

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КАРБАРУТИНУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ З ПРИВОДУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

chernobay10@gmail.com

Проблема зменшення променевих реакцій та пошкоджень у хворих, що отримують променеву терапію з приводу раку прямої кишки залишається актуальною. Метою роботи було дослідити можливість застосування карбарутину як місцевого радіопротектора підчас променевої терапії з приводу РПК. Для проведення даного дослідження було досліджено 65 пацієнтів з II–III стадіями РПК, що отримували передопераційну променеву терапію за класичною дрібно- фракційною методикою в сумарній дозі 40 Гр. У 32 пацієнтів (досліджувана група) з метою радіопротекції слизової прямої кишки використовувалася карбарутин у вигляді в/м ін'єкції карбарутину по 3 мл двічі на добу. Встановлено, що вираженість та важкість променевих реакцій в досліджуваній групі вірогідно нижча ($p=0,5$), ніж у порівняльній. Тільки 12,5% пацієнтів досліджуваної групи з променевими реакціями потребували застосування спеціальної терапії. В порівняльній групі таких пацієнтів було 42,2%, тобто в 3,5 рази більше. Результати дослідження дали можливість встановити, що зменшення променевих реакцій та пошкоджень слизової прямої кишки під час променевої терапії може бути досягнуто не тільки мінімальним променевим навантаженням на здорові ділянки, а і застосуванням патогенетичних радіопротекторів. Було виявлено, що використання карбарутину у пацієнтів, що отримують променеву терапію з приводу РПК вірогідно – у 1,73 рази ($p=0,1$) зменшує виникнення променевих реакцій на слизовій прямої кишки.

Ключові слова: рак прямої кишки, променеві реакції, карбарутин.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження ролі поліморфізму генів Toll-подібного рецептора 2(Arg753Gln) в прогнозуванні рецидивів та метастазів злоякісних новоутворень», номер державної реєстрації 0114U004770.

Вступ. Рак прямої кишки (РПК) – залишається актуальною проблемою сучасної онкології і входить в п'ятірку найпоширеніших онкологічних патологій. Захворюваність в Україні сягає 22 випадків на 100 тис населення. При цьому у 91% пацієнтів діагностується II-III стадія захворювання, що вимагає застосування комбінованого та комплексного лікування з використанням променевої терапії [1]. Дуже часто патологічні зміни можуть виникати не тільки в пухлинному осередку, а і в здорових органах і тканинах, які потрапляють в зону опромінення. Основний лікувальний ефект променевої терапії пов'язаний з негативним впливом іонізуючого опромінення на патологічний осередок. Але дуже часто патологічні зміни можуть виникати не тільки в пухлинному осередку, а і в здорових органах і тканинах, які потрапляють в

зону опромінення. Найбільше негативного впливу зазнає слизова прямої кишки (ПК) [2, 3, 4, 5]. У практиці розрізняють місцеві і загальні променеві реакції і пошкодження. При сучасних способах променевої терапії загальна реакція виражена незначно. До променевих ушкоджень відносять функціональні і органічні зміни органів і тканин, які вимагають спеціального лікування і можуть бути ранніми і пізніми. До ранніх місцевих відносять променеві ушкодження, що розвиваються в процесі променевої терапії або в найближчі 3 міс (100 днів). Променими реакціями називають такі зміни в тканинах, які проходять протягом 2-4 тижнів після опромінення. При променевій терапії РПК променеві реакції як правило виникають в слизовій прямої кишки. Розвиток місцевих променевих реакцій представляється у вигляді наступної патогенетичної схеми [6]. На початкових етапах відбувається ушкодження капілярної ланки кровоносної системи, що виявляється спочатку функціональними (стаз, спазм), а потім і морфологічними змінами, що призводить до порушення процесів мікроциркуляції. Реакція на опромінення слизової оболонки прямої кишки починається з гіперемії і набрякlostі. Слизова втрачає блиск, ущільнюється за рахунок зрощування епітелію. Потім настає десквамація епітелію з появою окремих ерозій, покритих некротичним нальотом. Далі може виникати фаза зливного плівчастого радіоепітелію – на яскраво-червоному тлі визначається ерозована поверхня, покрита білим фіброзним нальотом. Епітелізація ерозій після закінчення променевої терапії відбувається протягом 10-15 днів [7, 8, 9, 10, 11]. Для зменшення пошкоджуючого впливу іонізуючого випромінювання на здорові тканини вносять корективи в сам процес опромінення: використання багатопольного опромінення, застосування ротаційних режимів, мультифракціонування дози і т.п. А також застосування різних радіопротекторів, зокрема препаратів, які впливають на мікроциркуляцію. До таких засобів відноситься і карбарутин – комбінація троксерутину і карбазохрома. Його дія спрямована на лікування підвищеної слабкості стінок капілярів, має протизапальну і антиоксидантну дію, пригнічує гіалуронідазу, також запобігає окисленню гіалуронової, аскорбінової кислоти і адреналіну, пригнічує перекисне окислення ліпідів. Троксерутин, також відомий як вітамін Р4, є біофлавоноїдами, що зменшує підвищену проникність і ламкість капілярів і запобігає пошкодження базальної мембрани ендотеліальних клітин. Крім цього, троксерутин має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антигеморагічну, протизапальну, вентонізуючу дію. Зменшує набряк, покращує трофіку, мікроциркуляцію і мікросудинну перфузію і зменшує вираженість інших симптомів, пов'язаних з венозною недостатністю або порушенням відтоку лімфатичної рідини, підсилює

