

Оригинальная статья / Original article

Оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки

Ж.И. Терюшкова¹, ORCID: 0000-0002-6460-2962, danil-popov97@mail.ru

А.В. Важенин^{2,3}, ORCID: 0000-0002-7912-9039, vav222@mail.ru

В.С. Васильев², ORCID: 0000-0002-2220-9695, b_b_c_@mail.ru

С.А. Васильев², ORCID: 0000-0003-1263-7888, vsergeia@yahoo.com

В.М. Тимербулатов⁴, ORCID: 0000-0003-1696-3146, timervil@yandex.ru

¹ Городская клиническая больница №8; 454071, Россия, Челябинск, ул. Горького, д. 28

² Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

³ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Лечение постлучевых повреждений прямой кишки – сложная медицинская проблема. Актуальным является поиск новых методов лечения данной категории больных, основанных на современных достижениях регенеративной хирургии.

Цель исследования – провести оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки методом микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 66 пациентов – женщины в возрасте от 28 до 83 лет включительно с осложнениями лучевой терапии (ректовагинальные свищи, лучевые проктиты, лучевые язвы).

Результаты и обсуждение. После проведенного лечения отмечается тенденция к улучшению состояния. Так, если до процедуры средние размеры свищей и язв составляли $1,67 \pm 0,54$ см в диаметре, то через 3 мес. эти показатели составили $1,39 \pm 0,54$, а через 6 мес. – $1,1 \pm 0,56$ см. Полная эпителизация дефекта наблюдалась у всех пациенток. Период, за который удалось достичь полной эпителизации, варьирует в пределах от 6 мес. до 2 лет. В среднем для достижения полной эпителизации постлучевого повреждения прямой кишки большинству пациенток потребовалось три инъекции аутологичной жировой ткани. Также у всех пациенток отмечается улучшение показателей эластомерии в динамике. В результате лечения наблюдается тенденция к повышению качества жизни пациенток.

Выводы. Исследование позволяет нам сделать вывод об эффективности проводимого лечения, а также о том, что в долгосрочной перспективе лечение также окажется эффективным, вероятность развития рецидивов минимальна.

Ключевые слова: постлучевые повреждения, прямая кишка, микроинъекционная аутоотрансплантация, оценка эффективности, непосредственные результаты, отдаленные результаты

Для цитирования: Терюшкова Ж.И., Важенин А.В., Васильев В.С., Васильев С.А., Тимербулатов В.М. Оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(1):82–90. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-82-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of immediate and long-term results of treatment of post-radiation injuries of the rectum

Zhanna I. Teryushkova¹, ORCID: 0000-0002-6460-2962, danil-popov97@mail.ru

Andrey V. Vazhenin^{2,3}, ORCID: 0000-0002-7912-9039, vav222@mail.ru

Viacheslav S. Vasilyev², ORCID: 0000-0002-2220-9695, b_b_c_@mail.ru

Sergey A. Vasilyev², ORCID: 0000-0003-1263-7888, vsergeia@yahoo.com

Vil M. Timerbulatov⁴, ORCID: 0000-0003-1696-3146, timervil@yandex.ru

¹ City Clinical Hospital No. 8; 28, Gorky St., Chelyabinsk, 454071, Russia

² South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

⁴ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. Treatment of post-radiation damage to the rectum is a complex medical problem. The search for new methods of treatment for this category of patients based on modern achievements in regenerative surgery is urgent.

The aim of the study was to evaluate the immediate and long-term results of treatment of post-radiation lesions of the rectum using microfat grafting.

Materials and methods. The study involved 66 patients — women aged 28 to 83 years inclusive with complications of radiation therapy (rectovaginal fistulas, radiation proctitis, radiation ulcers).

Results and discussion. After the treatment, there is a tendency to improve the condition. So, if before the procedure the average sizes of fistulas and ulcers were 1.67 ± 0.54 cm in diameter, then after 3 months these indicators were 1.39 ± 0.54 , and after 6 months — 1.1 ± 0.56 cm. Complete epithelialization of the defect was observed in all patients. The period for which it was possible to achieve complete epithelialization varies from 6 months to 2 years. On average, to achieve complete epithelialization of post-radiation damage to the rectum, most patients required 3 injections of autologous adipose tissue. Also, all patients showed an improvement in elastometry indices over time. As a result of treatment, there is a tendency to improve the quality of life of patients.

Conclusions. The study allows us to conclude about the effectiveness of the treatment, as well as that in the long term, the treatment will also be effective, the likelihood of relapse is minimal.

