,81$, $p_{0-II} < 0,07$, $p_{0-IV} < 0,07$ соответственно).

При проведении t-теста между пациентами 0 стадии по RTOG/EORTC и пациентами I-IV групп достоверное отличие было выявлено только в III группе ($p < 0,03$), но при этом количество наблюдений в 3 группе составило 7 больных, а в IV группе $p < 0,3$ ($n=4$). Таким образом, нами сделан вывод, что результаты анкетирования пациентов с разной степенью выраженности клинических проявлений хронического радиационного проктита, проведённого только опросником QLQ C-30, достоверно не отличались, т.к. опросник QLQ C-30 изначально является интегральной характеристикой физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента. Результаты опроса пациентов с использованием модуля QLQ PRT-23 выявили достоверное отличие среди пациентов с 0 «клинически здоровые пациенты» и II, III, IV стадиями хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC; при этом достоверной разницы между 0 и I стадиями при опросе модулем QLQ PRT-23 выявлено не было. По требованию рабочей группы оценка опросником качества жизни больных радиационным проктитом должна производиться интегральным показателем QLQ C-30 + QLQ PRT-23. При анализе результатов QLQ C-30 + QLQ PRT-23 выявлено, что полученные значения не зависят от стадии хронического проктита по RTOG/EORTC; что, вероятно, связано с преобладанием у больных общего эмоционального дискомфорта «статуса больного» (оценивается опросником QLQ C-30 в отдельности) над проявлениями лучевого проктита.

Клинические данные подтверждались так же результатами ректороманоскопии или фиброколоноскопии. Анализируя полученные при инструментальных методах исследования данные, у 105 пациентов (59,7%) из 176 больных, получавших лучевую терапию по поводу новообразований тазовой локализации (как этап противоопухолевого лечения), слизистая прямой кишки

была интактна; заболевание этих пациентов классифицируется как 0 стадия хронического радиационного проктита по М.С. Бардычеву (1985). Показатель качества жизни у данной группы пациентов ($n=105$), оцененный EORTC QLQ C-30, составил: $44,2 \pm 6,6$. При оценке результатов анкетирования модулем QLQ PRT-23 в отдельности средние полученные значения (QLQ PRT-23: $29,2 \pm 3,04$) у больных «без лучевого проктита» были достоверно выше минимально возможного значения (минимальный показатель 23), что, по-видимому, связано с проявлением общепроктологических заболеваний (острым/хроническим комбинированным геморроем, острой/хронической анальными трещинами и пр.). Данные, полученные при оценке качества жизни больных с эндоскопически подтвержденным хроническим радиационным проктитом ($n=71$) опросником QLQ C-30 в отдельности и QLQ C-30 + QLQ PRT-23 статистически обработаны и проанализированы.

При использовании модуля QLQ PRT-23 в отдельности получены достоверно различные результаты между группой пациентов «без хронического лучевого проктита» (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого проктита 3 и 4 стадий выраженности ($p_{0-III} < 0,0006$, $p_{0-IV} < 0,0004$). Значения EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных, с эндоскопически подтвержденным радиационным проктитом, как при начальных (катаральных), так и при ярко-выраженных (эрозивно-десквамативная, язвенная и свищевая) формах от пациентов «без лучевого проктита» ($p_{0-I} < 0,03$, $p_{0-II} < 0,02$ и $p_{0-III} < 0,0016$, $p_{0-IV} < 0,00009$). При оценке средних значений QLQ C-30 + QLQ PRT-23 у пациентов с инфильтративно-язвенными изменениями со стороны слизистой прямой кишки и при катаральных проявлениях хронического лучевого проктита (QLQ C-30 + QLQ PRT-23), отмечено: выраженность проявлений поздних лучевых реакций со стороны прямой кишки вызывали у пациентов равный эмоциональный дискомфорт.

Таким образом, результаты анкетирования с использованием как модуля QLQ PRT-23, так и опросника QLQ C-30 в отдельности или в их комбинации, достоверно коррелировали с наличием эндоскопических признаков позднего

радиационного проктита. При этом модуль QLQ PRT-23 оказался менее чувствительным у больных с катаральной и эрозивно-десквамативной стадиями лучевого проктита. Специфичность нами не оценивалась.

При сравнении клинических проявлений радиационного проктита (RTOG/EORTC), данных инструментальных методов обследования (ректороманоскопия/фиброколоноскопия) и полученных «средних» значений показателя качества жизни (QLQ C-30 + QLQ PRT-23), наибольшие значения QLQ C-30 + QLQ PRT-23 (135, 133) были получены у пациентов в стадии 0 RTOG/EORTC и стадиях 0-1 эндоскопических проявлений. Данные наблюдения были обусловлены общим тяжелым соматическим состоянием больных, переносимостью пациентами лечения, но не степенью выраженности проявления хронического лучевого проктита.

Таким образом, опросник EORTC QLQ C-30, разработанный Группой оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака для больных с острым/хроническим радиационным проктитом, дополненный модулем QLQ PRT-23 является субъективным методом. Мы подтвердили в нашем исследовании, что QLQ C-30 + QLQ PRT-23 не может быть использован «в отдельности» для стадирования больных хроническим лучевым проктитом, однако EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 может быть применен у больных хроническим радиационным проктитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения, оценки удовлетворенности больного проводимой терапией.

На втором этапе нами проведена оценка результатов комплексного лечения (согласно протоколу исследования) постлучевых изменений толстой/прямой кишки пациентов основной и контрольной группы. Пациенты (n=68), принявшие участие в нашем исследовании, методом конвертной рандомизации были распределены на основную (n=37) и контрольную (n=31) группы. Полученные группы были соизмеримы по показателям отсутствия рецидива онкологического заболевания, по возрасту, толерантным значениям

перенесённой лучевой терапии, сопутствующим заболеваниям, результатам перенесённого противоопухолевого лечения. В основной группе (n=37), помимо базисной терапии, больным ежедневно проводились сеансы трансректальной лазеротерапии с использованием универсального лазерного терапевтического аппарата «Азор 2К-02».

Оценка эффективности проводимой терапии в основной и контрольной группах осуществлялась при поступлении до лечения (лечение впервые установленного хронического лучевого проктита), на 10-14 день лечения, а также в промежуток 4-6 месяцев (после 2-3 курсов терапии). Оценка клинических проявлений хронического радиационного проктита выполнялась врачом шкалой RTOG/EORTC; понятие «клинический рецидив» нами было введено условно, для характеристики больных, у которых в процессе динамического наблюдения отмечен переход из более благоприятной стадии по шкале RTOG/EORTC в менее благоприятную. Показатель качества жизни был оценен пациентами с помощью опросника EORTC QLQ C-30 дополненного модулем QLQ PRT-23. Выполнен объективный контроль с применением эндоскопических методов исследования, трансректального ультразвукового исследования; проведено изучение гистологического и цитологического материала, полученного при биопсии во время ректороманоскопии/фиброколоноскопии.

