

Новые подходы в консервативном лечении глубоких поздних лучевых повреждений мягких тканей

Пасов В.В., Терехов О.В., Постнов Ю.Г., Ульянов А.А., Белая Н.С., Жариков А.А.

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

В работе представлен опыт лечения 76 больных поздними лучевыми язвами кожи, развившимися после проведения самостоятельной лучевой терапии или комбинированного лечения злокачественных новообразований различной локализации. Проведена оценка эффективности использования местного иммуномодулятора «Гепон» с последующим применением человеческого эпидермального фактора роста «Эбермин» по сравнению с традиционным лечением.

Ключевые слова: онкология, лучевая терапия, лучевые повреждения.

Лучевая терапия с успехом применяется при лечении злокачественных новообразований различной локализации. В большинстве случаев в зону облучения попадают расположенные в непосредственной близости здоровые органы и ткани. Улучшение дозиметрического контроля, использование новых методик облучения и современной аппаратуры, а также адекватная подготовка больных привели к снижению частоты развития местных лучевых повреждений. Однако, в некоторых случаях необходимо применить суммарные очаговые дозы облучения, которые значительно превышают толерантность здоровых тканей к ионизирующему излучению или прибегнуть к повторному облучению, что, как правило, является основной причиной развития поздних лучевых повреждений. Следует отметить, что с повышением эффективности комбинированного лечения злокачественных новообразований, включающего лучевой компонент, увеличилась продолжительность жизни больных, в связи с чем стали чаще выявлять отдаленные местные лучевые повреждения.

Местные лучевые повреждения мягких тканей, развивающиеся после лучевой терапии злокачественных опухолей, обладают достаточно высокой толерантностью к лечению различными медикаментозными средствами. Лучевые повреждения покровных тканей являются непосредственным результатом облучения злокачественных новообразований (в суммарной очаговой дозе, превышающей 60 Гр) и проявляются в виде хронических дерматитов, с последующим прогрессированием патологических изменений в фиброз и в лучевую язву кожи [3, 5, 7].

Лучевые язвы, то есть длительно незаживающие дефекты мягких тканей, как правило, развиваются спустя 12 месяцев и более после окончания курса лучевой терапии. В патогенезе лучевых язв ведущую роль играет нарушение тканевой микроциркуляции и последующее развитие ишемического некроза облученных тканей. Нарушение репаративных процессов и выраженный хронический воспалительный процесс являются главными причинами длительного отсутствия заживления язвенной поверхности. При этом период экссудации раневого процесса, в отличие от

Пасов В.В.* — зав. отделением, д.м.н.; Терехов О.В. — ст. научн. сотр., к.м.н.; Постнов Ю.Г. — врач; Ульянов А.А. — научн. сотр.; Белая Н.С. — научн. сотр.; Жариков А.А. — научн. сотр. МРНЦ РАМН.

* Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (48439) 9-32-29; e-mail: pasov@mrrc.obninsk.ru.

обычных язв, продолжается многие месяцы. Отторжение некротизированной ткани происходит очень медленно. Вторая фаза заживления лучевой язвы, заключающаяся в развитии грануляционной ткани с последующей эпителизацией дефекта, выражена слабо и может продолжаться годами [1-3, 5].

Характерными жалобами у больных поздними лучевыми язвами кожи являются выраженная боль и зуд в области патологического процесса, а также непереносимость многих медикаментозных средств вследствие развития аллергических реакций. Указанные симптомы, в первую очередь, обусловлены нарушением различных звеньев иммунной системы. В результате исследований было установлено, что патогенез таких проявлений связан с образованием кожных аутоантител и извращением иммунологических реакций [4, 6, 8].

Кроме того, особую роль играет характер бактериологической флоры, присутствующей в раневой поверхности язвы, и ее склонность к модификации в процессе лечения, что сопровождается повышением чувствительности к проводимой терапии (в первую очередь, к антибактериальной и иммунотерапии).

Микробная флора поздних лучевых язв представлена в виде различных комбинаций и ассоциаций, которые, как правило, мало чувствительны к большинству антибиотиков. Качественный (видовой) состав микрофлоры определяли по общепринятой методике. Количественные показатели микробной обсемененности тканей изучали при биопсии язвы, с последующим определением титра разведения микрофлоры и пересчетом на грамм ткани. Микрофлора лучевых язв до лечения в 67,5 % наблюдений была представлена моноинфекцией стафилококка или его различными ассоциациями.

