

Радиационные (лучевые) поражения кишечника

В.А. Бурковская

Сибирский ГМУ (кафедра терапии ФПК и ППС), Томск

Радиационные поражения кишечника – одна из серьезных проблем на стыке дисциплин гастроэнтерологии и онкологии. Лучевые поражения кишечника имеют различные уровни, диапазон патологических изменений – от катаральных до некротических, соответствующие клинические проявления. Более тяжелое течение характерно для радиационного поражения толстой кишки с возможным развитием осложненных форм. В практике врачей наиболее часто встречаются дистальные формы в виде проктита и проктосигмоидита. Разные топические уровни поражения кишечника определяют выбор соответствующего лечебного комплекса с обязательным использованием противовоспалительных препаратов месалазина. При лечении проктита и проктосигмоидита обязательным является применение местных форм месалазина в виде свечей и микроклизм соответственно. В комплексной терапии радиационного колита в качестве колопротективного и пребиотического средства патогенетически обосновано применение комплексного препарата масляной кислоты и инулина.

Ключевые слова: бутират, закофальк, инулин, месалазин, радиационные поражения кишечника, радиационный колит, радиационный энтерит, салофальк.

В основе терапевтического использования ионизирующего излучения лежит принцип летального повреждения опухоли с учетом переносимости воздействия излучения окружающими опухоль тканями для сохранения их жизнеспособности. Лучевая терапия применяется как метод радикального лечения, дополнения к хирургическому вмешательству либо химиотерапии и с паллиативными целями. Более 60% онкологических больных подвергаются лучевой терапии. Современные источники излучения высоких энергий (бетатрон, линейный ускоритель) меньше повреждают нормальные ткани, чем гамма- и рентгенотерапевтические аппараты, однако полностью избежать повреждающего действия соседних с опухолью тканей или расположенных над ней, а также отдаленных, особо чувствительных систем и органов (кроветворные области, богатые лимфоидными тканями, нервными рецепторами) невозможно.

Отрицательное действие лучевой терапии на организм часто сказывается в виде лучевых реакций и лучевых повреждений окружающих опухоль здоровых тканей и органов, попавших в зону облучения. Под лучевыми реакциями понимают временные, обычно самостоятельно проходящие функциональные изменения, а под лучевыми повреждениями – уже стойкие функциональные и структурные изменения в окружающих опухоль здоровых тканях и органах, попавших в зону облучения. Различают местные и общие реакции и повреждения – последствия лучевого лечения.

Лучевое поражение кишечника развивается у больных онкологического профиля, получающих лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости, включая опухоли малого таза, мочеполовой системы, лимфатических узлов, ретроперитонеальных новообразований. Радиационные поражения кишечника встречаются у 3–17% онкологических больных, получающих подобную терапию [1]. Лучевая болезнь или лучевые повреждения ряда органов, в том числе и кишечника, развиваются при применении ядерного оружия, нарушении правил техники безопасности и проявлении халатности при работе с источниками ионизирующего излучения [2].

Первое клиническое сообщение о повреждении кишечника после радиотерапии злокачественного новообразования было сделано в 1917 г. K. Franz и J. Orth. По мере расширения сферы использования лучевой терапии число ее осложнений возрастало. Это заставило включить патологию в МКБ: K.52.0 Радиационный (лучевой) колит и гастроэнтерит.

Классификации

Лучевые повреждения кишечника классифицируют ([3]):

- по срокам их проявления,

- по локализации (распространенности),
- по степени тяжести, отражающей характер патологических изменений стенки кишки,
- по осложнениям.

Наибольшей чувствительностью к облучению обладает эпителий тонкой кишки, поэтому радиационный энтерит встречается несколько чаще, чем радиационный колит, но последний протекает более тяжело: для тонкой кишки доза, превышающая лучевую толерантность (устойчивость к воздействию повреждающих факторов), в среднем составляет 35 Гр, для толстой – 40–50 Гр [1]. Превышение этих доз приводит к лучевым гастроэнтериту и колиту. Чаще всего поражение тонкой и толстой кишки сочетается, но нередко отмечается лишь сегментарное поражение кишечника (сегментарное поражение тонкой кишки, лучевой проктит, лучевой сигмоидит и т.д.).

Классификация лучевых повреждений кишечника, приведенная М.С. Бардычевым и А.Ф. Цыбом [4]:

- I. По срокам: ранние, поздние.
- II. По локализации: ректиты, ректосигмоидиты, энтероколиты.
- III. По характеру патологического процесса: катаральные, эрозивно-десквамативные, инфильтративно-язвенные, некрозы стенки кишки.
- IV. Осложненные формы: ректовагинальные, ректовезикальные свищи; рубцовые стенозы кишки.

В зависимости от времени возникновения и продолжительности течения поражения также подразделяют на острые и хронические [5].

Предлагаются другие классификация. Иногда явные симптомы лучевого поражения кишечника могут отсутствовать, в других случаях в кишечнике могут появиться неспецифические воспалительные изменения по типу энтерита, колита, а иногда возможно развитие отдаленных последствий, возникающих через много лет после воздействия лучевой радиации. В связи с этим выделяют ранние и поздние лучевые поражения кишечника.