Таким образом, как в основной, так и в контрольной группе происходит прогрессивное уменьшение клинических проявлений хронического радиационного проктита в течение времени, но в то же время имеют место и «клинические рецидивы» заболевания. В основной группе за время наблюдения «клинических рецидивов» заболевания отмечено не было.

При оценке результатов комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки, согласно эндоскопической классификации, до лечения и в основной – 19 человек (51,4%), и в контрольной – 16 пациентов (51,6%) группах преобладали пациенты с инфильтративно-язвенными изменениями. В результате проведённого курсового лечения хронического радиационного проктита в основной группе количество таких пациентов снизилось на 84,2% и составило 3

пациента (8,1%), в то время как в группе контроля – лишь на 31,3%, составив 11 (35,5%) больных к 4-6 месяцу терапии. В то же время к этому сроку в контрольной группе у 3 (9,7%) пациентов, а в основной у 7 (18,9%) пациентов эндоскопических признаков лучевого проктита не было выявлено; несмотря на то, что эти больные отмечали проблемы со стулом (тенезмы, боли в анальном канале/прямой кишке, учащённое опорожнение кишечника). В то же время в основной группе было относительно больше пациентов с поверхностными нарушениями целостности слизистой оболочки в виде полиморфных эрозий и ее слущиванием (десквамацией) (37,8%); чаще, чем в контрольной (16,1%), выявлялись периодические или постоянные геморрагии.

После проведённого лечения спустя 4-6 месяцев, примерно у трети больных и основной и контрольной групп (35,1% и 38,7% соответственно) имели место катаральные изменения в виде умеренно выраженной гиперемии слизистой, отечности, контактной кровоточивости последней.

Анализируя полученные данные, отмечено, что выраженность клинических проявлений заболевания, оцененная шкалой RTOG/EORTC, не соответствует объективным проявлениям хронического радиационного проктита, подтвержденным при инструментальных методах исследования. Так пациенты с инфильтративно-язвенной формой хронического лучевого проктита имели менее выраженные клинические проявления по шкале RTOG/EORTC, чем пациенты с эрозивно-десквамативной формой. Можно утверждать, что при объективном обследовании больные, получившие лечение по протоколу основной группы имели значительно лучшие отдаленные результаты лечения, в том числе по продолжительности безрецидивного течения хронического радиационного проктита.

На начальном этапе нашего исследования мы проводили трансректальный ультразвуковой скрининг, с целью выявить возможные специфичные для хронического лучевого проктита инфильтративные изменения прямой кишки; производили оценку глубже расположенных структур малого таза, недоступных осмотру при ректороманоскопии/фиброколоноскопии. Мы сделали

предположение, что толщина стенки кишки может быть достоверным признаком хронического радиационного проктита, зависящим от выраженности отека. Это предположение не подтвердилось. В серии наших измерений толщина стенки находилась в интервале значений от 2,1 до 7,3 мм, при этом полученные результаты измерения толщины стенки не коррелировали со степенью эндоскопических проявлений хронического радиационного проктита.

Таким образом, результаты трансректального ультразвукового исследования не могут явиться эталоном стадирования или иметь прогностическое значение; корреляции выраженности клинических и эндоскопических проявлений лучевого проктита и толщины стенки нами не отмечено. В связи с вышеизложенным, мы не приводим сравнительные результаты ультразвуковой оценки комплексного лечения пациентов основной и контрольной групп.

Для оценки и интерпретации результатов гистологических исследований нами производился забор материала слизистой прямой кишки у больных основной и контрольной групп до и после проведенного лечения, соответствовавшего протоколу исследования.

При гистологическом исследовании материала биопсий характерными выявленными неспецифическими морфологическими проявлениями лучевого колита/проктита явились: умеренно выраженное хроническое воспаление в стенке толстой/прямой кишки, характеризующееся умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами; фиброзом собственной мышечной пластинки, отеком стромы, деформацией крипт, формированием крипт-абсцессов, слущенным поверхностным эпителием, - то есть, морфологические изменения, характерные для неспецифического колита. Даже выраженный эрозивно-язвенный хронический лучевой проктит при микроскопии по гистологическим признакам в большинстве наблюдений не отличался от изменений при катаральных формах лучевого проктита.

В ряде случаев при эндоскопическом исследовании мы отмечали наличие воспалительных псевдополипов, которые при изучении морфологического материала были представлены гиперплазией слизистой оболочки вследствие избыточной регенерации железистого эпителия с густой лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы.

В результате проведённого лечения, вне зависимости от распределения на группы, отмечалось снижение выраженности проявлений хронического неактивного колита. При этом объективно выявить лучшую динамику лечения в группах было затруднительно.

Получение материала для гистологических исследований во время ректоромано/фиброколоноскопии у больных с хроническим радиационным проктитом сопряжено с высоким риском развития активного кровотечения, перфорации стенки кишки, незаживающей язвы и пр. Изучение биопсийного материала не даёт полного представления об изменениях, лежащих в основе клинических проявлений хронических лучевых проктитов, а именно о процессах, происходящих ниже базальной мембраны. Более полно патологические изменения, характерные для хронического радиационного проктита, нами были изучены на материале, полученном во время оперативных вмешательств: резекция/экстирпация толстой/прямой кишки. Характерной специфической особенностью хронического лучевого проктита, наблюдаемой нами при изучении «полнослойного» материала, является наличие облитерирующего эндартериита мелких артерий и артериол в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов, флебитов. Другим выраженным морфологическим проявлением в наших наблюдениях явились склероз и фиброз. Учитывая относительную сохранность артериол, достаточность артериального кровоснабжения кишки, можно предположить нарушение постнагрузки (флебиты и тромбозы), повышение сопротивления на капиллярном уровне, что приводит к замедлению кровотока. Ухудшение тканевой перфузии и рост сопротивления кровотоку приводит к отёку и дальнейшему ухудшению перфузии. Эти процессы поддерживают воспаление; отмечается субкомпенсаторная гипертрофия слизистой, с повышенной секрецией

слизи. При декомпенсации развиваются явления атрофии и деструкции слизистой оболочки, могут появляться эрозии и язвы. Повышенная хрупкость микроциркуляторного русла так же способствует трудно купирующимся контактным кровотечениям.

Таким образом, нам представляется нецелесообразным взятие материала у больных хроническим радиационным проктитом ввиду неспецифичности получаемых результатов, крайне высокого риска кровотечения, перфорации стенки патологически изменённой кишки при биопсии, и в связи с не выявленным морфологически значимым различием результатов в исследованных материалах обеих групп.