Традиционное лечение лучевых язв кожи (I группа)

В представленной группе приведен анализ лечения 40 больных лучевыми язвами кожи в экссудативно-некротической фазе, которым применялась традиционная терапия. Длительность течения поздней лучевой язвы кожи на момент госпитализации в МРНЦ РАМН представлена в таблице 1. Нами был проведен анализ распределения больных в зависимости от площади раневой поверхности и локализации поздней лучевой язвы кожи (таблица 2).

В качестве местного медикаментозного пособия использовали противовоспалительные средства (5-10 % раствор димексида), 1 % раствор перекиси водорода в сочетании с различными абсорбирующими перевязочными материалами, антисептиками, протеолитическими ферментами, гидрофильными мазевыми повязками и мазями энзимного очищения. Антибиотики назначали с учетом чувствительности к ним микрофлоры язв. Кроме того, в комплексном лечении лучевых язв кожи широко использовали средства, улучшающие микроциркуляцию тканей и препараты, стимулирующие репарационные процессы (витамины, актовегин, дезагреганты и др.).

Во второй фазе раневого процесса предпочтение отдавалось мазевым средствам, направленным на стимуляцию репарационных процессов, т.е. стимуляцию развития грануляционной ткани (многокомпонентная эмульсия «Синтозон», мазь на основе димексида и др.).

Таблица 1

**Длительность течения поздней лучевой язвы кожи на момент госпитализации
в МРНЦ РАМН у больных I группы**

Всего		Длительность течения заболевания (годы)							
		< 1		1-3		3-5		> 5	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40	100,0	10	25,0	18	45	8	20	4	10

n – число больных.

Таблица 2

**Распределение больных в зависимости от площади раневой поверхности (S)
и локализации поздней лучевой язвы кожи у больных I группы**

Локализация язвы	Всего	Площадь раневой поверхности, мм ²				
		S≤500	S=510-1000	S=1010-1500	S=1510-2000	S>2000
Подключичная область	2	-	1	1	-	-
Подмышечная область	9	-	5	3	1	-
Область грудины	3	1	-	2	-	-
Область п/о рубца	5	-	-	1	2	2
Молочная железа	1	1	-	-	-	-
Верхняя конечность	4	2	2	-	-	-
Нижняя конечность	9	8	1	-	-	-
Голова	2	2	-	-	-	-
Спина	5	3	2	-	-	-
Итого	40	17	11	7	3	2

n – число больных.

Продолжительность лечения каждой фазы раневого процесса в среднем составляла 4-6 недель. Многолетний опыт нашего отделения показал, что в результате традиционной консервативной терапии полного заживления мягкотканного дефекта удастся добиться только у пациентов с небольшой площадью лучевой язвы.

Если в течение проведения лечебных мероприятий у больных отмечалось очищение язвы от некротических масс и хорошее развитие грануляций, производилась островковая трансплантация кожи на гранулирующую поверхность (пластика по Дэвису) с последующим заживлением язвы. При неэффективности консервативного лечения (длительная I фаза, abortивное развитие грануляционной ткани и последующий склероз грануляций) с учетом общего состояния больных рассматривалась возможность хирургического лечения, заключавшегося в иссечении лучевой язвы в пределах здоровых тканей с одновременной пластикой дефекта. Применение такой тактики лечения принесло успех в 77 % наблюдений.

Схема традиционного лечения:

- аппликации 5-10 % раствора димексида 2 раза в день в течение 3-4 недель;
- повязки с эмульсией «Синтозон» 1-2 раза в день в течение 4-6 недель;
- островковая кожная пластика на грануляции лучевой язвы;
- иссечение лучевой язвы с пластикой язвенного дефекта.

Низкая терапевтическая эффективность препаратов, имеющих в арсенале современной медицины, явилась основанием для поиска новых методов лечения. В отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений МРНЦ РАМН проведено исследование эффективности мази «Эбермин», разработанной фирмой «Эбер Биотек С.А.», Центр генной инженерии и биотехнологии, Гавана, Куба (разрешено применение в России, регистрационный номер: П № 012569/01 от 01.10.2007 г.) в комплексе с иммуномодулятором «Гепон» у 36 больных поздними лучевыми язвами кожи различной локализации.