ангіопротекторну дію вітаміну С, виконує і активує синтез гіалуронової кислоти (мукополісахаридів, що відповідає за міцність стінок судин). Крім того, знижує вивільнення гістаміну – потужного вазодилатора і протинабрякового агента. Карбазохром – ортохінон, продукт окислення адреналіну без симпатоміметичної активності. Встановлено, що карбазохром впливає на проникність і міцність капілярів, а також на тонус і звуження судин. Комбінація троксерутину і карбазохрома обґрунтована взаємним посиленням фармакологічних і терапевтичних ефектів з метою гемостазу і вазопротекції.

Мета роботи – дослідити можливість застосування карбарутину як місцевого радіопротектора під час променевої терапії з приводу РПК.

Об'єкт та методи дослідження. Було досліджено 65 пацієнтів які отримували комплексне лікування з приводу РПК II-III стадії в проктологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний онкодиспансер Полтавської обласної ради». На першому етапі всі досліджувані отримали курс передопераційної променевої терапії. Хворі опромінювались в статичному режимі на апараті дистанційної гама-терапії Терагам С-01 з чотирьох зустрічних полів разовою дозою на осередок 2 Гр, ритм фракціонування 5 разів на тиждень до сумарної дози 40 Грей. Досліджувана група хворих (32 пацієнти) під час лікування отримувала протягом 14 днів в/м ін'єкції карбарутину по 3мл двічі на добу. Ще 33 пацієнти (група порівняння) отримували тільки опромінення в тих же дозах і фракціях що і пацієнти досліджуваної групи.

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Розрахункова та статистична обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою комплексу стандартних додатків Microsoft Office 2010 (серійний номер M9H9T-MDXVJ-YVCQ4-XPQP6-7FMQY), а також програми «Statistica 10».

Результати дослідження та їх обговорення. У таблицях 1 та 2 представлений розподіл хворих досліджуваної та порівняльної груп за статтю, віком поширеністю пухлин в прямій кишці та локалізацією.

Аналізуючи представлені данні в таблиці 1 та 2 можна зробити висновок, що за віком, локалізацією пухлини в прямій кишці та стадіями пацієнти досліджуваної та порівняльних груп цілком співставимі. В обох групах переважали пацієнти з III стадією пухлинного процесу (відповідно 53,1% пацієнтів досліджуваної групи та 54,7% пацієнтів порівняльної групи). Пухлини локалізувались переважно в середньоампулярному відділі прямої кишки: досліджувана група у 65,5% випадків, порівняльна група – 63,6%.

Для об'єктивного визначення стану слизової прямої кишки всім хворим до початку променевої терапії проводилась ректороманоскопія з одночасним забором біопсії. В подальшому повторна ректороманоскопія виконувалась в останній день опромінення та на 14-15 добу після закінчення курсу променевої терапії.