При анализе результатов биопсии мы отметили схожие результаты лечения в обеих группах – купирование обострения хронического воспаления, но при добавлении к базисной терапии сеансов НИЛИ продолжительность клинически безрецидивного течения в сравнительном аспекте несколько улучшались.

Более безопасным, но менее информативным методом диагностики может быть цитологическое исследование, при котором возможно изучение клеточного состава отслоившегося эпителия, зерен детрита, но данные показатели не могут отражать клинически значимых специфических изменений хронического лучевого проктита. В связи с этим в ходе нашей работы изучение цитологического материала носило вспомогательный характер.

В разделе, посвящённом частным клиническим наблюдениям, нами продемонстрированы основные, наиболее яркие, особенности течения, динамика, результаты проведенной в рамках протокола исследования терапии, иллюстрирующие общие выводы.

В основной группе (базисная терапия дополнена НИЛИ) больные, непосредственно после проведённого курсового лечения, по субъективным критериям и клинической картине, оцененной RTOG/EORTC, а так же при использовании опросника EORTC QLQ C-30 + EORTC QLQ PRT-23 в динамике, оценивают результаты проведённого лечения выше, в сравнении с контрольной группой. Что не всегда подтверждается объективным эндоскопическим

контролем. При объективном обследовании больные, получившие лечение по протоколу основной группы имели значительно лучшие отдаленные результаты лечения, в том числе по продолжительности безрецидивного течения хронического радиационного проктита. В отдалённом периоде при объективном контроле у пациентов основной группы отмечалось меньше рецидивов хронического радиационного проктита.

Исследование эффективности фотодинамической терапии у больных (n=14) III и IV стадий постлучевых изменений кожи, подкожной жировой клетчатки (согласно шкале RTOG/EORTC) проведено впервые. Для лечения хронических радиационных язв промежности/перианальной области нами были проведены сеансы фотодинамической терапии с использованием фототерапевтического светодиодного аппарата «АФС» и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля по протоколу.

Лечение хронических радиационных ран данной локализации крайне затруднительно в связи со сложным рельефом раны, постоянным контаминированием флорой из прямой кишки, трудностями при самостоятельном уходе, и эмоциональным дискомфортом, в том числе применение ферментативного дебридемана, механических, химических и биологических методов очищения раневой поверхности обычно сопровождается выраженным болевым синдромом. В динамике мы оценивали раны в даты контроля: 3, 7, 15 сутки наблюдения, - по эффекту достижения заданных критериев очищения ран от гнойно-некротических масс, появления выраженных «сочных» грануляций, начала краевой эпителизации, анализу бактериальной обсеменённости ран (качественный и количественный). Наибольшее количество сеансов ФДТ потребовавшихся для очищения раны составило 7. На третий день после первого сеанса ФДТ раны очистились у 12 больных, появление сочных грануляций наблюдалось в 7 случаях, признаков краевой эпителизации не было. Болевой синдром пациентами оценивался по числовой ранговой шкале на $6,8 \pm 1,4$ баллов.

К 7 суткам терапии (количество сеансов ФДТ 2-3) все раны, подвергнутые терапевтическому воздействию, очистились, «сочные» грануляции отмечались

уже в 11 наблюдениях, но краевая эпителизация отмечалась лишь у одного пациента. Важно отметить, что в 71,4% наблюдений ($n=10$) констатирована смена флоры, высевавшейся из раны. Болевой синдром пациентами по числовой ранговой шкале оценивался на $4,8 \pm 1,4$ баллов.

К 15 суткам (количество сеансов ФДТ 2-7) у всех пациентов в очистившихся ранах отмечалось наличие более или менее выраженной грануляционной ткани, в то же время в 4 наблюдениях краевая эпителизация макроскопически не выражена. Болевой синдром пациентами по числовой ранговой шкале на 15 сутки оценивался на $3 \pm 1,3$ баллов. Интересным наблюдением является то, что, несмотря на субъективность оценки на 3, 7 и 15 сутки отмечается достоверное прогрессивное снижение восприятия боли ($p < 0,03$) между датами контроля.

Клинически значимое сокращение язвенного дефекта и уменьшение глубины полнослойной язвы нами отмечено только при плановом осмотре пациентов через 1,5 месяца.

Таким образом, использование ФДТ в комплексном лечении хронических радиационных язв перианальной области приводит к быстрому очищению ран, но мало влияет на компремированные при лучевом воздействии ткани. Мы не выявили стимулирующего воздействия ФДТ на краевую эпителизацию раны. В ходе работы влияние ФДТ на ишемизированные ткани специально нами не изучалось. Клинически значимым наблюдением мы считаем агрессивное воздействие ФДТ на бактериальную флору, в том числе на синегнойную палочку. Метод ФДТ условно безболезненный, анализ результатов оценки пациентами болевого синдрома ранговой шкалой выявил прогрессивное и достоверное снижение данного показателя в ходе терапии ($p < 0,03$). Выявленные и описанные свойства ФДТ, патогномонически обосновывают применение его в группе больных хроническими радиационными язвами.

Выводы

1. Модуль EORTC QLQ-PRT23 – инструмент оценки показателя качества жизни больных лучевым ректитом/колитом, который может быть включён в стандарт оказания медицинской помощи после завершения этапа международного исследования.
2. EORTC QLQ C-30 + QLQ PRT-23 может быть применен у больных хроническим лучевым проктитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), оценки удовлетворенности больного проводимой терапией.
3. Проведение трансректальных сеансов НИЛИ в режиме непрерывного инфракрасного излучения уменьшает количество пациентов с инфильтративно-язвенными проявлениями на 84,2%, по сравнению с контрольной группой (31,3%) ($p < 0,05$).
4. При ФДТ хронических лучевых изменений кожи (III, IV стадии по RTOG/EORTC) с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля отмечено очищение раны на 3 сутки после проведения сеансов ФДТ у 86% больных, к 7 суткам в 71,4% наблюдений констатирована смена флоры, высевавшейся из раны; после сеанса ФДТ к 15 суткам отмечается прогрессивное снижение восприятия боли от $6,8 \pm 1,4$ до $3 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,03$).

Практические рекомендации

В настоящий момент модуль EORTC QLQ PRT-23 находится на IV фазе (этапе) клинического международного исследования. После выполнения исследовательской группой (EORTC QLQ group) психометрического анализа, окончательной культурной адаптации модуля, апробации с участием большого числа пациентов, модуль QLQ PRT-23 может быть включён в повседневную клиническую практику, как метод оценки качества жизни больных радиационным проктитом.