Keywords: post-radiation injuries, rectum, microinjection autotransplantation, efficiency assessment, immediate results, long-term results

For citation: Teryushkova Zh.I., Vazhenin A.V., Vasilyev V.S., Vasilyev S.A., Timerbulatov V.M. Evaluation of immediate and long-term results of treatment of post-radiation injuries of the rectum. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021;18(1):82–90. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-82-90.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение постлучевых повреждений прямой кишки — сложная медицинская проблема. К настоящему времени стандартная терапия, клинические рекомендации по лечению постлучевых повреждений не разработаны. Имеющиеся лечебные подходы основаны на опыте отдельных медицинских центров, клинических случаев и исследований с малой выборкой пациентов. Сложность лечения таких пациентов также связана с отсутствием некоторых эффективных препаратов на российском фармацевтическом рынке. Терапия лучевых повреждений прямой кишки включает три основных подхода: медикаментозную терапию, эндоскопическое лечение, хирургическое лечение.

Однако эффективность таких методов оказывается недостаточно высокой. Кроме того, любое хирургическое вмешательство в условиях пониженного иммунитета и нарушенных репаративных способностей организма ассоциировано с высоким риском развития осложнений [1]. В связи с этим актуальным является поиск новых методов лечения данной категории больных, основанных на современных достижениях регенеративной хирургии.

К настоящему времени накоплен клинический опыт успешного использования микроинъекционной ауто-трансплантации тканей (липографтинг, липофилинг) для лечения поздних лучевых повреждений мягких тканей различной локализации. Так, еще в 2001 г. P.A. Zuk [2] представил результаты комплексного исследования стромально-васкулярной фракции (СВФ), полученной из жировой ткани, а также описал

возможности ее применения в регенераторной медицине и хирургии. В 2008 г. Y. Suga [3] опубликовал результаты комплексного исследования трансплантата жировой суспензии, применяемой для лечения повреждений мягких тканей. Тем не менее нами не было выявлено случаев использования аутологичных регенеративных клеток жировой ткани для лечения постлучевых повреждений прямой кишки. Это и послужило для нас стимулом к использованию этой методики для лечения постлучевых повреждений прямой кишки (ректовагинальные свищи, постлучевые язвы нижнеампулярного отдела прямой кишки и постлучевые проктиты). В статье представлены оригинальные данные о новом, разработанном нами методе лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать структуру заболеваемости, выборку.
2. Оценить непосредственные результаты оценки эффективности микроинъекционной ауто-трансплантации жировой ткани в лечении постлучевых повреждений прямой кишки.
3. Оценить отдаленные результаты оценки эффективности микроинъекционной ауто-трансплантации жировой ткани в лечении постлучевых повреждений прямой кишки.

4. Сформулировать практические рекомендации по применению метода микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани в лечении постлучевых повреждений прямой кишки.

♦ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проходило на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» и МАУЗ ОЗП ГКБ №8.

Пациенты принимали участие в проекте на протяжении года; наблюдение за каждым пациентом продолжалось еще 6 мес. Таким образом, общая продолжительность клинической работы составляет 18 мес.; общая продолжительность проекта, включая подготовительный этап и написание отчета, – 24 мес.

В исследовании приняло участие 66 пациентов – женщины в возрасте от 28 до 83 лет включительно с осложнениями лучевой терапии (ректовагинальные свищи, лучевые проктиты, лучевые язвы). Все пациентки получали лечение по поводу основного заболевания – рака шейки матки (в виде лучевой терапии). Все испытуемые были разделены на две группы – основная и контрольная. Пациенткам основной группы в количестве 33 человека было проведено лечение с использованием метода микроинъекционной аутоотрансплантации тканей.

Пациентки контрольной группы в количестве 33 человека в качестве лечебного метода получали традиционное лечение (медикаментозная терапия, при ее неэффективности – хирургические техники).

Основные этапы работы с пациентками представлены ниже:

- Сбор анамнеза пациенток. Определение показаний к лечению с применением метода микроинъекционной аутоотрансплантации тканей.
- Проведение основных лабораторных и клинических исследований.
- Составление выборки, подбор пациентов с показаниями к проведению процедуры.
- Подготовка к проведению манипуляции.
- Проведение лечения с применением метода микроинъекционной аутоотрансплантации тканей.
- Наблюдение за пациентками после выполнения манипуляции, оценка эффективности.

