

На правах рукописи

ГУТРОВА
ЕЛЕНА ИННОКЕНТЬЕВНА

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бердичевский Вадим Борисович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии

Зырянов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» ноября 2022 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и сайте www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Хасанова Гузель Миргасимовна

ОБЩАЯ ХРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современные методы радиационной терапии рака шейки матки на ранних стадиях болезни позволяют женщинам сохранить жизнь и достаточно длительный период без рецидивного течения болезни, однако последствия лучевого воздействия на мочевой пузырь значительно снижают качество их жизни (Кульченко Н.Г., 2017; Сычева И.В., 2018; Казакова С.Н., 2021; Царева А.В., 2021; Zhenghua J. et al., 2021).

Частота лучевого поражения мочевого пузыря по данным различных авторов составляет в раннем периоде 10-50%, в позднем 15-75%. Назначение стандартного лечения по схеме терапии хронического микробно-воспалительного (нестероидные противовоспалительные препараты, уроантисептики) или интерстициального цистита (инстилляций мочевого пузыря раствором содержащим гепарин и лидокаин), дают временный и недостаточно ощутимый для пациенток эффект (Стрельцова О.С., Крупин В.Н., Тарарова Е.А., 2008; Goucher G. et al., 2019; Juan P., et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования

Морфофункциональные последствия лучевого воздействия на стенку мочевого пузыря характеризуются целым каскадом патологических реакций, вызывающих нарушение микроциркуляции на всех анатомических уровнях органа, провоцирующее проявление эндотелиальной дисфункции с активацией интерстициальных макрофагов, лимфоцитов, реагирующих на ишемию выработкой интерлейкинов (Тарарова Е.А., Крупин В.Н., Стрельцова О.С., 2008; Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., 2020, Martin S.E. et al., 2019). При этом часть из них (ИЛ-4 и ИЛ-8) в различных ситуациях и на разных этапах реализации патологического процесса способны оказывать разнонаправленный эффект выступая как инициаторы воспаления, так и показатель его завершения (Бердичевский В.Б. 2018; Helissey C. et al., 2020). Процесс разрушения коллагена сопровождается увеличением содержания оксипролина в моче, а завершение и начало восстановительных репаративных процессов ведет к снижению его присутствия в моче вплоть до полного исчезновения (Бардычев М.С., Терехов О.В., 2004; Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., 2015; Ponce Blasco P., Sánchez Llopis A., 2021). При морфологических исследованиях стенки мочевого пузыря, наиболее уязвимой для потока гамма лучей является мукополисахаридная матрица соединительной ткани, которая в основном состоит из коллагена, гиалуроновой кислоты и инициатора морфогенеза соединительной ткани, мукополисахаридов (Пасов В.В., Курпешева А.К., 2012; Rapariz-González M., Castro-Díaz D.,

Mejía-Rendón D., 2014; Krischak A. et al., 2021). Еще одним объективным показателем активности патологического процесса в стенке мочевого пузыря является состояние оксидантной и антиоксидантной активности мочи, которое объективно отражает соотношение катаболических или анаболических процессов в тканях (Волчегорский И.А., 2000; Rehalia-Blanchard A. et al., 2019; Зырянов А.В., Баженов И.В., Филиппова Е.С., 2020). Рефрактерность к стандартным методам лечения этих состояний в основном связывается с отсутствием мероприятий по реабилитации естественного защитного механизма, обеспечивающего защиту от воздействия биомолекул возникающих в процессе лучевого воздействия (Кочеров А.А., Кочерова Е.В., 2015; Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., 2020; Freitas-Martinez A. et al., 2019).

Таким образом, проблема ранней диагностики и лечения постлучевого поражения мочевого пузыря в процессе оказания онкологической помощи не теряет своей актуальности, особенно в разделе возможности профилактики и превентивной терапии проявлений раннего и позднего лучевого цистита.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики и лечения лучевого цистита у женщин.

Основные задачи исследования

1. Изучить показатели биохимических и иммунологических маркеров воспаления в моче в процессе формирования у женщин раннего лучевого цистита.
2. Проанализировать динамику биохимических и иммунологических маркеров воспаления в моче в процессе формирования у женщин позднего лучевого цистита.
3. Исследовать проявления цитоморфологических и иммуногистохимических маркеров воспаления в слизистой оболочке мочевого пузыря в процессе формирования у женщин раннего лучевого цистита.
4. Дать визуальную оценку цитоморфологическим и иммуногистохимическим маркерам воспаления в слизистой оболочке мочевого пузыря в процессе формирования у женщин позднего лучевого цистита.
5. Разработать способ превентивного лечения и уменьшения тяжести проявления лучевого цистита у женщин.

Научная новизна

Получены новые данные о содержании биохимических и иммунологических маркеров воспаления в моче у женщин в процессе формирования раннего лучевого цистита.

Впервые определено содержание биохимических и иммунологических маркеров воспаления в моче женщин в процессе формирования позднего лучевого цистита.

Впервые комплексно исследованы цитоморфологические и иммуногистохимические проявления воспаления в биоптатах слизистой мочевого пузыря у женщин в процессе формирования раннего лучевого цистита.

Впервые дана визуальная оценка цитоморфологическим и иммуногистохимическим маркерам воспаления в биоптатах слизистой мочевого пузыря у женщин в процессе формирования позднего лучевого цистита.

Впервые разработана схема превентивного лечения и уменьшения тяжести проявления лучевого цистита у женщин.