В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995), дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов [6].

– *Ранние лучевые поражения* – развиваются в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес (100 дней) после нее (это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток).

– *Поздние лучевые поражения* – развиваются после указанного срока.

Можно встретить следующее *деление лучевых поражений* [7]:

- поражение острое: до 6 недель, многие изменения могут быть обратимы;
- поражение подострое: от 6 недель до 6 месяцев;
- поражение хроническое: от 6 месяцев до 20 лет, изменения, как правило, необратимы.

Оценку степени тяжести поздних лучевых поражений можно производить по четырехуровневой классификации ЦНИРРИ Минздрава РФ [6]:

- катаральные;
- эрозивно-десквамативные;
- язвенные;
- свищевые.

Классификация лучевых повреждений прямой кишки на основании ректоскопических проявлений (Sherman) [8, 9]:

- локальная эритема и телеангиэктазия, рыхлость слизистой;
- язвы с сероватым трудно отделяемым струпом на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки;
- стриктура плюс проктит и изъязвление слизистой;
- стриктура на фоне язвенного проктита и ректовагинальный свищ или кишечная перфорация.

Патогенез

Проявления ранних (острых) лучевых поражений кишечника [1, 3, 5]

– Острые – *возникают сразу после облучения*, сопровождаются нарушением пролиферации и созревания эпителия в сочетании с уменьшением митозов клеток крипт. Механизм возникновения повреждений кишечника под действием ионизирующего излучения – это, прежде всего, его влияние на эпителий слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, который очень чувствителен к лучевому воздействию. *Цитотоксическое действие ионизирующего излучения приводит к десквамации и переходящей атрофии эпителиальных клеток слизистой оболочки.*

– Непосредственное действие облучения: формируется *неспецифическое воспаление слизистой и подслизистого слоя* (отек, гиперемия, клеточная инфильтрация (в виде выраженной нейтрофильной инфильтрации), геморрагии), при массивном облучении вовлекается и мышечная пластинка слизистой оболочки. Происходит усиленная гибель энтероцитов и колоноцитов. *Облучение способствует подавлению пролиферации клеток в криптах, что приводит к укорочению и обнажению ворсинок* [3]. В результате нарушаются процессы пристеночного пищеварения и всасывания пищевых ингредиентов и воды, моторная функция кишечника [1, 3, 4].

– Острые повреждения могут иметь катаральный, эрозивно-десквамативный, инфильтративно-язвенный и некротический тип поражения стенки кишки. Усугубляет повреждение кишечной стенки внедрение бактерий в некротическую ткань, которое увеличивается по мере ухудшения кровоснабжения.

– Особенно тяжело протекают радиационные проктиты и проктосигмоидиты [1].

– Действие повторных доз радиации зависит от продолжительности облучения и стадии клеточного обновления эпителия крипт. Установлено, что эпителиальные клетки особенно радиочувствительны в G1-постмитотической фазе и резистентны – в поздней S-синтетической [10]. Для восстановления процессов регенерации эпителия слизистой оболочки кишечника при фракционном облучении большое значение имеет длительность интервалов между облучениями [10].

– Если радиационная доза невелика, пролиферация эпителиальных клеток восстанавливается довольно быстро, и начинается постепенное восстановление нормальной структуры слизистой оболочки через 2–4 нед после облучения [3, 5].

Проявления поздних лучевых поражений кишечника, хроническое поражение [1, 3, 5, 11, 12, 13]

Частота хронических радиационных поражений кишечника зависит от суммарной дозы облучения. При дозе облучения 45 Гр она составляет около 5% и возрастает до 50% при повышении дозы облучения до 65 Гр. Если облучению предшествует химиотерапия и хирургическая операция, то риск возникновения лучевого поражения кишечника возрастает в 3–5 раз [5, 14].

– *Возникают спустя несколько месяцев (4–12 мес) и лет после лучевого воздействия.*

– Эндотелиальные клетки артериол в подслизистом слое могут набухать, отслаиваться от базальной мембраны и в конечном итоге подвергаться некрозу. В интима находят большие пенные клетки, которые, по мнению некоторых исследователей, считаются важным диагностическим признаком лучевого поражения сосудов у человека [10].

– Эндотелий артериол реагирует пролиферацией, и прогрессирующий *облитерирующий эндартериит мелких сосудов* (гиалиноз, тромбоз микрососудов) кишечника *ведет к хронической ишемии и трофическим нарушениям* с развитием фиброзирование подслизистого слоя и собственной мышечной пластинки тонкой и толстой кишок. Недостаточность микроциркуляции вследствие лучевых васкулитов, представляющая наибольшую опасность, чаще возникает в сигмовидной и прямой кишке.

– Следствие – развитие пенетрирующих язв и некрозов стенки кишечника, осложняющихся кровотечением и перфорацией, абсцессами и фистулами.

– Отмечается активация фибробластов, соединительная ткань подвергается гиалинозу, в развитии которого участвуют и гладкомышечные клетки. Разрастание рубцовой ткани в стенке приводит к *образованию рубцовых стенозов* [10].

– Атрофия слизистой вызывает *нарушение процессов всасывания*, способствуя появлению диареи и признаков синдрома мальабсорбции [5].