Условно все методы исследования, применяемые в ходе обследования пациенток, можно разделить на отдельные группы [4]:

1. Сбор анамнеза (анамнез жизни, болезни, семейный и социальный анамнез, изучение факторов риска и сопутствующих патологий).

2. Методы клинической диагностики (физикальное обследование, клинический, гинекологический осмотр,

пальцевое исследование прямой кишки, оценка анального рефлекса, бимануальное исследование).

3. Методы инструментальной диагностики (зондирование свищевого хода, аноскопия, ректороманоскопия, кольпоскопия, колоноскопия, проктография, ирригоскопия).

4. Методы функциональной диагностики (функциональные исследования состояния запирающего аппарата прямой кишки, эндоректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография малого таза, метод эластомерии).

5. Методы лабораторной диагностики (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулологическое исследование крови, серологические реакции).

6. Микробиологические, бактериологические методы (исследование кишечной и влагалищной микрофлоры).

7. Цитологические, морфологические и гистологические методы исследования (исследование биоптата с краев влагалищно-прямокишечного свища, морфологическое исследование биопсийного материала).

8. Метод иммуногистохимии (ИГХ).

9. Методы определения жизнеспособности клеток (метод проточной цитометрии, МТТ-тест, метод суправитальной окраски раствором трипановой сини).

Все используемые в работе методы соответствуют принципам доказательной медицины. Для подтверждения диагноза использовались общепризнанные достоверные классификации постановки диагноза (МКБ-10). Для подтверждения диагноза применялись стандартные методы исследования, в т.ч. лабораторные и инструментальные исследования, гистологический анализ образцов ткани, полученных при биопсии.

♦ РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре постлучевых осложнений наиболее часто встречаются ректовагинальные свищи (62,4%), на втором месте – постлучевая язва прямой кишки (23,4%), на третьем – лучевой проктит (11,2%). Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил 54 ± 10 лет (возрастной контингент от 28 до 83 лет).

Временной интервал от момента окончания лучевой терапии до появления первых признаков лучевого повреждения прямой кишки колеблется от 3 до 48 мес., причем в 34,5% суммарная доза лучевой терапии не превышала толерантных значений для слизистой оболочки прямой кишки (60–70 Гр), а у 65,5% пациентов доза лучевой терапии была выше и составляла 70–80 Гр. Последнее явилось значимым фактором риска развития постлучевых осложнений.

Оценка непосредственных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки. Для лечения постлучевых повреждений прямой кишки нами был разработан и апробирован метод микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани (липографтинг с применением липоаспирата). Известно, что полноценному заживлению постлучевых повреждений прямой кишки препятствует снижение репаративных способностей тканей, иммунодефицит, каскад биохимических, иммунологических реакций. Поэтому многие язвы прогрессируют и перерастают в свищи (у женщин – ректовагинальные свищи). СВФ, применяемая в процессе лечения с использованием разработанного нами метода, обладает противовоспалительными, антисептическими, иммунокорригирующими свойствами, повышает регенераторные возможности поврежденной ткани, что позволяет говорить об эффективности метода как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Показаниями к липографтингу с применением липоаспирата явились постлучевые язвы и свищи со склонностью к рецидивирующему течению. Диагноз должен быть установлен не ранее 6 мес. после прохождения последнего курса лучевой терапии.

После проведенного лечения отмечается тенденция к улучшению состояния. Так, если до процедуры средние размеры свищей и язв составляли $1,67 \pm 0,54$ см в диаметре, то через 3 мес. эти показатели составили $1,39 \pm 0,54$, а через 6 мес. – $1,1 \pm 0,56$ см. Полная эпителизация дефекта наблюдалась у всех пациенток. Период, за который удалось достичь полной эпителизации, варьирует в пределах от 6 мес. до 2 лет. В среднем для достижения полной эпителизации постлучевого повреждения прямой кишки большинству пациенток потребовалось 3 инъекции аутологичной жировой ткани. У пациенток с лучевой язвой полной эпителизации удалось достичь уже через 6 мес. (77,5% пациенток). Тогда как у большинства пациенток с ректовагинальным свищем полная эпителизация наступала только спустя 1 год (63% пациенток).

У пациенток с постлучевыми язвами отмечается тенденция к вероятному дальнейшему увеличению показателей до размера дефекта от 0 до 0,2 см. Это указывает на необходимость дальнейшего наблюдения за пациентками, чтобы своевременно выявить возможный рецидив и принять необходимые меры. Возможно, пациенткам потребуется повторное контрольное введение аутологичной жировой ткани для закрепления ожидаемого результата. Это требует исследования дальнейших отсроченных результатов.