Теоретическая и практическая значимость

В рамках настоящей работы теоретически изучено и обосновано использование препарата, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал) в лечении как РЛЦ, так и ПЛЦ. При этом расчет в биоптатах слизистой мочевого пузыря соотношения площадей структурных образований и количества клеток с экспрессией CD4+ и CD8+ лимфоцитов позволяет оценить иммунную составляющую радиационного поражения, как одного из ведущих факторов, сопровождающих деструкцию коллагена в стенке мочевого пузыря.

Симптоматическое лечение проявлений лучевого цистита, дополненное инстилляциями мочевого пузыря различными противовоспалительными препаратами, показало себя патогенетически обоснованным, а проведение превентивного лечения инстилляциями раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), обладающую выраженными иммуностропными и антиоксидантными свойствами, значительно уменьшает риск возникновения раннего лучевого цистита, а также его переход в хроническую форму позднего лучевого цистита.

Положения, выносимые на защиту

1. В процессе формирования раннего лучевого цистита (РЛЦ) у женщин имеет место достоверное повышение содержания в моче токсических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение общей антиоксидантной активности (ОАО), что совпадает с увеличением содержания противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4), молекул малой и средней массы, а также одного из ведущих продуктов распада коллагена - оксипролина (ОП).

2. Клинические проявления позднего лучевого цистита (ПЛЦ) у женщин сопровождаются достоверно более значимым повышением содержания в моче продуктов начального (диеновых конъюгатов), промежуточного (малонового диальдегида) и конечного

этапа (шиффовых оснований) перекисидации липидов, снижением общей антиоксидантной активности мочи (ОАО), а также увеличением в содержания в урине провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-8), молекул малой и средней массы и одного из ведущих продуктов распада коллагена, оксипролина (ОП).

3. Цитоморфологические проявления РЛЦ и ПЛЦ у женщин характеризуются статистически значимым сокращением площади стромальной части собственной пластинки и увеличением диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации при участии клеток с иммуно-гистохимической экспрессией, преимущественно CD 4+ и CD8+ лимфоцитов.

4. Включение в комплекс лечения РЛЦ у женщин инстилляций раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), снижает риск появления клинико-лабораторных проявлений патологии на 33,1%, а продолжение его инстилляций в сочетании с симптоматической терапией при их возникновении, сокращает сроки лечения на 25%, при этом риск формирования проявлений ПЛЦ снижается в два раза.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области "Областная клиническая больница №2", Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (г. Тюмень). Материалы диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедры онкологии с курсом урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа выполнена в соответствии со стандартами этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации, с соблюдением требований Хельсинской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (№ 97 от 09 января 2021 года).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность проведенного исследования подтверждается результатами клинико-лабораторного и морфо-функционального обследования, а также лечения 132 женщин, больных локализованным раком шейки матки 2 стадии, получавших сочетанную радиационную терапию,

осложнившуюся лучевым циститом, и 30 здоровых женщин группы сравнения, достаточного для клинического и статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены на: Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых (Тюмень, 2020), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых (Тюмень, 2021), X, XI, XII Терапевтических форумах «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2020, 2021, 2022), межрегиональных видеоконференциях «Западно-Сибирская школа урологии и андрологии» (Тюмень, 2020, 2021.2022).

Личное участие автора в получении результатов диссертации

Автором разработана схема тематического исследования, проведен литературный научный поиск, определены цели и задачи, выполнен сбор и обработка первичного материала с систематизацией и статистической обработкой полученных первичных и итоговых данных. Автором самостоятельно выполнялась ультразвуковая диагностика с доплерографией сосудов мочевого пузыря, цистоскопия с прицельной биопсией у обследуемых женщин. Самостоятельное написание текста диссертации с формулировкой основных положений, выносимых на защиту, обозначение выводов и практических рекомендаций. Подготовка, редактирование и публикация статей по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Урология и андрология», где представлены основные результаты исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Состоит из введения, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 71 отечественных и 98 иностранных авторов. Работа содержит 27 таблиц, 13 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика проведенных исследований

В период с 2017 по 2021 год в радиологическом отделении №1 ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» (Областной онкодиспансер) г. Тюмени по поводу рака шейки матки 2 стадии сочетанную радиационную терапию получили 372 женщины, не имеющие урологического анамнеза, при этом длительность стационарного лучевого лечения в сумме составляла 45-53 койко/дня. Во всех случаях первым этапом проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на современном оборудовании. После предлучевой подготовки (КТ-сканирование, контуринг, дозиметрическая верификация) использовался линейный ускоритель электронов фирмы Varian TruBeam в режиме ViMAT на фоне еженедельного введения цисплатина в дозировке 40 мг\м².. Лучевая терапия проводилась с использованием мультилепесткового коллиматора под визуальным контролем (IGRT) ежедневно небольшими дозами на опухоль шейки матки и зоны регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 46 Гр, при этом максимальная доза не превышала 50 Гр., на протяжении 23-25 сеансов. По окончании ДЛТ после установки эндостатов, проведения дозиметрической верификации, проводилась внутриволостная 3D брахитерапия остаточной опухоли на гамматерапевтическом аппарате фирмы MultiSource с радиоактивным источником Иридий 192 с интрацервикальной дозой в 5 Гр. на протяжении 6 сеансов, СОД 30 Гр..

У 132 женщин (35,5%) на второй неделе от начала лечения появились первые признаки заболевания мочевого пузыря (учащенное болезненное мочеиспускание и повелительность позыва), которые постепенно усиливались. В 58 (43,9%) наблюдениях симптоматическое лечение препаратами системного воздействия оказалось малоэффективным, что потребовало проведения дополнительных инстилляций мочевого пузыря растворами, содержащими различные лекарственные препараты.