Таблиця 1 – Досліджувана група

n=32	Вік	Стадія				Локалізація			
		II		III		Нижньо-ампулярний відділ		Середньо-ампулярний відділ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	64±6 (n=17)	8	25	9	28,1	7	21,9	10	31,1
Жінки	67±4 (n=15)	7	21,9	8	25	4	12,6	11	34,4

Таблиця 2 – Порівняльна група

n=33	Вік	Стадія				Локалізація			
		II		III		Нижньо-ампулярний відділ		Середньо-ампулярний відділ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	66±4 (n=17)	7	21,2	10	30,3	7	21,2	11	33,3
Жінки	65±7 (n=16)	8	24,4	8	24,4	5	15,6	10	30,3

У своєму дослідженні ми використовували тільки якісні дослідження слизової прямої кишки, які обмежувались візуальними (об'єктивними) змінами слизової та суб'єктивними симптомами (скаргами) зі сторони пацієнтів. До уваги брались усі зміни в слизовій прямої кишки. Гіперемія слизової вважалась незначною променевою реакцією, набряк та катаральний і ерозивний ректит трактувались як виражені реакції, а виразковий ректит – тяжкою променевою реакцією. Частота та тяжкість променевих реакцій у пацієнтів представлені в таблиці 3.

Оцінюючи після променевої зміни в слизовій прямої кишки, звертає на себе увагу, що відсоток виражених променевих реакцій в досліджуваній групі (28,1%) був практично в 1,73 (p=0,1) рази нижчий, ніж в порівняльній групі (48,5%).

Симптоми, зі сторони прямої кишки, на які найчастіше скаржились пацієнти, які отримали промене-

Таблиця 3 – Частота та тяжкість променевих реакцій слизової прямої кишки

Променеві реакції	Хворі, що отримували карбарутин (n=32)		Порівняльна група (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гіперемія слизової оболонки	23	71,9	17	51,5
Набряк катаральний ректит	8	25	13	39,4
Ерозивно-десквамативний ректит	1	3,1	3	9,1
Плівчатий радіоепітеліт, виразковий ректит, геморагії	-	-	-	-

Таблиця 4 – Негативні симптоми в ранньому післяпроменевому періоді

Скарги пацієнтів	Хворі, що отримували карбарутин (n=32)		Порівняльна група (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Періодичний біль	17	53,1	23	69,7
Печія	3	9,4	6	18,1
Виділення слизу	4	12,5	2	6,1
Домішки крові при дефекації	-	-	2	6,1

ву терапію з приводу РПК в ранньому після променевому періоді представлені у **таблиці 4**.

Звертає на себе увагу, що тільки у 75% пацієнтів досліджуваної групи були скарги на ті чи інші неприємні симптоми зі сторони прямої кишки. Тоді як у пацієнтів порівняльної групи і всіх пацієнтів, після закінчення променевої терапії, були виявлені патологічні симптоми зі сторони слизової прямої кишки. Більшість пацієнтів досліджуваної групи не потребували додаткового лікування. Тільки 4 хворих (12,5%) потребували застосування місцевої знеболювальної терапії у вигляді свічок із знеболювальними та протизапальними засобами. В порівняльній групі таких пацієнтів було 14 (42,2%), тобто в 3,5 рази більше.

Згідно даних літератури [5] променеві реакції в першу чергу характеризуються змінами судинної системи слизової. Відповідь судинної системи на опромінення – кількісний та якісний показник. Гострі або ранні реакції судин характеризуються змінами, що швидко виникають, іноді вже через 3-5 днів і характеризуються наростаючим набряком ендотелію, підвищенням проникності судин, набряк сполучної тканини, інфільтрація її лімфоцитами. Променеві реакції судин протікають двома шляхами. Гострі судинні зміни (до 24 год) представлені в основному індукованою радіацією загибеллю клітин ендотелію [6], пізні (до декількох тижнів) – включають розширення капілярів, витончення базальної мембрани, телеангіектазії і втрату колагену [7]. Капіляри – самий радіочутливий компонент судинного русла [8, 9]. Ендотелій капілярів відповідає на випромінювання адгезією лейкоцитів, розбуханням клітин ендотелію. Збільшення концентрації цитокінів в тканинах після опромінення є наслідком ранньої фази запалення, що може згодом призвести до незворотних стромальних пошкоджень [10].