Лечение лучевых язв кожи (II группа)

Препарат «Эбермин» представляет собой мазь на гидрофильной основе для наружного применения, основным действующим веществом которой является рекомбинантный эпидермальный фактор роста человеческий (ЭФРч). В 100 г мази содержится 1 мг ЭФРч и 1 г сульфадиазина серебра, выполняющего антисептическую функцию, и 100 частей гидрофильной основы. Препарат «Гепон» является новым отечественным иммуномодулятором (производство фирмы «Иммафарма»), действие которого направлено на санирование инфицированных ран и повышение иммунореактивности. Данный препарат проходил клинические испытания в нашем отделении у больных с поздними лучевыми повреждениями различной локализации (2003-2006 гг.).

Большинство больных были направлены в отделение в поздние сроки после многочисленных консультаций онкологов и радиологов. В течение этого времени лечение было малоэффективным или неадекватным (таблица 3). По месту жительства в качестве лечебных мероприятий всем пациентам проводилось консервативное лечение с использованием различных антисептиков, мазей, протеолитических ферментов, сосудистых препаратов, антибактериальной и физиотерапии.

Таблица 3

Длительность течения поздней лучевой язвы кожи на момент госпитализации в МРНЦ РАМН у больных II группы

Всего		Длительность течения заболевания (годы)							
		< 1		1-3		3-5		> 5	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
36	100,0	9	25,0	16	44,4	7	19,5	4	11,1

n – число больных.

Во всех случаях отмечено отсутствие эффекта от лечебных мероприятий, которые проводились вне стен нашего Центра (без учета пациентов, которые вообще не лечились – 18 %). Кроме того, у части из них в течение или после окончания курса лечения зафиксировано увеличение язвы в размере.

В 18 случаях поздние лучевые язвы развились в результате комбинированного лечения рака молочной железы, в 12 – явились следствием лучевой терапии рака кожи, а в остальных

наблюдениях сформировались после облучения мягкотканых злокачественных новообразований.

На момент госпитализации в отделение в 28 наблюдениях основной жалобой пациентов была лучевая язва. В остальных случаях преобладала клиника позднего лучевого фиброза мягких тканей с начальными явлениями изъязвления. Среди клинических проявлений у наших пациентов преобладал болевой синдром. Интенсивность его непосредственно была связана с площадью, объемом лучевой язвы, повреждением подлежащих костных структур и наличием других местных лучевых повреждений (таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от площади раневой поверхности (S) и локализации поздней лучевой язвы кожи у больных II группы

Локализация язвы	Всего	Площадь раневой поверхности, мм ²				
		S≤500	S=510-1000	S=1010-1500	S=1510-2000	S>2000
Подключичная область	2	-	1	1	-	-
Подмышечная область	8	-	4	3	1	-
Область грудины	2	1	-	1	-	-
Область п/о рубца	5	-	-	1	2	2
Молочная железа	1	1	-	-	-	-
Верхняя конечность	4	2	2	-	-	-
Нижняя конечность	8	8	-	-	-	-
Голова	2	2	-	-	-	-
Спина	4	3	1	-	-	-
Итого	36	17	8	6	3	2

n – число больных.

На первом этапе лечения в течение 7-10 дней проводилось орошение язвы раствором препарата «Гепон». Последний перед использованием растворяли в 5 мл стерильного физиологического раствора. Орошение полученным 0,04 % раствором выполняли ежедневно 2 раза в сутки. На втором этапе, по мере развития грануляций, применяли 0,04 % мазь препарата «Гепон» и присоединяли мазь «Эбермин».

Препарат «Эбермин» назначали после очищения лучевой язвы и появления ярких грануляций. перевязки выполняли ежедневно, 1 раз в день. Слой мази на раневую поверхность не превышал 1-2 мм и укрывался салфеткой, смоченной в физиологическом растворе. Продолжительность использования препарата «Эбермин» составляла 10-25 дней.

При оценке динамики заживления информативным оказалось изучение микрофлоры лучевых язв. До применения препарата «Гепон» в 67,5 % посевов выявлена моноинфекция с преимущественным преобладанием стафилококка, а у 16,3 % больных определялась ассоциация микрофлоры (*Escherichia coli*, грамотрицательные микробы и *Candida*). После курса лечения препаратом «Гепон» в 18,9 % случаев отмечена стерильность повторных посевов раневого отделяемого либо определялись сапрофиты, характерные для нормальной кожи. По сравнению с исходным уровнем, 10^{7-8} микробов на грамм ткани, к концу лечения обсемененность сократилась до 10^{2-3} . То есть, положительный терапевтический эффект иммуномодулятора «Гепон» необходимо связывать с благоприятным действием на микрофлору, что способствует сниже-

нию воспалительного компонента и его негативных последствий (отек окружающих тканей, нарушение микроциркуляции и т. п.). Кроме того, важным аспектом действия данного препарата является его иммуномодулирующее действие, проявляющееся в активизации секреторного иммуноглобулина, снижении уровня противовоспалительных цитокинов, активизации альфа-интерферона, снижении адгезивной функции клеток и их апоптоза, а также и повышении резистентности организма к бактериальной флоре [2].

