

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гутрова Елена Иннокентьевна

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

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Б. Бердичевский

Тюмень - 2022

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Факторы, влияющие на развитие лучевого цистита	14
1.2 Клинико–лабораторные и функциональные проявления лучевого цистита ..	17
1.3 Маркеры окислительного стресса и иммунные механизмы реализации лучевого цистита	22
1.4 Цистоскопические и цитоморфологические проявления лучевого цистита..	31
1.5 Принципы медикаментозной терапии лучевого цистита	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Схема исследования	43
2.2 Клинико-статистическая характеристика исследуемых пациентов	44
2.3 Методы обследования и лечения пациентов	46
2.4 Методы статистической обработки материала	47
ГЛАВА 3 МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН.....	48
3.1 Результаты стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток с лучевым циститом.....	48
3.2 Анализ клинико-лабораторных, морфо-функциональных проявлений и эффективности лечения раннего лучевого цистита у женщин	52
3.3 Особенности клинико-лабораторных, морфо-функциональных проявлений и результатов эффективности лечения позднего лучевого цистита у женщин	58
3.4 Эффективность инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

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; Zhenghua J. et al., 2021).

Лучевой цистит представляет собой специфическое поражение стенки мочевого пузыря при проведении радиоизлучения на органы малого таза у пациентов с онкологическими заболеваниями. В то время как постлучевой цистит относится к группе заболеваний мочевыводящей системы воспалительного характера.

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 (спазмолитики, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, уроантисептики, сосудистые препараты, α 1-адреноблокаторы, антихолинергические средства) или интерстициального цистита (инстилляции 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).

Лучевые реакции в виде острого цистита, возникающие непосредственно при проведении радиотерапии, порой являются причиной незапланированных перерывов в лечении, что может неблагоприятно сказаться на радикальности лучевой терапии и завершится невыполнением поставленных терапевтических задач.

Степень разработанности темы исследования

Морфофункциональные последствия лучевого воздействия на стенку мочевого пузыря хорошо изучены. Они 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; 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., 2021). В пользу преобладания деструктивных последствий лучевого воздействия на соединительную ткань мочевого пузыря указывает повышение в моче уровня оксипролина, наиболее чувствительного биохимического маркера распада коллагена, который формирует каркас органа и выполняет функции по обеспечению его метаболической, защитной и репаративной активности. 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, выяснилось, что наиболее уязвимой для потока гамма-лучей была мукополисахаридная матрица соединительной ткани, которая в основном состоит из коллагена, гиалуроновой кислоты и инициатора морфогенеза соединительной ткани, мукополисахаридов. Визуально это проявлялось в виде сосудистых, дистрофических, некробиотических и склеротических процессов в условиях низкой репаративной активности (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 общепризнанно является состояние оксидантной и антиоксидантной активности мочи, которое объективно отражает соотношение катаболических или анаболических процессов в тканях, ослабляющих или активизирующих процессы репаративной регенерации (Волчегорский И.А., 2000; Rehailia-Blanchard A. et al., 2019). Лучевое поражение детрузора клинически проявляется нарастающей дизурией, появлением боли над лоном до- и после мочеиспускания, увеличением количества микций с вынужденными ночными пробуждениями (Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К., 2011; Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., 2015; Martin S.E. et al., 2019). При цистоскопии обнаруживается снижение емкости мочевого пузыря, воспалительная гиперемия слизистой, появление трофических изменений со слабо выраженным проявлением регенерации. Рефрактерность к стандартным методам лечения этих состояний в основном связывается с отсутствием мероприятий по реабилитации

естественного защитного механизма, обеспечивающего адекватное питание клеточных элементов мочевого пузыря и их защиту от воздействия биомолекул, возникающих в процессе лучевого воздействия (Кочеров А.А., Кочерова Е.В., 2015; Freites-Martinez A. et al., 2019).

Таким образом, проблема ранней диагностики и лечения лучевого поражения мочевого пузыря после оказания радикальной 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 обострения 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 у женщин при позднем лучевом цистите.
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 раннего лучевого цистита (РЛЦ), так и позднего лучевого цистита (ПЛЦ). При этом установлено, что определение и расчет в биоптатах слизистой мочевого пузыря соотношения площадей структурных образований и количества клеток с экспрессией CD4+ и CD8+ 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 раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), обладающую выраженными иммуностропными и антиоксидантными свойствами, значительно уменьшает риск возникновения раннего лучевого цистита (РЛЦ), а также его переход в хроническую форму позднего лучевого цистита (ПЛЦ). Полученные результаты позволяют повысить эффективность проводимого лечения, снизить тяжесть лучевого цистита и сократить период стационарного лечения.

Методология и методы исследования

Исследования проведены в период с 2016 по 2021 год в радиологическом отделении №1 Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (Областной онкологический диспансер) (г. Тюмень). 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. По результатам консультации уролога и на основании клинико-лабораторных проявлений диагностирован ранний лучевой цистит (РЛЦ).

В 58 (43,9%) наблюдениях симптоматическое лечение по стандартной схеме (нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, спазмолитики, растительные уроантисептики) препаратами системного воздействия оказалось с точки зрения пациенток малоэффективным, что потребовало проведения дополнительных инстилляций мочевого пузыря растворами, содержащими различные лекарственные препараты. Одной группе пациенток выполнялись инстилляци мочевого пузыря раствором, содержащим гепарина сульфат 25000ЕД и 2% р-ра лидокаина 2 мл, разведенными в 13 мл 0,9%

раствора натрия хлорида, с периодичностью 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. Второй группе пациенток наряду со стандартной схемой исследования выполнялись инстилляции 50 мл раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал) из расчета 0,8 мг в 1 мл, по 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев.

До и после лечения всем пациенткам выполнено анкетирование (QOL), ведение дневника мочеиспусканий, выполнялись биохимические и иммунологические анализы крови и мочи, в том числе, определение содержания в моче продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности мочи, оксипролина, ИЛ-4, ИЛ-8, бактериологического посева мочи, выполнялась ультразвуковая диагностика мочевого пузыря с доплерографией сосудов, урофлоуметрия, обзорная цистоскопия с биопсией стенки и последующим иммуно-гистохимическим определением CD4+ и CD8+ клеток.

Также группе из 30 пациенток с целью оценки эффективности превентивного лечения лучевого цистита непосредственно во время проведения радиационной терапии выполнялись инстилляции мочевого пузыря раствором гиалуроновой кислоты (Уро-гиал) 50 мл. Из них 15 пациенткам раствор гиалуроновой кислоты вводили за сутки до начала радиационной терапии, а остальным 15 инстилляции выполнялись при появлении первых симптомов раннего лучевого цистита.

Теоретической и общеметодологической основой исследования послужили фундаментальные и прикладные исследования отечественных и зарубежных коллег, статьи в периодических изданиях, методические рекомендации (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю., 2016).

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) пероксидации липидов, снижением общей антиоксидантной активности мочи (ОАО), а также увеличением 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 у женщин характеризуются статистически значимым сокращением площади стромальной части собственной пластинки слизистой мочевого пузыря и увеличением диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации при участии клеток с иммуно-гистохимической экспрессией, преимущественно CD 4+.

4. Для морфометрических проявлений ПЛЦ у женщин характерно уменьшение площади эпителиального покрова слизистой за счет его частичного слущивания и появления участков железистой метаплазии. В строме под уротелием увеличивается площадь диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, в которой обнаруживаются клетки с иммуногистохимической экспрессией, преимущественно CD 4+ и CD8+.

5. 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 симптоматической терапией при их возникновении, сокращает сроки лечения на 25%, при этом риск формирования проявлений ПЛЦ снижался в два раза.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области "Областная клиническая больница №1", 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 по экспериментам на человеке, с соблюдением требований Хельсинской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ТюмГМУ 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),

межрегиональных видеоконференциях «Западно-Сибирская школа урологии и андрологии» (Тюмень, 2020, 2021).

Личное участие автора в получении результатов диссертации

Автором разработана схема тематического исследования, проведен литературный научный поиск, определены цели и задачи исследования, 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, 7 из которых в изданиях рекомендованных ВАК РФ.

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы, влияющие на развитие лучевого цистита

Несмотря на современные достижения в области химиотерапии, гормональной терапии, таргетной терапии, а также иммунотерапии, лучевая терапия (ЛТ) является распространенным методом лечения злокачественных опухолей различной локализации. Протоколы лечения новообразований головного мозга, рака легких, рака предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки и шейки матки зачастую включают ЛТ [10, 14, 148].

Лучевая терапия - распространенный метод лечения злокачественных новообразований органов малого таза. Лечение рака простаты, мочевого пузыря, прямой кишки и шейки матки часто включает лучевую терапию, и лучевой цистит является признанным осложнением. Современные технологии в лучевой терапии направлены на снижение дозы, вводимой в органы риска, включая мочевой пузырь, и минимализацию воздействия радиации на окружающие здоровые ткани. Различия в токсичности между методами лучевой терапии объясняются общей дозой облучения мочеполовых путей [19, 33, 41, 51, 113, 124, 151, 156].

На пленарном заседании виртуального ежегодного собрания Американской ассоциации урологов Кеннет Ангермайер, доктор медицины, FACS моделировал сессию на тему: «Радиотерапия - это работа дьявола?». Вместе с участниками дискуссии Тэмсин Гринвелл, доктор медицины, Шон Эллиотт, доктор медицины, магистр медицины, и Франциско Мартинс, доктор медицины, доктор Ангермейер провел обсуждение этой предпосылки. Поскольку лечение рака улучшает показатели выживаемости, выживаемость становится все более серьезной проблемой с увеличением возможностей поздней токсичности лучевой терапии. Токсичность лучевой терапии у разных пациентов существенно различается. Однако, если она присутствует, она необратима и может иметь прогрессирующий характер [75, 125]. В контексте гинекологического рака он подчеркнул

противоречие между «восторгом и катастрофой» с типичными нежелательными явлениями со стороны мочеиспускания (67%) и нежелательными явлениями со стороны кишечника (80%). Примерно у четверти всех больных гинекологическим раком возникают тяжелые осложнения в течение 90 дней после лечения. Последствия так называемой лучевой болезни органов малого таза существенно влияют на качество жизни [147]. Биопсия стенки мочевого пузыря при постлучевом цистите связана с риском постоянного кровотечения [75, 80, 94, 97].

Различия в токсичности между методами ЛТ объясняются общей дозой облучения мочеполового тракта, в связи с чем, современные технологии ЛТ направлены на подведение максимально высоких доз прямо в мишень, при этом существенно снижая дозы, вводимые в здоровые ткани органов риска, включая мочевой пузырь [S], который чувствителен даже к небольшим приростам дозы облучения [29, 51, 78, 142].

Реакция мочевого пузыря на лучевую терапию может быть классифицирована на острые или подострые реакции, возникающие в течение трех-шести месяцев после лучевой терапии, и поздние реакции, возникающие через шесть месяцев.

К ранним лучевым реакциям относятся патологические изменения, которые развиваются в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после ее завершения. Они носят функциональный характер и часто бывают обратимыми. Большинство из них купируются в течение ближайших 4 месяцев. Частота ранних лучевых повреждений составляет 69–84% [23, 50, 130].

Радиотерапия обычно сопровождается такими мочевыми симптомами, как дизурия - увеличение частоты мочеиспускания [M], геморрагический цистит, грубая гематурия, в более отдаленном периоде формируется радиационно-индуцированный хронический цистит, в русскоязычной литературе именуемый - хронический постлучевой цистит (ХПЛЦ) [45, 77, 88, 140, 151]. Формирование ХПЛЦ не только ухудшает качество жизни и социальную активность пациентов, но и вызывает психиатрические проблемы, инфекции мочевых путей, вплоть до

сепсиса, обструктивной уропатии и почечной недостаточности, а также повышенный риск смертности [96]. Геморрагический цистит является признанным поздним осложнением тазовой радиации [3, 82, 92, 101, 113].

Постлучевой цистит, развивается в среднем через 90 дней после проведенного курса ЛТ. Важно помнить, что осложнения со стороны мочевыделительной системы могут развиваться в течение 10 лет после проведенного курса ЛТ, но 80% осложнений, в том числе клинические проявления постлучевого цистита, возникают в пределах 40–48 месяцев после осуществления курса ЛТ. Среднее время их появления 23–30 месяцев [133, 136].

По некоторым данным ХПЛЦ является частым поздним осложнением ЛТ и развивается у половины пациентов с опухолями уrogenитальных локализаций, подвергшихся такому лечению. В связи с этим, всем больным, перенесшим ЛТ на область малого таза и регионарные лимфоузлы, необходимо контролировать состояние функции почек и АД в динамике для своевременной диагностики хронической болезни почек. Появление первых признаков снижения функции почек в раннем постлучевом периоде может свидетельствовать о развитии у пациентов острой почечной недостаточности с возможностью дальнейшей ее трансформации в хроническую [96, 156].

