

Системная и внутривезикулярная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза

А.Д. Каприн, В.А. Титова, С.А. Иванов, А.А. Клименко, С.В. Гармаш

ФГУ РНЦ РР Росздрава

SYSTEMIC AND INTRAVESICAL OZONE THERAPY FOR CYSTITIS AFTER RADICAL RADIOTHERAPY AND COMPLEX THERAPY FOR SMALL PELVIC MALIGNANCIES

A.D. Kaprin, V.A. Titova, S.A. Ivanov, A.A. Klimenko, S.V. Garmash

Russian X-Ray Radiology Research Center, Russian Ministry of Health

Radiation-induced lower urinary tract events are currently a topical problem despite technological progress and improvement of small pelvic radiotherapy procedures. New preventive treatments for this pathology are constantly developed. The present investigation dealt with ozone therapy used in this nosological entity. It was based on the study of the pathogenesis and morphological changes in the urinary bladder wall during small pelvic radiotherapy in combination with intravesicular ozonized solution. Based on the results of use of this procedure in 40 patients receiving teloradiotherapy applied to the small pelvis, the authors developed an ozone therapy regimen. A pronounced beneficial effect of intravesicular ozone therapy was achieved in a high proportion of patients. The findings were compared with those of the control group of patients receiving no ozone therapy. They were based on a follow-up diagnostic monitoring. The findings give grounds to recommend ozone therapy for the treatment of radiation therapy-induced lower urinary tract events as one of the components of combined therapy for radiation complications.

В настоящее время при злокачественных опухолях органов малого таза (рак матки, рак предстательной железы и др.) лучевая терапия применяется не только как самостоятельный радикальный метод, но и в комбинации с хирургическими, химиотерапевтическими, гормональными методами лечения.

При радикальной лучевой терапии, а также при комбинированном и комплексном лечении токсическому воздействию подвергаются окружающие опухоль нормальные органы и ткани. Оптимизация, усовершенствование хирургической технологии, схем полихимиотерапии, лучевой терапии снижает частоту лучевых и комбинированных осложнений, но их число остается достаточно высоким. Лучевые повреждения прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы и уретры возникают у 10% онкогинекологических больных, а их тяжесть определяет качество жизни [1]. При этом рост частоты комбинированных осложнений после комбинированного лечения в сочетании с полихимиотерапией увеличивается на 20% [2].

После радикальной сочетанной лучевой терапии у половины больных возникают урологические осложнения в виде дисфункции мочевого пузыря, хронической почечной недостаточности (возникающей за счет рецидива опухоли и, реже, склеротического стеноза дистальных отделов мочеточников), половых расстройств. Среди причин их возникновения могут быть как нарушения технологии лечения, так и высокая индивидуальная радиочувствительность [3].

Вопросы профилактики и лечения лучевых и комбинированных осложнений со стороны мочевыводящих путей до сих пор остаются нерешенными.

Доказано, что слизистая оболочка мочевого пузыря обладает значительной устойчивостью к инфекционным возбудителям и для возникновения цистита помимо патогенной микрофлоры необходимы дополнительные предрасполагающие факторы. Наиболее существенными являются: нарушение кровообращения в стенке мочевого пузыря и малого таза, нарушение полноценного и регулярного опорожнения мочевого пузыря, снижение иммунитета, что в сочетании с облучением, токсическим воздействием цитостатиков и хирургической травмой приводит к развитию индуцированного цистита. Ионизирующее излучение значительно снижает интенсивность регенерации и способность к ней клеток мочевого пузыря. При этом наблюдается значительное нарушение местного кровообращения, которое выражается в разрежении мелких артериальных сосудов, значительной их деформации с появлением неравномерного просвета и наличии раннего венозного оттока. Кровеносные сосуды часто расширены, что обуславливает появление телеангиоэктазий. В более крупных кровеносных сосудах обнаруживаются склеротические изменения вплоть до полной облитерации мелких артерий, что усиливает нарушение местного кровообращения. Появление артериовенозных анастомозов является компенсаторно-приспособительной реакцией на увеличение сопротивления в капиллярном русле, которое происходит из-за окклюзии мельчайших артерий и артериол вследствие паравазального склероза [4].

Гипоксия тканей приводит к развитию фиброзно-склеротических процессов в тканях мочевого пузыря, что неминуемо ведет к повреждению слизистой, образованию эрозивно-язвенных дефектов, реже — к потере эластичности и сморщиванию стенки мочевого пузыря.