Зважаючи на вищесказане для зменшення променевих реакцій, а надалі і пошкоджень доцільне застосування різних радіопротекторів, зокрема препаратів, які впливають на мікроциркуляцію. Такі препарати можна віднести до патогенетичних засобів. Особливу цікавість представляють лікарські засоби, що вміщують рутин (троксерутин) – вітамін Р4, а також препарати, що містять судиннозвужуючі речовини. До таких засобів відноситься і карбарутин – комбінація троксерутину і карбазохрома (його фармакологічні властивості описані вище). Беручи до уваги результати отримані в нашому дослідженні, можна зробити висновок, що застосування карбарутину у хворих під час променевої терапії РПК має позитивний ефект. Згідно отриманих результатів, використання карбарутину у пацієнтів досліджуваної групи в стандартному дозуванні (3 мл в/м двічі на добу) вірогідно в 1,73 рази ($p=0,1$) зменшує виникнення променевих реакцій в слизовій прямої кишки.

Висновки.

1. Зменшення променевих реакцій та пошкодження слизової прямої кишки під час променевої терапії може бути досягнуто не тільки мінімальним променевим навантаженням на здорові ділянки, а і застосуванням патогенетичних радіопротекторів.

2. Використання карбарутину у пацієнтів, що отримують променеву терапію з приводу РПК вірогідно – у 1,73 рази ($p=0,1$) зменшує виникнення променевих реакцій на слизовій прямої кишки.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на невід'ємну складову променевої терапії в комбінованому та комплексному лікуванні раку прямої кишки, пошук нових препаратів, які зменшують вплив іонізуючого випромінювання на здорову слизову кишки (радіопротекторів) залишається актуальним та перспективним для подальших досліджень.

Література

1. Aleksandrov VB. Rak priamoj kyshky. M.: Vuzovskaia knyha; 2001. 216 s. [in Russian].
2. Francisco R. Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). Rev. Esp. Enferm. Dig. 2006;98(5):387-9.
3. Ohhigashi S, Nishio T, Watanabe F, Matsusako M. Experience with radiofrequency ablation in the treatment of pelvic recurrence in rectal cancer: report of two cases. Dis. Colon Rect. 2001;44(5):741-5.
4. Chornobai AV. Khimioterapevtychne likuvannia pervynno neoperabelnogo raku priamoj kyshky. Ukrainyky radiolohichnyi zhurnal. 2007;(8):201-211. [in Ukrainian].
5. Berdov VA, Tsyb AF. Dyahnostyka y kombynyrovanoe lechenye raka priamoj kyshky. Moskva: Medysyna; 1986. 271 s. [in Russian].
6. Liu L, Cao C, Zhu Y. Preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer: long-term results of a phase II trial. Med. Oncol. 2015;32(3):1007-12.
7. Demidov SM, Berezin SA, Demin AA. Chastota razvitiya polnogo patomorfologicheskogo otveta opukholi i otdalennyye rezul'taty posle kombinirovannogo lecheniya raka sredne- i nizhneampulyarnogo otdelov pryamoj kishki. Onkologicheskaya koloproktologiya. 2014;1:26-32. [in Russian].
8. Vetter C. Preoperative radio-chemotherapy in rectal carcinoma. Forestalling colostomy. MMW Fortschr. Med. 2003;145(41):13.
9. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. Ann. Oncol. 2006;17(2):246-51.
10. Zakharchenko AA, Halkyn EV, Vynnyk YuS, Kuznetsov MN, Popov AV. Sravnytelnye rezultaty kombynyrovannogo lecheniya raka priamoj kyshky pry razlychnykh rezhymakh neoadiuvantnoi luchevoi terapii. Koloproktologiya. 2015;(2):69-70. [in Russian].
11. Vasin MV. Protivoradyatsyonnye preparaty. Moskva: Vuzovskaya kniga; 2010. 156 s. [in Russian].

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КАРБАРУТИНУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ З ПРИВОДУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Чорнобай А. В.