Поздние лучевые повреждения формируются не ранее 3 месяцев после окончания лечения и, как правило, приобретают хроническое течение. В результате облучения рака предстательной железы появляются местные лучевые повреждения органов малого таза в 30 % случаев. Отмечено, что после сочетанной лучевой терапии (СЛТ) частота и степень выраженности постлучевых осложнений больше, чем при использовании комбинированной лучевой терапии. Таким образом, часть больных, излеченных от злокачественного новообразования, приобретает новое заболевание, существенно снижающее качество жизни и требующее лечения [20, 32, 84].

Из представленного обзора видно, что современные представления о механизмах формирования и формах реализации лучевого цистита во многом не

завершены и требуют дальнейшего исследования, особенно в разделе профилактики и превентивного лечения вынужденного вовлечения мочевого пузыря в сферу радиационного воздействия.

1.2 Клинико–лабораторные и функциональные проявления лучевого цистита

По данным некоторых авторов частота развития постлучевого цистита зависит от объема мочевого пузыря, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения и лучевой нагрузки. Так, например, при проведении ЛТ по поводу онкогинекологических заболеваний частота развития поздних осложнений со стороны мочевой системы варьирует от 2 до 6,5%. В ходе изучения, длившегося на протяжении 30 лет, результатов лечения 1784 больных раком шейки матки (РШМ) стадии IB по FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), т.е. с инвазией на глубину > 5 мм, пришли к заключению, что риск развития тяжелых повреждений мочевыводящих путей равен приблизительно 0,7% в год в течение первых 3-х лет и около 0,25% – на протяжении по крайней мере 25-ти лет [24, 37, 111, 123, 136].

Имеется четкая зависимость между дозой и частотой возникновения осложнений со стороны мочевого пузыря. Так, С.А. Perez с соавт. [110], проанализировав результаты ЛТ, выполненной у 1456 пациенток с диагнозом РШМ, выявили, что доза < 80 Гр коррелирует с 3% осложнений, а при дозе > 80 Гр частота развития поздних осложнений составляет > 5%. По наблюдениям других авторов, определяется увеличение доли серьезных осложнений при дозе наружного облучения > 52 Гр [73].

Ранний лучевой цистит (РЛЦ) определяется как любое нежелательное явление, происходящее в течение радиационного воздействия или до трех месяцев после окончания лучевой терапии (также был предложен порог в шесть месяцев). Заболеваемость оценивается почти в 50% после облучения органов малого таза в

полных лечебных дозах (например, лечение рака простаты или местно распространенного рака шейки матки). Клинические симптомы могут включать учащение позывов к мочеиспусканию и частое мочеиспускание (поллакиурия) как днем, так и ночью, дизурию, а также цисталгию со спазмами мочевого пузыря и гематурию, хотя и редко на этой ранней стадии. Международная шкала от 1 до 5 может использоваться для оценки степени тяжести и влияния на качество жизни. Острое лучевое поражение ткани мочевого пузыря вызывается, прежде всего, повреждением слизистой оболочки мочевого пузыря. Он включает в себя острую воспалительную реакцию и отек тканей. Таким образом, регенерация уротелия останавливается, эпителий слущивается без регенерации, что приводит к повреждению уротелия и делает мочевой пузырь уязвимым для травм и инфекций. Эти поражения характеризуются отеком, гиперемией и воспалением слизистой оболочки. В большинстве случаев прогноз благоприятный, так как эти реакции обычно проходят спонтанно в течение четырех-шести недель после завершения лучевой терапии, но можно рассмотреть возможность прекращения лучевой терапии в случае тяжелых симптомов 3-4 степени. Такие сбои в лечении могут потенциально привести к снижению контроля над опухолью из-за увеличения общего времени лечения и, следовательно, должны обсуждаться на индивидуальной основе [25, 111, 128, 167].

Поздний лучевой цистит (ПЛЦ) определяется как нежелательное явление, связанное с облучением органов малого таза, которое возникает как минимум через три месяца, а возможно, даже через несколько лет после завершения лучевой терапии. Токсичность, возникающая в период от трех до шести месяцев, иногда считается «отсроченной на ранней стадии». В среднем поздний лучевой цистит появляется в течение 3-6 месяцев и следующих 2-3 лет. Частота поздних симптомов лучевого цистита стабильна с течением времени и составляет 5-10%, несмотря на усовершенствованные методы лучевой терапии. Клинические проявления могут быть различными, включая боль в мочевом пузыре, позывы к мочеиспусканию, изолированные расстройства мочеиспускания и поллакиурию.

Учитывая, что эти симптомы неспецифичны и появляются спустя долгое время после лечения, посев мочи или даже цистоскопия могут быть полезны для исключения других дифференциальных диагнозов. Наиболее патогномичным клиническим признаком является рецидивирующая гематурия различной степени тяжести [49, 51, 76, 119].

Поздний лучевой цистит в своих наиболее (и редких) тяжелых формах может быть опасен для жизни. Частота позднего лучевого цистита составляла примерно 5% через 5 лет и 10% через 20 лет при использовании традиционных методов лучевой терапии. Важно исключить любой местный рецидив или новый рак с помощью цистоскопии. Следует подчеркнуть, что тяжелые поздние симптомы (например, свищи) могут усугубляться несоответствующей биопсией мочевого пузыря, чего следует избегать в ранее облученных областях. Пациенты с опухолью таза, распространяющейся на мочевой пузырь, также подвержены высокому риску развития свищей. Была разработана классификация этого нежелательного явления. Тяжелый поздний лучевой цистит зависит от объема и дозы радиационного облучения, графика введения и используемой техники, но также важно выявить пациентов с факторами риска развития тяжелой формы. L. Marks с соавт. [160] сообщили, что пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесшие абдоминальные операции, и пациенты, получающие сопутствующую химиотерапию, имеют более высокий риск развития лучевого цистита, особенно в его поздней форме. Последние данные свидетельствуют о том, что после воздействия высоких доз (например, после лечения брахитерапией) некоторые анатомические части мочевого пузыря могут подвергаться более высокому риску осложнений, например шейка мочевого пузыря [59, 131, 143]. Хотя патофизиология позднего лучевого цистита все еще остается неясной, эндотелиальные клетки, по-видимому, играют важную роль в этом механизме. Действительно, подслизистая васкуляризация повреждена фиброзом интимы сосудов, что приводит к облитерации сосудов и подслизистому/мышечному

фиброзу. Далее следует уротелиальная атрофия, гипоксия с гиповаскуляризацией и ишемия мочевого пузыря, приводящие к развитию фиброза и атрофии ткани мочевого пузыря с появлением неоваскуляризации в виде легко кровоточащих телеангиэктазий [102]. На более поздней стадии наблюдается снижение емкости мочевого пузыря, связанное с полным фиброзом мочевого пузыря, язвами слизистой оболочки с риском образования свищей.

Клиническое лечение симптомов накопления при остром и позднем лучевом цистите в основном симптоматическое с помощью анальгетиков и противовоспалительных препаратов. Пациентам рекомендуется хорошая гидратация, чтобы увеличить диурез, очистить мочевой пузырь и избежать непроходимости мочевыводящих путей в результате образования тромбов и внутрипузырные инстилляций, для этого использовались разные молекулы с различными механизмами действия. Их цели - стерилизация, очищение и остановка очаговых кровотечений.

Таким образом, клинико-лабораторные проявления радиационно-индуцированного цистита колеблются от 23% до 80%, и этот широкий диапазон обусловлен различными типами и дозами лучевой терапии среди различных медицинских специальностей. Средняя продолжительность развития лучевого цистита составляет 31,8 месяца после лечения [100]. У мужчин чаще развивается лучевой цистит, чем у женщин (2,8:1) из-за частого использования лучевой терапии при лечении рака предстательной железы. Сообщаемая частота тяжелой гематурии колеблется от 5% до 8%, и гематурия может развиваться до четырнадцати лет после лучевой терапии. Актуарный риск развития гематурии составляет 5,8% в пять лет и 9,6% в двадцать лет [107].

Факторами риска развития лучевых повреждений являются ранее перенесенные заболевания органов брюшной полости (дизентерия, хронический колит, холецистопанкреатит), мочевыводящих путей, а также хронические заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь).

Известно, что лучевые повреждения у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями возникают чаще, чем у больных без патологии (70 против 18,1 %).

По данным А.Д. Каприна с соавт. [12], из 3 630 567 пациентов, находящихся под наблюдением онкологических учреждений России в 2017 г., на долю рака тела матки приходится 7,1%; предстательной железы - 6,1%; шейки матки - 4,9%; прямой кишки - 4,4%; мочевого пузыря - 2,99%. От 30 до 50% из этой категории больных первоначально нуждаются в лучевой терапии с использованием высоких суммарных доз, паллиативном или симптоматическом облучении. При этом частота радиационно-индуцированных циститов колеблется в пределах 20-80%.

В Тюменской области за 2017-2019 гг. частота выявления постлучевых осложнений составляет около 25% от всех пациентов с ЛТ органов малого таза. Наиболее частый вариант постлучевого осложнения со стороны мочевого пузыря - язвенный цистит (64,7%). Но в связи с оптимизацией, улучшением технологии и появлением более современного оборудования ожидается снижение частоты постлучевых осложнений [2].

Возникновение ПЛЦ является абсолютно закономерным процессом и связано с применением высоких суммарных доз облучения, необходимых для эрадикации опухоли. Радиационный ответ проявляется острыми и хроническими процессами, ассоциированными с нарушением функции мочевого пузыря и основанными на воспалительных эффектах, изменениях функции уротелиальных клеток и пролиферации [53].

Патофизиология лучевого цистита до настоящего время остается недостаточно изученным процессом. Предложенные механизмы патологии включают воспалительные эффекты ионизирующего излучения, травмирующие уротелий, сосудистую сеть и мышцы детрузора, причем радиационное воздействие на уротелий наиболее заметно через четыре месяца. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития данных осложнений является

повреждение эндотелия сосудов и, как следствие, снижение кровоснабжения и оксигенации тканей органов таза [36, 43, 87, 123].

Ввиду патофизиологии радиационного цистита, который в основном вызывается активацией воспалительного каскада, приводящего к набуханию тканей, повреждению слизистой оболочки, некрозу, разрушению гладких мышц и, наконец, фиброзу [107], снижение скорости и интенсивности воспалительных реакций может оказаться инновационной терапевтической стратегией для пациентов с рефрактерным к обычному лечению ХПЛЦ. Так, например, в некоторых исследованиях показана эффективность бортезомиба, как антипролиферативного и противовоспалительного соединения в модели радиационно-индуцированной дисфункции мочевого пузыря у мыши [70, 71]. Авторы предполагают, что формирующаяся дисфункция мочевого пузыря в разные сроки после воздействия имеет разные молекулярные и клеточные механизмы [148, 152].

Анализируя литературные данные этого раздела, можно сделать вывод о недостаточном внимании или недооценке особенностей клинико–функциональных проявлений лучевого цистита, особенно, в разделе возможной профилактики и превентивного лечение возникающих симптомов и синдромов.

1.3 Маркеры окислительного стресса и иммунные механизмы реализации лучевого цистита

Считается, что сосудистые эндотелиальные клетки являются основной клеткой-мишенью для повреждения мочевого пузыря после облучения с поздним фиброзом мочевого пузыря, возникающим вследствие вторичной ишемии сосудов стенки мочевого пузыря [137].

При этом запускается целый каскад биохимических и иммунологических реакций, направленных на устранение возникшей тканевой несостоятельности. Отек эндотелиальных клеток сосудов проявляется через три месяца, а

пролиферация эндотелиальных клеток - через шесть месяцев. Сосудистая ишемия, отек и разрушение клеток вызывают замену волокон гладких мышц мочевого пузыря фибробластами и приводят к увеличению отложения коллагена и последующему снижению податливости и емкости мочевого пузыря [74, 103, 132, 164].

По данным некоторых авторов, генетические факторы также ассоциированы с чувствительностью к радиационному циститу. В экспериментальных исследованиях показано, что в качестве чувствительной доклинической модели и доказавший потенциальную негативную роль явился отрицательный фибробласт-специфический белок FSP1 стромальных клеток в радиационно-индуцированном фиброзе мочевого пузыря [70, 71, 126].

Таким образом, факторы, влияющие на возникновение и тяжесть радиационного цистита, полностью не известны. Биохимические и иммунологические проявления лучевых повреждений заключаются в том, что образуются свободные перекисные радикалы, что нарушает регенерацию поврежденных клеток. Нарушается микроциркуляция в сосудах слизистой органа, образуются тромбы в мелких сосудах, что приводит к участкам ишемии, эрозиям, язвам, а в дальнейшем возможно формирование свища. Развивается радиационно-индуцированный фиброз, что приводит к снижению эластичности сосудов, клинически это проявляется в виде кровотечений, вплоть до профузных, трудно поддающихся лечению.

Диагноз радиационного цистита в основном основан на анализе биохимических и иммунологических проявлений, отражающих причину возникновения тех или иных симптомов у пациента. Первоначальная оценка включает в себя комплексные биохимические и иммунологические исследования, которые вместе с клинико-функциональными проявлениями позволяют верифицировать диагноз. В руководствах группы лучевой терапии онкологии по поздней радиационной заболеваемости описана система классификации радиационного цистита (RTOG/EORTC, 2015) [74, 80, 165].