– *Карцинома кишки* является поздним и относительно редким проявлением ее лучевого поражения [10].

Клиника

Острые поражения

– Возникают через 10–14 дней после начала облучения и стихают через несколько дней после его окончания.

– Лучевая диарея развивается главным образом в связи с уменьшением реабсорбции желчных кислот поврежденной слизистой оболочкой подвздошной кишки, что ингибирует реабсорбцию воды толстой кишкой [10]. Нарушение абсорбции желчных кислот способствует как диарее, так и стеаторее. Реактивное воспаление слизистой оболочки тонкой кишки сопровождается расстройством мембранного пищеварения, синдромом избыточного бактериального роста.

– Схваткообразные боли в животе, может быть тошнота, рвота, снижение аппетита, обильный водянистый стул, вздутие, урчание, переливание, стеаторея, синдром мальабсорбции, похудание.

– Тяжелее протекают лучевые проктиты и проктосигмоидиты. Колитический синдром – боли в животе, расстройства стула, слизь в каловых массах, кровотечения, тенезмы [11].

Хроническое поражение [3, 5]

Отсутствие острых, ранних признаков поражения кишечника не гарантирует от появления поздних, индуцированных облучением его изменений. Частота поздних кишечных проявлений лучевой терапии составляет примерно 10% [10].

Латентный период – 6–12 мес (даже лет – до 31 года) после прекращения облучения [10].

– Течение напоминает ХВЗК [15, 16, 17].

Поражение тонкой кишки:

– Коликообразные боли в животе, обусловленные частичной тонкокишечной непроходимостью.

– Тошнота, рвота, признаки нарушения всасывания различной степени при обширном поражении тонкой кишки, дефицит массы тела.

Лучевой колит:

– Боль, диарея, снижение аппетита и постоянная тошнота, дефицит массы тела, слизь и кровь в кале.

– Возможно образование свищей, межкишечных абсцессов и спаек.

Лучевой проктит:

– Постоянные боли в левой подвздошной области и в прямой кишке.

– Частый стул небольшими порциями, тенезмы, гематохезия.

– У ряда больных – участки стенозирования в подвздошной, сигмовидной и прямой кишке с развитием симптомов частичной кишечной непроходимости и развитием запора [10, 17, 18].

Между тазовыми органами и органами брюшной полости возможно *формирование свищей*. В подобных случаях возникают такие симптомы, как мутные влажальные выделения, пневматурия и быстрое появление непереваренной пищи в жидком стуле. Абсцессы обычно локализуются в малом тазе и могут привести к перитониту и сепсису [4, 13, 18, 19].

Может пройти бесследно.

Диагноз лучевой энтеропатии и лучевого колита

– **Факт радиационного воздействия**

– **Доказательство вовлечения тонкой кишки:** дыхательные тесты на нарушение всасывания лактозы, гликохололатов, тесты на всасывание D-ксилозы и витамина В₁₂, расстройств абсорбции жира с определением жира в фекалиях.

– **Рентгенологическое исследование**

На ранних стадиях лучевого энтерита может обнаруживаться кишечная непроходимость, отек слизистой оболочки тонкой кишки, расширение и гипотония кишечных петель. Обширный отек приводит к утолщению и выпрямлению складок слизистой оболочки, появлению в ней неровных выступов. При хроническом лучевом энтерите и энтероколите наряду с отеком слизистой оболочки находят признаки нарушения всасывания, разъединение кишечных петель и выраженную секрецию в просвет кишки. Прогрессирующий фиброз способствует сужению, фиксации, трубчатости, потере эластичности сегментов кишечника, в которых слизистая оболочка иногда практически отсутствует. Подобная рентгенологическая картина напоминает болезнь Крона или ишемическое сужение. Функциональная тонкокишечная непроходимость может быть и без механического препятствия в просвете кишки из-за нарушения ее двигательной активности [10].

Рентгенологически обнаруживают изменения и толстой кишки, чаще ректосигмоидального ее отдела, который нередко сужен, выпрямлен, некоторые его сегменты лишены гаустр, что напоминает хронический язвенный или гранулематозный колит. В ряде случаев в толстой кишке отмечают изъязвления, свищевые ходы в тазовые органы, фиброз ее стенки [10].

Рентгенологические исследования кишечника (пассаж бариевой взвеси по кишечнику, ирригоскопия, компьютерная томография с контрастированием кишечника) позволяют выявить в острой фазе отек, неровность слизистой, зернистость, в хронической – утолщение стенок, рубцовые сужения, стриктуры, свищи, появление новообразований [1].

– **Эндоскопическое исследование [3, 5]**

В толстой кишке:

• Гранулематозные поражения слизистой оболочки;

• **Поражение острое:**

– гиперемия слизистой оболочки ограниченного или разлитого характера, ее отечность, явления эрозивно-геморрагического характера и часто выявляются телеангиоэктазии, легкая контактная кровоточивость [11, 20];

– участки ишемического некроза;

– язвы с подрывными краями и гнойно-некротическим тканевым детритом на дне. Дискретные изъязвления выявляются приблизительно у 10% пациентов и обычно располагаются на передней стенке прямой кишки (примерно на расстоянии 5 см от заднего прохода) [15].