У всех пациентов основной группы лечение прошло успешно, без развития рецидивов. Осложнения

развились только у одного человека (3,3%) в виде нагноения операционной раны. Однако осложнение удалось довольно легко купировать при помощи стандартной антибиотикотерапии. У всех остальных пациентов (96,7%) лечение прошло без осложнений. Отмечено полное заживление дефекта ректовагинальной перегородки в срок от 3 до 12 мес., у большинства пациентов – после одной или двух процедур. Что касается контрольной группы, рецидивы отмечаются у всех 100% пациентов. При этом без осложнений лечение прошло только у 20,8% пациентов.

Гистологические исследования позволили отслеживать закономерности регенеративного процесса при использовании липоаспирата от круглоклеточной инфильтрации зон постлучевого поражения до развития полиморфно-клеточных клеток с появлением фибробластов, тропоколлагена в промежуточной стадии и завершением формирования тканей, близких по структуре к нормальной, представленной коллагеновыми волокнами, множественными сосудами, здоровой жировой тканью.

Одним из достоверных методов контроля эффективности лечения с использованием аутологичной жировой ткани является эластометрия, при которой выявлены изменения ее количественных параметров от 90–100 кПа до начала терапии, со снижением до 55–70 кПа через 3 мес. и до 20–30 кПа к завершению лечения. Сроки закрытия (протективных) колостом определялись на основании клинических, эндоскопических, гистологических данных, а также по результатам показателей эластометрии, и последние в среднем находились на уровне 20–30 кПа.

Исследование позволяет нам сделать вывод об эффективности проводимого лечения и что в дальнейшем лечение также окажется эффективным, вероятность развития рецидивов минимальна. Это обусловлено тем, что СВФ, вводимая в зону поражения, способствует не просто заживлению раны, но и восстановлению иммунных реакций, повышению репаративных возможностей организма.

Оценка отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки. Для оценки отдаленных результатов лечения постлучевых повреждений прямой кишки нами был проведен сравнительный анализ состояния пациентов с постлучевыми повреждениями до проведения лечения и после, а также была оценена роль микроинъекционной аутоотрансплантации тканей в лечении постлучевых повреждений прямой кишки. Об отдаленных результатах и эффективности лечения судили по изменению основных клинических и биохимических показателей. Постлучевые

повреждения прямой кишки, как и любые другие лучевые повреждения, характеризуются длительностью процесса заживления, тенденцией к прогрессированию заболевания, истощением слизистых оболочек, нарушением микрофлоры. Это связано с тем, что все постлучевые повреждения протекают со снижением функции иммунной системы. Это обусловлено нарушением обмена веществ и интоксикацией организма. Отчасти это связано с тем, что во время травматического повреждения надпочечники выделяют большое количество гормонов, которые угнетают функцию иммунной системы.

У лиц с постлучевыми повреждениями до проведения лечения отмечалось нарушение метаболических процессов, что приводит к повышению уровня эндогенных глюкокортикоидов. Также необходимо учитывать, что лучевая нагрузка вызывает нарушение клеточного деления, мутации и активацию апоптоза в клетках иммунной системы, вследствие чего развивается повышенная восприимчивость к инфекциям. Дозозависимое снижение количества циркулирующих в кровотоке лимфоцитов наблюдается уже в первые сутки после облучения. Это сопровождается снижением защитных функций слизистых оболочек, иммунодефицитным состоянием, нарушениями микрофлоры, нарушением способности тканей к регенерации.

Введение клеточных компонентов жировой ткани, находящихся в составе СВФ, способствовало снижению уровня эндогенных глюкокортикоидов. У пациентов отмечалось умеренное усиление клеточного деления, что способствовало активной регенерации поврежденных тканей. Также существенно снизился апоптоз в клетках иммунной системы. Отмечалось повышение уровня лимфоцитов, циркулирующих в кровотоке. Все это говорит о положительной динамике в заживлении дефекта, а также в восстановлении репаративных возможностей организма, соответственно, можно ожидать положительных отдаленных результатов лечения.

У пациентов с лучевыми повреждениями прямой кишки достоверно увеличивается количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при возрастании вязкости крови и уровня фибриногена. Одновременно наблюдается незначительный рост СОЭ, средней концентрации уровня гемоглобина и плазминогена, отмечена тенденция к увеличению щелочного резерва крови. Показатель гематокрита незначительно снижается, так же как и уровень гемоглобина и содержание гемоглобина в одном эритроците. Количество эритроцитов и средний объем эритроцита у клинически здоровых и больных пациентов практически не изменяется.