По классификации Радиотерапевтической онкологической группы (RTOG), созданной совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTG), тяжесть осложнений со стороны МП, развившихся в отдаленные сроки, подразделяется на 5 степеней:

I – небольшая атрофия эпителия, незначительные телеангиэктазии, микрогематурия;

II – распространенные телеангиэктазии, умеренная поллакиурия, интермиттирующая макрогематурия;

III – широко распространенные телеангиэктазии и петехии, тяжелые дизурические расстройства, макрогематурия, уменьшение емкости МП < 150 мл;

IV – некроз слизистой оболочки, уменьшение емкости МП < 100 мл, тяжелый геморрагический цистит;

V – смерть, возникшая вследствие неконтролируемой гематурии (Marks L. B. с соавт. [160], Cox J.D. с соавт. [99]).

Возникновение местных лучевых повреждений органов малого таза у онкогинекологических и онкоурологических больных при проведении ЛТ или комбинированного лечения в какой-то степени закономерно. Важно, чтобы частота развития данных патологических изменений не превышала допустимого 5%-го уровня, определенного рекомендациями МЗ РФ. В то же время не должно быть и повреждений IV-й степени тяжести, вызывающих глубокую инвалидизацию пациента. Нормальная ткань мочевого пузыря состоит из уротелия и мышцы детрузора, разделенных собственной пластинкой, которая частично состоит из соединительной ткани, сосудистой сети, лимфатических сосудов и нервных окончаний. Под уротелием находится плотное капиллярное сплетение, которое не только обеспечивает уротелий кровоснабжением, но и защищает детрузор от веществ, проникающих через уротелий. Наиболее заметным долгосрочным патологическим изменением, наблюдаемым при воздействии радиации, является накопление количества воспалительных клеток и фиброзной ткани в собственной пластинке и между мышечными клетками. Кроме

того, в ответ наблюдаемые патологические изменения включают отек, потерю эндотелиальных клеток, уротелиальную гиперплазию. Уротелий, обычно состоящий из 2-3 слоев уротелиальных клеток и одного слоя зонтичных клеток, уменьшается до одного слоя клеток или даже полностью утрачивается в большинстве облученных тканей мочевого пузыря. Повреждение мочевого пузыря, вызванное облучением, коррелирует с гиперваскуляризацией и потерей целостности мочевого пузыря. При ПРЦ характерно появление телеангиэктатических кровеносных сосудов [5, 31, 94, 144].

Радиационное облучение в основном доставляется в виде разовой дозы с помощью рентгеновского или гамма-облучателя. Среди факторов, вызывающих фиброз, цитокины Th-2 были одними из первых, которые были признаны обладающими сильными профибротическими свойствами. Типичными цитокинами, высвобождаемыми из клеток Th-2, являются IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13. Три из них, IL-4, IL-5 и IL-13, связаны с развитием фиброза. Через несколько месяцев после облучения мочевого пузыря наблюдаются дегенеративная эпителиальная ткань, уротелиальный отек, псевдокарциноматозная эпителиальная гиперплазия, фиброзная ткань в собственной пластинке и между мышечными клетками, небольшое увеличение воспалительных клеток, нарушения образования плотных соединений, отек, выявлялись эндотелиальные клетки, уротелиальная гиперплазия и кровотечения (в наиболее тяжелых случаях) [6, 7, 146].

Недавние исследования относительно функциональной роли воспалительных клеток позволяют предположить, что воспаление может играть роль за пределами классической «острой» фазы. Во время процесса заживления лучевой раны рекрутирование воспалительных клеток происходит в месте повреждения, что может способствовать позднему воспалительному повреждению ткани через непрерывный механизм между воспалением, гипоксией и фиброзом. Известно, что во время нормального заживления происходит последовательная активация классического противовоспалительного M1 и попеременно активируемых макрофагов, что облегчает переходы между

воспалительной, пролиферативной и ремоделирующей фазами процесса восстановления. Таким образом, дисфункция макрофагов или недостаточная генерация могут привести к неконтролируемой продукции медиаторов воспаления и факторов роста. Это может изменить их связь с другими клетками (эпителиальными и/или эндотелиальными клетками, фибробластами, предшественниками и стволовыми клетками) и способствовать состоянию стойкого повреждения, которое, в свою очередь, может привести к возникновению и поддержанию патологического фиброзного процесса. Макрофаги – это гетерогенные клетки с различными фенотипами и функциями, частично регулируемые их микросредой [120].

Помимо продукции коллагена, профиброзные гены транскриптируются, что приводит к секреции большого количества профибротических факторов, таких как TGF- β 1, PDGF, IL6, IL-13, IL-7 и галактин-3, и к увеличению тканевых ингибиторов экспрессии металлопротеиназ (ТИМП). Недавние данные показали, что обострение радиационно-индуцированного фиброза легких может зависеть от мезенхимального перехода эпителиальных клеток, которому способствуют макрофаги M2, секретирующие TGF- β . Следовательно, любое изменение баланса M1/M2 будет иметь центральное значение с точки зрения контроля или ухудшения фиброза. Кроме того, облучение может также косвенно активировать макрофаги. Происходит патологический ответ заживления ран, который характеризуется накоплением макрофагов M2, которые способствуют фиброзу за счет продукции TGF- β 1. Некодирующая РНК, по-видимому, участвует в инициации и прогрессировании радиационно-индуцированного фиброза легких, модулируя M2-опосредованный сигнальный путь. Было показано, что три типа доклинического лечения уменьшают развитие лучевого цистита, включая гипербарическую оксигенотерапию (ГБО), липосомальные и такролимусные инстилляции, а также васкулогенную и ангиогенную локализованную терапию. Эта терапия снижает радиационный оксидативный стресс и TGF-бета и, как следствие, снижает уровень IL-10. Использование эндотелиальных клеток в

качестве васкулогенной терапии и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в качестве ангиогенной терапии было полезным в ранней хронической фазе [81, 103, 116, 169].

Клетки с экспрессией CD4⁺ и CD8⁺ в мочевом пузыре. Иммунная система играет центральную роль в развитии рака, проявляя как проопухолевую, так и противоопухолевую активность, в зависимости от подмножеств иммунных клеток и контекста заболевания. В то время как CD8 Т-клетки связаны с благоприятным исходом при большинстве видов рака, только Т-хелперы типа 1 (Th1) CD4 Т-клетки играют защитную роль, в отличие от Th2 CD4 Т-клеток. Двойные положительные (DP) CD4 + CD8 + Т-клетки остаются недостаточно изученными, хотя они уже были описаны в отношении рака человека, с противоречивыми данными относительно их роли. По сравнению с HD, уровни циркулирующих DP Т-клеток были повышены у всех урологических онкологических пациентов, что можно отнести к увеличению частоты как CD4 с высоким уровнем CD8, так и с низким уровнем CD4 + CD8 с высоким уровнем DP Т-клеток. Следует отметить, что большинство CD4 высокой CD8 низкой DP Т-клетки демонстрируют фенотип CD8 $\alpha\alpha$, тогда как CD4 + CD8 высокие клетки экспрессируют, как CD8 α и CD8 β субъединиц. Функциональные свойства были исследованы с использованием *ex vivo*. Генерировали клоны DP Т-клеток. DP-Т-клетки пациентов были смещены в сторону эффекторного фенотипа памяти, наряду с повышенной продукцией цитокинов Th2. Интересно, что как CD8 $\alpha\alpha$, так и CD8 $\alpha\beta$ Т-клетки DP были способны запускать Th2-поляризацию наивных CD4 Т-клеток, сдерживая индукцию Th1. Таким образом, эти данные подчеркивают ранее неизвестный иммунорегуляторный механизм с участием DP CD4 + CD8 + Т-клеток при урологическом раке [44, 74, 108, 127].

Цитокины – это небольшие растворимые белки с широким спектром биологической активности, которые секретируются активированными иммунными клетками или опухолевыми клетками и действуют как мост между врожденным иммунитетом, инфекцией, воспалением и раком. Цитокины могут

быть обнаружены в периферической крови и подходят для динамического обнаружения. Интерлейкин-8 (IL-8) представляет собой провоспалительный хемокин, функция которого опосредуется связыванием с двумя рецепторами, связанными с G-белком клеточной поверхности. IL-8 продуцируется иммунными клетками (включая макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки) и неиммунными клетками (включая эпителиальные и эндотелиальные клетки). IL-8 идентифицируется как цитокин, активирующий нейтрофилы, индуцирующий дифференцировку наивных Т-хелперов в Th2 клетки, и стимулируется гипоксией/аноксией, рецепторами смерти. В литературе сообщается, что экспрессия IL-8 была выше в различных опухолях, чем в здоровых тканях. Кроме того, путь IL-8-CXCR1/2 играет важную роль в прогрессировании опухоли и метастазировании и главным механизмом была активация пролиферации эндотелиальных клеток в сосудистой сети опухоли и индуцированное строительство сосудов. IL-8 отражает опухолевую нагрузку. Более высокие исходные уровни IL-8 были связаны с плохой общей выживаемостью у пациентов независимо от того, лечились они только химиотерапией или химиотерапией плюс ипилимумаб. В когорте ипилимумаба пациенты с высоким уровнем IL-8 имели худшую медианную выживаемость. Высокие исходные уровни IL-8 коррелировали с низкой эффективностью, при оценке уротелиальной карциномы и метастатической почечно-клеточной карциномы (по трем крупным исследованиям). Высокий исходный уровень и раннее повышение уровня IL-8 могут действовать как сильный отрицательный биомаркер для терапии ICI [134, 158, 159].

Оксипролин является основным компонентом белка коллагена, содержащий примерно 13,5% коллагена млекопитающих. Гидроксипролин и пролин играют ключевую роль в стабильности коллагена. Они позволяют резкое закручивание спирали коллагена. В канонической триаде коллагена Хаа-Уаа-Gly (где Хаа и Уаа - любая аминокислота) пролин, занимающий положение Уаа, гидроксيليруется с образованием последовательности Хаа-Нур-Gly. Эта

модификация остатка пролина увеличивает стабильность тройной спирали коллагена. Первоначально предполагалось, что стабилизация происходит из-за того, что молекулы воды образуют сеть водородных связей, связывающую пролильные гидроксильные группы и карбонильные группы основной цепи. Впоследствии было показано, что повышение стабильности происходит, прежде всего, за счет стереоэлектронных эффектов и что гидратация остатков гидроксипролина обеспечивает небольшую дополнительную стабильность или ее отсутствие [79, 114, 122, 150, 153, 166].

Маркеры ПОЛ. Перекисное окисление липидов представляет собой сложный процесс цепной реакции из-за опосредованного кислородом воздействия свободных радикалов на липиды клеточной мембраны, такие как полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), что приводит к повреждению и дисфункции клеток. Окислительное повреждение перекисного окисления липидов играет важную роль в различных заболеваниях и процессах старения. Реактивные вещества с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) образуются как побочный продукт перекисного окисления липидов, который может быть обнаружен с помощью анализа TBARS с использованием тиобарбитуровой кислоты в качестве реагента. На ранних стадиях перекисного окисления липидов гидропероксиды липидов (LOOH) образуются в результате окисления жирных кислот. Кроме того, N-эпсилон-гексаноил-лизин (HEL) представляет собой новый биомаркер перекисного окисления липидов, который образуется в результате окисления ненасыщенных жирных кислот омега-6. 38-изо-простагландин F2 α (8-изо-PGF2 α) представляет собой изопростан, который вырабатывается неферментативным перекисным окислением арахидоновой кислоты в мембранных фосфолипидах, и его измерение является надежным инструментом для идентификации субъектов с повышенной скоростью перекисного окисления липидов. Клетки, ткани и биологические жидкости оснащены мощными защитными системами, которые помогают противодействовать окислительной реакции. Общая антиоксидантная способность (ТАС) обычно используется для оценки перекисного окисления

липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальной гипертензии и гипертензии человека. В последние годы было предложено несколько методов определения ОДУ. Анализ восстанавливающей антиоксидантной способности железа (FRAP) – это новый метод, который можно широко использовать для этой цели [87, 98].