В период с 2017 по 2021 год в урологическом отделении ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» стационарное обследование и лечение получили 46 (79,3%) женщин, ранее прошедших комбинированную радиационную терапию рака шейки матки 2 стадии и лечение по поводу клинико-лабораторных проявлений РЛЦ. Показанием к госпитализации в период от 3 до 6 месяцев безрецидивного течения основного заболевания стала неэффективность амбулаторного лечения клинических проявлений ПЛЦ. Группу сравнения составили 30 женщин аналогичного возраста, прошедших текущую диспансеризацию и признанных здоровыми.

Всего обследовано 134 пациентки (104 с ЛЦ и 30 группа сравнения).

В процессе госпитализации всем женщинам нами проведены специальные урологические функциональные и инструментальные исследования, включающие: анкетирование (QOL), урофлоуметрию, сонографию мочевого пузыря с доплеровским исследованием кровотока, цистоскопию с прицельной биопсией в местах максимальных визуальных изменений до и после проведения различных схем лечения с наблюдением в отдаленном после лечения периоде до 6 месяцев.

Общая выборка 134 пациентки с клиническими проявлениями лучевого цистита и 30 здоровых женщин группы сравнения со средним возрастом 44,8 лет.

I этап. Анализ клинико-лабораторных, морфофункциональных показателей и эффективности лечения РЛЦ. Всего 58 пациенток

II этап. Анализ клинико-лабораторных, морфофункциональных показателей и эффективности лечения ПЛЦ. Всего 46 пациенток

III этап. Сравнительная оценка эффективности превентивного лечения и терапии клинико-лабораторных проявлений РЛЦ. Всего 30 пациенток

Рисунок 1 - Схема исследования.

Критерии включения

Женщины с клинико-лабораторными проявлениями РЛЦ и ПЛЦ и медианой возраста 44 (28;55) лет.

Стойкий безрецидивный период основного заболевания не менее 6 месяцев.

Критерии исключения

Наличие сопутствующих урологических заболеваний.

Наличие индивидуальных противопоказаний к проведению планируемого обследования и лечения.

Наличие психических заболеваний, требующих специального лечения.

Все пациентки дали письменное согласие на участие в обследовании и проведении комбинированного лечения лучевого цистита

В проблемной лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России проведены биохимические исследования содержания в моче одного из продуктов распада коллагена – оксипролина (ОП), начальных продуктов перекисидации мембранных липидов – диеновых конъюгатов (ДК), промежуточных – малонового диальдегида (МДА), конечных – шиффовых оснований (ШО), общей антиоксидантной активности мочи (ОАО). Иммунологические исследования включали определение в моче содержания интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8. В стационарных условиях нами выполнена поднаркозная обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений.

Морфологические исследования выполнены в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» с использованием микроскопа фирмы Olympus-UX-41 Olympus-DR-soft (Verbon 3-1). Иммуногистохимические исследования субпопуляций лимфоцитов проведены с использованием первичных антител против CD4 +, CD8 + лимфоцитов с применением системы обнаружения Novacastra, Leica Biosystem Newcastle Ltd (Великобритания).

Методы статистической обработки результатов

Цифровой материал диссертационной работы статистически обработан на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS» for Windows (версия 15) с применением метода вариационной статистики. Данные, полученные при анализе, представлены в виде ($M \pm m$). Достоверность показателей определена по критерию t Стьюдента. За значимые различия принимали показатели при уровне $p < 0,05$. Для выявления возможных нелинейных зависимостей применен алгоритм многофакторного дисперсионного анализа по критерию Пирсона с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В рамках реализации поставленных задач 58 пациенткам радиологического отделения №1 ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город», не имеющим урологического анамнеза, в связи со стойким проявлением дизурии, возникшей в процессе комбинированной радиационной терапии рака шейки матки 2 стадии, проведено комплексное клинико-лабораторное и морфо-функциональное изучение причин возникновения симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) и эффективности проводимого лечения.

Специальные урологические исследования проводили в четырех временных точках лечения: 1- в день поступления в стационар для проведения радиотерапии; 2- через 2 недели после начала курса радиотерапии; через 2 месяца после начала проведения различных схем

лечения РЛЦ; и через 6 месяцев безрецидивного течения основного заболевания, осложненного проявлениями ПЛЦ.

В процессе проведения радиационного лечения всем пациенткам с учетом клинико-лабораторных проявлений РЛЦ проводили стандартную симптоматическую терапию, включающую назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, ангиопротекторов, альфа-1 адреноблокаторов, антихолинергических средств, спазмолитиков, уроантисептиков, антибактериальных препаратов по чувствительности выделенного уропатогена.

При ее неэффективности применяли первую схему, состоящую из симптоматического лечения, дополненного проведением инстилляций мочевого пузыря растворами гепарина 25000ЕД и 2%-2,0 мл лидокаина, 2 раза в неделю в течение 2 месяцев.

Вторая схема была представлена сочетанием симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря 50 мл раствора, содержащего гиалуроновую кислоту по 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев. В работе использован отечественный препарат Урогиал (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09343 Сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ12. В00333 Производство: ООО «СЛС», Россия).