Следовательно, изменение клинических показателей крови свидетельствует об обострении хронического воспалительного процесса, подразумевающего деструктивный характер процесса и, возможно, развитие иммунодефицита. Для детализации воспалительного процесса нами была исследована лейкоцитарная формула пациентов с постлучевыми повреждениями. Так, в периферической крови достоверно повышается число эозинофилов и лимфоцитов при одновременном снижении сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов. Миелоциты и юные лейкоциты не выявляются. Эти данные также подтверждают наличие обострения хронического воспалительного процесса.

После проведенного лечения с использованием СВФ нами было отмечено снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при снижении вязкости крови и уровня фибриногена. Одновременно наблюдается снижение СОЭ, снижение средней концентрации уровня гемоглобина и плазминогена, отмечена тенденция к нормализации щелочного резерва крови. Показатель гематокрита незначительно снижается, так же как и уровень гемоглобина и содержание гемоглобина в одном эритроците. Все это говорит об устранении хронического воспаления, о нормализации регенераторных возможностей тканей, нормализации иммунитета. В периферической крови отмечается снижение числа эозинофилов и лимфоцитов при одновременном повышении сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов. Были выявлены миелоциты и юные лейкоциты, что говорит об активной регенерации в организме. Эти данные также подтверждают отсутствие обострения хронического воспалительного процесса.

При исследовании основных биохимических показателей обращает на себя внимание достоверное повышение в крови общего белка, амилазы, холестерина и снижение уровня альбумина, креатинина, а также активности креатинкиназы. Одновременно отмечено отсутствие достоверных изменений уровня глюкозы, щелочной и кислой фосфатаз, гамма-глутамилтрансферазы. Показатели активности аланин- и аспаратаминотрансфераз – ферментов сыворотки крови, изменение уровня которых является одним из наиболее ранних и надежных показателей паренхиматозного повреждения печени, – достоверно не менялись. При этом резко сдвигался спектр глобулинов крови вправо, т.е. регистрировали достоверное увеличение всех групп глобулинов, особенно группы α_1 и γ , что характерно для заболеваний с иммунодефицитом, нарушением репаративных процессов.

После проведенного лечения с использованием СВФ отмечено достоверное снижение в крови общего белка,

амилазы, холестерина и повышение уровня альбумина, креатинина, а также активности креатинкиназы. Отмечалась нормализация уровня глобулинов в крови, в частности нормализация уровня всех групп глобулинов, особенно группы $\alpha 1$ и γ , что говорит о нормализации функции иммунной системы и репаративных процессов.

У лиц с постлучевыми повреждениями прямой кишки изменяются показатели фагоцитоза: достоверно увеличиваются фагоцитарное число и фагоцитарный индекс. Одновременно с этим отмечено достоверное снижение показателя завершенности фагоцитоза, фагоцитарного показателя. У лиц с лучевыми повреждениями повышалось содержание ЦИК, В-лимфоцитов, β -лизинов, уровень лизоцима, а также активность комплемента. Уровень Т-супрессоров достоверно снижался, в то время как количество Т-хелперов достоверно увеличивалось. При изучении НСТ-теста (спонтанного и стимулированного) отмечено их достоверное увеличение. Существенно возрастал лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный индекс (ЯИ) снижался в 2,5 раза, соотношение «нейтрофилы/лимфоциты» (Н/Л) резко увеличивалось, показатель повреждения нейтрофилов (ППН) у больных также умеренно возрастал.

Приведенные данные характеризуют процесс напряжения иммунитета, характерный для вторичного иммунодефицита [4, 5]. Нарушается нормальное состояние антиоксидантной системы защиты и перекисного окисления липидов. Повышение показателей антиоксидантной защиты, по-видимому, является реакцией на деструктивные процессы в мембранах клеток воспаленных тканей, о чем говорят повышенные уровни показателей перекисного окисления липидов [6, 7].

После проведенного лечения с использованием СВФ нормализуются показатели фагоцитоза: достоверно снижается фагоцитарное число и фагоцитарный индекс. Одновременно с этим отмечено достоверное повышение показателя завершенности фагоцитоза, фагоцитарного показателя. После проведенного лечения снижалось содержание ЦИК, В-лимфоцитов, β -лизинов, уровень лизоцима, а также активность комплемента. Уровень Т-супрессоров достоверно повышался, в то время как количество Т-хелперов достоверно снижалось. При изучении НСТ-теста (спонтанного и стимулированного) отмечено их достоверное снижение. Существенно снижался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), отмечалась нормализация ядерного индекса (ЯИ), нормализовалось соотношение «нейтрофилы/лимфоциты» (Н/Л), показатель повреждения нейтрофилов (ППН) у больных также умеренно снижался и приближался к показателям нормы.