Механизмы окисления. Реакции окисления и восстановления, известные как окислительно-восстановительные реакции, относятся ко всем химическим реакциям, в которых происходит потеря или усиление электронов, что приводит к изменению степени окисления. В биологической среде окислители, которые принимают электроны, и восстановители, которые отдают электроны, называются прооксидантами и антиоксидантами, соответственно. Окислительно-восстановительное состояние клетки описывает прооксидантный/антиоксидантный баланс и играет важную роль в модуляции различных сигнальных и метаболических процессов. Во время нормального метаболизма кислород используется в митохондриях для производства энергии. Небольшой процент кислорода полностью не восстанавливается, что приводит к образованию промежуточных соединений кислорода, известных как ROS [101]. В то же время, когда реагенты получают из азота, их называют химически активными формами азота (RNS). Реактивные частицы можно разделить на две категории: свободные радикалы и нерадикальные производные. Группа свободных радикалов включает такие соединения, как супероксид-анион, оксид азота или радикалы диоксида азота. Наиболее типичными нерадикальными реактивными соединениями, имеющими отношение к биологическим системам, являются синглетный кислород, озон (O_3), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$), хлорноватистая кислота, органические пероксиды и альдегиды. Клетки и внеклеточные пространства подвергаются воздействию большого количества разнообразных реактивных стимулов, как из экзогенных, так и из эндогенных источников. Экзогенные источники включают воздействие кислорода, радиации, загрязнителей воздуха, наркотиков, алкоголя, тяжелых

металлов, бактерий, вирусов, солнечного света и продуктов питания. Тем не менее, воздействие эндогенных источников гораздо более важно и обширно, потому что это непрерывный процесс на протяжении всей жизни. Как упоминалось ранее, наиболее уязвимыми мишенями для активных видов являются белки, липиды и ДНК [47, 145]. АФК могут окислять белки, повреждая их структуру, нарушая их функциональную активность, а также влияя на транскрипцию генов [164]. Реактивные частицы окисляют полиненасыщенные свободные жирные кислоты и инициируют окисление липопротеинов с последующими изменениями текучести и проницаемости клеточной мембраны [162].

Таким образом, биохимические и иммунологические проявления лучевого поражения мочевого пузыря возникают раньше клинических и функциональных признаков вовлечения мочевого пузыря в патологический процесс, что дает основание использовать их изучение как ранний показатель начальных проявлений и эффективности различных схем проводимого этиотропного и превентивного лечения.

1.4 Цистоскопические и цитоморфологические проявления лучевого цистита

Визуальные и морфологические проявления лучевого цистита изучены недостаточно. Это, прежде всего, особенности цистоскопической картины и морфологии биопсийного материала. Описаны многочисленные механизмы радиационного поражения мочевого пузыря. Предлагаемые механизмы патологии включают воспалительные эффекты ионизирующего излучения, травмирующие уротелий, сосудистую сеть и детрузорную мышцу, причем радиационные эффекты на уротелий проявляются в течение 2-4 недель после начала лечения и наиболее очевидны через четыре месяца [74, 86, 122, 123, 135, 161, 163].

Таблица 1 - Визуальная морфология поражения

Уротелий	Ядерная нерегулярность
	Клеточный отек
	Увеличение цитоплазматических элементов
	Нарушение плотных контактов и полисахаридного слоя
Сосудистая сеть	Отек эндотелиальных клеток сосудов
	Пролиферация эндотелиальных клеток
	Периваскулярный фиброз
Мышцы	Отек гладких мышц
	Замена гладкой мускулатуры фибробластами
	Повышенное отложение коллагена
	Сосудистая ишемия стенки мочевого пузыря

Пострадиационный промежуточный и базальный уротелий демонстрирует ядерную неравномерность и клеточный отек. Плотные контакты и полисахаридный слой разрушаются, позволяя гипертонической моче и изотонической ткани контактировать друг с другом, что приводит к воспалению тканей и раннему симптоматическому острому лучевому циститу. Эндотелиальные клетки сосудов считаются основными клетками-мишенями для повреждения мочевого пузыря после облучения, при этом поздний фиброз мочевого пузыря возникает вторично по отношению к сосудистой ишемии стенки мочевого пузыря. Отек эндотелиальных клеток сосудов проявляется через три месяца, а пролиферация эндотелиальных клеток - через шесть месяцев. Сосудистая ишемия, отек и разрушение клеток вызывают замену гладкомышечных волокон мочевого пузыря фибробластами и приводят к увеличению отложения коллагена и последующему снижению эластичности и емкости мочевого пузыря [125, 100].

В рекомендациях группы радиационной терапии в онкологии лучевая заболеваемость представлена следующим образом (Таблица 2).

Таблица 2 - Морфологическая классификации лучевого цистита

0 класс	Обычный
1-й класс	Незначительная атрофия эпителия
	Незначительная телеангиэктазия
	Микроскопическая гематурия
2 класс	Средняя частота мочеиспусканий
	Генерализованная телеангиэктазия
	Прерывистая макроскопическая гематурия
3-й класс	Тяжелая частота мочеиспусканий и дизурия
	Тяжелая генерализованная телеангиэктазия с петехиями
	Частая гематурия
	Уменьшение объема мочевого пузыря (<150 куб. См)
4 класс	Некроз
	Суженный мочевой пузырь (<100 куб. См)
	Тяжелый геморрагический цистит

И, действительно, мочевой пузырь чувствителен к небольшому увеличению дозы облучения. Введение динамической лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) позволило достигнуть снижения целевого планирования объема (PTV) полей, минимизировать воздействие на здоровые окружающие ткани, в результате чего значительно меньше возникает мочеполовая токсичность даже по сравнению с 3D конформной лучевой терапией. Стереотаксическая лучевая терапия имеет приемлемые и сопоставимые уровни токсичности с дистанционной лучевой терапией. Частота радиационного цистита колеблется от 23% до 80%, и этот широкий диапазон обусловлен различными типами и дозами лучевой терапии среди различных медицинских специальностей. Средняя продолжительность развития лучевого цистита составляет от 1 до 5 месяца после лечения. У мужчин более высокая вероятность развития лучевого цистита, чем у женщин (2,8:1) из-за частого использования лучевой терапии при лечении рака простаты. Сообщаемая частота тяжелой гематурии колеблется от 5% до 8%, а гематурия может развиваться до четырнадцати лет после лучевой терапии. Актуальный риск развития гематурии составляет 5,8% через пять лет и 9,6% через двадцать лет [33, 93, 106, 109, 127, 155].

Уродинамические исследования. Уродинамические исследования необходимы, если диагноз остается неясным после анамнеза и обследования и помогает диагностировать микроцистис, нестабильность детрузора, количество остаточной мочи, снижение скорости потока при мочеиспускании. Эти признаки могут сопровождаться лучевым циститом, но не специфичны для этого заболевания [72, 168].

Цистоскопическая картина после облучения. Цистоскопическое исследование используется для подтверждения диагноза и исключения других состояний: рака мочевого пузыря или других рецидивирующих метастатических опухолей. При необходимости цистоскопию можно сочетать с ретроградной пиелографией. При цистоскопической картине изменения слизистой оболочки мочевого пузыря после облучения характеризуются следующими изменениями: покраснением; сосудистыми изменениями (расширение, разрыв); нитями фибрина; эрозийными дефектами; отеком слизистых оболочек; ярко-выраженной складчатостью [46, 48, 75, 83, 141, 169].

Таким образом, исходя из обзора доступной нам литературы, нет единого мнения по поводу времени возникновения и глубины радиационного поражения стенки мочевого пузыря. Во многом это зависит от защитных возможностей конкретного человека, однако, это всегда визуальные проявления гиперемии, инъекции сосудов слизистой мочевого пузыря, гистологическое слущивание эпителия и стромальная инфильтрация подслизистого слоя. Эти изменения создают нейрогуморальную импульсацию, формирующую функциональную, лабораторную и наконец, клиническую манифестацию ранних и поздних проявлений лучевого цистита различной степени тяжести.

1.5 Принципы медикаментозной терапии лучевого цистита

Несмотря на постоянное техническое совершенствование оборудования и методов проведения ЛТ, частота осложнений такого вида лечения в ранние и

отдаленные сроки остается высокой и, как правило, требуется сложное и длительное лечение. Варианты вмешательств можно разделить на системное лечение, внутривузырное лечение и интервенционные процедуры. Требуется комплексное лечение для улучшения качества жизни пациентов [8, 16, 38, 105].

В ряде случаев требуется применение вспомогательных лечебных методов и лекарственных препаратов для оптимизации процесса регенерации. Процесс заживления ран включает сложное взаимодействие нескольких факторов для замены поврежденных тканей. Клиницисты находятся в поиске лучших решений для увеличения эффективности заживления раны. Основным принципом, лежащим в основе гипербарической оксигенации (ГБО), является увеличение концентрации растворенного кислорода в крови, когда он подается под давлением, превышающим атмосферное, и может использоваться для стимулирования васкулогенеза и регенерации тканей. Различные лекарственные препараты, примененные к послеоперационной ране, в том числе, с использованием физиотерапевтических методов, могут значительно повлиять на ранозаживление и уменьшить вероятность грубых рубцовых разрастаний в послеоперационном периоде [15, 16, 48]. В будущем могут быть проведены исследования для изготовления новых материалов, которые могут восстановить целостность уротелия в течение нескольких дней и с минимальными осложнениями [30, 116].

Неслучайно, в недавно опубликованном М. Kim с соавт. [129] обзоре основных 12 достижений 2019 года в области гинекологической онкологии была отмечена эффективность неoadъювантной химиотерапии, добавляемой к химиолучевой терапии, и лечение радиационно-индуцированного цистита с использованием гипербарической оксигенации.

Таким образом, в течение последних десятилетий для лечения радиационно-индуцированного цистита широко использовались многочисленные методы, включая фармакологические препараты, хирургические вмешательства и даже гипербарическую оксигенацию. Тем не менее, эффективность различных

протоколов лечения достаточно противоречива, что подчеркивает важность исследований в данном направлении для кристаллизации персонифицированных алгоритмов профилактики и лечения радиационно-индуцированного цистита в будущем [42, 116, 139].

Существующие методы консервативного лечения таких пациентов далеко не всегда эффективны и представляют собой довольно трудную задачу. Это связано с тем, что, как правило, для них характерны необратимые изменения, но, в то же время, могут развиваться и компенсаторные механизмы. Одним из механизмов патофизиологии радиационного цистита является нарушение функции уротелия, которое влияет на целостность границы мочевого пузыря и способствует распространению воспаления, которое и вызывает повреждение мочевого пузыря. Хронизация данного процесса с развитием ХПЛЦ может снизить емкость мочевого пузыря, вызвать недержание мочи и настолько ослабить функцию мочеиспускания, что пациентам требуется хирургическое вмешательство. Смысл системного лечения заключается в замене или усилении полисахаридного слоя мочевого пузыря и уменьшении хрупкости сосудов. Глюкозамин и полисульфат пентозана были заявлены как возможные варианты системного лечения, но в литературе нет доказательств, подтверждающих это. Ниже приведены некоторые из наиболее часто используемых агентов и доказательства их эффективности [16].

ТСДО/WF10 представляет собой химически стабилизированный хлоритовый матрикс, который оказывает положительное влияние при хронических воспалительных процессах. Он индуцирует естественный иммунитет и стимулирует механизмы клеточной защиты, воздействуя на естественные клетки-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты и модифицируя систему моноцитов-макрофагов. Он быстро уменьшает процессы воспаления, так что заживление может начаться в более раннем периоде. В проспективном исследовании 2020 года сообщается о когорте пациентов с цистоскопически подтвержденным лучевым циститом после лечения гинекологического рака. У

88% пациентов отмечалось снижение степени гематурии после двух-четырех циклов терапии WF10 [83].

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря подразделяют на местное и общее, выбор метода зависит от степени выраженности лучевых повреждений. Под местным лечением подразумевают введение лекарственных препаратов в полость мочевого пузыря и, именно, в таком аспекте, чаще всего, используются фибролитические препараты у пациентов с ХПЛЦ. Однако, некоторые авторы, предлагают иной способ лечения, методика которого разработана на основе внутритазовых блокад под контролем ультразвуковой навигации. Механизм действия фибролитических препаратов на основе супероксиддисмутазы в совокупности с ультразвуковой визуализацией дает возможность нового подхода в тактике и эффективности лечения больных местными лучевыми повреждениями мочевого пузыря [9, 138].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) вызывает гипероксигенацию тканей, рост капилляров в рубцовых подслизистых тканях и неоваскуляризацию мочевого пузыря. Гипероксигенация тканей достигается распределением кислорода по градиенту давления. Это улучшает противовоспалительное и обезболивающее действие, повышает бактериальную проницаемость для антибиотиков, улучшает функцию лимфоцитов и макрофагов, повышает выработку тестостерона, ускоряет ангиогенез и способствует заживлению ран. Таким образом, гипероксигенация может быть использована в урологии для лечения мошоночно-промежностного фасциита, интерстициального цистита, хронической тазовой боли, гангрены Фурнье и постлучевого цистита [85, 116, 138].

Постлучевой цистит характеризуется воспалением внутренней оболочки мелких кровеносных сосудов, что приводит к острой и неизлечимой ишемии стенки мочевого пузыря и, наконец, к фиброзу мышц из-за клеточной гипоксии. ГБО может увеличить напряжение кислорода в ткани мочевого пузыря и способствует неоваскуляризации нормальной ткани. Благодаря увеличению градиента кислорода тканевые макрофаги стимулируют ангиогенез. ГБО также

инициирует вазоконстрикцию и способствует заживлению ран. После ГБО тканевой кислород пациентов с лучевым циститом оставался на нормальном уровне в течение многих лет [83, 139].