Разработанный в ходе международного инициативного исследования дополнительный модуль QLQ PRT-23 является субъективным методом диагностики показателя качества жизни. Опросник EORTC QLQ C-30, дополненный модулем QLQ PRT-23, не может быть использован «в отдельности» для стадирования хронического лучевого проктита, но может быть применен у больных хроническим радиационным проктитом для определения интегральных значений показателя качества жизни в динамике (до, в процессе и после лечения); для информированного вовлечения больного в процесс лечения; контроля эффективности и прогнозирования отдаленных результатов проводимой специфической терапии; оценки степени удовлетворенности больного проводимым лечением.

При планировании протокола обследования и комплексного лечения больных, получавших лучевую терапию по радикальной программе по поводу новообразований тазовой локализации в плане комбинированного/комплексного лечения, необходимо четко представлять и следовать «условным» критериям отбора для возможного применения низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) у данной группы пациентов. К основным условиям относятся: «выздоровление» по основному, онкологическому заболеванию; доказанный эндоскопическими методами исследования радиационный проктит; состояния, не требующие активного эндоскопического/хирургического вмешательства; информированное согласие пациента, соблюдение больным протокола лечения.

Лишь при четком соблюдении критериев отбора, местная базисная терапия хронического лучевого проктита может быть дополнена проведением сеансов трансректальной лазеротерапии с использованием универсального лазерного терапевтического аппарата «Азор 2К-02»; специальных трансректальных световодных насадок. Курсовое лечение рассчитано на 10-12 дней с интервалами госпитализации 2-3 месяца (не менее 3 курсов терапии). Лечебные сеансы рекомендовано проводить ежедневно, количество сеансов 10, время экспозиции составляет 10 минут. Процедура воздействия: с использованием трансректальных насадок на нижне- и среднеампулярный отделы прямой кишки. Непрерывное инфракрасное излучение. Лазерная головка Н200, длина волны 0,98мкм.

Симптоматическая (гемостатическая, спазмолитическая, антидиарейная) терапия, проводимая пациентам в условиях стационара, должна носить индивидуальный характер в соответствии с выраженностью клинических проявлений хронического лучевого проктита.

При превалировании клинических проявлений поздних лучевых изменений кожи перианальной области/анального канала, подкожной жировой клетчатки, целесообразно использовать в комплексном лечении сеансы ФДТ. При этом раневую поверхность предварительно необходимо механически очистить от легко удаляемых включений и некротических тканей. На обработанную таким образом рану рекомендовано наносить фотосенсебилизатор «Фотодитазин» в форме геля толщиной 2-4 мм, после экспозиции в течение 1 часа остаток геля удалить с помощью медицинского шпателя. Облучение хронической постлучевой раны рекомендовано проводить с использованием фототерапевтического светодиодного аппарата «АФС», длина волны излучения 660 нм. Максимальная мощность 700 мВт. Время воздействия 15 секунд на 1 см². Расстояние от рабочей поверхности «АФС» до раневой поверхности 3-5 мм. Количество сеансов облучения может варьировать от 1 до 7 в зависимости от исходного состояния тканей, сроков появления сочных грануляций.

ПРИЛОЖЕНИЕ.



EORTC QLQ - PRT23

Ваше заболевание иногда проявляет себя специфическими симптомами и может вызывать определённые проблемы. Отмечали ли Вы в течение последней недели наличие у себя подобных проблем или симптомов. Для ответа обведите в анкете ту цифру, которая лучше всего описывает Ваше состояние.

В течение последней недели:	Совсем Слегка Сущест- Очень			
	нет		венно	сильно
31. Ощущали ли Вы дискомфорт (неприятные ощущения) в животе?	1	2	3	4
32. Беспокоили ли Вас метеоризм, раздутый кишечник или вздутие желудка, неконтролируемое отхождение газов?	1	2	3	4
33. Отмечали ли Вы шум в животе от усиленной перистальтики?	1	2	3	4
34. Было ли у Вас непроизвольное отхождение газов или подтекание слизи?	1	2	3	4
35. Было ли у Вас непроизвольное отхождение / подтекание жидкого стула?	1	2	3	4
36. Приходилось ли Вам подниматься ночью для дефекации?	1	2	3	4
37. Были ли у Вас боли или спазмы в животе не связанные с актом дефекации?	1	2	3	4
38. Испытывали ли Вы боль или спазмы в области прямой кишки (глубоко внутри заднего прохода)?	1	2	3	4
39. Испытывали ли Вы боль или дискомфорт в перианальной области (вокруг ануса)?	1	2	3	4
40. Была ли у Вас алая «свежая» кровь в стуле?	1	2	3	4
41. Были ли у Вас тёмные сгустки крови в стуле?	1	2	3	4
42. Способны ли Вы сдерживать дефекацию 15 минут от момента появления позыва?	1	2	3	4
43. Испытывали ли Вы чувство незавершённой дефекации / неполного опорожнения кишечника?	1	2	3	4
44. Вызывает ли мочеиспускание немедленную дефекацию?	1	2	3	4
45. Приходилось ли Вам пользоваться гигиеническими прокладками из-за проблем со стулом?	1	2	3	4
46. Приходилось ли Вам отказаться от прогулки из-за необходимости находиться рядом с туалетом (из-за проблем со стулом)?	1	2	3	4
47. Была ли обычная для Вас повседневная деятельность ограничена проблемами пищеварения?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу.

В течение последней недели:

	Совсем нет	Слегка	Сущест- венно	Очень сильно
48. Приходится ли Вам ограничивать / тщательно подбирать пищу для контроля проблем с пищеварением?	1	2	3	4
49. Вызывает ли у Вас чувство тревоги проблемы с пищеварением?	1	2	3	4
50. Испытывали ли Вы ощущение смущения / неловкости из-за Ваших проблем с пищеварением?	1	2	3	4
51. Насколько Вы будете не удовлетворены если состояние Вашего пищеварения останется неизменным, соответствующим настоящему уровню ?	1	2	3	4

В течение последней недели:

52. Приходилось ли Вам принимать лекарства для контроля диарреи?	Да	Нет
53. Наибольшая частота позывов на дефекацию за любой 24 часовой период? Впишите цифру в квадрат.		<input type="text"/>
54. Хотели бы Вы получить большую помощь в решении проблем с пищеварением?(ответ необязателен)	Да	Нет

Список сокращений и условных обозначений

EORTC QLQ, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Европейской Организации Исследования и Лечения Рака оценки качества жизни

EORTC QL group – группа оценки качества жизни при Европейской Организации Исследования и Лечения Рака

RTOG/EORTC – Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - шкалы оценки поздних лучевых повреждений

EORTC QLQ C-30 – базовым опросником оценки качества жизни

EORTC QLQ PRT-23 – модуля опросника оценки качества жизни больных лучевым проктитом