Приведенные данные характеризуют нормализацию иммунитета. Отмечается нормализация состояния антиоксидантной системы защиты и перекисного окисления липидов.

Лучевые повреждения сопровождаются снижением содержания в крови гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов [8–10]. Так, в нашем исследовании средняя концентрация гемоглобина у лиц с постлучевыми повреждениями прямой кишки составляет 123,2 г/л ($SD = 18,3$). Среднее от минимальных значений = 109,2 г/л ($SD = 18,1$). Примерно у 61,9% пациентов развивается анемия: у 43,7% больных – I степени по RTOG Acute Toxicity Criteria, у 16,9% – II степени, у 2% – III степени (анемия, больше связанная с почечной недостаточностью). Анемия I и II степени легко купируется с помощью назначения препаратов железа и поливитаминов, III степени – переливанием крови (анемия не является причиной прекращения лечения).

Среднее число лейкоцитов у лиц с постлучевыми повреждениями прямой кишки составляет $6,2 \times 10^9/\text{л}$ ($SD = 2,8 \times 10^9/\text{л}$). Среднее от минимальных значений = $4,1 \times 10^9/\text{л}$ ($SD = 2,3 \times 10^9/\text{л}$). Всего у 32,3% больных зарегистрирована лейкопения той или иной степени. У 67,6% больных содержание лейкоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.

С целью определения острой гематологической токсичности нами было исследовано содержание тромбоцитов в периферической крови. Среднее число тромбоцитов до начала лечения составило $297,6 \times 10^9/\text{л}$ ($SD = 32,8 \times 10^9/\text{л}$). Среднее от минимальных значений было $211,3 \times 10^9/\text{л}$ ($SD = 2,3 \times 10^9/\text{л}$). Всего у 26,7% больных зафиксирована тромбоцитопения: I степени – у 20,4% больных, II степени – у 6,3%. Тромбоцитопении III–IV степени не наблюдалось. У 72,3% больных содержание тромбоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.

Нами была проанализирована ранняя гематологическая токсичность радиотерапии. Одной из часто встречающихся реакций была тошнота/рвота, которая в некоторых случаях значительно снижала качество жизни пациентов, способствовала снижению массы тела, ухудшению общего состояния. Острая гастроинтестинальная токсичность I и II степени зарегистрирована в 29,6 и 13,4% случаев соответственно. Не было зафиксировано ни одного случая III–IV степени тяжести.

После проведенного лечения с использованием СВФ нами была отмечена тенденция к нормализации уровня лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в крови. Постепенно удалось устранить симптомы анемии,

тромбоцитопении, лейкоцитопении, снижалась выраженность гематологической токсичности, что позволяет судить о положительном воздействии СВФ не только на локальный очаг воспаления, но и на системное воздействие клеточных компонентов на организм.

Это позволяет нам сформулировать вывод о том, что применение СВФ позволяет нормализовать основные клинические и биохимические показатели, соответственно, позволяет достичь устойчивых результатов в лечении, снизить риск развития осложнений, предотвратить вероятность возникновения рецидивов.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основе полученных нами данных были сформулированы практические рекомендации по применению метода микроинъекционной аутотрансплантации тканей для лечения постлучевых повреждений прямой кишки:

1. Для достижения результатов, необходимо тщательно анализировать анамнез пациентов, а также учитывать показания к проведению процедуры:

- Диагноз «постлучевой ректовагинальный свищ, лучевой проктит, лучевая язва», установленный не ранее 6 мес. после прохождения последнего курса лучевой терапии.
- Длительное, рецидивирующее течение постлучевых осложнений прямой кишки, отсутствие рецидива основного заболевания (полный ответ, регрессия опухоли) за все время наблюдения.
- Отсутствие злокачественных новообразований прямой кишки, анального канала.