Установлено, что у женщин с проявлениями РЛЦ число микций ($7,0 \pm 1,0$ и $10,5 \pm 1,5$ в сутки, $p < 0,05$) и объем разового диуреза (250 ± 50 и 125 ± 30 мл., $p < 0,05$, $p < 0,05$) значительно снижались, что вызывало появление смешанных чувств относительно сохраняющихся симптомов нижних мочевых путей (QOL $0,5 \pm 0,5$ и $3,2 \pm 0,2$ балла) (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительные показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин с проявлениями РЛЦ ($M \pm m$)

Показатель/ период	Число микций (в сутки)	Разовый диурез (мл)	Максимальная скорость потока мочи (мл/сек)	Качество жизни QOL (баллы)
Здоровые (n 30)	$7,0 \pm 1,0$	250 ± 50	$24,8 \pm 3,0$	$0,5 \pm 0,5$
РЛЦ (n -58)	$10,5 \pm 1,5^*$	$125 \pm 30^*$	$18,5 \pm 1,0^*$	$3,2 \pm 0,2^*$

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Появление дизурии у женщин с РЛЦ сопровождалось снижением емкости мочевого пузыря при первом позыве, показателей систолического и диастолического кровотока с увеличением индекса сосудистой резистентности в его стенке ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительные показатели объема мочевого пузыря при первом позыве, скорости кровотока и индекса резистентности сосудов у женщин с РЛЦ ($M \pm m$)

Показатель/ период	ОМП при первом позыве (мл)	Систолическая скорость кровотока (см/сек)	Диастолическая скорость кровотока (см/сек)	Индекс резистентности
Здоровые (n 30)	200±15	11,9±0,55	2,95±0,30	0,75±0,05
РЛЦ (n -58)	155±25*	9,5±0,30*	2,03±0,10*	0,94±0,03*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

В процессе формирования РЛЦ наблюдалось значимое повышение содержания в моче токсических продуктов ПОЛ (ДК $0,69 \pm 0,03$ и $0,98 \pm 0,05$ у.е., $p < 0,05$) со снижением общей антиоксидантной активности (ОАО $32,5 \pm 0,7$ и $20,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о развитии в тканях мочевого пузыря постлучевого оксидативного стресса (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика содержания в моче продуктов пероксидации липидов и ОАО у женщин с ранними проявлениями лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель/ исслед. группа	ДК (у.е.)	МДА (ед.опт плот.)	ШО (у.е.)	ОАО (в %)
Здоровые (30)	0,69±0,03	2,4±0,5	0,06±0,05	32,5±0,7
РЛЦ (n -30)	0,98±0,05*	6,4±0,7*	0,19±0,03*	20,3±0,9*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны по отношению к показателям группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Сравнительный анализ состояния гуморального звена иммунитета и коллагеновой структуры мочевого пузыря, тестируемых по содержанию в моче интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8, молекул малой /средней массы и оксипролина, позволил установить, что через 2 недели от начала радиационного лечения имело место увеличение содержания в моче интерлейкинов (ИЛ-4), молекул малой и средней массы, а также одного из ведущих продуктов распада коллагена - оксипролина (ОП) (Таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика содержания в моче интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-8 молекул малой /средней массы и оксипролина у женщин с проявлениями РЛЦ ($M \pm m$)

Показатель/ группа исслед.	ИЛ-4 (пкг/мл)	ИЛ-8 (пкг/мл)	Молекулы малой/сред массы (у.е.)	ОП, г/мл
Здоровые (30)	9,8±0,5	10,7±1,5	10,8±0,5	18,3±6,2
РЛЦ (n -30)	13,0±0,6*	10,5±1,4	12,5±0,5*	52,8±1,3*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей д группы сравнения (критерий t–Стьюдента).

В отличие от результатов цистоскопии, выполненных нами женщинам с целью плановой превентивной катетеризации мочеточников перед гинекологическими операциями, у больных с ранним лучевым циститом визуализировались гиперемия и отёк слизистой в 80% наблюдений, инъекция сосудов в 86,7% и появление телеангиоэктазий в (6,6%) наблюдений (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика визуальных изменений слизистой мочевого пузыря при РЛЦ, выявленных при цистоскопии ($M \pm m$)

Показатель /период	Гиперемия и отек	Инъекция сосудов	Ангиоэктазии	Эрозии
Здоровые (n 15)	0	0	0	0
До лечения (n-58)	12 (80,0%)	13 (86,7%)	1 (6,6%)	0

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны по отношению к показателям группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Результаты анализа морфометрических показателей структуры слизистой оболочки и состояния собственной пластинки мочевого пузыря при РЛЦ показали, что проявления РЛЦ при некотором уменьшении площади эпителиального покрова с сохраненными количеством и стратификацией слоев (12,2±2,1% и 10,2±1,5%) характеризовались сокращением площади стромальной части собственной пластинки (84,4±3,0% и 79,5±2,0%, $p < 0,05$) и увеличением диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации при участии преимущественно клеток с иммуно-гистохимической экспрессией CD 4+ лимфоцитов (1,5±0,5 и 4,2±0,5 кл. на 1мм², $p < 0,05$) (Таблица 6).

При этом установлены цитоморфологические характеристики РЛЦ:

- площадь эпителиального покрова уменьшилась незначительно; (12,2±2,1% и 10,2±1,5%);
- стромальная часть собственной пластинки сокращена; (84,4±3,0% и 79,5±2,0%, $p < 0,05$);

- увеличена диффузная воспалительная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация за счет клеток с иммуно-гистохимической экспрессией CD 4+ ($1,5 \pm 0,5$ и $4,2 \pm 0,5$ кл. на 1 мм^2 , $p < 0,05$) и CD 8+ лимфоцитов ($2,5 \pm 0,5$ и $20,5 \pm 1,0$ кл. на 1 мм^2 , $p < 0,001$).