Опубликованные в последние годы исследования, в которых сообщается о результатах гипербарической оксигенотерапии, представляли собой в основном нерандомизированные ретроспективные обзоры относительно большого числа пациентов, которым не удалось консервативное лечение радиационно-индуцированного геморрагического цистита. Обычный курс лечения включает от 35 до 40 сеансов продолжительностью от девяноста до ста минут каждый, пять дней в неделю, вдыхая 100% кислорода при абсолютном давлении в 2 атмосферы за сеанс. Частота успеха варьируется от 76 до 95% для краткосрочных результатов и от 72 до 83% для долгосрочных результатов, где успех определяется как симптоматическое и/или цистоскопическое улучшение при лучевом цистите [89, 116, 118]. Темпы диапазона отверждения от 57 до 92%, где лекарство определяется как полное разрешение видимой гематурии [80, 95, 94, 112, 147].

Самый длительный период наблюдения составил одиннадцать лет, и эта группа сообщила, что у 74% пациентов не было рецидивов симптомов [117]. Результат также зависит от тяжести гематурии до начала лечения и типа используемой лучевой терапии. Ретроспективные обзоры большого числа пациентов показывают, что более длительное время от начала гематурии до начала гипербарической оксигенотерапии приводит к значительно худшему клиническому ответу с оптимальными результатами, полученными, когда терапия начинается в течение шести месяцев после начала гематурии [89, 117]. Основным побочным эффектом ГБО является оталгия у 33% пациентов [75, 100, 124].

Варианты интервенционного радиологического или хирургического лечения лучевого цистита ограничиваются единичными сообщениями или нерандомизированными исследованиями с ограниченным числом наблюдений. Варианты хирургического вмешательства включают цистоскопическое лечение кровотечений, длительные чрескожные нефростомы и отведение мочи с

цистэктомией или без нее. Однако, после проведения ЛТ тонкая и толстая кишка часто могут быть вовлечены в процесс формирования осложнений [22, 27, 74, 102, 109, 120].

Ретроспективный обзор цистоскопического лечения лучевого цистита показал, что большинству пациентов требуется более одной цистоскопии для достижения разрешения гематурии. Кожные уретеростомии описаны в литературе как последнее средство при трудноизлечимом радиационно-индуцированном геморрагическом цистите. Ретроспективный обзор двадцати восьми пациентов с не поддающимся лечению радиационным циститом после лучевой терапии рака шейки матки, которые перенесли диверсию подвздошной кишки с сопутствующей везиковагиностомией или без нее, предположил, что ранняя диверсия является необходимой при тяжелом заболевании [11, 52, 96, 131, 135, 154].

Имеются исследования с участием пациентов с рефрактерным лучевым циститом, которым не удалось пройти различные виды лечения, включая внутривезикулярные препараты и радиологическую эмболизацию, показывающие хорошие результаты при цистоскопическом использовании аргонового коагулятора. Ни один пациент не нуждался в дальнейшей катетеризации или переливании крови.

В литературе имеются указания на внутривезикулярное использование некоторых лекарственных препаратов у пациентов с ХПЛЦ. При этом у значительного числа исследований довольно невысокий уровень доказательности. Одним из первых средств, используемых для лечения тяжелых рефрактерных геморрагических циститов являлись соединения алюминия. Считалось, что они действуют как вяжущее средство и вызывают сокращение и регенерацию поверхности мочевого пузыря. Простагландины, используемые для предотвращения изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта также позиционировались, как перспективные препараты, однако, до настоящего

времени нет исследований, поддерживающих эффективность их использования [86, 101, 132].

Одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиторий и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневой процесс [74, 87].

В последние годы многие авторы отмечают эффективность внутрипузырного введения новых отечественных медикаментозных средств: L-лецитин серебряного геля, иммуномодуляторов гепон и иммуномакс, препаратов на основе супероксиддисмутаза – рексод и гиалуроновой кислоты – уро-гиал, колегель, а также среду, на которой выращивают мезенхимальные стволовые клетки. В норме слизистая мочевого пузыря и прямой кишки покрыта защитным слоем из гликозаминогликанов. Хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота являются компонентами гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря [18, 34, 101].

Таким образом, гиалуроновая кислота является основным мукополисахаридом, который способствует защитной функции уротелия. Также считается, что он обладает иммуномодулирующими свойствами и улучшает заживление соединительной ткани. В России в качестве экзогенного донатора гликозаминогликанов используется препарат Уро-гиал. Опубликованы результаты использования хондроитина сульфата у пациентов с диагнозом радиационно-индуцированный цистит. Интравезикальные инстилляцией 0,2% раствора хондроитина сульфата могут привести к снижению частоты мочеиспускания и уменьшить симптомы поражения мочевого пузыря. Среди основных показаний для назначения Уро-гиала фигурирует хронический цистит и постлучевой цистит, также гиалуроновая кислота лицензирована для использования при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря [54, 90].

В настоящее время многочисленными исследованиями показано, что лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) должны быть комплексными и включать восстановление нормальной анатомии органов уrogenитального тракта, а также использование помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов средств, нормализующих функцию нижних мочевыводящих путей, препаратов для местной и системной иммунопрофилактики, защиты уротелия от рецидива инфекции, местной заместительной гормонотерапии в климактерии, а также БАД с целью подкисления мочи [17, 76].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен зарегистрированный препарат гиалуроновой кислоты Уро-гиал, разработанный МКС Laboratories. Уро-гиал – медицинское изделие, стерильный, апирогенный, прозрачный, упруговязкий буферизованный физиологический раствор гиалуроната натрия неживотного происхождения (рН – 6,5–7,5); 1 мл раствора содержит 0,8 мг гиалуроновой кислоты, 0,45 мг натрия дигидрофосфат моногидрата, 2 мг динатрия фосфата безводного, $8,5 \pm 0,05$ мг натрия хлорида и деионизированную воду (q.s.) [40, 55]. Восстановление гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря – перспективный вид патогенетической терапии хронического рецидивирующего и интерстициального цистита. В результате приема Уро-гиала продемонстрировано уменьшение числа рецидивов заболевания, снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение частоты мочеиспускания. Препарат вводится в мочевой пузырь 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц при необходимости. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций. Разумеется, при лечении рецидивирующих циститов до проведения инстилляций необходимо добиваться эрадикации возбудителя. При патологических процессах и длительно существующей воспалительной реакции концентрация гиалуроновой кислоты в тканях мочевого пузыря снижается. Применение гиалуроновой кислоты стало новым перспективным и патогенетически обоснованным направлением в лечении и профилактике рецидивирующих циститов, так как в настоящее время это

единственный метод, способствующий восстановлению защитного слоя уротелия у этой сложной категории больных. Можно надеяться, что по мере накопления данных рандомизированных клинических исследований препарат Уро-гиал может занять ключевое место в противорецидивной терапии ИНМВП [77, 91, 128].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Схема исследования

В период с 2016 по 2021 год в радиологическом отделении №1 ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» (Областной онкологический диспансер) г. Тюмени по поводу рака шейки матки 2 стадии комбинированную радиационную терапию получили 372 женщины, не имеющие урологического анамнеза. 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 46Гр, 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 недели от начала лечения появились первые признаки заболевания мочевого пузыря (учащенное болезненное мочеиспускание и повелительность позыва), которые постепенно усиливались. По результатам консультации уролога и на основании клинико-лабораторных проявлений, диагностирован ранний лучевой цистит (РЛЦ), что подтверждалось визуально при цистоскопии гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря с

инъекцией сосудов, соответствующие проявлению острого течения раннего лучевого цистита первой степени (RTOG/EORS, 1995).

В 58 (43,9%) наблюдениях симптоматическое лечение препаратами системного воздействия оказалось с точки зрения пациенток малоэффективным, что потребовало проведения дополнительных инстилляций мочевого пузыря растворами, содержащими различные лекарственные препараты.

В период с 2016 по 2021 год в урологическом отделении ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» стационарное обследование и лечение прошли 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, проявления которого соответствовали второй степени ПЛЦ, характеризующегося учащенным болезненным мочеиспусканием с элементами ургентности, требующими ночных пробуждений, лейкоцитурией, микрогематурией и появлением в моче слущенного эпителия. Визуально при цистоскопии наблюдалась гиперемия, отечность слизистой оболочки с инъекцией сосудов и появлением единичных телеангиоэктазий и эрозий. Группу сравнения составили 30 женщин аналогичного возраста, прошедших текущую диспансеризацию и признанных здоровыми.

2.2 Клинико-статистическая характеристика исследуемых пациентов

Ранжирование обследованных женщин по возрасту и форме проявления лучевого цистита представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение обследованных пациенток по возрасту и форме проявления лучевого цистита в %

Возраст/форма	30-35 лет	35-40 лет	45-50 лет	50-55 лет
Ранний ЛЦ (n -58)	7(12,1%)	17(29,3%)	18(31,0%)	16 (27,6%)
Поздний ЛЦ (n-46)	4(8,7%)	9(19,6%)	15(32,7%)	18(39,0%)

В основном это были женщины трудоспособного возраста. В процессе проводимого исследования все пациентки осматривались гинекологом, терапевтом. Анализировались результаты лабораторное общеклинических и биохимических анализов крови, при строгом соблюдении правил гигиены исследовалась средняя порция мочи, бактериологические посевы на выявление микрофлоры в мочевом осадке. Полученные результаты заносились в медицинскую карту стационарного пациента, а также в карту учета диспансеризации больных онкогинекологического профиля.

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, морфо-функциональных показателей и эффективности лечения РЛЦ. Всего 58 пациенток

II этап. Анализ клинико-лабораторных, морфо-функциональных 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 - Протокол клинических и лабораторных методов 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.

2.3 Методы обследования и лечения пациентов

В процессе госпитализации всем женщинам проводились 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.

В проблемной лаборатории университетской клиники ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России проводились биохимические исследования содержания в моче одного из продуктов распада коллагена - пролина (ПР), начальных продуктов перекисидации мембранных липидов - диеновых конъюгаций (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 выполнялась поднаркозная обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений. Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» в 2016-2020 годах совместно с врачом патологанатомом Симоновым А.В. В процессе забора материала путем щипковой биопсии тканевой столбик фиксировался в формалине с последующим обезвоживанием и заливкой в парафин. Готовились срезы толщиной до 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином для обзорного гистологического исследования, проводимого с помощью микроскопа фирмы Olympus-UX-41 Olympus-DR-soft (Verbon 3-1). Иммуногистохимические исследования субпопуляций лимфоцитов проведены с использованием первичных антител против CD4 +, CD8 +, CD20 +, CD 138 +, и лиф+ и применением системы обнаружения Novacastra, Leica Biosystem Newcastle Ltd, Великобритания.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с заболеванием мочевого пузыря, в процессе проведения радиационного лечения, всем пациенткам с учетом клинических проявлений РЛЦ, а также пациенткам с обострением ПЛЦ проводили симптоматическую терапию, включающую назначение анальгетиков, спазмолитиков, нестероидных противовоспалительных, сосудистых препаратов, антибиотиков, уроантисептиков, блокаторов альфа1-адренорецепторов. При ее неэффективности применяли первую схему, состоящую из симптоматического лечения, дополненного проведением инстилляций мочевого пузыря раствором гепарина 25000ЕД и 2%-2,0 мл лидокаина, разведенных в 13 мл 09% раствора натрия хлорида, обладающих местными антикоагулянтными и анальгезирующими свойствами, 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев. Вторая схема была представлена сочетанием симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря 50 мл раствора, содержащего гиалуроновую кислоту из расчета 0,8 мг в 1 мл, по 2 процедуры в неделю в течение 2-х месяцев, которая обладает выраженными иммунотропными и антиоксидатными свойствами. В наших исследованиях использован отечественный препарат Уро-гиал (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09343 Сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ12. В00333 Производство: ООО «СЛС», Россия).

2.4 Методы статистической обработки материала

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, представлялись в виде ($M \pm m$). Достоверность показателей определялись по критерию t Стьюдента. За значимые различия принимались 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.

ГЛАВА 3 МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН

3.1 Результаты стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток с лучевым циститом

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 мочевых путей (СНМП) и эффективности проводимого лечения. Период их стационарного пребывания составлял в среднем 51,5 дней и складывался из двух следующих друг за другом госпитализаций: 1. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), с еженедельным введением химиопрепарата цисплатин и лечением проявлений раннего лучевого цистита (РЛЦ). 2. Внутриполостная лучевая брахитерапия (ВЛТ) с продолжением лечения РЛЦ.

Первыми анализировались анамнестические данные. При изучении жалоб и анамнеза заболевания особое внимание уделялось времени появления и длительности проявления радиационного поражения мочевого пузыря, эффективности проводимого лечения и его влияние на качество жизни этих женщин. Все лабораторные исследования выполнялись по общепринятой методике

Клинико-лабораторные проявления РЛЦ (жжение, рези, учащенное мочеиспускание, лейкоцитурия, микрогематурия) в группе обследованных женщин появлялись на 2 неделе от начала радиационного лечения. После проведения симптоматической терапии на период выписки из радиологического отделения по окончании 2 этапов стационарного лечения основного заболевания,

указанные симптомы стихали, или исчезали, однако через 3-6 месяцев они усиливались или возникали снова.