• **Поражение отсроченное** – множественные эрозии и язвы, фиброз стенки и развитие рубцовых изменений, стриктуры, свищи, атрофия слизистой, формирование метаплазии (злокачественного перерождения) слизистой и т.д. [1, 4, 10, 11, 12, 13, 19]. Как правило, радиационно-индуцированный рак прямой кишки выявляется у больных, получивших суммарную очаговую дозу облучения на область малого таза более 65 Гр, через 10–30 лет (в среднем через 20 лет) после окончания лучевой терапии, диагностируется уже в запущенной стадии заболелания и имеет весьма неблагоприятный прогноз [21, 22].

• У больных с радиационным энтеритом развивается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, характеризующаяся атрофией покровного эпителия, отсутствием зон регенерации в криптах. Глубина крипт меньше, чем в норме. При лучевом колите могут быть язвенно-деструктивные изменения с развитием сужений.

– **Гистологическая диагностика [1, 23, 24]**

– Наличие участка гиалиноза в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе.

– Эктазии капилляров с гиалинозом стенок.

– Наличие облитерирующего эндартериита мелких артерий и артериол в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов.

– Неспецифические изменения: воспаление по типу острого или хронического в виде отека и воспалительной инфильтрации собственной пластинки, иногда с примесью эозинофилов, язвы, геморрагии, крипт-абсцессы. Количество митозов и количество бокаловидных клеток уменьшается, крипты деформированы, поверхностный эпителий слущивается.

– Могут встречаться участки склероза слизистой и подслизистой оболочки.

Магнитно-резонансная томография незаменима для диагностики межкишечных абсцессов, определения локализации перфорации, определения участков злокачественного перерождения, а также при спаечном процессе и ряде других осложнений, трудно поддающихся диагностике остальными методами исследования, в том числе и эндоскопической лапароскопии.

Эндоскопическая лапароскопия используется только в тех случаях, когда другими методами исследования не удается выявить причину осложнений, часто она предшествует оперативному лечению.

Мезентериальная ангиография и колоноскопия. Поражение артериол с ишемическими изменениями подтверждает патологический процесс радиационного генеза [10].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика не представляет трудности, если имеются сведения о предшествующей лучевой болезни и облучениях. Поздние лучевые поражения создают дифференциально-диагностические проблемы. Существенное значение имеет также биопсия тонкой кишки.

При лучевом энтерите следует провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями тонкой кишки, протекающими с нарушениями всасывания. В отличие от заболеваний с первичными нарушениями всасывания (целиакия, неклассифицируемая и коллагеновая спру), для которых характерна гиперрегенераторная атрофия, при радиационном энтерите наблюдается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки [14].

При лучевых поражениях ободочной и прямой кишок дифференциальный диагноз проводят с язвенным колитом, болезнью Крона и опухолями.

Лечение

Лечение радиационных поражений кишечника сходно с лечением язвенного колита и болезни Крона [1, 5, 13, 25, 26].

Диета

Пища должна содержать повышенное количество белков (100–120 г/сут) и достаточное количество жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ и в то же время быть механически и химически щадящей, не содержать грубой растительной клетчатки, консервированных продуктов, копченостей, разнообразных приправ, изделий из сдобного теста. Исключают или ограничивают молоко и молочные продукты в связи с частой лактазной недостаточностью.

В тяжелых случаях прибегают к парентеральному или энтерально-зондовому питанию. При тяжелом течении заболевания, сопровождающемся синдромом мальабсорбции, обезвоживанием, белковой и витаминной недостаточностью, электролитными нарушениями, назначают внутривенную инфузию 1,5–2 л жидкости в сутки, в том числе солевые растворы (ацесоль, трисоль и др.), одновременно вводят витамины, препараты калия, кальция, а при нарушениях белкового обмена – ретаболил, альбумин, смеси аминокислот (аминостерил, нутрамин, альвезин, аминокфузин и др.) [1, 10, 13].

Базисная терапия [5, 15, 18, 25]:

– **глюкокортикостероиды** (внутрь и местно – клизмы, пена);

– **препараты 5-АСК** (внутрь и местно).

Базисное лечение лучевых поражений кишечника должно носить длительный и упорный характер.

Глюкокортикостероиды считаются самыми эффективными средствами при тяжелых и среднетяжелых формах поражений. Основной механизм их действия – ингибирование высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов, блокирование пролиферации Т-хелперов, снижение количества циркулирующих моноцитов, что приводит к уменьшению количества тканевых макрофагов [3, 15, 18, 25, 26]. Как средства выбора широко применяют преднизолон и метилпреднизолон. Преднизолон внутрь назначают при лучевых поражениях кишечника различной тяжести в дозе 0,5–1 мг/кг веса с последующим снижением дозы. При необходимости возможно начало курса лечения с внутривенного введения системных стероидов в течение 7 дней (метилпреднизолон 500 мг/сут или преднизолон до 200 мг/сут внутривенно или гидрокортизона натрия гемисукцинат 400 мг/сут) с последующим переходом на их пероральный прием.