Таблица 6 - Сравнительная характеристика морфометрических показателей стенки мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ ($M \pm m$)

Показатель /период	Эпителий (%)	Строма (в %)	Инфильтр. (в %)	CD4 кл. на 1 мм^2	CD8 кл. на 1 мм^2
Норма (n 15)	$12,2 \pm 2,1$	$84,4 \pm 3,0$	$3,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$
РЛЦ (n -30)	$10,2 \pm 1,5$	$79,5 \pm 2,0^*$	$8,4 \pm 2,0^*$	$4,2 \pm 0,5^*$	$3,0 \pm 1,0$

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Следующим этапом настоящего исследования в отделении урологии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» 46 пациенткам в процессе госпитализации и проведения различных схем лечения проявлений ПЛЦ, выполнен комплекс лабораторных, функциональных и цитоморфологических исследований, позволяющих в совокупности с клиническими проявлениями СНМП, дать объективную оценку морфофункционального состояния мочевого пузыря.

Установлено, что ПЛЦ проявляется учащенным болезненным мочеиспусканием, малыми порциями и вялой струей мочи, снижающих качество жизни пациенток по шкале QOL до неудовлетворительного (QOL 4,7). По результатам соно- и доплерографии мочевого пузыря при проявлениях ПЛЦ у женщин, уменьшение емкости мочевого пузыря сопровождалось достоверным снижением систолической и диастолической скорости гемоперфузии, нарастанием индекса резистентности сосудов детрузора, что указывало на усугубление ишемического компонента, как фактора инициирующего проявления эндотелиальной дисфункции (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительные показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин с проявлениями ПЛЦ лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель/ период	Число микций (в сутки)	Разовый диурез (мл)	Максимальная скорость потока мочи (мл\сек)	Качество жизни QOL (баллы)
Здоровые (30)	$7,0 \pm 1,0$	200 ± 15	$24,8 \pm 3,0$	$0,5 \pm 0,2$
ПЛЦ (n -46)	$12,5 \pm 0,5^*$	$110 \pm 20^*$	$17,8 \pm 1,5^*$	$4,7 \pm 0,5^*$

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Клинические проявления ПЛЦ сопровождались статистически значимым повышением содержания в моче продуктов начального (ДК), промежуточного (МДА) и конечного этапа (ШО) пероксидации липидов со снижением общей антиоксидантной активности мочи (ОАО). Анализ показателей гуморального иммунитета и коллагеновой структуры мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ, тестируемые по содержанию в моче интерлейкинов, ИЛ-4 и ИЛ-8, молекул малой /средней массы и ОП, показал, что реализация клинических проявлений ПЛЦ сопровождалась статистически значимым увеличением содержания в моче всех анализируемых биомолекул (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика содержания в моче продуктов пероксидации липидов у женщин с проявлениями ПЛЦ (M± m)

Показатель/ группа	ДК (y.e.)	МДА (ед.опт плот.)	ШО (y.e.)	ОАО (в %)
Здоровые (30)	0,69±0,03	2,4±0,5	0,06±0,05	30,5±0,7
ПЛЦ (n -46)	0,96±0,05*	4,6±0,4*	0,20±0,06*	16,2±0,5*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны по сравнению с показателями группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

У женщин с ПЛЦ при цистоскопии в отличие от осмотра здоровой слизистой, визуализировали гиперемию, отёк, телеангиоэктазии, которые в 26,7% сопровождались появлением эрозии (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика визуальной картины мочевого пузыря по результатам цистоскопии при проявлениях ПЛЦ (M± m)

Показатель /период	Гиперемия (%)	Отек (%)	Телеангио-эктазии (%)	Эрозии (%)
Здоровые (n 15)	0	0	0	0
ПЛЦ (n -15)	15 (100,0%)	15 (100%)	15 (100%)	4 (26,7%)

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

В процессе проведения морфометрических исследований, при некотором уменьшении площади эпителиального покрова с сохраненным количеством и стратификацией слоев ($12,2 \pm 2,1\%$ и $8,2 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$), изменения в слизистой характеризовались сокращением площади стромальной части собственной пластинки ($84,4 \pm 3,0\%$ и $75,5 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$) и увеличением диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной

инфильтрации при участии клеток с иммуно-гистохимической экспрессией CD 4+ ($1,5 \pm 0,5$ и $5,5 \pm 0,5$ кл. на 1 мм^2 ; $p < 0,05$) и преимущественно CD 8+ ($2,5 \pm 0,5$ и $10,5 \pm 0,5$ кл. на 1 мм^2 ; $p < 0,05$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика морфологической структуры стенки мочевого пузыря при проявлениях ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель /период	Эпителий (%)	Строма (в %)	Инфильтр. (в %)	CD4 кл. на 1 мм^2	CD8 кл. на 1 мм^2
Норма (n 15)	$12,2 \pm 2,1$	$84,4 \pm 1,5$	$3,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$
ПЛЦ (n -30)	$8,2 \pm 1,0^*$	$75,5 \pm 2,0^*$	$12,4 \pm 1,0^*$	$5,5 \pm 0,5^*$	$10,5 \pm 0,5^*$

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Следующим этапом настоящей работы стало изучение эффективности различных схем лечения лучевого цистита, в результате которого установлено, что проведение симптоматической терапии РЛЦ не оказывало значимого влияния на показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин (QOL- 3,1). При проведении симптоматической терапии, дополненной внутрипузырными инстилляциями раствора гепарина и лидокаина, клинико-функциональные проявления радиационного поражения имели только некоторую тенденцию к уменьшению СНМП и смешанные чувства по этому поводу у женщин сохранялись (QOL-3,0 балла). При сочетании симптоматической терапии РЛЦ с инстилляциями раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), количество микций и разовый объем мочеиспускания приближались к показателям нормы, что повышало качество жизни этих женщин до вполне удовлетворительного (QOL-1,5), совпадающего с их ожиданиями от проводимого лечения.

