

Роль детралексу в профілактиці постмастектомічного синдрому після радикального лікування раку грудної залози

І.Я. Хурані, О.Я. Какарькін

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Робота присвячена вивченню проявів постмастектомічного синдрому (ПМЕС) у хворих на рак грудної залози (РГЗ) після комбінованого лікування та пошуку методів його профілактики. Визначена роль променевої терапії в розвитку склеротичних дегенеративних процесів у м'язах плечового поясу з боку проведення операції. Запропоновано застосування ультразвукової денситометрії для діагностики ранніх проявів ПМЕС. Доведено, що розвиток ПМЕС значною мірою залежить від програми телегамматерапії (ТГТ). Найбільш виражені прояви ПМЕС відзначені при проведенні хворим ТГТ за розщепленою (до та після операції) програмою.

З метою профілактики розвитку ПМЕС запропоновано використання флавоноїду детралексу, який володіє високою антиоксидантною, ангіопротекторною та антифібротичною активністю, запобігає склерозуванню і фіброзу грудних м'язів після опромінення. Застосування детралексу у дозі по 500 мг двічі на день протягом лікування значно зменшує розвиток набряку, контрактури суглобів, болю та порушення чутливості у кінцівці з боку перенесеної мастектомії.

Ключові слова: детралекс, постмастектомічний синдром, рак грудної залози.

Рак грудної залози (РГЗ) найбільш поширене злоякісне захворювання у жінок України [4]. Застосування в якості основних методів хірургічного і променевого лікування досить часто призводить до розвитку низки типових ускладнень, таких, як лімфедема, зменшення м'язової сили і об'єму рухів, порушення шкірної чутливості та больовий синдром у верхній кінцівці з боку проведеної операції, об'єднаних терміном «постмастектомічний синдром» (ПМЕС) [1, 5]. За даними літератури, ПМЕС діагностують майже у 80% усіх радикально пролікованих хворих [8], що значно погіршує загальні результати лікування і реабілітації жінок з РГЗ [2]. Велику роль у розвитку ПМЕС відводять променевої терапії, особливо на підключичну й пахову ділянки, яка, окрім пухлини, ушкоджує прилеглі тканини і органи, призводить до стійких фіброзно-дистрофічних змін, пошкодження мікроциркуляторного русла та нервово-рецепторного апарату [6]. Морфо-функціональні зміни в м'язах плечового поясу під впливом променевої терапії вивчені погано, а як відомо, саме грудні м'язи найбільше страждають і в результаті механічної, і в результаті променевої травми після комбінованого лікування РГЗ.

Наведені дані свідчать про надзвичайно високу актуальність питань, пов'язаних з вивченням патогенезу та діагностики ПМЕС, а розроблення дійових методів його профілактики та лікування відноситься до важливих проблем онкології на сучасному етапі [7].

Мета дослідження: виявити протекторні властивості детралексу в профілактиці ПМЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 188 хворих на РГЗ, котрі пройшли комбіноване радикальне лікування у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері. Контрольну групу склали 105 пацієнток, які лікувалися за загальноприйнятою схемою. Групу дослідження склали 83 хворих, які в ранній післяопераційний період одержували детралекс у дозі по 500 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж.

Телегамматерапія (ТГТ) проведена в 101 випадку ($96,2 \pm 1,9\%$) у хворих контрольної групи і у 80 хворих ($96,3 \pm 2,0\%$) групи дослідження. Використовували різні програми проведення променевої терапії. У контрольній групі ТГТ за інтенсивною програмою (СОД 20–25 Гр) виконували у 22 ($21,0 \pm 4,0\%$) хворих, за дрібнопротяжною програмою (СОД 45–60 Гр) – у 30 ($28,6 \pm 4,4\%$), до та після операції – у 49 ($46,7 \pm 4,9\%$) пацієнток, лише хірургічним методом без ТГТ лікували 4 ($3,8 \pm 1,9\%$) пацієнтки. У досліджуваній групі інтенсивній ТГТ піддали 10 ($12,0 \pm 3,6\%$) хворих, дрібнопротяжній – 23 ($27,7 \pm 4,9\%$), до та після операції – 47 ($56,6 \pm 5,4\%$) жінок і без ТГТ – 3 ($3,6 \pm 2,0\%$) жінки. Статистично значущої відмінності розподілу частоти окремих видів ТГТ між контрольною групою і групою дослідження не виявлено (за критерієм χ^2 , $p=0,20$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх дослідженнях було виявлено, що дегенеративні процеси в грудних м'язах, які формуються під впливом опромінення у перші місяці після операції, як правило, залишаються незмінними через 1 рік, через 3 роки та через 5 років після лікування і призводять до цілої низки симптомів ПМЕС [3].