В качестве поддерживающей терапии после гормонального лечения или вместо него, что нередко бывает более предпочтительным, применяют **препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)** [15, 18, 25, 26, 28, 29].

Механизм действия 5-АСК (месалазина):

- ингибирование липооксигеназного и циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты;
- торможение синтеза и освобождения простагландинов, лейкотриенов;

– ингибирование функции нейтрофильных гранулоцитов – миграции, дегрануляции, фагоцитоза и образования свободных токсичных кислородных радикалов;

- торможение синтеза фактора, активирующего тромбоциты;
- антиоксидантное действие;

– подавление образования цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2;

– активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника.

Препараты 5-АСК не являются равнозначными при различных уровнях поражения.

Препарат с замедленным освобождением «по времени» – это таблетки, содержащие *микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (пентаса)*. Месалазин выделяется уже при pH > 1, и высвобождение начинается уже в желудке. В толстой кишке активно около 50–60% месалазина. Поэтому препараты месалазина с высвобождением «по времени» являются препаратами выбора для поражения именно тонкой кишки и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Доза пентасы – до 4 г/сут в несколько приемов, поддерживающая – до 2 г/сут.

В таблетках *сульфасалазина* активное вещество защищено покрытием, устойчивым к действию желудочного сока. Распад происходит в толстой кишке под действием бактериальных азоредуктаз на 5-АСК (месалазин) и сульфонамидную группу – сульфамиридин (не обладает противовоспалительной активностью и отвечает за весь спектр побочных явлений сульфасалазина). Поэтому длительные курсы лечения могут провоцировать развитие лейкопении и даже агранулоцитоза, гемолитической и мегалобластной анемии, гепатита и панкреатита, транзиторного бесплодия мужчин и т.д. Сульфасалазин может не метаболизироваться при нарушении микробиотоза кишечника. Дозы сульфасалазина могут варьировать от 3 до 4 г в сутки, поддерживающая доза – 2 г.

Таблетки месалазина с *покрытием из эудрагита S* (месакол, асакол). При растворении оболочки таблетки (толстая кишка, pH > 7) происходит высвобождение 5-АСК в просвет толстой кишки. Однако у целого ряда даже здоровых людей (до 25%) pH ни в одном отделе ЖКТ не достигает уровня 7, тогда как уровень pH достигает 6 у 90% людей уже в подвздошной кишке. Кроме того, при воспалительных процессах отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается, и его может быть недостаточно для полного растворения оболочки таблетки из эудрагита S, в результате они могут быть малоэффективны у четверти пациентов с воспалением в толстой кишке.

Препараты месалазина с кишечнорастворимой пленочной оболочкой из эудрагита L (*салофальк в таблетках*) с pH-зависимым контролируемым высвобождением активной субстанции при pH > 6,0, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, применяются при лечении *илеоцекальной и толстокишечной форм ВЗК*.

Месалазин в период обострения заболевания в зависимости от тяжести применяют в дозе до 2,0–3,0 г в сутки, а для поддерживающей терапии – 1,0–1,5 г в день.

Концентрация месалазина в большинстве имеющихся препаратов (сульфасалазине, пентасе, таблетках салофалька, месаколе, асаколе) к дистальным отделам толстой кишки значительно падает. Поэтому для радиационного диффузного или преимущественно дистального колита препаратом выбора может служить салофальк в гранулах.

Гранулы салофалька – инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, выпускается в виде саше по 500 и 1000 мг месалазина. Преимущества:

– кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся при pH = 6,0 в терминальном отделе подвздошной кишки и *гарантированное продолжающееся высвобождение в толстой кишке*;

– полимерное матричное ядро из Eudragit NE40 обеспечивает *длительное непрерывное равномерное выделение* 5-АСК в постоянной терапевтически эффективной концентрации на всем протяжении толстой кишки, *вплоть до прямой кишки*;

– большое количество гранул (3 г салофалька – около 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и ее *контакт с очень большой площадью поверхности слизистой* (3 г гранул – 100 см²), что гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее);

– возможность *однократного применения всей дозы*;

– возможность назначения препарата *вне зависимости от приема пищи*: малый размер гранул (около 1 мм) обеспечивает беспрепятственный пассаж через желудок.

Рекомендованные дозы гранул салофалька при обострении – 3 г/сут, для поддержания ремиссии – 1,5 г/сут. Курсы лечения могут отличаться в зависимости от тяжести процесса, но не должны быть менее 4 недель, увеличиваясь по необходимости до 8–12 недель. *Именно при распространенном колите, при проктитах и проктосигмоидитах возможно изолированное назначение гранул салофалька, но в период выраженного обострения целесообразна комбинация с местными формами.*

Местное лечение. При дистальном радиационном колите (проктите, проктосигмоидите) более целесообразно местное лечение ГКС и препаратами 5-аминосалициловой кислоты. *Ректальные лекарственные формы весьма разнообразны, и их выбор обусловлен топикой уже дистального поражения.* При ректальном применении месалазина наблюдается низкая системная абсорбция, и в зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы. В настоящий момент в мире доступны к применению в клинической практике 3 вида ректальных форм месалазина: *свечи, клизмы и ректальная пена*:

– суспензия ректальная салофалька в микроклизмах по 4,0 г 1 раз вечером (поддерживающая доза – 2 г);

– салофальк в форме пены (аэрозоля), позволяющей обеспечить оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки кишечника. 1 впрыскивание пены (аэрозоля) салофалька содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Лечебная доза – 2 г/сут (2 впрыскивания), поддерживающая – 1 г/сут;

– суппозитории ректальные салофалька (250 и 500 мг) наиболее эффективны при воспалении, ограниченном прямой кишкой. Лечебная доза 1,5–2 г/сут, поддерживающая – 0,5–1 г/сутки.