Стандартная симптоматическая терапия ПЛЦ значимо не улучшала показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин (QOL-4,5). Результаты стандартной симптоматической терапии ПЛЦ, дополненной инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, с последующими инстилляциями до 2 месяцев в амбулаторных условиях, также оказались неудовлетворительными, так как не исключали вынужденных ночных пробуждений (QOL- 4,0).

В процессе проведения стандартной терапии, дополненной инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), выявлено улучшение показателей мочеиспускания, что позволило избавить женщин от необходимости ночных

пробуждений и повысить качество их жизни до удовлетворительного (QOL-2,0 балла), совпадающего с их ожиданиями от этой госпитализации (Таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительные показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин с проявлениями РЛЦ и ПЛЦ до и после проведения различных схем лечения ($M \pm m$)

Показатель/ период	Число микций (в сутки)	Разовый диурез (мл)	Максимальная скорость потока мочи (мл\сек)	Качество жизни QOL (баллы)
РЛЦ (n -58)	10,5±1,5	125±30	18,5±1,0	3,2±0,2
Стандарт (n -10)	10,0±1,0	124±25	18,2±1,2	3,1±0,3
Схема 1 (n -24)	9,3±0,5	178±35	19,0±1,5	3,0±0,5
Схема 2 (n -24)	7,5±0,5*	215±40*	21,4±0,5*	1,5±0,4*
ПЛЦ(n -46)	12,5±0,5	110±15	17,8±1,5	4,7±0,5
Стандарт (n -10)	12,0±0,5	115±20	17,4±1,0	4,5±0,3
Схема 1(n -13)	10,5±0,5	125±25	19,5±2,0	4,0±0,5
Схема 2(n -13)	9,0±0,5*	180±45*	20,6±0,5*	2,0±0,5*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей до лечения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Наши исследования показали, что стандартная симптоматическая терапия значимо не влияла на показатели объема мочевого пузыря при первом позыве, скорости кровотока и индекса резистентности сосудов у женщин с РЛЦ. Превентивное лечение РЛЦ инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, сопровождалось только некоторой положительной тенденцией со стороны анализируемых функциональных показателей (Таблица 12).

При этом инстилляции мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), позволили статистически значимо улучшить накопительную функцию мочевого пузыря и показатели его гемоперфузии.

Таблица 12 - Сравнительные показатели объема мочевого пузыря при первом позыве, скорости кровотока и индекса резистентности сосудов у женщин с РЛЦ и ПЛЦ до и после проведения различных схем лечения ($M \pm m$)

Показатель/ период	ОМП при первом позыве (мл)	Систолическая скорость кровотока (см/сек)	Диастолическая скорость кровотока (см/сек)	Индекс резистен тности
РЛЦ(n -58)	155±25	9,5±0,30	2,03±0,10	0,94±0,03
Стандарт (n 10)	150±20	9,0±0,25	2,00±0,11	0,92±0,02
Схема 1(n -29)	160±10	9,7±0,10	1,90±0,15	0,81±0,02
Схема 2(n -29)	195±10*	11,8±0,10*	2,82±0,12*	0,75±0,05*
ПЛЦ (n -46)	110±20	8,5±0,10	1,83±0,15	0,93±0,03
Стандарт (n 10)	112±10	8,3±0,11	1,80±0,10	0,91±0,04
Схема 1(n -13)	125±25	9,0±0,05	2,0±0,20	0,82±0,02
Схема 2(n -13)	180±45*	10,8±0,20*	2,56±0,22*	0,76±0,05*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей до лечения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Стандартная симптоматическая терапия также значимо не влияла на показатели объема мочевого пузыря при первом позыве, скорости кровотока и индекса резистентности сосудов у женщин с ПЛЦ. Симптоматическая терапия, дополненная инстилляциями раствором, содержащим гепарин и лидокаин, снижала порог чувствительности детрузора к объему поступающей мочи, однако показатели гемоперфузии мочевого пузыря оставались низкими. Сочетание симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), статистически значимо понижало чувствительность мочевого пузыря к объему поступающей мочи с восстановлением адекватного систолического, диастолического кровотока и индекса сосудистой резистентности.

Анализ динамики проявлений оксидативного стресса в процессе проведения различных схем лечения показал, что симптоматическое лечение РЛЦ, дополненное инстилляциями раствора лидокаина и гепарина, приводило к достоверному уменьшению содержания в моче промежуточных продуктов ПОЛ (МДА), что совпадало с повышением ее ОАО. При инстилляциях раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), имело место статистически значимое снижение содержания в моче конечных продуктов ПОЛ (ШО). Все это свидетельствовало о гашении локальных проявлений оксидативного стресса в мочевом пузыре в процессе проведения терапии, дополненной местным лечением, и при этом вторая схема лечения сопровождалась более значимым антиоксидантным эффектом.