Специальные урологические исследования проводились 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 в период от 3 до 6 месяцев безрецидивного течения основного заболевания, осложненного проявлениями ПЛЦ. Изучались результаты общих и биохимических исследований крови, специальных биохимических, бактериологических и иммунологических исследований мочи, выполнялась поднаркозная обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений. Последнее обследование выполнялось дважды – до и после лечения.

Анализ образа жизни, внешних факторов и сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на развитие ракового поражения генитальной зон обследованных женщин не выявил наличия предрасполагающего фона провоцирующего запуск известных механизмов онкогенеза.

Проявления сопутствующих хронических заболеваний и их частота соответствовали возрастным особенностям обследованных пациенток, а принимаемые ими препараты стандартного лечения, не имели доказанных канцерогенных свойств (Таблица 4).

Таблица 4 - Наличие сопутствующих заболеваний у обследованных пациенток с проявлениями лучевого цистита в %

Сопутствующие заболевания	Из общего числа
Гипертоническая болезнь	37 (27,7%)
ИБС	22 (16,4%)
Остеохондроз	31 (23,1%)
ХОБЛ	24 (17,9%)
Хроническая пневмония	11 (8,2%)
Хронический гастрит	9 (6,7%)
Итого	134 (100%)

Общеклиническое исследование крови в этих группах пациенток выявило изменения клеточного состава периферической крови и скорости оседания эритроцитов, соответствующие интенсивности и длительности проявления воспалительного процесса, сопровождающего радиационное лечение локализованного рака шейки матки 2 стадии, как опухоли, так и окружающих зону облучения тканей, включая мочевого пузыря (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительные показатели общего анализа крови у женщин с проявлениями раннего и позднего лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель/ период	Эритроциты млн/мл	Гемоглобин г/л	Лейкоциты тыс/м	Лимфоциты %	СОЭ, мм/ч
Зд. лица (n 15)	4,5±0,5	146±1,5	7,0±2,0	32,5±2,5	6,0±1,5
РЛЦ (n -56)	4,0±0,4	139±1,0*	13,0±1,5*	39,0±1,5	27,0±2,0*
ПЛЦ (n -46)	3,8±0,5	121±2,0*	12,0±2,0*	36,5±2,5	24,0±2,5*

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

Лабораторное исследование общих анализов мочи, проведенное у этих женщин, отражало реакцию уротелия на радиационное воздействие и последующие изменения, возникающие в мочевом пузыре (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительные показатели общего анализа мочи у женщин с проявлениями раннего и позднего лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель/ период	Лейкоциты (п/зр)	Эритроциты (п/зр)	Цилиндры (п/зр)	Белок (мг/л.)	Бактерии (в 1мкл)
Зд. лица (n 15)	2,0 ± 0,5	1,5± 0,5	1,5± 0,5	0,001±0,0005	4,5± 2,5
РЛЦ (n -56)	35,0 ± 4,5*	4,5± 1,0*	7,0± 2,0*	0,07± 0,001*	7,0± 3,0
ПЛЦ (n -46)	53,5 ± 6,0*	6,7± 2,5*	9,4± 3,7*	0,14± 0,05*	11,5± 4,3

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

Лабораторное исследование уровня экскреции с мочой метаболитов, образующихся в процессе реализации локального патологического процесса, выявило наличие значительных отклонений в анализируемых показателях, соответствующих активности и длительности деструктивных изменений в слизистой оболочке мочевого пузыря (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительные показатели экскреции с мочой метаболитов женщин с проявлениями раннего и позднего лучевого цистита ($M \pm m$)

Метаболиты / Период	Калий (ммоль/л)	Натрий (ммоль/л)	Кальций (ммоль/л)	Хлориды (ммоль/л)	Фосфор (ммоль/л)
Зд. лица (n 15)	37,5±2,5	153±2,0	4,9±1,5	372,5±20,5	24,0±2,5
РЛЦ (n -58)	32,0±1,5*	179±5,5*	2,3±1,0*	239,0±16,5*	25,4±2,0
ПЛЦ (n -46)	30,5±1,0*	215±4,5*	1,9±0,5*	220,5±12,5*	36,0±1,5*

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

При этом бактериологические исследования мочи не выявили значимого участия бактериального фактора в реализации клинических проявлений лучевого цистита, особенно его ранних проявлений, что соответствует данным полученными другими авторами. Преобладала кишечная палочка, реже клебсиелла и энтерококки, и более, чем в половине исследований моча была стерильной. Возможно, это было следствием проводимой сопутствующей антибактериальной терапии согласно стандарту ведения этой группы пациентов или, все-таки, преимущественно абактериальным характером патогенеза лучевого поражения тканей, в том числе и мочевого пузыря (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительные показатели результатов бактериологических исследований мочи женщин с проявлениями раннего и позднего лучевого цистита ($M \pm m$)

Вид бактер/ период	Escherichia coli.> 10 ³ КОЕ/мл	Klebsiella oxiotoca.> 10 ³ КОЕ/мл	Enterococcus faecalis.> 10 ³ КОЕ/мл	Прочие.> 10 ³ КОЕ/мл	Роста нет
Зд. лица (n 30)	1(3,3%)	0	1(3,3%)	1(3,3%)	27 (86,6%)
РЛЦ (n -56)	4 (10,7%)	2(3,6%)	1(1,8%)	1(1,8%)	48(82,1%)
ПЛЦ (n -48)	11(73,3%)	1 (6,7%)	2(13,3%)	4(26,6%)	30 (60,1%)

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

Бактериологические исследования показали, что уропатоген высевался из мочи у 29 (26,9%) пациенток. Из них, кишечная палочка у 16 (71,6%), энтерококк у 4 (14,2%), клебсиелла у 3 (7,1%), протей у 2 (7,1%) больных женщин, с преимущественной чувствительностью к фосфомицину, нитрофуранам и фторхинолонам.

Таким образом, проявления раннего лучевого цистита наблюдаются у 35,5% женщин, прошедших сочетанную радиационную терапию локализованного рака шейки матки 2 стадии со второй недели от начала лечения, которые в 79,3% сохраняются более 3 месяцев, переходя в хроническую форму позднего лучевого цистита.

3.2 Анализ клинико-лабораторных, морфо-функциональных проявлений и эффективности лечения раннего лучевого цистита у женщин

Результаты изучения особенностей ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин с проявлениями РЛЦ представлены в таблице 9.

Установлено, что у женщин с проявлениями РЛЦ, несмотря на проводимое стандартное симптоматическое лечение с момента появления дизурии, число микций и объем разового диуреза значимо не изменялись, что вызывало

появление смешанных чувств относительно сохраняющихся симптомов нижних мочевых путей (QOL-3,2 балла).

Таблица 9 - 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±1,0	250±50	24,8±3,0	0,5±0,5
РЛЦ (n -56)	10,5±1,5*	125±30*	18,5±1,0*	3,2±0,2*

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

Показатели УЗИ-доплерографии мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительные показатели объема мочевого пузыря, 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 (n30)	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).

Из представленных данных видно, что 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 ($p < 0,05$).

Динамика содержания в моче продуктов пероксидации липидов и ОАО мочи у пациенток с проявлениями РЛЦ представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика содержания в моче продуктов пероксидации липидов и ОАО у женщин с проявлениями раннего лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель/ группа исслед.	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	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).

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

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 провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4), молекул малой и средней массы, а также одного из ведущих продуктов распада коллагена - оксипролина (ОП) (Таблица 12).

Таблица 12 - 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 группы сравнения (критерий t–Стьюдента).

Характеристика визуальных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря при РЛЦ, выявленных при цистоскопии, представлена в таблице 13.

Из представленных данных видно, что по сравнению с визуальной картиной слизистой мочевого пузыря у женщин при плановой превентивной катетеризации мочеточников перед гинекологическими операциями, потенциально опасными по ятрогенным осложнениям, для клинической манифестации РЛЦ характерна гиперемия и отек слизистой оболочки с инъекцией сосудов и появлением единичных телеангиоэктазий.

Таблица 13 - 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 РЛЦ (n -58)	12 (80,0%)	13 (86,7%)	1 (6,6%)	0

Из представленных данных видно, что цистоскопия, выполненная женщинам с целью плановой превентивной катетеризации мочеточников перед гинекологическими операциями, патологических изменений слизистой не выявила. У больных ранним лучевым циститом визуализировались гиперемия, отёк в 80% наблюдений, инъекция сосудов в 86,7% и появление телеангиоэктазий в (6,6%) наблюдений.

Результаты анализа морфометрических показателей структуры слизистой оболочки и состояния собственной пластинки мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ представлены в таблице 14.

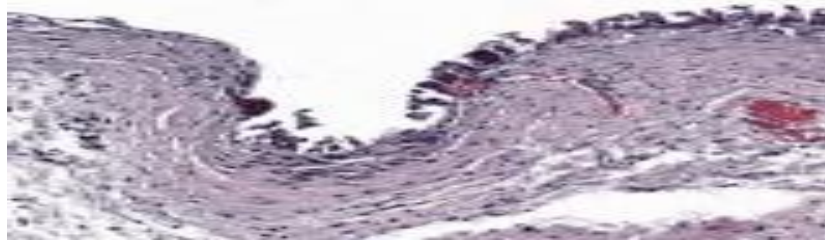
Таблица 14 - Сравнительная характеристика морфометрических показателей стенки мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ (M± m)

Показатель /период	Эпителий (%)	Строма (в %)	Инфильтр. (в %)	CD4 кл. на 1мм ²	CD8 кл. на 1мм ²
Здоровые (n 15)	12,2±2,1	84,4±3,0	3,4±0,5	1,5±0,5	2,5±0,5
РЛЦ (n -15)	10,2±1,5	79,5±2,0*	8,4±2,0*	4,2±0,5*	20,5±1,0*

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

Установлено, что цитоморфологические проявления РЛЦ при некотором уменьшении площади эпителиального покрова с сохраненным количеством и стратификацией слоев (12,2±2,1% и 10,2±1,5%) характеризуются 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 клеток преимущественно с иммуногистохимической экспрессией CD 4+ (1,5±0,5 и 4,2±0,5 кл. на 1мм², $p < 0,05$).

Цитоморфологическая картина слизистой мочевого пузыря при раннем лучевом цистите представлена на рисунке 2.



2.1 - Фрагмент слизистой мочевого пузыря местами покрытой уротелием с сохраненными количеством и стратификацией слоев (гемотоксилин - эозин x 20).



2.2 - В строме под уротелием диффузная воспалительная инфильтрация в которой при иммуногистохимическом исследовании: в единичных клетках экспрессия CD 4+ (темные вкрапления - антитела CD 4 к x 20).



2.3 - В строме под уротелием диффузная воспалительная инфильтрация в которой при иммуногистохимическом исследовании: в части клеток экспрессия CD 8+ (темные вкрапления - антитела CD 8 x 20).

Рисунок 2 - Визуальная картина при микроскопии слизистой оболочки и собственно пластинки мочевого пузыря при раннем лучевом цистите (2.1.– нормальная гистология. 2.2.–иммуногистохимия с анителами CD4+. 2.3.– иммуногистохимия с анителами CD 8+).

3.3 Особенности клинико-лабораторных, морфо-функциональных проявлений и результатов эффективности лечения позднего лучевого цистита у женщин

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, выполнялся комплекс лабораторных, функциональных и цитоморфологических исследований, позволяющих в совокупности с клиническими проявлениями СНМП, дать объективную оценку морфо-функционального состояния мочевого пузыря.

Проявления ПЛЦ в этой группе пациентов соответствовали второй степени радиационного поражения, характеризующейся учащенным болезненным мочеиспусканием с элементами ургентности, требующими ночных пробуждений, лейкоцитурией, микрогематурией, появлением в моче слущенного эпителия. Бактериологические исследования показали, что уропатоген высеивался из мочи у 16 (11,9%) пациенток. Из них, кишечная палочка у 20 (71,6%), энтерококк у 4 (14,2%), клебсиелла у 2 (7,1%), протей у 2 (7,1%) больных женщин, с преимущественной чувствительностью к фосфомицину, нитрофуранам и фторхинолонам.

Результаты исследования показателей ритма мочеиспускания, разового диуреза, скорости потока мочи и их влияния на качество жизни представлены в таблице 15. При этом 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).

Таблица 15 - 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 (n 30)	7,0±1,0	200±15	24,8±3,0	0,5±0,2
ПЛЦ (n -46)	12,5±0,5*	110±20*	17,8±1,5*	4,7±0,5*

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

Показатели УЗИ-доплерографии мочевого пузыря у женщин с проявлениями ПЛЦ представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Сравнительные показатели объема мочевого пузыря при первом позыве, скорости кровотока и индекса резистентности у женщин с проявлениями ПЛЦ ($M \pm m$)

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±0,15	2,95±0,20	0,75±0,05
ПЛЦ (n -46)	110±20*	,5±0,10*	1,83±0,15*	0,93±0,03*

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

Содержание в моче продуктов пероксидации липидов и ОАО мочи у женщин с проявлениями ПЛЦ представлены в таблице 17. При этом установлено, что клинические проявления ПЛЦ у женщин в шестимесячный безрецидивный период основного онкологического заболевания, 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).