Выбор формы определяется распространенностью пораженного отдела: при проктите достаточно применение свечей, при проктосигмоидите или левостороннем процессе необходимо выбирать микроклизмы или пену салофалька. Местные формы могут выступать в качестве монотерапии дистальных поражений или в составе комбинированной терапии с пероральными формами при тяжелых и распространенных формах радиационного колита [1].

В виде микроклизм можно с успехом вводить преднизолон на отваре ромашки по 30–60 мг 1–2 раза в сутки, гидрокортизон суспензию 125 мг/сут в виде клизм или ректально капельно. Наиболее обещающим является будесонид в виде пены для ректального введения: синтетический глюкокортикоид, обладающий высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепто-

рам, выраженной противовоспалительной активностью и низкой системной доступностью (10–15%) [25, 26].

Для ректитов используют также лечение масляными клизмами (рыбьим жиром, вилинином, маслом шиповника или облепихи и др.), колларговыми клизмами. Лечебные клизмы подогревают до температуры 32–36°C. Процедуру лучше производить на ночь. Предлагается схема с использованием на первом этапе настоев ромашки в виде очистительных клизм (2 недели), а в дальнейшем – 5% раствор димексида в сочетании с 30 мг преднизолона (2–3 недели), которые вводят в прямую кишку, а затем масляные микроклизмы до 2–3 недель [6].

Хронический ректит, выявляемый после лучевой терапии, в ряде случаев переходит в одну из самых неблагоприятных и довольно трудно поддающихся лечению форм своего развития – геморрагический ректит [27].

Антидиарейные препараты [1]: лоперамид, вяжущие и обволакивающие средства (диосмектит по 1 пакетик 3 раза в день между приемами пищи) и спазмолитики (мебеверин 200 мг 2 раза в день (диоспаталин), пинаверия бромид (диптел) 50–100 мг 3 раза в день (150–300 мг в сутки), гиосцина бутилбромид (бускопан) по 1–2 таблетки (10–20 мг) трижды в день, метеоспазмил по 1 капсуле 3 раза в день и др. Продолжительность курса 7–10 дней.

При водянистом поносе, обусловленном нарушением всасывания желчных кислот, может улучшить состояние назначение холестирамина (4–12 г в день), диосмектита, псиллиума (мукофалька) в качестве энтеросорбента.

Мукофальк – единственное зарегистрированное лекарственное средство на основе пищевых волокон, состоящее из оболочек семян *Plantago ovata*, в которых присутствует максимальная концентрация слизей и камеди, что позволяет отнести его к группе мягких пищевых волокон. Сложный его состав из 3 фракций, включающий гель-формирующую и быстроферментируемую кишечными бактериями фракции, обеспечивают *антидиарейное, энтеросорбционное* (бактерий и токсинов, канцерогенов), *дезинтоксикационное* (за счет энтеросорбционного эффекта), *гиполипидемическое* (адсорбция холестерина и желчных кислот с усиленным выведением их с калом), *пребиотическое, цитопротективно/противовоспалительное* (прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, не прямое через образующиеся короткоцепочные жирные кислоты (прежде всего, бутират [масляную кислоту]), обладающие противовоспалительным и регенеративным эффектом) действия. При диарее назначаются *1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе по 1 пакетик в день, желательно до месяца* [30, 31].

Ферментные препараты в качестве заместительной терапии для улучшения процессов пищеварения без содержания в них желчных кислот (креон, панцитрат, мезим-форте 10000 и др.) [1].

Коррекция синдрома избыточного роста и дисбиоза толстой кишки [1].

– Антибактериальные препараты: рифаксимин 400 мг 2–3 раза в день, нифуроксазид по 1 капсуле по 200 мг 4 раза в день, интетрикс по 2 таблетки 2 раза в день, фуразолидон по 0,1 г 3–4 раза в день, фторхинолоны и др.

Кроме указанного ранее у мукофалька (псиллиума) механизма непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов с поглощением токсических продуктов, образуемых и синтезируемых в кишечнике, *предотвращение и торможение избыточного роста потенциально вредной микрофлоры* осуществляется за счет второго механизма: ферментация волокон сопровождается выраженным снижением pH в просвете кишечника (до уровня 3,6) [31].

– Пробиотические препараты (риофлора баланс нео, бифиформ, линекс и др.), пребиотики (мукофальк по 1 пакетику, лактулоза (дюфалак) по 1 чайной ложке в день и др.).

– При кишечных кровотечениях рекомендуется **железо** внутрь или парентерально, а также при необходимости – **гемотрансфузии**.