Після порівняння результатів віддаленого лікування хворих, що застосовували з метою профілактики ПМЕС детралекс, і хворих, які лікувалися традиційними методами, ми одержали такі результати.

У всіх хворих, які не одержували детралекс, спостерігалися різні прояви ПМЕС. Для оцінювання ефективності препарату розраховували відносний ризик (ВР) виникнення порушення у групі дослідження і контрольній групі та вірогідний інтервал (ВІ). Так, порушення чутливості в ділянці післяопераційної рани виникали в 100% (ВІ – 98,2–100%) випадків у хворих, які не одержували детралекс, тоді як у хворих, котрі одержували детралекс, лише у 53,0% (ВІ – 42,1–63,8%), $p < 0,001$. ВР порушення чутливості в ділянці післяопераційної рани у групі хворих, які одержували і не одержували детралекс, склав 0,53.

На другому місці за частотою проявів ПМЕС знаходився набряк, який супроводжував ($67,6 \pm 4,6\%$) усіх хворих

Залежність показників ультразвукової денситометрії грудних м'язів від програми ТГТ і застосування детралексу

Програма ТГТ	Показники ультразвукової денситометрії ($\bar{X} \pm \sigma$) дБ			
	Контрольна група		Досліджувана група	
	Здоровий бік	Бік операції	Здоровий бік	Бік операції
Інтенсивна ($n_{\text{клін}}=7, n_{\text{контр}}=15$)	8,8±0,5	12,3±0,7	7,8±0,5	8,9±0,6
Дрібнопротяжна ($n_{\text{клін}}=22, n_{\text{контр}}=20$)	8,9±0,4	13,4±1,0	8,8±1,1	9,45±1,2
До та після операції ($n_{\text{клін}}=43, n_{\text{контр}}=27$)	9,0±0,4	17,8±1,1	9,4±1,6	10,45±2,1
Без опромінення ($n_{\text{клін}}=3, n_{\text{контр}}=3$)	9,5±0,2	14,5±1,4	9,2±1,1	9,6±1,3
Усього ($n_{\text{клін}}=75, n_{\text{контр}}=65$)	9,0±0,2	15,0±0,6	9,0±1,5	10,0±1,8

(71 жінку) контрольної групи, у той час як серед усіх пацієнток, котрі одержували детралекс, набряк виявляли в 20,5±4,4% випадків (ВР – 0,30, ВІ – 0,12–0,47).

Найчастіше набряк розвивався у хворих, які одержували ТГТ до та після операції, відповідно у 87,7±4,7% хворих контрольної та у 27,7±6,5% хворих групи дослідження ($p < 0,001$). Ступінь вираженості набряку серед тих, хто одержував ТГТ до та після операції, також достовірно знизився у 5 разів у хворих, котрі застосовували детралекс ($p < 0,001$). У 10 хворих контрольної групи виникав набряк III ступеня (різниця об'єму плеча з боку операції і на здоровому боці була більше 4 см), у 26 – II ступеня (різниця в об'ємі – 2–4 см), тоді як у пацієнток, які одержували детралекс, набряк III ступеня взагалі не спостерігали, набряк II ступеня відзначали тільки у 3 випадках, у решти – набряк I ступеня, що й зумовило таку виражену різницю в показниках двох груп. У хворих, які отримували ТГТ за дрібнопротяжною та інтенсивною програмами, відмінності у вираженості набряку недостовірні.

Біль у руці й у ділянці післяопераційного рубця супроводжував (51,4±4,9%) усіх хворих контрольної групи (54 пацієнтки) та у 14,5±3,9% хворих досліджуваної групи (ВР – 0,28, ВІ – 0,16–0,49).