Комбинированная терапия, дополненная инстилляциями раствора лидокаина и гепарина, сопровождалось тенденцией к снижению содержания в моче ИЛ-4 со статистически значимым уменьшением количества молекул малой и средней массы. При инстилляциях раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), наблюдалась дальнейшая стабилизация состояния гуморального звена иммунитета и коллагеновой структуры мочевого пузыря по тесту содержания моче ОП, что указывало на ее иммуностропное воздействие (Таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительная характеристика содержания в моче интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-8, молекул малой /средней массы и оксипролина у женщин с проявлениями РЛЦ и ПЛЦ на фоне проведения различных схем лечения ($M \pm m$)

Показатель/ группа исслед.	ИЛ-4 (пкг/мл)	ИЛ-8 (пкг/мл)	Молекулы малой/сред массы (у.е.)	ОП, г/мл
РЛЦ (n -58)	13,0±0,6	10,5±1,4	12,5±0,5	52,8±1,3
Стандарт (n -10)	12,9±0,5	10,3±1,2	12,3±0,4	52,6±1,1
Схема 1 (n -24)	12,5±0,5	9,7±1,0	9,8±0,4*	47,2±1,9
Схема 2 (n -24)	11,6±0,5*	9,8±0,5*	9,3±0,5*	24,9±2,4*
ПЛЦ(n -46)	13,9±0,3	12,9±0,5	13,8±0,4	53,8±2,1
Стандарт (n -10)	13,7±0,4	12,8±0,3	13,7±0,5	53,4±2
Схема 1 (n -18)	12,5±0,5*	11,0±1,0	12,5±0,5*	44,2±1,9
Схема 2 (n -18)	9,8±0,4*	10,2±0,2*	9,8±0,4*	24,5±2,4*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны по отношению к показателям до лечения внутри групп сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Симптоматическое лечение ПЛЦ по стандартной схеме значимо не влияло на содержания в моче интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-8, молекул малой /средней массы и оксипролина. Ее комбинация дополненная инстилляциями растворами гепарина и лидокаина, приводила к достоверному снижению содержания в моче интерлейкинов ИЛ-4 и молекул малой / средней массы, а сочетание с инстилляциями препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), дополнялось уменьшением содержания в моче ИЛ-8 и ОП, что указывало на наличие у гиалуроновой кислоты выраженных иммуностропных свойств.

Результаты сравнительных визуальных изменений слизистой мочевого пузыря в процессе манифестации РЛЦ и ПЛЦ, выявленных при цистоскопии до и после различных схем лечения показали, что сочетание симптоматической терапии ПЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, уменьшало гиперемию, отек и количество

телеангиоэктазий, однако эрозии сохранялись. Инстилляции мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), более эффективно нивелировали визуальные проявления воспаления, что подтверждалось исчезновением эрозий. Все это дало основание сделать вывод о наличии у гиалуроновой кислоты репаративных свойств (Таблица 14).

Таблица 14 - Сравнительная характеристика цитоморфометрических и иммуногистохимических показателей стенки мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ и ПЛЦ до и после различных схем лечения ($M \pm m$)

Показатель /период	Эпителий (%)	Строма (в %)	Инфильтр. (в %)	CD4 кл. на 1мм^2	CD8 кл. на 1мм^2
РЛЦ (n -30)	10,2±1,5	79,5±2,0	8,4±2,0	4,2±0,5	3,0±1,0
Стандарт(n-10)	10,6±1,5	80,2±1,0	8,0±2,0	4,0±0,5	2,5±1,0
Схема 1(n -10)	11,0±2,0	80,5±1,5	7,6±1,0	3,5±1,0	2,0±0,5
Схема 2(n -10)	11,0±1,0	83,5±1,0*	5,5±2,5*	2,5±0,5*	1,5±0,5*
ПЛЦ (n -30)	8,2±1,0	75,5±2,0	12,4±1,0	5,5±0,5	10,5±0,5
Стандарт(n-10)	9,2±1,0	77,0±2,0	11,0±1,0	5,0±0,5	9,5±0,5
Схема 1(n -10)	10,0±2,0	80,5±1,5	9,5±2,0	4,0±1,5	8,7±1,5
Схема 2(n -10)	11,0±1,0*	83,5±1,0*	5,6±2,5*	2,3±1,0*	5,8±1,0*

Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны по отношению к показателям до лечения в группах сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

В процесс проведения цитоморфологических исследований установлено, что симптоматическая терапия РЛЦ, дополненная инстилляциями раствором гепарина и лидокаина, наблюдалась только тенденция по восстановлению площади собственной пластинки с уменьшением числа клеток с экспрессией CD8+ лимфоцитов (20,5±0,5 и 16,8±1,5; $p < 0,05$). Лечение, дополненное инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалось увеличением площади стромальной части, за счет уменьшения лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации и сокращения в нем числа клеток с экспрессией CD4 + лимфоцитов (4,2±0,5 и 2,5±1,0; $p < 0,05$). Симптоматическое лечение ПЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, не оказывало значимого влияния на структурные изменения в стенке мочевого пузыря, за исключением уменьшения числа клеток с экспрессией CD8+ лимфоцитов (22,5±0,5 и 14,0±1,5; $p < 0,05$). Симптоматическое лечение, дополненное инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалось увеличением площади стромальной части собственной пластинки слизистой мочевого пузыря с уменьшением ее лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации и количества клеток с экспрессией CD4 лимфоцитов (5,5±0,5 и

2,0±1,0; $p < 0,05$), что могло быть следствием замещения межклеточного пространства после распада коллагена, молекулами гиалуроновой кислоты.