ЛТ – лучевая терапия

ФДТ – фотодинамическая терапия

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

Список литературы

1. Баканова И.В., Зейгарник Б.В. и др. Бессознательное. Природа, функции и методы исследования/ И.В. Баканова, Б.В. Зейгарник // Отношение к болезни как условие формирования осознаваемых и неосознаваемых мотивов деятельности. – Тбилиси, – 1978. – 458-463с. – 492с.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М.: АМН СССР: Медицина, 1985. – 193-203с.
3. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника / В.А. Бурковская // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, – №3-4. – 2013. – 18-24с.
4. Валенкевич Л.Н., Яхонтова Л.Н. Болезни органов пищеварения: руководство по гастроэнтерологии для врачей / Л.Н. Валенкевич, Л.Н. Яхонтова – СПб.: Деан, 2006. – 656с.
5. Виноградов А.Б. Морфофункциональное обоснование воздействия лучей лазера на различные тканевые структуры: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.16, 03.00.25 / Александр Борисович Виноградов. – Челябинск., 2004.
6. Гагарин Е.Н. Лазерные технологии в коррекции микроциркуляторных расстройств у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Гагарин Евгений Николаевич. – М., 2011.
7. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки (Обзор литературы) / О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – №3. – 21–29с.
8. Гончарик И.И. Радиационный (лучевой) колит и энтерит / И.И. Гончарик // Военная медицина. – 2010. – №4. – 119-121с.
9. Гостева С.Н. Низкоинтенсивная лазеротерапия для профилактики лучевых повреждений у больных раком предстательной железы: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Гостева Светлана Николаевна. – СПб., 2005.
10. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина – М.: Медицина, 2007. – 184с.

11. Зимин А.А. Обоснование низкоинтенсивной фототерапии при лучевом лечении больных раком предстательной железы (клинико-экспериментальное исследование): дис. ...канд. мед. наук: 14.01.13, 14.01.12 / Зимин Александр Александрович. – СПб., 2010.
12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника: кратк. практ. руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176с.
13. Качество жизни. Новая философская энциклопедия: В 4 тт. М.: Мысль. Под редакцией В. С. Стёпина. 2001.
14. Качество жизни. Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б.. Современный экономический словарь. — 2-е изд., испр. М.: ИНФРА-М. 1999. - 479 с.
15. Качество жизни. Философский энциклопедический словарь. — М.: Советская энциклопедия. Гл. редакция: Л. Ф. Ильичёв, П. Н. Федосеев, С. М. Ковалёв, В. Г. Панов. 1983.
16. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова // -М.: Медицина, – 1989. – 560с.
17. Корабоев У.М., Толстых М.П., Гейниц А.В. и др. Фотохимическая терапия ран и трофических язв / У.М. Корабоев, М.П. Толстых, А.В. Гейниц и др. – Андижан, 2005. – 128с.
18. Крылова Е.Н. Применение сочетанного лазерного излучения в лечении больных предопухолевыми заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных половых органов и промежности: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.14 / Крылова Елена Николаевна. – М., 2008.
19. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей / Е.С. Киселева, Г.В. Голдобенко, С.В. Канаев и др. Под ред. Е.С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – 464с.

20. Методология клинических исследований в хирургии, Скипенко О.Г., Царьков П.В., Беджанян А.Л., Секачева М.И.. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – М.: 2008. – 36-42с.
21. Муфагед М.Л., Иванченко Л.П., Москвин С.В. и др. Лазерная терапия в урологии / М.Л. Муфагед, Л.П. Иванченко, С.В. Москвин // - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 132с.
22. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
23. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 2-е издание: под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с.
24. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близнюков О.П., Зотов В.К. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки / Г.А. Паньшин, Ю.Н. Рыбаков, О.П. Близнюков, В.К. Зотов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2010. – №3(10). – Рег. номер статьи во ФГУП НТЦ «Информрегистр»: 0421000015/0035.
25. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990.
26. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. – М.: Литера, 2007. – 1056с.
27. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский: учебное пособие – М.: Мед-пресс-информ, 2011. – 560с.
28. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 864 с.
29. Рыбаков Е.Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований ано-перианальной области: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Евгений Геннадиевич Рыбаков. – Москва., 2008.

30. Салофальк – многообразие лекарственных форм месалазина для лечения различных заболеваний кишечника. Схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах: Методическая разработка.– Dr. FalkFarma, 2011. – 31 с.
31. Сорокатый А.А. Фотодинамическая терапия гнойных ран комплексом фотодитазин – амфифильный полимер: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Сорокатый Алексей Андреевич. – М., 2012.
32. Старичков И.Г. Лечение экспериментальных гнойных ран микроволокнистыми раневыми покрытиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Старичков Игорь Георгиевич. – М., 2011.
33. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены / Под ред. П.И. Толстых, О.Э. Луцевича // ISBN 978-5-9904209-1-5., – М. – 2012. –248с.
34. Толстых П.И., Иванян А.Н., Дербенев В.А., Рябов В.И., Луцевич Э.В. Практика эффективного использования лазерного излучения в медицине. – М., 1995. – 23с.
35. Толстых П.И., Козлов В.И., Сопромадзе М.А., Кривихин В.Т. Состояние микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом при хирургическом лечении, при низкоинтенсивной лазерной терапии гнойно-некротических поражений мягких тканей / П.И. Толстых, В.И. Козлов, М.А. Сопромадзе, В.Т. Кривихин // Неотложная хирургия. – Ярославль, 1994. – 39-41с.
36. Толстых П.И., Кривихин В.Т., Луцевич Э.В., Калинин М.Р. и др. Лазерное излучение и антиоксиданты в лечении гнойно-некротических процессов в нижних конечностях у больных с сахарным диабетом. – М.: Орбита, 1998. – 245с.
37. Толстых П.И., Тамразова О.Б., Павленко В.В., Кулешов И.Д. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника и лечение). – М., 2009. – 161с.
38. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman et al. // J Natl Cancer Inst. – 1993. – №85. – 365-375p.