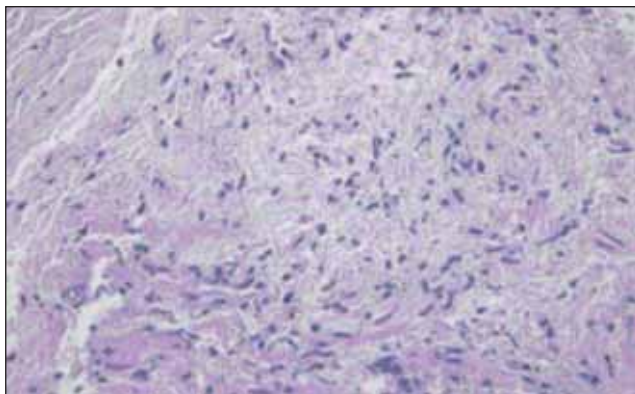


Рис. 1. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: острый лучевой цистит, резкое полнокровие капилляров, отек и лимфоидная инфильтрация стромы

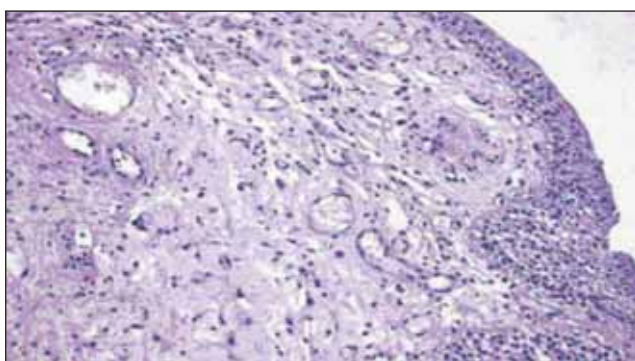


Рис. 2. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: фиброз подслизистого слоя с отложением гемосидерина в исходе лучевого цистита

При остром катаральном цистите I–II степени слизистая оболочка мочевого пузыря становится отечной, гиперемированной, в ней определяются клеточные лейкоцитарные инфильтраты, но эпителиальный покров еще не изменен (рис. 1).

Если же воспаление затягивается, то процесс распространяется на подслизистый слой, где возникает гнойная инфильтрация с отеком и утолщением подслизистой, слущиванием эпителия. При тяжелом цистите III степени гнойно-воспалительный процесс вовлекает мышечный слой с появлением участков изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря, покрытых некротическими фиброзными пленками. При тяжелых затяжных формах цистита в некоторых случаях происходят некроз и отторжение части стенки мочевого пузыря. Для хронического цистита характерно глубокое поражение стенки мочевого пузыря с разрас-

танием соединительной ткани (рис. 2). При интерстициальном цистите развивается сморщивание мочевого пузыря вследствие фиброза всех его слоев [5].

В настоящее время существует множество методик лечения постлучевых и комбинированных осложнений мочевого пузыря и уретры. Стандартные схемы лечения включают в себя антибактериальную, противовоспалительную терапию, местное лечение. С учетом патогенеза развития лучевых осложнений в стандартные схемы лечения нами была добавлена внутривульварная озонотерапия.

Озонотерапия в последние годы все более широко применяется в клинической практике. Озон обладает большим разнообразием лечебных свойств, включая бактерицидное, антивирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Он усиливает микрогемодинамику, содействует коррекции нарушений перекисного окисления липидов и повышает активность системы антиоксидантной защиты. В терапевтических дозах озон действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее средство [6, 7].

Вышеизложенное позволяет применять эту методику в лечении комбинированных и лучевых циститов.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- аппарат ультразвукового исследования Брюль и Кьер, модель 1849;1846;
- аппарат уродинамического исследования Меркур 4000т;
- набор для цистоскопии Рихард Вольф;
- аппарат для озонирования Медозон.

Материалы и методы

Комплексное лечение, включая озонотерапию, провели 40 больным (10 мужчин и 30 женщин), получавшим лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией по поводу злокачественных опухолей органов малого таза (табл. 1). Средний возраст пациентов $62,0 \pm 7,3$ года (29–71 год).

Всем больным проводили специальные урологические исследования: составление дневника мочеиспусканий, заполнение анкеты IPSS, посев мочи на бактериурию с определением чувствительности к антибиотикам, УЗИ мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи, комбинированное уродинамическое исследование, нефросцинтиграфию, цистоскопию (по показаниям), цистографию (по показаниям), компьютерную томографию органов малого таза (по показаниям).

Больных обследовали в динамике (до, в процессе и после окончания лечения).

Продолжительность лучевой терапии варьировала от 3 до

Таблица 1. Клинические диагнозы

Группа	Диагноз	Количество пациентов
1-я	Рак предстательной железы (T1–T3)	10
2-я	Рак тела и шейки матки (T1–T3)	27
	Рак яичников	3

50 дней (в среднем 22,8 дня). Суммарная очаговая доза (СОД) в проекции мочевого пузыря составляла 30–50 Гр. Явления лучевого цистита на фоне проводимого лечения были отмечены в 56,4% случаев в 1-й группе и в 67,2% — во 2-й. Проявления лучевого поражения нижних мочевыводящих путей в 1-й группе развились после 8 сеансов лучевой терапии (СОД 16 Гр), во 2-й — после 10 сеансов (СОД 20 Гр).