Серед тих, хто одержував ТГТ до та після операції, біль турбував 75,5±6,1% хворих контрольної групи, причому у 18 пацієнток відзначали больовий синдром II ступеня (біль при незначному фізичному навантаженні), і лише у 19,1±5,8% хворих, які вживали детралекс ($p < 0,001$). Слід зазначити, що біль II ступеня у хворих, які застосовували детралекс, не спостерігалось.

У хворих, що лікувалися за дрібнопротяжною програмою ТГТ і вживали детралекс, больовий синдром зустрічався у 8,7±5,9% рідше, ніж у таких самих хворих, які не вживали детралекс ($p = 0,021$).

Обмеження рухів зустрічалось у 55 (52,4±4,9%) хворих контрольної групи. 43 з них одержували ТГТ до та після операції, 8 – за дрібнопротяжною програмою. У хворих, що вживали детралекс, частота цього симптому достовірно ($p < 0,001$) знизилася в 5,4 разу в групі хворих, які одержували ТГТ до та після операції. М'язова контрактура II ступеня (неможливість підйому руки вище за 90°) спостерігалась у 22 хворих контрольної групи, 21 з них одержували ТГТ до та після операції. У хворих, які одержували детралекс, незначне обмеження рухів руки спостерігалось тільки у 2 хворих з групи, де отримували дрібнопротяжну програму і у 6 хворих, які отримували

ТГТ до та після операції. Для всіх хворих ВР – 0,18 (ВІ – 0,09–0,36).

Таким чином, застосування перед початком променевої терапії флавоноїдного препарату детралекс, значною мірою знижує, а деколи й запобігає розвитку у хворих симптомів ПМЕС, особливо при проведенні ім ТГТ до та після операції.

Для порівняння показників денситометрії хворих контрольної групи і хворих, які вживали детралекс, ми зіставляли показники щільності грудних м'язів, оскільки саме в них визначали виражені достовірні зміни (таблиця). Це дозволило використати ультразвукову денситометрію грудних м'язів як спосіб експертизи ПМЕС (декларційний патент на винахід №5901А).

При порівнянні показників денситометрії на боці операції у хворих контрольної групи і групи дослідження було виявлено виражене достовірне зниження щільності грудних м'язів у пацієнток, які вживали детралекс, від 15,0±0,6 дБ до 10,0±1,8 дБ ($p < 0,001$). При цьому відмінність статистично значуща як в групі хворих, котрі одержували ТГТ до та після операції, так і в обох інших групах.

В основі розвитку ПМЕС після комбінованого лікування РГЗ лежать дегенеративні зміни в грудних м'язах, що спричинені здебільшого променевим пошкодженням. Такі дегенеративні зміни призводять до порушення мікроциркуляції, лімфостазу, розвитку міосклерозу та міофіброзу. Ефективним засобом протидії склерозуванню і фіброзу грудних м'язів є флавоноїд детралекс, який володіє високою антиоксидантною активністю, має антифібротичні та ангіопротекторні властивості.

ВИСНОВКИ

1. Прояви постмастектомічного синдрому (ПМЕС) залежать від програми телегамматерапії (ТГТ) і найбільш виражені при проведенні хворим ТГТ до та після операції.
 2. Ультразвукова денситометрія дозволяє на ранніх стадіях виявити дегенеративні зміни в м'язах та розпочати профілактику ПМЕС.
 3. Застосування детралексу у дозі по 500 мг двічі на день протягом 15 днів запобігає розвитку симптомів ПМЕС у хворих на рак грудної залози.
- Дане дослідження є перспективним і диктує необхідність впровадження в клінічну практику онкологічних диспансерів нового ефективного методу профілактики ПМЕС – раннього післяопераційного застосування препарату детралекс.

Роль детралекса в профилактике постмастэктомического синдрома после радикального лечения рака грудной железы
И.Ф. Хурани, А.Я. Какаркин

Role of detralex in the postmastectomy syndrome prevention after breast cancer curative treatment
I.F. Hourani, A.Ya. Kakar'kin