Резюме. Рак прямої кишки (РПК) – залишається актуальною проблемою сучасної онкології і входить в п'ятірку найпоширеніших онкологічних патологій. При цьому у 91% пацієнтів діагностується II-III стадія захворювання, що вимагає застосування комбінованого та комплексного лікування з використанням променевої терапії. Одним з ускладнень променевого лікування є патологічні зміни, що виникають в слизовій прямої кишки, яка потрапляє в зону опромінення. Для зменшення пошкоджуючого впливу іонізуючого випромінювання на здорові тканини використовують модифікацію режимів опромінення та застосування радіопротекторів. Була досліджена можливість використання карбарутину (комбінація троксерутину і карбазохрома) з

метою радіопротекції: зменшення променевої реакції та пошкоджень слизової прямої кишки. Досліджено 65 пацієнтів які отримували комплексне лікування з приводу РПК II-III стадії. На першому етапі всі досліджувані отримали курс передопераційної променевої терапії. Хворі опромінювались в статичному режимі за стандартною дрібнофракційною методикою разовою дозою на осередок 2 Гр, ритм фракціонування 5 разів на тиждень до сумарної дози 40 Грей. 32 пацієнти (досліджувана група) під час опромінення отримували протягом 14 днів в/м ін'єкції карбарутину по 3 мл двічі на добу. Пухлинний процес локалізувався переважно в середньоампулярному відділі прямої кишки (65,5% випадків). Для об'єктивного визначення стану слизової прямої кишки всім хворим тричі виконувалась ректороманоскопія: до початку опромінення, безпосередньо після останнього сеансу та через 14-15 днів.

При оцінці післяпроменевої змін в слизовій прямої кишки, встановлено, що відсоток виражених променевої реакції (набряк та катаральний і ерозивний ректит) в досліджуваній групі (28,1%) був значно нижчий, ніж в порівняльній групі (48,5%). Згідно отриманих результатів, використання карбарутину (в стандартному дозуванні 3 мл в/м двічі на добу) у пацієнтів, що отримують променевою терапією вірогідно в 1,73 рази ($p=0,1$) зменшує виникнення променевої реакції в слизовій прямої кишки, а також вірогідно (в 3,5 рази ($p=0,1$)) зменшує необхідність застосування місцевої знеболювальної та протизапальної терапії.

Ключові слова: рак прямої кишки, променевої реакції, карбарутін.

EXPERIENCE WITH CARBARUTIN IN PATIENTS RECEIVING RADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER

Chornobai A. V.

Abstract. Rectal cancer (CR) – remains a actual problem in modern oncology and is one of the five most common cancers. With, 91% of patients are diagnosed with stage II-III disease, which requires the use of combined and complex treatment with radiation therapy. One of the complications of radiation therapy is the pathological changes that occur in the mucous membrane of the rectum, which falls into the irradiation zone. To reduce the damaging effects of ionizing radiation on healthy tissues, modification of irradiation regimes and the use of radioprotectors are used. We investigated the possibility of using carbarutin (a combination of troxerutin and carbazochrome) for radio protection: changes in radiation reactions and damage to the rectal mucosa. Researched 65 patients who received comprehensive treatment for stage II-III (CR). At the first stage, all subjects received a course of preoperative radiation therapy. Patients were irradiated in static mode according to the standard small-fraction method with a single dose per cell of 2 Gray, fractional rhythm 5 times a week to a total dose of 40 Gray. 32 patients (study group) received 3 ml of carbarutin injection twice daily for 14 days during treatment. The tumor process was localized mainly in the mid-ampullary rectum (65.5% of cases). To objectively determine the condition of the rectal mucosa, all patients underwent rectoromanoscopy three times: before irradiation, immediately after the last session and after 14-15 days.

When evaluated after radiation changes in the rectal mucosa, it was found that the percentage of pronounced radiation reactions (edema and catarrhal and erosive rectitis) in the study group (28.1%) was significantly lower than in the comparison group (48.5%). According to the results, the use of carbarutin (in a standard dosage of 3 ml/m twice a day) in patients receiving radiation therapy is likely to more than 1.73 times ($p=0,5$) reduces the occurrence of radiation reactions in the rectal mucosa, as well as probably (more than 3.5 times ($p=0.5$)) reduces the need for local analgesic and anti-inflammatory therapy.

Key words: rectal cancer, radiation reactions, carbarutin.

ORCID автора та його внесок до статті:

Chornobai A. V.: 0000-0001-5664-8568 ^{ABCDEF}

Адреса для кореспонденції
Чорнобай Анатолій Валентинович
Полтавський державний медичний університет
Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23
Тел.: +38050 2146160
E-mail: chornobay10@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Дудченко М. О.
Стаття надійшла 04.02.2021 року
Стаття прийнята до друку 02.08.2021 року