– При осложненных формах (повторные кишечные кровотечения, некроз стенки кишки, образование свищей и межкишечных абсцессов, рубцовых стриктур) – **хирургическое лечение**, энтероколоанастомозы.

Среди препаратов для патологии кишечника особое место занимает препарат «**Закофальк**», **содержащий в таблетке 250 мг кальциевой соли масляной кислоты (кальция бутирата) и 250 мг инулина**.

Преимущества закофалька [32, 33]:

- 1) является пребиотиком за счет содержания инулина;
- 2) особенные эффекты дает масляная кислота. В результате метаболизма инулина микрофлорой дополнительно образуется эндогенная масляная кислота.

Бутират – основной энергетический субстрат для колоноцитов.

– Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки.

– В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO₂ и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути.

– Далее часть ацетил-КоА идет на *синтез липидов мембран колоноцитов*.

Прямое противовоспалительное действие масляной кислоты:

- снижение секреции провоспалительных медиаторов (ФНО-λ, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, оксид азота, ядерный фактор каппа-В);
- стимулирование высвобождения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10);
- ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов.

Влияние на защитный слизистый барьер и проницаемость эпителия:

– увеличение синтеза муцина и белков – стабилизаторов муцина, экспрессии протеинов плотных контактов в эпителиальном слое, тем самым снижение проницаемости эпителия.

Влияние бутирата на окислительный стресс – один из механизмов воспалительных и пролиферативных патологических процессов в кишечнике.

– Способность значительно уменьшать вызванное перекисью водорода повреждение ДНК, усиление активности ферментов (в частности, глутатион-S-трансферазы и каталазы) антиоксидантной системы.

Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке.

– Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов, таким образом регулируя объем стула и моторику кишечника.

– Предполагается, что в вызванной антибиотиками диарее важную роль играет сниженный синтез масляной кислоты.

Регуляция пролиферативных процессов в слизистой оболочке толстой кишки, а следовательно, профилактика злокачественного роста в толстой кишке.

– Предотвращение опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов с торможением их клеточного роста и репликации, стимуляция апоптоза, промотирование дифференциации клеток и торможение недифференцированных клеток. Масля-

ная кислота, кроме предотвращения опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов, защищает клетки эпителия от повреждающего действия канцерогенов.

– КЦЖК оказывает на канцерогенез прямое действие за счет масляной кислоты, так и не прямое через снижение pH содержимого кишки. Низкий или нейтральный pH снижает риск рака толстой кишки.

Закофальк обеспечивает *комплексное пребиотическое действие* – быстрое и эффективное восстановление микрофлоры.

– Прямое воздействие на слизистую оболочку: улучшение состояния слизистой приводит к более быстрому и эффективному восстановлению микрофлоры.

– Опосредованное пребиотическое действие: создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры.

– Прямое пребиотическое действие: стимулирует рост полезной микрофлоры.

Масляная кислота влияет на *барьерную функцию кишечной стенки*:

- усиливает выработку слизи;
- стимулирует синтез антимикробных белков: кателицидин, дефенсины;
- восстанавливает содержание трансглутаминазы;
- ускоряет клеточную миграцию и созревание колоноцитов;
- подавляет выработку модуляторов воспаления.

Принципиально для колонопротективного действия закофалька то, что его *колонопротективное (противовоспалительное, антиатрофическое, проапоптотическое) действие* не опосредовано микрофлорой, то есть является прямым за счет масляной кислоты (бутирата).

Полимерная мультиматриксная система обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всей толстой кишки в течение 24 ч.

Восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как *эффективный способ поддержания функционального, структурного и микробного равновесия толстой кишки*, как способ торможения клеточного роста и размножения клеток опухолей кишечника, предотвращения опухолевой трансформации нормальных колоноцитов и их защиты от повреждающего действия канцерогенов. По этим причинам лучевые колиты – прямое показание для применения закофалька в дополнение к базисной терапии.

Рекомендуемые дозы для взрослых: 3–4 таблетки в день; принимать до еды, не разжевывая. Длительность приема: не менее 30 дней. Поддерживающие дозы: 1–2 в день до нескольких месяцев.

Прогноз

Лучевой энтерит с развитием атрофических и эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, как правило, ведет к длительной (или постоянной) потере трудоспособности и прогностически расценивается как неблагоприятный.

Прогноз при лучевом поражении толстой кишки (колите) более благоприятен, но при развитии язвенно-некротических изменений нередко сопровождается осложнениями, требующими хирургического лечения (у 20%).

Наличие одновременного поражения всех отделов кишечника ухудшает прогноз заболевания, но при своевременно начатом и интенсивном лечении у 80% пациентов удается добиться облегчения состояния и даже длительной ремиссии заболевания.

К летальным исходам могут приводить перфорации кишки, перитониты, межкишечные свищи и рецидивирующие массивные кровотечения, а также осложнения в виде злокачественных заболеваний кишечника.