39. Aaronson N.K., Meyerowitz B.E., Bard M. et al. The European Organisation for Research in oncology/ N.K. Aaronson, B.E. Meyerowitz, M. Bard et al. // *Cancer* – 1991. – №67. – 839-843p.
40. Aarosan N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organisation for Research and Treatment Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology / N.K. Aarosan, A. Cull, S. Kaasa, M. Sprangers // *Int J Ment Health*. – 1994. – №23. – 75-96p.
41. Aizer A.A., Yu J.B., Colberg J.W. et al. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma / A.A. Aizer, J.B. Yu, J.W. Colberg et al. // *Radiother Oncol*. – 2009. – №93. – 185-191p.
42. Alicikus Z.A., Yamada Y., Zhang Z. et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer / Z.A. Alicikus, Y. Yamada, Z. Zhang et al. // *Cancer*. – 2011. – №117. – 1429-1437p.
43. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance?/ J. Andreyev // *Gut*. – 2005. – №54(8). – 1051-1054p.
44. Anscher M.S., Vujaskovic Z. Mechanisms and potential targets for prevention and treatment of normal tissue injury after radiation therapy/ M.S. Anscher, Z. Vujaskovic // *Semin Oncol*. – 2005. – № 32(2 Suppl 3). – 86-91p.
45. Beckman J.A., Thakore A., Kalinowski B.H. et al. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans / J.A. Beckman, A. Thakore, B.H. Kalinowski et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – №37(3). – 761-765p.
46. Beckmann K.H., Meyer-Hamme G., Schröder S. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey / K.H. Beckmann, G. Meyer-Hamme, S. Schröder // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2014.
47. Brenn T., Fletcher C.D. Postradiation vascular proliferations: an increasing problem/ T. Brenn, C.D. Fletcher // *Histopathology*. – 2006. – №48(1). – 106-114p.
48. Brosseau L., Robinson V., Wells G. et al. Withdrawn: Low level laser therapy (Classes III) for treating osteoarthritis / L. Brosseau, V. Robinson, G. Wells et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – №1.

49. Brown S. Clinical antimicrobial photodynamic therapy: phase II studies in chronic wounds / S. Brown // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2012. Oct 1;10 Suppl 2., – 80-83p.
50. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // *Nat Med.* – 2000. – №6(4). – 389-395p.
51. Carvalho Pde T. Marques A.P. Reis F.A., Belchior A.C. et al. Photodynamic inactivation of in vitro bacterial cultures from pressure ulcers / Pde T. Carvalho, A.P. Marques, F.A. Reis, A.C. Belchior et al. // *Acta Cir Bras.* – 2006. – №21. Suppl 4. – 32-35p.
52. Cavčić J., Turčić J., Martinac P. et al. Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial / J. Cavčić, J. Turčić, P. Martinac et al. // *Croat Med J.* – 2000. – №41. – 314-318p.
53. Chanin I.F., McElwain J.W. Management of advanced radiation proctitis / I.F. Chanin, J.W. McElwain // *Ann Surg.* – 1959. – №150. – 890-894p.
54. Coates A., Gebiski V., Signorini D. et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer / A. Coates, V. Gebiski, D. Signorini et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – №10. – 183-188p.
55. Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. Approved by the World Association of Laser Therapy at the 5th World Congress, in Guarujá, Brazil, November 27th 2004.
56. Cotti G, Seid V, Araujo S. et al. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review / G. Cotti, V. Seid, S. Araujo et al. // *Rev Hosp Clin Fac Med Univ Sao Paulo.* – 2003. – №58(5). – 284-292p.
57. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. – №31. – 1341-1346p.
58. Decosse J.J., Rhodes R.S., Wentz W.B. et al. The Natural History and Management of Radiation Induced Injury of the Gastrointestinal Tract / J. J. Decosse, R.

- S. Rhodes, W. B. Wentz et al. // Presented at the Annual Meeting of the American Surgical Association, April 30-May 3, 1969, Cincinnati, Ohio. Supported in part by the Blywise Foundation. J. J. D. is a Markle Scholar in Academic Medicine. – 369-384p.
59. Denton A., Forbes A., Andreyev J., Maher E.J. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis / A. Denton, A. Forbes, J. Andreyev, E.J. Maher // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – №1. – 869p.
60. Earlam S., Glover C., Fordy C. et al. Relation between tumor size, quality life and survival in patients with colorectal liver metastases / S. Earlam, C. Glover, C. Fordy et al. // *J. Clin Oncol.* – 1996. – №14. – 171-175p.
61. Fajardo L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns / L.F. Fajardo // *Acta Oncol.* – 2005. – №44(1). – 13-22p.
62. Gregory D. Kennedy, Charles P. Heise. Radiation Colitis and Proctitis / Gregory D. Kennedy, Charles P. Heise // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2007. – №20(1). – 64-72p.
63. Haboubi N.Y., Schofield P.F., Rowland P.L. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis / N.Y. Haboubi, P.F. Schofield, P.L. Rowland // *Am J Gastroenterol.* – 1988. – №83(10). – 1140-1144p.
64. Halkett G., Aoun S., Hayne D. et al. EORTC radiation proctitis-specific quality of life module - pretesting in four European countries; EORTC Quality of Life Group / G. Halkett, S. Aoun, D. Hayne et al. // *Radiother Oncol.* – 2010. – №97(2). – 294-300p.
65. Halperin E., Edward C. et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition / E. Halperin, C. Edward et al. // Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – 343-345p.
66. Hanson B., MacDonald R., Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review / B. Hanson, R. MacDonald, A. Shaukat // *Dis Colon Rectum.* – 2012. – №55(10). – 1081-1095p.
67. Hasleton P.S., Carr N., Schofield P.F. Vascular changes in radiation bowel disease/ P.S. Hasleton, N. Carr, P.F. Schofield // *Histopathology.* – 1985. – №9(5). – 517-534p.

68. Hibbs P., Hick F. Evaluation of quality medical Care / P. Hibbs, F. Hick // Edinburgh: Churchill Livingstone. – 1994. – 117-123p.
69. Hoeller U., Tribius S., Kuhlmei A. et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. / U. Hoeller, S. Tribius, A. Kuhlmei et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2003. – №55(4). – 1013-1018p.
70. Huang E.H., Pollack A., Levy L. et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer / E.H. Huang, A. Pollack, L. Levy et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – №54. – 1314-1321p.
71. Irving F., Chanin M.D., Jack W. Management of Advanced Radiation Proctitis / F. Irving, M.D. Chanin, W. Jack // New York Submitted for publication July 27, 1958. Revised and resubmitted May 11, 1959. Presented at the Pennsylvania Proctologic Society Meeting May 7, – 1958. – 890-894p.
72. Jensen D., Machicado G., Cheng S. et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia / D. Jensen, G. Machicado, S. Cheng et al. // Gastrointest Endosc. – 1997. – №45. – 20-25p.
73. Jensen D.M., Machicado G.A., Cheng S. et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation teleangiectases / D.M. Jensen, G.A. Machicado, S. Cheng et al. // Gastrointest. Endosc. – 1997. – 45-20p.
74. Johnston M.J., Robertson G.M., Frizelle F.A. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review / M.J. Johnston, G.M. Robertson, F.A. Frizelle // Dis Colon Rectum. – 2003. – №46(2). – 247-259p.
75. Kaasa S., Mastekaasa A., Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small cells lung cancer, limited disease / S. Kaasa, A. Mastekaasa, E. Lund // Radiother. Oncol. – 1989. – №15. – 235-242p.
76. Katajima M. Grey Turner Memorial Lecture. Progress in Gastrointestinal Cancer Management / Katajima M. Grey Turner // Challenges of the Twenty-first Century. – 2002. – №26. – 1189-1194p.