Завершающим этапом настоящего исследования стал анализ эффективности превентивного проведения инстилляций мочевого пузыря лекарственным препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), во время проведения лучевой терапии с целью снижения риска возникновения и уменьшения тяжести проявления РЛЦ. В процессе проведенного исследования установлено, что в группе из 15 женщин которым за сутки до начала лучевого лечения, с целью защиты уротелия от радиационного поражения, начаты инстиллянии раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), клинические проявления РЛЦ имели место в 6 (40%) Во второй группе 15 пациенток которым симптоматическое лечение РЛЦ, дополненное инстилляциями раствора гиалуроновой кислоты проводилось только с момента появления симптомов РЛЦ, проявления СНМП имели место в 11 (73,3%) случаях. Купирование клинико-лабораторных проявлений РЛЦ в первой группе имело место на 6-й неделе, а во второй на 8-й неделе от начала лечения. Через 6 месяцев по поводу проявлений РЛЦ были госпитализированы из первой группы 4 (26,6%) пациентки, а из второй 8 (53,3%).

ВЫВОДЫ

1. Для раннего лучевого цистита характерно повышение в моче содержания продуктов ПОЛ в условиях снижения её антиоксидантной активности с увеличением уровня противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 на 32,6% ($p < 0,05$), молекул малой и средней массы на 15,7% ($p < 0,05$) и оксипролина в 2,5 раза.

2. Для позднего лучевого цистита характерно дальнейшее повышение содержания продуктов ПОЛ в условиях снижения её антиоксидантной активности с увеличением уровня противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 на 70,5% ($p < 0,05$), ИЛ-8 на 82,9% ($p < 0,05$), молекул малой и средней массы на 78,3% ($p < 0,05$) и оксипролина почти в 3 раза.

3. Цитоморфологические проявления РЛЦ характеризуются сокращением площади стромальной части собственной пластинки на 10,1% ($p < 0,05$), увеличением диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации на 27,4% ($p < 0,05$), количества клеток с иммуно-гистохимической экспрессией CD 4+ лимфоцитов в 3 раза.

4. Для морфометрических проявлений РЛЦ характерно уменьшение площади эпителиального покрова слизистой, за счет его частичного слущивания на 7,4% ($p < 0,05$), увеличения диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации на 6,7%

($p < 0,05$) и сочетанного нарастания в нем количества клеток с иммуно-гистохимической экспрессией CD 4+ в 3 раза и CD 8+ лимфоцитов в 4 раза.

5. Назначение превентивного лечения РЛЦ инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту, снижало риск формирования клинико-лабораторных проявлений патологии на 33,1%, а продолжение его инстилляций в сочетании симптоматической терапией при их возникновении, сокращало сроки лечения на 25%, при этом риск формирования проявлений позднего лучевого цистита снижался в два раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования пациенток с клиникой лучевого цистита рекомендуется включать определение содержания в моче общей антиоксидантной активности и маркера распада коллагена оксипролина для установления тяжести течения болезни и контроля за эффективностью патогенетической терапии.

2. Рекомендуется с целью коррекции клинических проявлений, а также превентивного лечения лучевого цистита у женщин включать в комплексную патогенетическую терапию инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту, по две процедуры в неделю в течении двух месяцев.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бердичевский, В.Б. Радиоиндуцированный цистит. Современный взгляд на проблему / В.Б. Бердичевский, Е.И. Гутрова, А.А. Налетов // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16, № 5 (88). – С. 45-47.
2. Морфофункциональная эффективность препарата «Уро-гиал» в лечении рефрактерных проявлений лучевого цистита / Б.А. Бердичевский, П.Б. Зотов, Е.И. Гутрова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. –Т. 21, № 2 (102). – С. 6-9.
3. Профилактика и лечение лучевого цистита в процессе радиотерапии рака шейки матки / Б.А. Бердичевский, И.М. Петров, Е.И. Гутрова, А.Г. Синяков // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16, № 4 (87). – С. 41-43.
4. ПЭТ/КТ метаболизм головного мозга в процессе лечения и реабилитации пациентов с хроническим болевым синдромом и дисфункцией нижних мочевых путей / Б.А. Бердичевский, П.Б. Зотов, Д.А. Барашин, Е.И. Гутрова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2020. – № 3. – С. 34-39.

5. Реабилитация функционального состояния нижних мочевых путей после комбинированного лучевого лечения рака шейки матки / Б.А. Бердичевский, П.Б. Зотов, Е.И. Гутрова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2020. – № 4. – С. 37-40.
6. Системное и внутривезикулярное лечение постлучевого цистита: место препаратов гиалуроновой кислоты / Е.И. Гутрова, Д.И. Петров, Т.Б. Григоренко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 22, № 3 (102). – С. 120-125.
7. Сравнительная морфофункциональная визуализация проявлений хронического бактериального и радиационного поражения мочевого пузыря / Б.А. Бердичевский, В.Б. Бердичевский, Е.И. Гутрова [и др.] // Урологические ведомости. – 2021. – № 1. – С. 55-62.
8. Диагностическое значение ПЭТ/КТ при воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря / В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский, Е.И. Гутрова [и др.] // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 13-20.
9. Клинико-морфологические особенности проявления хронического бактериального, лучевого и БЦЖ-индуцированного цистита / В.Б. Бердичевский, Е.И. Гутрова, С.В. Хилькевич [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – № 4. – С. 22-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГК	– гиалуроновая кислота
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ИЛ-4	– интерлейкин -4
ИЛ-8	– интерлейкин -8
РЛЦ	– ранний лучевой цистит
ПЛЦ	– поздний лучевой цистит
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ДК	– диеновые конъюгаты
МА	– малоновый диальдегид
ШО	– шиффовы основания
ОАО	– антиоксидантная активность
ОП	– оксипролин
QOL	– шкала анкетирования качества жизни