Работа посвящена изучению проявлений постмастэктомического синдрома (ПМЭС) у больных раком грудной железы (РГЖ) после комбинированного лечения и поиску методов его профилактики. Определена роль лучевой терапии в развитии склеротических дегенеративных процессов в мышцах плечевого пояса со стороны выполнения операции. Предложено использование ультразвуковой денситометрии для диагностики ранних проявлений ПМЭС. Доказано, что развитие ПМЭС в значительной степени зависит от программы телегамматерапии (ТГТ). Наиболее выраженные проявления ПМЭС отмечены при проведении больным ТГТ по расщепленной программе. С целью профилактики развития ПМЭС предложено использование флавоноида детралекс, который обладает высокой антиоксидантной, ангиопротекторной и антифибротической активностью, предотвращает склерозирование и фиброз грудных мышц после облучения. Использование детралекса в дозе 500 мг дважды в день на протяжении лечения значительно уменьшает развитие отека, контрактуры суставов, боли и нарушение чувствительности в конечности со стороны перенесенной мастэктомии.

Ключевые слова: детралекс, постмастэктомический синдром, рак грудной железы.

The work is devoted to the study of the postmastectomy syndrome (PMES) manifestations in breast cancer patients (BC) after combined treatment and the search for methods of prevention. The role of radiation therapy in the sclerotic degenerative processes development in the shoulder girdle muscles from the operation side was determined. The use of ultrasonic densitometry for early manifestations of PMES was proposed. It was proved that the development PMES largely depends on the telegammatotherapy (TGT) programme. The most prominent symptoms of PMES were observed during the TGT of the split programme. In order to prevent the development of PMES the use of detralex flavonoid was proposed, that has a high antioxidant, and anti-fibrotic activity, prevents sclerosis formation and pectoral muscles fibrosis after irradiation. Detralex use in a of 500 mg dose twice a day for treatment significantly reduces the edema development, joints contracture, pain and sensitivity disturbance in the limb at the side after mastectomy.

Key words: detralex, postmastectomy syndrome, breast cancer.

Сведения об авторах

Хурани Ияд Фахид – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: drhourani@yahoo.com

Какаркин Александр Яковлевич – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т.И. Грушина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 240 с.
2. Дрюк Н.Ф. Новые подходы и возможности хирургического лечения постмастэктомического синдрома / Н.Ф. Дрюк, Л.М. Чернуха // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5–6. – С. 81–82.
3. Хурани И.Ф. Изменения морфологической структуры большой грудной мышцы после радикального лечения рака молочной железы / И.Ф. Хурани, М.С. Пушкарь, А.Я. Какаркин // Вісник морфології. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 177–181.
4. Щепотін І.Б. Бюлетень національного онкологічного реєстру України. – К., 2011. – № 12. – 116 с.
5. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for local advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival / W. Cance, L. Carey, B. Calvo [et al.] // Ann. surg. – 2002. – Vol. 236. – P. 295–302.
6. Basic research of the relationship between irradiation dose and volume in radiation-induced pulmonary injury / Q. Pang, P. Wang, J. Wang [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2009. – V. 122, № 16. – P. 1929–1934.
7. Morgan G. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research: in regard to Tsoutsou and Koukourkis / G. Morgan // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. – V. 68, № 5. – P. 1581–1582.
8. The effect of patient-specific factors on radiation-induced regional lung injury / M. Garipagaoglu, M. Munley, D. Hollis [et al.] // Int. J. Rad. Oncol. Boil. Phys. – 1999. – Vol. 45. – P. 331–338.

Статья поступила в редакцию 02.12.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТСКАЯ И МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ТЕМПОВ ЭПИДЕМИИ ОЖИРЕНИЯ

Стремительно развивающаяся эпидемия ожирения среди женщин может увеличивать количество смертей среди беременных и число детей с врожденными дефектами. Например, в США материнская смертность с 1987 по 2009 год увеличилась больше чем в два раза.

Аналогичная ситуация складывается в Австралии. Так, ожирение считается в Квинсленде самым

страшным заболеванием-убийцей, которое можно предотвратить. Сейчас эксперты собирают данные по материнской смертности среди тучных женщин. Одно можно сказать точно: лишний вес и ожирение фиксируются у большего числа беременных женщин, а диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания, вызванные ожирением, - у женщин репродуктивного возраста.

Что касается статистики, то в 2008-2012 годах четверть беременных, попадавших в больницу, имели лишний вес, а 20% страдали ожирением. В целом это выливается в большое число осложнений от наркоза, преждевременные роды, постоперационные осложнения, врожденные дефекты и смерть плода на поздних сроках.

Источник: <http://medkarta.com>