77. Khalid U., McGough C., Hackett C. et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading / U. Khalid, C. McGough, C. Hackett et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – №64. – 1432-1441p.
78. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y. et al. Photodynamic therapy for infections: clinical applications / G.B. Kharkwal, S.K. Sharma, Y.Y. Huang et al. // *Lasers Surg Med.* – 2011. – №43(7). – 755-767p.
79. Kilík R., Lakyová L., Sabo J. et al. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and diabetic rats / R. Kilík, L. Lakyová, J. Sabo et al. // *Biomed Res Int.* – 2014.
80. Kochhar R., Patel F., Dhar A. et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate / R. Kochhar, F. Patel, A. Dhar et al. // *Dig Dis Sci.* – 1991. – №36(1). – 103-107p.
81. Kwan V., Bourke M.J., Williams S.J. et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up / V. Kwan, M.J. Bourke, S.J. Williams et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – №101. – 58-63p.
82. LENT SOMA tables. // *Radiother Oncol.* – 1995. – №35. – 17-60p.
83. Lim G., Lau H., Brasher P. Factors influencing late rectal toxicity after radical radiotherapy of localized and locally advanced prostate cancer (Research Article) / G. Lim, H. Lau, P. Brasher // *Cancer Therapy.* Fajardo L.F. Canada. – 2007. – №5. – 253-260p.
84. Lopes-Martins. R.A., Albertini. R., Lopes-Martins P.S. et al. Steroid Receptor Antagonist Mifepristone Inhibits the Anti-inflammatory Effects of Photoradiation. / R.A. Lopes-Martins, R. Albertini, P.S. Lopes-Martins et al. // *Photomed Laser Surg.* – 2006. – №24(2). – 197-201p.

85. Lund J.A., Kaasa S., Wibe A. et al. Late radiation effects to the rectum and anus after treatment for prostate cancer; validity of the LENT/SOMA score / J.A. Lund, S. Kaasa, A. Wibe et al. // *Acta Oncol.* – 2013. – №52(4). – 727-735p.
86. Mannucci E., Genovese S., Monami M. et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study-the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study / E. Mannucci, S. Genovese, M. Monami et al. // *Acta Diabetol.* – 2014. – №51(3). – 435-440p.
87. Moher D., Hopewell S., Schulz K.F. et al. RESEARCH METHODS & REPORTING CONSORT 2010. Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / D. Moher, S. Hopewell, K.F. Schulz et al. // *BMJ* – 2010. – 340p.
88. Morley S., Griffiths J., Philips G. et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy / S. Morley, J. Griffiths, G. Philips et al. // *Br J Dermatol.* – 2013. – №168(3). – 617-624p.
89. Nikitina R.G., Kaplan M.A., Morozova T.G. et al. Role of laser energy density for photodynamic therapy of radiation injuries of the skin / R.G. Nikitina, M.A. Kaplan, T.G. Morozova et al. // *Bull Exp Biol Med.* – 2005. – 140(5). – 558-560p.
90. Olopade F.A., Norman A., Blake P. et al. A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy / F.A. Olopade, A. Norman, P. Blake et al. // *Br J Cancer.* – 2005. – №92. – 1663-1670p.
91. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., van Putten W.L. et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy / S.T. Peeters, W.D. Heemsbergen, van W.L. Putten et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – №61. – 1019-1034p.
92. Posten W., Wrone D.A., Dover J.S. et al. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy / W. Posten, D.A. Wrone, J.S. Dover et al. // *Dermatologic Surgery.* – 2005. – №31(3). – 334-340p.

93. Potosky A.L. et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study / A.L. Potosky et al. // *J Nat'l Cancer Inst.* – 2004. – №96(18). – 1358-1367p.
94. Sindelar W.F., Kinsella T.J. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy/ W.F. Sindelar, T.J. Kinsella // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2003. – №12(4). – 925-942p.
95. Skopin M.D., Molitor S.C. Effects of near-infrared laser exposure in a cellular model of wound healing / M.D. Skopin, S.C. Molitor // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2009. – №25(2). – 75-80p.
96. Skwarchuk M., Jackson A., Zelefsky M. et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response / M. Skwarchuk, A. Jackson, M. Zelefsky et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – №47(1). – 103-113p.
97. Spry N., Halkett G., Aoun S., Spry J., Yeoh E. Development of a European organization for research and treatment of cancer module to assess the quality of life of patients with proctitis after pelvic radiotherapy for malignancy / N. Spry, G. Halkett, S. Aoun, J. Spry, E. Yeoh // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – №72(2). – 522-528p.
98. Talley N., Chen F., King D., Jones M., Talley N. Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial / N. Talley, F. Chen, D. King, M. Jones, N. Talley // *Dis Colon Rectum.* – 1997. – №40. – 1046-1050p.
99. Tostykh P.I., Stranadko E.F., Kalinin M.R. et al. Clinical features, diagnosis and treatment for trophic, late radiation ulcers and ulcers undergone malignant transformation / P.I. Tostykh, E.F. Stranadko, M.R. Kalinin et al. // *Hirurgiia.* – 1999. – №10. – 60-62p.
100. Triantafillidis J.K., Dadioti P., Nicolakis D., Mericas E. High doses of 5-aminosalicylic acid enemas in chronic radiation proctitis: comparison with betmethasone enemas / J.K. Triantafillidis, P. Dadioti, D. Nicolakis, E. Mericas // *Am J Gastroenterol.* – 1990. – №85. – 1537-1538p.

101. Trotti A., Colevas A.D., Setser A. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment / A. Trotti, A.D. Colevas, A. Setser et al. // *Semin Radiat Oncol.* – 2003. – №13. – 176-181p.
102. Whelan H.T., Smits R.L., Buchman E.V. et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing / H.T. Whelan, R.L. Smits, E.V. Buchman et al. // *J Clin Laser Med Surg.* – 2001. – №19(6). – 305-314p.
103. www.cochrane.org
104. Yousefi-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K. et al. Withdrawn: Low level laser therapy for nonspecific low-back pain / R. Yousefi-Nooraie, E. Schonstein, K. Heidari et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007.