Таблица 17 - Сравнительная характеристика содержания в моче продуктов пероксидации липидов у женщин с проявлениями ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель/ 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	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).

Показатели 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 ОП у женщин с проявлениями ПЛЦ представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Сравнительная характеристика содержания в моче интерлейкинов и молекул малой /средней массы у женщин с проявлениями ПЛЦ ($M \pm m$)

Период/ Показатель	ИЛ 4 (пкг/мл)	ИЛ 8 (пкг/мл)	Молекулы малой/сред массы (у.е.)	ОП, г/мл
Здоровые (n 30)	9,8±0,5	10,7±0,5	10,8±0,5	18,3±6,2
ПЛЦ (n -46)	13,9±0,3*	12,9±0,5*	13,8±0,4*	53,8±2,1*

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

Проведенное исследование показало, что реализация клинических проявлений ПЛЦ сопровождалась статистически значимым увеличением содержания в моче всех анализируемых биомолекул.

Характеристика цистоскопической картины слизистой оболочки мочевого пузыря при проявлениях ПЛЦ представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Сравнительная характеристика визуальной картины мочевого пузыря по результатам цистоскопии при проявлениях ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель /период	Гиперемия и отек (%)	Отек (%)	Телеангио-эктазии (%)	Эрозии (%)
Здоровые (n 15)	0	0	0	0
До лечения (n -15)	15 (100,0%)	15 (100%)	15 (100%)	4 (26,7%)
Схема 1(n -15)	14 (93,3%)	13 (86,7%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)
Схема 2(n -15)	9 (60,0%)	5 (33,4%)	8 (53,3%)	0

Из представленных данных видно, что по сравнению с визуальной цистоскопической картиной слизистой мочевого пузыря у женщин, имеющей место при плановой превентивной катетеризации мочеточников перед гинекологическими операциями потенциально опасными по ятрогенным осложнениям, для клинической манифестации ПЛЦ визуально, кроме гиперемии и отека слизистой, было характерно появление телеангиоэктазий и в 25% эрозий.

Характеристика морфометрических изменений в биоптатах стенки мочевого пузыря при проявлениях ПЛЦ представлена в таблице 20.

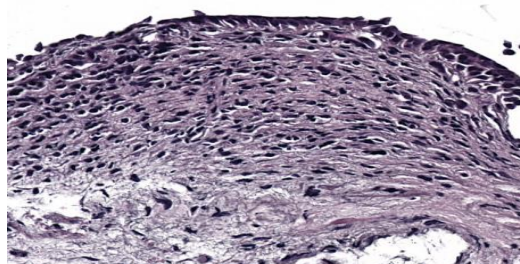
Таблица 20 - Сравнительная характеристика морфологической структуры стенки мочевого пузыря при проявлениях ПЛЦ (M± m)

Показатель /период	Эпителий (%)	Строма (в %)	Инфильтр. (в %)	CD4 кл. на 1мм ²	CD8 кл. на 1мм ²
Здоровые (n 15)	12,2±2,1	84,4±1,5	3,4±0,5	1,5±0,5	2,5±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*

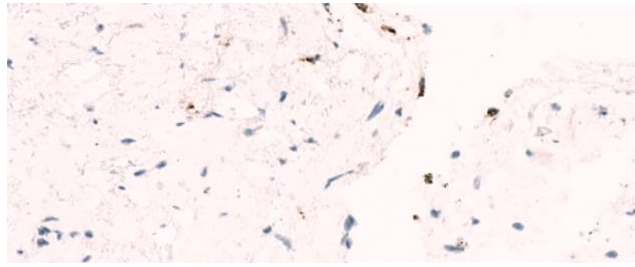
Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности t–Стьюдента).

Проведенные исследования показали, что для морфометрических проявлений ПЛЦ характерно уменьшение площади эпителиального покрова слизистой за счет его частичного сращивания и проявления участков железистой метаплазии. В строме под уротелием увеличивалась площадь диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, в которой обнаруживались клетки с иммуногистохимической экспрессией CD 4+ и CD 8+.

Мофрологическая картина слизистой мочевого пузыря при позднем лучевом цистите представлена на рисунке 3.



3.1 - Фрагмент слизистой мочевого пузыря местами покрытой уротелием с сохранными количеством и стратификацией слоев (гемотоксилин эозинX20).



3.2 - В строме под уротелием диффузная воспалительная инфильтрация в которой при иммуногистохимическом исследовании: в единичных клетках экспрессия CD 4+(темные вкрапления - антитела CD 4+ x 20).



3.3 - В строме под уротелием диффузная воспалительная инфильтрация, в которой при иммуногистохимическом исследовании: в части клеток экспрессия CD 8+ (темные вкрапления - антитела CD 8+ к x 20).

Рисунок 3 - Визуальная картина при микроскопии слизистой мочевого пузыря при ПЛЦ до лечения (3.1. – нормальная гистология, 3.2. – иммуногистохимия с антителами CD + 4, 3.3. – иммуногистохимия с анителами CD -8).

Таким образом, мы получили исчерпывающую цитоморфологическую характеристику слизистой мочевого пузыря у больных с ПЛЦ.

3.4 Эффективность инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту

Следующим этапом настоящей работы стало изучение на основе случайного выборочного метода эффективности различных схем лечения лучевого цистита. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с заболеванием мочевого пузыря, в процессе проведения радиационного лечения всем пациентам

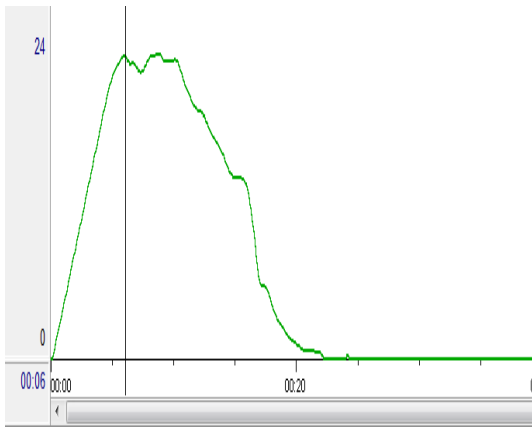
с учетом клинических проявлений РЛЦ проводилась симптоматическая терапия, включающая назначение анальгетиков, спазмолитиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, уроантисептиков. При ее неэффективности применялась первая схема, состоящая из симптоматического лечения, дополненного проведением инстилляций мочевого пузыря раствором гепарина 25000ЕД и 2%-2,0 мл лидокаина, разведенных в 13 мл 0,9% раствора натрия хлорида, обладающих местными антикоагулянтными и анальгезирующими свойствами, 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев. Вторая схема была представлена сочетанием симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря 50 мл. раствора, содержащего гиалуроновую кислоту из расчета 0,8 мг в 1 мл, по 2 процедуры в неделю в течение 2-х месяцев, которая обладает выраженными иммуностропными и антиоксидатными свойствами. В наших исследованиях использован отечественный препарат Уро-гиал (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09343 Сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ12.В00333 Производство: ООО «СЛС», Россия).

Проведенные комплексные исследования показали, 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). На фоне проведения симптоматической терапии РЛЦ, дополненной внутривезикулярными инстилляциями раствора гепарина и лидокаина, клинико-функциональные проявления радиационного поражения имели только некоторую тенденцию к уменьшению, 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 качества жизни этих женщин до вполне удовлетворительного (QOL-1,5), совпадающего с их ожиданиями (Таблица 21).

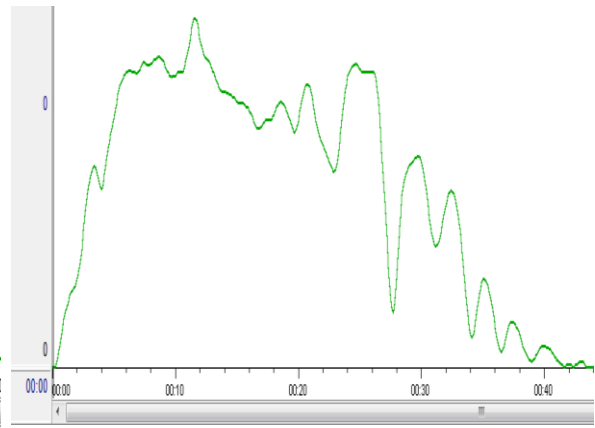
Таблица 21 - Сравнительные показатели ритма мочеиспускания, скорости потока мочи и индекса качества жизни у женщин с проявлениями РЛЦ и ПЛЦ до и после проведения различных схем лечения ($M \pm m$)

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±4 5*	20,6±0,5*	2,0±0,5*

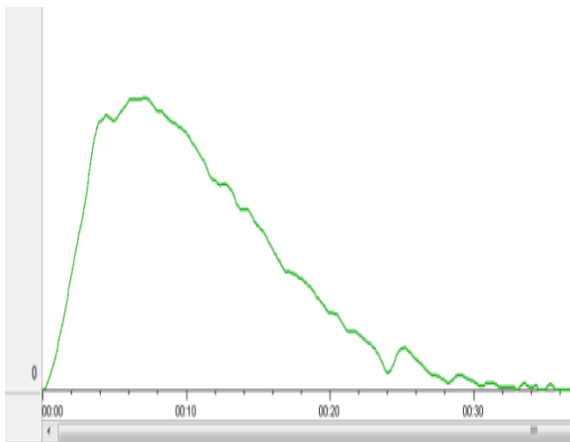
Примечание: $p < 0,05^*$ различия статистически достоверны относительно показателей до лечения (критерий достоверности t–Стьюдента).



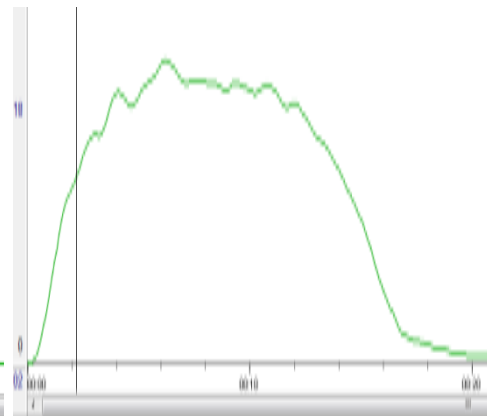
4.1 Максимальная скорость потока 24 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml



4.2 Максимальная скорость потока 19 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml



4.3 Максимальная скорость потока 20 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml



4.4 Максимальная скорость потока 22ml/s. Объем остаточной мочи 0ml

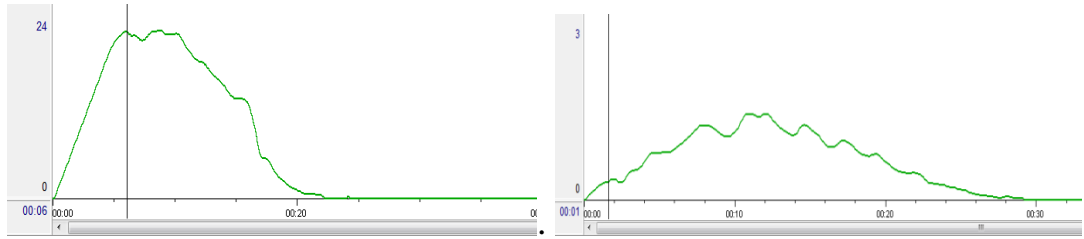
Рисунок 4 - Урофлоуметрия при раннем лучевом цистите (4.1.– норма; 4.2.–РЛЦ до лечения; 4.3. –после лечения по схеме 1; 4.4.– после лечения по схеме 2).

Симптоматическая терапия ПЛЦ, дополненная инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, с последующими инстилляциями до 2 месяцев в амбулаторных условиях, при которых наблюдалась только некоторая тенденция по улучшению показателей уродинамики, не исключающая вынужденных ночных пробуждений, что составляло оценку качества жизни этих женщин как неудовлетворительное (QOL- 4,0).

В процессе проведения инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), улучшение уродинамических

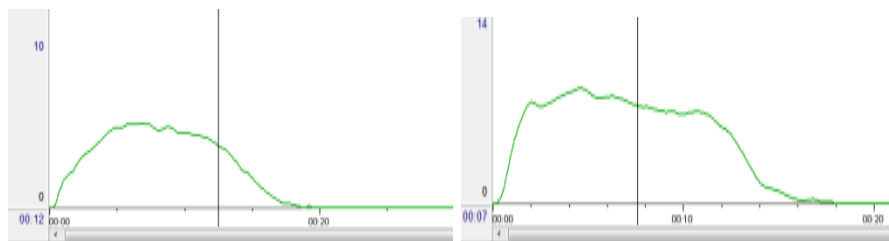
показателей позволило избавить женщин от необходимости ночных пробуждений и повысить качество жизни до удовлетворительного (QOL-2,0 балла), совпадающего с их ожиданиями от этой госпитализации.