Выводы

- Лучевые поражения кишечника имеют различные варианты от энтерита до колита, диапазон патологических изменений от катаральных до некротических, соответствующие клинические проявления.
- Разные топические уровни поражения кишечника определяют выбор соответствующего лечебного комплекса с обязательным использованием противовоспалительных препаратов месалазина.
- При лечении проктита и проктосигмоидита обязательным является применение местных форм месалазина в виде свечей и микроклизм соответственно.
- В комплексной терапии радиационного колита комплексный препарат масляной кислоты и инулина (закофальк) целесообразно использовать с целью достижения колопротективного и пребиотического эффекта.

Radiation-induced intestinal injury

Burkovskaya V.

Siberian state medical university, Dept. of Internal Diseases, Tomsk, Russia

Abstract

Radiation-induced intestinal injury is one of the serious challenges in gastroenterological oncology. Radiation-induced intestinal injury can occur on different levels, pathological changes being from catarrhal to necrotic ones with corresponding clinical manifestations. The most severe course is characteristic of the radiation-induced colitis with the potential development of the complicated forms. In medical practice distal forms such as proctitis and proctosigmoiditis are most frequent. Different topical levels of the colon damage determine the choice of the treatment complex with a compulsory use of anti-inflammatory mesalazine (5-ASA) preparations. In treatment of proctitis and proctosigmoiditis the use of topical forms of mesalazine as suppositories and microenema respectively is compulsory. In complex therapy of radiation-induced colitis the use of complex preparations of butyric acid (butyrate) and inulin as protective and prebiotic means is pathogenetically determined.

Key words: butyrate, inulin, mesalazine, radiation-induced colitis, radiation-induced intestinal injury, radiation-induced enteritis, salofalk, zacofalk.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие – М.: Мед-пресс-информ, 2011. – 560 с.
2. *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 864 с.
3. *Гончарик И.И.* Радиационный (лучевой) колит и энтерит // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 119–121.
4. *Бардычев М.С., Цыб А.Ф.* Местные лучевые повреждения – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
5. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Болезни пищевода, желудка и кишечника: кратк. практ. руководство М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
6. *Столярова И.В., Винокуров В.Л.* Проблема больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 222–227.
7. *Колит лучевой (пострадиационный)* // <http://www.kolit.su/vidy/kolit-luchevoj-postradiacionnyy.html>.
8. *Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близюков О.П., Зотов В.К.* К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2010. – Т. 3, № 10. – Рег. номер статьи во ФГУП НТЦ «Информрегистр»: 0421000015/0035.
9. *Sherman L.E.* A reevaluation of the factitial proctitis problem // *Am. J. Surg.* – 1953. Vol. 88. – P. 773–779.
10. *Лучевые поражения кишечника* // <http://www.pishevod.ru/luchevye-porazheniya-kishechnika.html>.
11. *Колит лучевой (пострадиационный)* // <http://www.kolit.su/vidy/kolit-luchevoj-postradiacionnyy.html>.
12. *Бардычев М.С. и др.* Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата «Агат-В» и их лечение // *Мед. радиол.* – 1981. – № 4. – С. 28–31.
13. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова Л.Н.* Болезни органов пищеварения: руководство по гастроэнтерологии для врачей – СПб.: Деан, 2006. – 656 с.
14. *Лучевой энтерит и колит* // http://www.colorectalancer.ru/kuch_entert/.
15. *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника* / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
16. *Den Hartog-Jager F.C., P.Cohen, M. van Haastert.* Late radiation injury of the rectum and sigmoid colon: Barium findings in 92 patients // *Br. J. Radiol.* – 1989. – Vol. 62. – P. 807.
17. *Novak J.M., Collins J.T., Donowitz M. et al.* Effect of radiation on the human gastrointestinal tract // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1979. – P. 1–9.
18. *Белоусова Е.А.* Воспалительные заболевания кишечника: Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: ИД «М-Вести», 2001. – С. 270–293.
19. *Холл Э.Дж.* Радиация и жизнь – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
20. *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 // *Gastrointest. Endosc.* – 1997. – P. 45–20.
21. *Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al.* Cohort study of long-term effects of radiation for cancer of the cervix. The second major malignancies in the pelvic organs of women irradiated for cervical cancer at Radiumhemmet 1914–1965 // *Acta radiol. Oncol.* – 1985. – Vol. 24, No. 2. – P. 145–151.
22. *Radiological rectal cancer developing after long-term follow-up* // *J. Clin. Jpn. oncol.* – 1994. – Vol. 24, No. 5. – 294–298.
23. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада – X, 1998. – 496 с.
24. *Гастроэнтерология и гепатология* / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
25. *Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю.* Болезнь Крона – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
26. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. – М.: Литера, 2007. – 1056 с.
27. *Cotti G., Seid V., Araujo S. et al.* Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.* – 2003. – Vol. 58, No. 5. – P. 284–292.
28. *Ситкин С.И.* Гранулы Салофалька®. Научные данные. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2011. – 20 с.
29. *Салофальк* – многообразие лекарственных форм месалазина для лечения различных заболеваний кишечника. Схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах: Методическая разработка. – Dr. FalkPharma, 2011. – 31 с.
30. *Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А.* Пищевые волокна в клинической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 1. – С. 20–27.
31. *Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
32. *Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О.* Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки (Обзор литературы) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 21–29.
33. *Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О.* Лечение заболеваний кишечника масляной кислотой // Поликлиника. – 2012. – № 2. – С. 2–5.