Основными жалобами при этом были: у мужчин — болезненное мочеиспускание (81,3%), учащенное мочеиспускание (78,2%), ослабление струи мочи (31,3%), императивные позывы к мочеиспусканию (15,4%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (12,8%); у женщин — болезненное мочеиспускание (88,2%), учащенное мочеиспускание (79,3%), ослабление струи мочи (17,5%), императивные позывы к мочеиспусканию (11,2%), наличие примеси крови в моче (5,6%). У пациентов всех групп (56%) отмечалось снижение емкости мочевого пузыря. Большинство пациентов 1-й группы страдало также доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с чем связаны исходно низкая максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) и высокое значение IPSS.

Системная и внутривезикулярная озонотерапия применялась сразу после окончания курса дистанционной лучевой терапии 1 раз в сутки в виде инстилляций озонированного изотонического раствора с концентрацией озона 50–60 мг/л в количестве 100 мл в течение 10–15 дней и внутривенного введения 400 мл изотонического раствора с концентрацией озона 20 мг/л. Все пациенты с лучевыми циститами II–III степени также получали нестероидную противовоспалительную терапию в виде ректальных суппозиторий (диклофенак), α -адреноблокаторы (альфузозин, тамсулозин и др.). Симптоматику оценивали по международной шкале симптомов (IPSS). Эту шкалу использовали для оценки симптомов нижних мочевыводящих путей и у женщин, так как

Таблица 2. Изменение симптомов по шкале IPSS и максимальной скорости потока мочи в группах в зависимости от сроков лечения и наблюдения

Показатель	Исходно	Срок после начала терапии, дни			
		10	20	30	60
Оценка по шкале IPSS					
общий балл	9,8/6,5	10,7/12,3	12,2/14,7	13,1/16,7	14,3/16,2
симптомы раздражения	7,3/8,9	5,6/8,7	5,2/7,6	6,1/6,9	5,1/3,4
симптомы обструкции	8,0/7,3	7,5/7,7	7,0/7,1	5,6/5,4	6,7/3,1
Качество жизни	3,6/3,1	3,4/3,2	2,9/2,8	2,6/2,4	2,1/1,9
Q_{max}	12,5/22,4	13,9/24,8	14,8/26,7	19,0/31,3	22,3/33,8

Примечание. В числителе — показатели 1-й группы, в знаменателе — 2-й.

вопросы в ней универсальны. Оценку проводили до начала терапии и через 10, 20, 30 и 60 дней.

Исходные данные и изменение симптомов по шкале IPSS и Q_{max} в группах в зависимости от сроков лечения представлены в табл. 2.

В процессе озонотерапии отмечали увеличение объема мочевого пузыря с 150 мл до 250–300 мл после окончания лечения. Увеличение объема мочевого пузыря способствовало снижению частоты императивных позывов, уменьшению дизурии.

На фоне озонотерапии было отмечено снижение болевой симптоматики. Эффект от лечения сохранялся в течение 2–3 мес после его окончания. У 27 пациентов после этого времени повторно было проведено лечение в связи с появлением дизурии.

Большинство пациентов переносили использование озонотерапии хорошо. У 3 больных озонотерапия была отменена в связи с индивидуальной непереносимостью процедур, проявлявшейся снижением артериального давления. Значительный положительный эффект от применения внутривезикулярной озонотерапии был достигнут у 34 (85%) из 40 пациентов.

Таким образом, применение озонотерапии после лучевого и комбинированного лечения по поводу различных новообразований органов таза является эффективным и хорошо переносимым. Метод можно рекомендовать больным при лечении осложнений лучевой терапии и комбинированного лечения со стороны нижних мочевыводящих путей с целью смягчения дизурии и увеличения емкости мочевого пузыря.

Литература

1. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.С. Киселевой. М., Медицина; 1996. с.437–59.
2. Добренский В.Н. Сравнение трех программ лечения рака шейки матки 2–4 клинической стадии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
3. Okuhata Y., Yasukochi H., Nagai J. et al. Radiotherapy of Uterine Cervix

Carcinoma. Jpn Soc Cancer Ther 1989;24(10)2381–5.

4. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Вопр онкол 1990;36(9):1119–20.
5. Клименко А.А. Уродинамический мониторинг у больных после лучевой терапии по поводу опухолей органов малого таза. Автореф. дис... канд. мед. на-

ук. М., 2005.

6. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1996.
7. Richelmi P., Frazini M., Valdenassi L. Ossigeno-ozono terapia. Pavia Bergamo, 1995.