Список иллюстративного материала

Таблица 1. Нозологический состав больных, которым на этапе комбинированного/комплексного лечения проведена лучевая терапия на органы малого таза в период с 2010 по 2013 годы, стр. 34

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от вида специального противоопухолевого лечения, стр. 35

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от дозы проведенной лучевой терапии, стр. 37

Таблица 4. Оценка влияния клинических проявлений лучевого проктита на качество жизни, стр. 51

Таблица 5. Оценка влияния эндоскопических проявлений лучевого проктита на качество жизни, стр. 54

Таблица 6. Результаты комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки (согласно клиническим проявлениям по шкале RTOG/EORTC), стр. 57

Таблица 7. Результаты комплексного лечения постлучевых изменений прямой кишки (согласно объективным критериям эндоскопической оценки по Бардычеву М.С.), стр. 58

Рисунок 1. ТРУЗИ, 5см от края ануса, стенка прямой кишки. Больной Б., 67 лет, история болезни № 14109522, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Стадия хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC I, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 1 стадии по М.С. Бардычеву, стр. 60

Рисунок 2. ТРУЗИ, 5см от края ануса, стенка прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, 13101797 диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр. Стадия хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC I, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 0 стадии по М.С. Бардычеву, стр. 61

Рисунок 3. ТРУЗИ, стенка прямой кишки. Больной Р., 75 лет, история болезни № 14109781, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 72 Гр, 2011г. Стадия

хронического лучевого проктита по RTOG/EORTC II, данные эндоскопического метода исследования соответствовали 3 стадии по М.С. Бардычеву, стр. 61

Рисунок 4. Слизистая прямой кишки. Больной Б., 67 лет, история болезни № 14109522, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат гистологического исследования № 28829-31/14. Стадия RTOG/EORTC III, стадия 1 по М.С. Бардычеву. До начала базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 63

Рисунок 5. Слизистая прямой кишки. Больной Р., 75 лет, история болезни № 14109781, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 72 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 29429-31/14. Стадия по RTOG/EORTC I, стадия 1 по М.С. Бардычеву. До начала базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200, стр. 63

Рисунок 6. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29090/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 64

Рисунок 7. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29091/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 64

Рисунок 8. Слизистая прямой кишки. Больной К., 55 лет, история болезни № 14109338, диагноз по МКБ-10 С 53, ЛТ в СОД 54 Гр, 2013г. Результат гистологического исследования № 29092/14. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Базисная терапия 14 суток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 65

Рисунок 9. Слизистая прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат

гистологического исследования № 28826-28/14. Стадия по RTOG/EORTC III, стадия 3 по М.С. Бардычеву. 14 сутки базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200, стр. 65

Рисунок 10. Слизистая прямой кишки. Больной М., 73 лет, история болезни № 14108913, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2012г. Результат гистологического исследования № 28826-28/14. Стадия по RTOG/EORTC III, стадия 3 по М.С. Бардычеву. 14 сутки базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 66

Рисунок 11. Воспалительный псевдополип. Слизистая прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29159. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 67

Рисунок 12. Слизистая прямой кишки. Больной Ж., 64 лет, история болезни № 13101205, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 5210/13. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. 14 сутки базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Хронический неактивный колит. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200, стр. 68

Рисунок 13. Слизистая прямой кишки. Больной Ж., 64 лет, история болезни № 13101205, диагноз по МКБ-10 С 61, ЛТ в СОД 70 Гр, 2011г. Результат гистологического исследования № 5210/13. Стадия по RTOG/EORTC II, стадия 1 по М.С. Бардычеву. 14 сутки базисной терапии в сочетании + трансректально НИЛИ 10 сеансов. Хронический неактивный колит. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200, стр. 68

Рисунок 14. Срез прямой кишки через все слои. Больной Ш., 35 лет, история болезни № 14109683, диагноз по МКБ-10 С 20, ЛТ в СОД 50 Гр, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29158. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100, стр. 70

Рисунок 15. Облитерирующий эндартериит мелких артерий и артериол, флебит в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов. Больной Ш., 35 лет, история болезни № 14109683, диагноз по МКБ-10 С 20, ЛТ в СОД 50 Гр, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Результат гистологического исследования № 29158. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200, стр. 70

Рисунок 16. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивно-язвенный проктосигмоидит, стадия 3 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Контрольная группа до лечения, стр. 75

Рисунок 17. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, стадия 2 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Контрольная группа после лечения, 14 сутки базисной терапии, стр. 75

Рисунок 18. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, стенка прямой кишки. Контрольная группа в динамике, спустя 6 месяцев. Стадия 1 по М.С. Бардычеву, стадия по RTOG/EORTC I, стр. 76

Рисунок 19. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, проекция на просвет кишки, обильные слизистые наложения, стр. 76

Рисунок 20. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит. Контрольная группа в динамике, спустя 12 месяцев, эндоскопические признаки рецидива. Стадия 2 по М.С. Бардычеву, стадия по RTOG/EORTC 0, стр. 77

Рисунок 21. Больная Н. 68 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, проекция на просвет кишки, множественные эрозии, стр. 77

Рисунок 22. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивно-язвенный проктосигмоидит, стадия 3 по М.С. Бардычеву. Стадия по RTOG/EORTC II. Основная группа до лечения, стр. 79

Рисунок 23. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит, стадия 2 по М.С. Бардычеву. Стадия RTOG/EORTC II. Основная группа, после лечения, ближайшие результаты, 15 сутки базисная терапия + сеансы НИЛИ, стр. 80

Рисунок 24. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой эрозивный проктит. Проекция на просвет кишки, стр. 80

Рисунок 25. Больной Р., 75 лет. Хронический постлучевой катаральный проктит, стадия 1 по М.С. Бардычеву. Стадия RTOG/EORTC I. Основная группа, 12 месяцев после начала лечения, проведено 3 курса базисной терапии + сеансы НИЛИ, стр. 81

Рисунок 26. Постлучевая хроническая язва промежности. Стадия RTOG/EORTC IV. Внешний вид раневого дефекта до лечения, стр. 86

Рисунок 27. Результат цитологического исследования № 1031-32/14: цитограмма выраженного нейтрофильно-клеточного воспаления, единичные клетки плоского эпителия с признаками гиперкератоза, стр. 87

Рисунок 28. При иммерсии наблюдается выраженная бактериальная обсеменённость и активный фагоцитоз, стр. 87

Рисунок 29. Постлучевая хроническая язва промежности, появление первых грануляций. Стадия RTOG/EORTC IV. Внешний вид раневого дефекта, 3 сутки лечения, сеанс ФДТ (n=1), стр. 88

Рисунок 30. Внешний вид постлучевой раны, 7-е сутки терапии, сеансы ФДТ (n=3), стр. 89

Рисунок 31. Внешний вид постлучевой раны, Рана очистилась от гнойных и некротических масс, появились «сочные» грануляции, стр. 89

Рисунок 32. Хроническая постлучевая язва перианальной области. Локальный статус спустя 1,5 месяца от курса ФДТ (n=7), Площадь раневой поверхности значительно уменьшилась, макроскопически свободна от гнойно-некротических масс, грануляционная ткань замещается зрелым рубцом. Медленная краевая эпителизация, стр. 90