2. При наличии противопоказаний процедура не может быть проведена либо требует отсрочки. Противопоказания к проведению процедуры:

- У пациентки имеются противопоказания для местной анестезии или указания в анамнезе на аллергические реакции на местные анестетики.
- Объемные травматические поражения различной этиологии в анамнезе.
- Наличие патологии, способной препятствовать проведению обследований и процедур.
- Наличие хронических патологий внутренних органов в субкомпенсированных или декомпенсированных формах.
- Клинически значимые отклонения в результатах лабораторных анализов.
- Состояния, ограничивающие приверженность к выполнению процедуры (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм и т.д.).
- Пациенты со злокачественными опухолями, включая послеоперационный период на фоне химио- и/или лучевой терапии.

- Пациенты, у которых уровень АЧТВ превышает нормальные показатели в 1,8 раза.
- Пациенты, получающие в связи с каким-либо заболеванием антикоагулянты, а также те, которые получали антикоагулянты как минимум в течение 1 ч перед липоаспирацией.
- Пациенты с указанием в анамнезе на гетеротопические оссификации.
- Пациенты, которые получают или получали перед процедурой ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.
- Острая сосудистая патология.
- Возрастная макулярная дегенерация (отечная или атрофическая форма).

3. Все пациенты должны проходить послеоперационное наблюдение в течение как минимум 1 года. Особое внимание необходимо уделять пациенткам с постлучевыми язвами.

У пациенток с постлучевыми язвами отмечается тенденция к вероятному дальнейшему увеличению показателей до размера дефекта от 0 до 0,2 см. Это указывает на необходимость дальнейшего наблюдения за пациентками, чтобы своевременно выявить возможный рецидив и принять необходимые меры. Возможно, пациенткам потребуется повторное контрольное введение аутологичной жировой ткани для закрепления ожидаемого результата.

4. После проведения процедуры пациентки нуждаются в контроле с использованием клинических, эндоскопических, гистологических, иммунологических, биохимических методов.

Гистологические исследования позволяют отслеживать закономерности регенеративного процесса при использовании липоаспирата от круглоклеточной инфильтрации зон постлучевого поражения до развития полиморфно-клеточных клеток с появлением фибробластов, тропоколлагена в промежуточной стадии и завершением формирования тканей, близких по структуре к нормальной, представленной коллагеновыми волокнами, множественными сосудами, здоровой жировой тканью.

5. Важно контролировать процесс заживления дефекта с использованием метода эластометрии. Также при помощи эластометрии определяют оптимальные сроки закрытия колостомы.

6. Для оценки долгосрочных результатов лечения необходимо проведение иммунологических, биохимических исследований.

В частности, необходимо определение маркеров воспаления (провоспалительные/противовоспалительные цитокины, ФНО, ИЛ, интерфероны, С-реактивный белок, ПОЛ, ЦИК, иммуноглобулины), также

определение основных гематологических показателей крови, подробное исследование иммунного статуса, лейкоцитарной формулы).

❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование указывает на эффективность применения микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани в лечении постлучевых повреждений прямой кишки. Была проведена оценка отдаленных результатов и обоснование эффективности метода микроинъекционной аутоотрансплантации тканей на основе клинических, биохимических показателей. Полученные результаты позволяют нам сделать вывод об эффективности проводимого

лечения и о том, что в долгосрочной перспективе лечение также окажется эффективным, вероятность развития рецидивов минимальна.

После проведенного лечения отмечается тенденция к улучшению состояния и полной эпителизации дефекта у всех пациенток. В среднем для достижения полной эпителизации постлучевого повреждения прямой кишки, большинству пациенток потребовалось 3 инъекции аутологичной жировой ткани. У всех пациенток улучшились показатели эластометрии, повысилось качество жизни, что подтверждает эффективность проводимого лечения.

Поступила / Received 03.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;(3–4):18–24. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/12/18-24-GSP_2013_3-4-4.pdf.
2. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211–218. doi: 10.1089/107632701300062859.
3. Sato M., Uchida K., Nakajima H., Miyazaki T., Guerrero A.R., Watanabe S. et al. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R31. doi: 10.1186/ar3735.
4. Белохвостикова Т.С., Винник Ю.С. Сравнительная эффективность использования иммунокоррекции у больных хроническим остеомиелитом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):327. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24499361>.
5. Алексеева И.С., Волков А.В., Кулаков А.А., Гольдштейн Д.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей. *Гены и Клетки*. 2012;718(1):97–105. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/kliniko-eksperimentalnoe-obosnovanie-ispolzovaniya-kombinirovannogo-kletochnogo-transplantata-na-osnove-multipotentnykh-mezenhimnykh-stromalnykh-kletok-zhirovoy-tkani-u-patsientov-s-vyrazhennym-defitsitom-kostnoy-tkani-cheljustey>.
6. Березняков И.Г., Корж И.В. Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. *Международный медицинский журнал*. 2013;(2):79–83. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/53342/17-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
7. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Роль показателей адаптивного иммунитета в выборе хирургической тактики лечения аппендикулярного перитонита у детей. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):328. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24499362>.
8. Васильев Л.А., Костюк И.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза. *Онкоурология*. 2019;15(2):118–123. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-118-123.
9. Галченко Л.И. *Лучевые осложнения при лучевой терапии*. Иркутск: ИГМУ; 2015. 30 с. Режим доступа: https://ismu.baikal.ru/src/downloads/3247d910_34012d01_49178e29_luchevye_oslozheniya_pri_luchevoi_terapii.pdf.
10. Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2013;22(3):57–64. Режим доступа: <http://www.radiation-and-risk.com/year2013/3/1294-4>.