Эффективность лечебных мероприятий оценивалась клинически по состоянию раневой поверхности: уменьшение экссудации, скорости развития грануляций и скорости эпителизации язвы, исчисляемой по формуле Л.Н.Поповой:

$$CЗ = (S - St) / t \times 100,$$

где **CЗ** – скорость заживления, **S** – площадь язвы (мм²) перед началом лечения, **St** – площадь язвы (мм²) в день измерения, **t** – время в сутках от начала лечения (таблица 5).

Таблица 5

Скорость заживления лучевых язв в зависимости от метода лечения

Исследуемая группа	Индекс заживления (M±m)			
	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки
I группа (n=40)	6,2±0,21	5,0±0,37	3,8±0,41	3,4±0,24
II группа (n=36)	4,7±0,2	5,2±0,45	2,7±0,34	1,85±0,14
p	<0,01	<0,25	<0,05	<0,01

p – уровень достоверности.

В результате проведенного исследования во II группе больных 50 % заживление язвы было достигнуто у 8 пациентов, у которых дефект мягких тканей не превышал 1000 мм². В 17 случаях с площадью язвы менее 500 мм² удалось добиться полной эпителизации. У остальных 11 больных площадь заживления не превышала 30 % и ограничилась краевой или неравномерной эпителизацией, в связи с чем 7 из них было выполнено оперативное вмешательство с использованием различных методов пластики и полным заживлением тканевого дефекта. В процессе применения препаратов «Эбермин» и «Гепон» побочных и аллергических реакций отмечено не было.

Таким образом, сочетание мази «Эбермин» с иммуномодулятором «Гепон» является эффективным медикаментозным методом лечения больных поздними лучевыми язвами покровных тканей, способствует быстрому снижению воспалительного процесса и ускорению репаративных процессов. Сравнительный анализ достоверно показал преимущество использования сочетания препаратов «Эбермин» и «Гепон» по сравнению с традиционным лечением.

Литература

1. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений //Лечащий врач. 2003. № 5. С. 78-79.
2. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений с помощью активатора местного иммунитета //Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 11 (183). С. 646-647.
3. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения и их лечение. М.: Медицина, 1985. 240 с.
4. Бардычев М.С., Ярилин А.А. Состояние иммунологических реакций у больных поздними лучевыми повреждениями кожи //Радиация и организм. Обнинск, 1975. С. 13-14.
5. Дубровская В.Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов //Медицинская радиология. 1991. № 11. С. 53-57.
6. Кузьмина Е.Г., Андреев В.Г., Бардычев М.С. и др. Клинико-морфологические анализы ранних и отдаленных последствий действия радиации на численность и функциональное состояние клеток иммунной системы //Радиационная биология и радиозэкология. 2001. № 5. С. 640-642.
7. Gottlober P., Krahn G., Korting H.C. et al. The treatment of cutaneous radiation-induced fibrosis with pentoxifylline and vitamin E. An empirical report //Strahlenther. Onkol. 1996. V. 172, N 1. P. 34-38.
8. Gottlober P., Steinert M., Bahren W. et al. Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. V. 50, N 1. P. 159-166.

New approaches to the conservative treatment of late radiation soft tissues injuries

Pasov V.V., Terekhov O.V., Postnov Yu.G., Ulyanov A.A., Belaya N.S., Zharikov A.A.

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Medical Radiological Research Center
of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

In the study, results of treatment of 76 patients with late skin ulcers developed after radiation therapy for malignant neoplasms of various sites are presented. The effectiveness of the local immunomodulator HEPON used in combination with the human epidermal growth factor HEBERMIN and conventional treatment is compared.

Keywords: *oncology, radiation therapy, radiation injuries.*

Pasov V.V.* – Head of Department, D.Sc., Med.; Terekhov O.V. – Senior Researcher, Cand.Sc., Med.; Postnov Yu.G. – Physician; Ulyanov A.A. – Research Assistant; Belaya N.S. – Research Assistant; Zharikov A.A. – Research Assistant. MRRC RAMS.
* Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (48439) 9-32-29; e-mail: pasov@mrrc.obninsk.ru.