REFERENCES

1. Burkovskaya V.A. Radiation-induced intestinal injury. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg*. 2013;(3–4):18–24. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/12/18-24-GSP_2013_3-4-4.pdf.
2. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211–218. doi: 10.1089/107632701300062859.
3. Sato M., Uchida K., Nakajima H., Miyazaki T., Guerrero A.R., Watanabe S. et al. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R31. doi: 10.1186/ar3735.
4. Belokhovostikova T.S., Vinnik Yu.S. Comparative effectiveness of the use of immunocorrection in patients with chronic osteomyelitis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):327. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24499361>.
5. Alekseeva I.S., Volkov A.V., Kulakov A.A., Goldshteyn D.V. Clinical and experimental substantiation of the use of a combined cell graft based on multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue in patients with severe deficiency of jaw bone tissue. *Geny i Kletki = Genes and Cells*. 2012;718(1):97–105. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/article/kliniko-eksperimentalnoe-obosnovanie-ispolzovaniya-kombinirovannogo-kletochnogo-transplantata-na-osnove-multipotentnykh-mezenhimnykh-stromalnykh-kletok-zhirovoy-tkani-u-patsientov-s-vyrazhennym-defitsitom-kostnoy-tkani-cheljustey>.

6. Berezniakov I.G., Korzh I.V. Immunological and biochemical disorders at osteoarthritis in combination with hypertension and obesity. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal*. 2013;(2):79–83. (In Russ.) Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/53342/17-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
7. Gavriluk V.P., Konoplya A.I. The role of adaptive immunity indices in the choice of surgical tactics for the treatment of appendicular peritonitis in children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(S):328. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24499362>.
8. Vasiliev L.A., Kostyuk I.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2019;15(2):118–123. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-118-123.
9. Galchenko L.I. *Radiation complications in Radiation Therapy*. Irkutsk: ISMU; 2015. 30 p. (In Russ.) Available at: https://ismu.baikal.ru/src/downloads/3247d910_34012d01_49178e29_luchevye_oslozhneniya_pri_luchevoy_terapii.pdf.
10. Zharikov A.A., Terekhov O.V. Pelvic cancer, radiation induced injury, diagnostics (review of literature). *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2013;22(3):57–64. (In Russ.) Available at: <http://www.radiation-and-risk.com/year2013/3/1294-4>.

Информация об авторах:

Терюшкова Жанна Ивановна, к.м.н., заведующая колопроктологическим отделением, Городская клиническая больница №8; 454071, Россия, Челябинск, ул. Горького, д. 28; danil-popov97@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; главный врач, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; vav222@mail.ru

Васильев Вячеслав Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; b_b_c@mail.ru

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пластической хирургии и косметологии Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; vsergeia@yahoo.com,

Тимербулатов Виль Мамилевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом эндоскопии, Институт дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; timervil@yandex.ru

Information about the authors:

Zhanna I. Teryushkova, Cand. Sci. (Med.), Head of Coloproctology Department, City Clinical Hospital No. 8; 28, Gorky St., Chelyabinsk, 454071, Russia; danil-popov97@mail.ru

Andrey V. Vazhenin, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Oncology, X-ray Diagnostics and X-ray Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Chief Medical Officer, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; vav222@mail.ru

Viacheslav S. Vasilyev, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Plastic Surgery and Cosmetology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; b_b_c@mail.ru

Sergey A. Vasilyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Plastic Surgery and Cosmetology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; vsergeia@yahoo.com,

Vil M. Timerbulatov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Surgery with Endoscopy Module, Additional Postgraduate Education Institute, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; timervil@yandex.ru