Результаты урофлоуметрии до и после различных схем лечения представлены на рисунке 4 и 5.



5.1 Максимальная скорость потока 24 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml

5.2 Максимальная скорость поток 18 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml



5.3 Максимальная скорость потока 19 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml

5.4 Максимальная скорость поток 20 ml/s. Объем остаточной мочи 0 ml

Рисунок 5 - Урофлоуметрия при позднем лучевом цистите (5.1. – норма; 5.2.– ПЛЦ до лечения; 5.3.– после лечения согласно схеме 1; 5.4.– после лечения по схеме 2).

Результаты цифрового расчета показателей УЗДГ представлены в таблице 22, из которых видно, что проявления ургентности мочеиспускания у женщин с проявлениями РЛЦ сопровождались достоверным снижением накопительной функции мочевого пузыря и показателей его гемоперфузии с ростом индекса сосудистой резистентности ($p < 0,05$). Симптоматическое лечение, дополненное инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, сопровождалась только некоторой положительной тенденцией со стороны

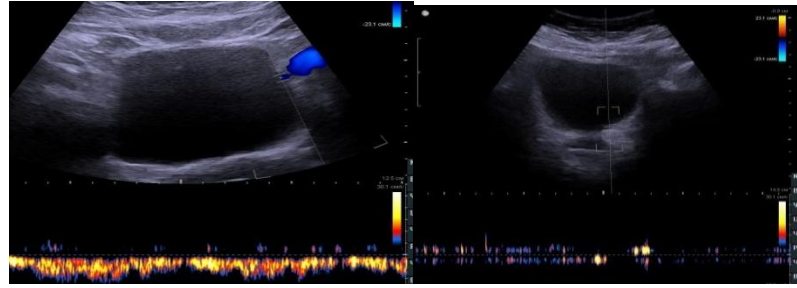
анализируемых функциональных показателей мочевого пузыря. При этом инстилляцией мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), позволили достоверно улучшить накопительную функцию мочевого пузыря и показатели его гемоперфузии.

Таблица 22 - 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 ($M \pm m$)

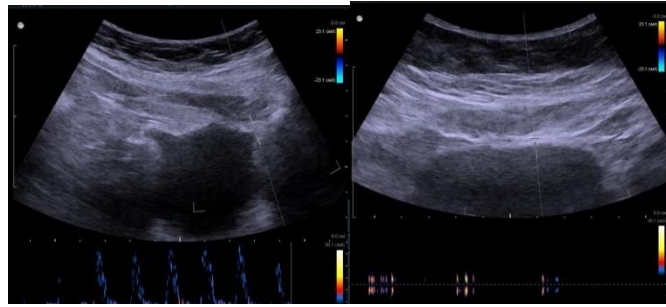
Показатель/ период	ОМП при первом позыве (мл)	Систолическая скорость кровотока (см/сек)	Диастолическая скорость кровотока (см/сек)	Индекс резистен тности
РЛЦ(n -58)	155±25	9,5±0,30	2,03±0,10	0,94±0,03
Стандарт (n 10)	150±20	9,0±0,25	2,00±0,11	0,92±0,02
Схема 1(n -29)	160±10	9,7±0,10	1,90±0,15	0,81±0,02
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).

Симптоматическая терапия ПЛЦ, 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 (Рисунок 6,7).

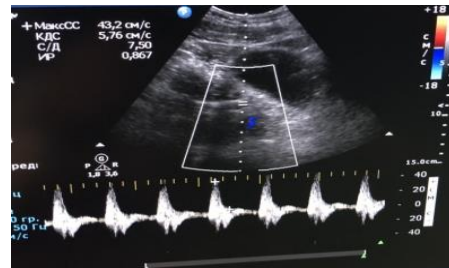
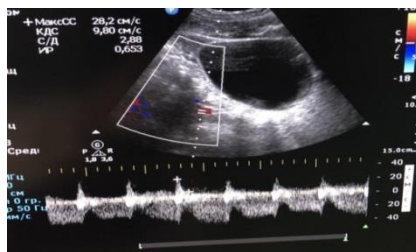


6.1 6.2

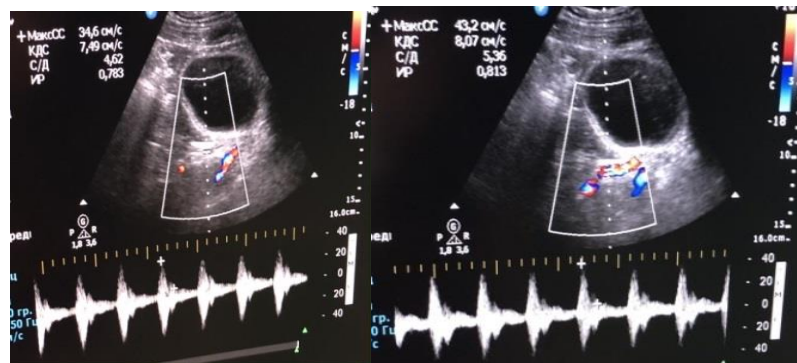


6.3 6.4

Рисунок 6 - УЗДГ картина проявлений РЛЦ (6.1. – норма; 6.2. – РЛЦ; 6.3. – после лечения согласно схеме 1; 6.4. – до после лечения по схеме 2).



7.1 7.2



7.3 7.4

Рисунок 7 - УЗДГ картина проявлений ПЛЦ (7.1. – норма; 7.2.–ПЛЦ; 7.3.– после лечения согласно схеме 1; 7.4. – до после лечения по схеме 2).

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), отражающих завершенность биохимических реакций по устранению токсических последствий оксидации мембран, что подтверждалось восстановлением показателя ОАО до уровня здоровых женщин. Все вышеперечисленное свидетельствует о гашении проявлений оксидативного стресса в мочевом пузыре в процессе проведения дополненного местного лечения и при этом вторая схема сопровождалась более значимым антиоксидантным эффектом (Таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика содержания в моче продуктов пероксидации липидов и ОАО у женщин с проявлениями РЛЦ и ПЛЦ до и после проведения различных схем лечения ($M \pm m$)

Показатель/ группа исслед.	ДК (y.e.)	МДА (ед.опт плот.)	ШО (y.e.)	ОАО (в %)
РЛЦ(n -58)	0,98±0,05	6,4±0,7	0,19±0,03	20,3±0,9
Стандарт(n -10)	0,96±0,04	6,2±0,5	0,18±0,04	20,1±0,5
Схема 1(n -24)	0,85±0,03	4,0±0,4	0,17±0,05	27,5±0,7
Схема 2(n -24)	0,78±0,05*	3,3±0,2*	0,10±0,03*	30,3±0,5*
ПЛЦ(n -46)	0,96±0,05	4,6±0,4	0,20±0,06	16,2±0,5
Стандарт (n -10)	0,95±0,03	4,4±0,5	0,19±0,05	16,0±0,3
Схема 1 (n -18)	0,89±0,02	4,0±0,5	0,15±0,07	27,5±0,7*
Схема 2 (n -18)	0,79±0,02*	3,3±0,2*	0,10±0,03*	32,3±0,5*

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

Сочетание симптоматического лечения ПЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим лидокаин и гепарин, приводило к некоторому снижению содержания в моче продуктов ПОЛ, преимущественно за счет его промежуточного звена (МДА) и повышению общей антиоксидантной активности мочи (ОАО). Терапия, включающая в инстилляции мочевого пузыря раствор, содержащий гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалась статистически значимым уменьшением содержания в моче всех анализируемых показателей ПОЛ и повышением ее общей антиоксидантной активности (ОАО), что дало основание говорить о наличии у Уро-гиала выраженных антиоксидантных свойств.

Динамика иммунологических маркеров воспаления в процессе проведения различных схем лечения проявлений лучевого цистита представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Сравнительная характеристика содержания в моче интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-8 молекул малой /средней массы и оксипролина у женщин с проявлениями РЛЦ и ПЛЦ лучевого цистита 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*	24,9±2,4*

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

Симптоматическое лечение РЛЦ, дополненное 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 в моче ОП, что указывало на ее иммуностропное воздействие.

Симптоматическая терапия ПЛЦ, дополненная инстилляциями раствора 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 урине ИЛ-8 и ОП, что указывало на наличие у гиалуроновой кислоты выраженных иммуностропных свойств.

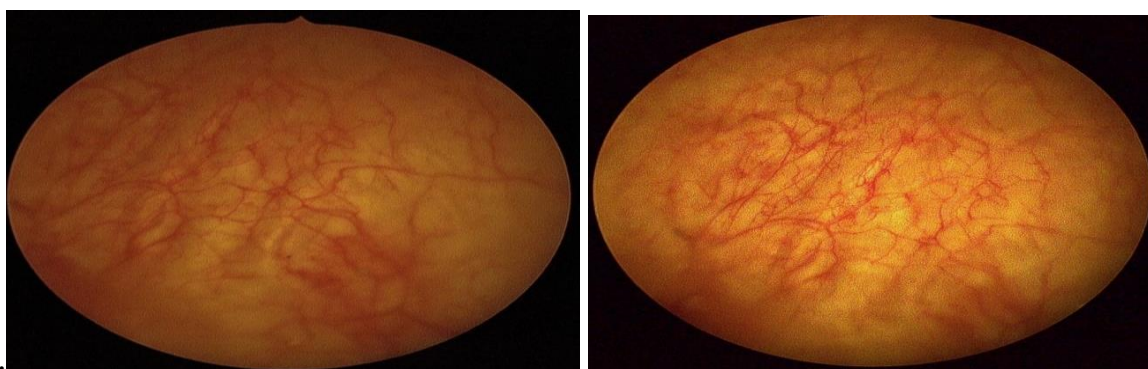
Результаты сравнительных визуальных изменений слизистой мочевого пузыря в процессе манифестации РЛЦ и ПЛЦ, выявленных при цистоскопии до- и после различных схем превентивного лечения, представлены в таблице 25.

Проведение симптоматической терапии РЛЦ, дополненной инстилляциями раствора содержащего гепарин и лидокаин, уменьшало визуальное проявление гиперемии и отека слизистой оболочки. Инстилляции раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), более эффективно влияли на проявления воспаления, что подтверждалось исчезновением из мочи лейкоцитов, эритроцитов и белка на период окончания курсового лечения (Рисунок 8).

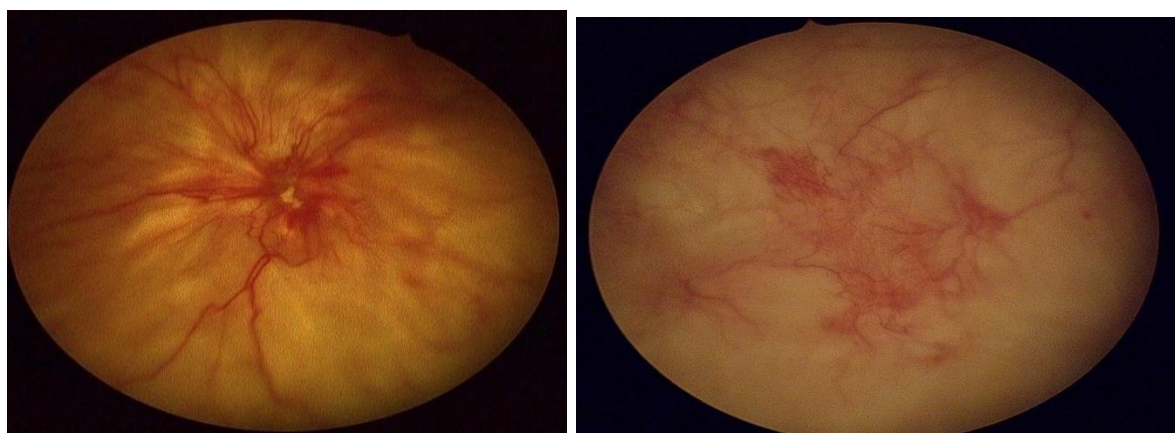
Таблица 25 - Сравнительная характеристика визуальных изменений слизистой мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ и ПЛЦ выявленных при цистоскопии до и после различных схем превентивного лечения ($M \pm m$)

Показатель /период	Гиперемия и отек	Иньекция сосудов	Ангиоэктазии	Эрозии
РЛЦ (n -30)	12 (80,0%)	13 (86,7%)	1 (6,6%)	0
Стандарт(n -10)	8 (80,0%)	7 (70,0%)	1 (10,0%)	0

Продолжение таблицы 25				
Показатель /период	Гиперемия и отек	и Инъекция сосудов	Ангиоэктазии	Эрозии
Схема 1(n -10)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	1 (10,0%)	0
Схема 2(n -10)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0	0
ПЛЦ (n -30)	30 (100,0%)	30 (100%)	30 (100%)	8 (26,7%)
Стандарт(n -10)	9 (90,0%)	8 (80%)	7 (70%)	3 (30,0%)
Схема 1(n -10)	8 (80,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	2 (20,0%)
Схема 2(n -15)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)	0



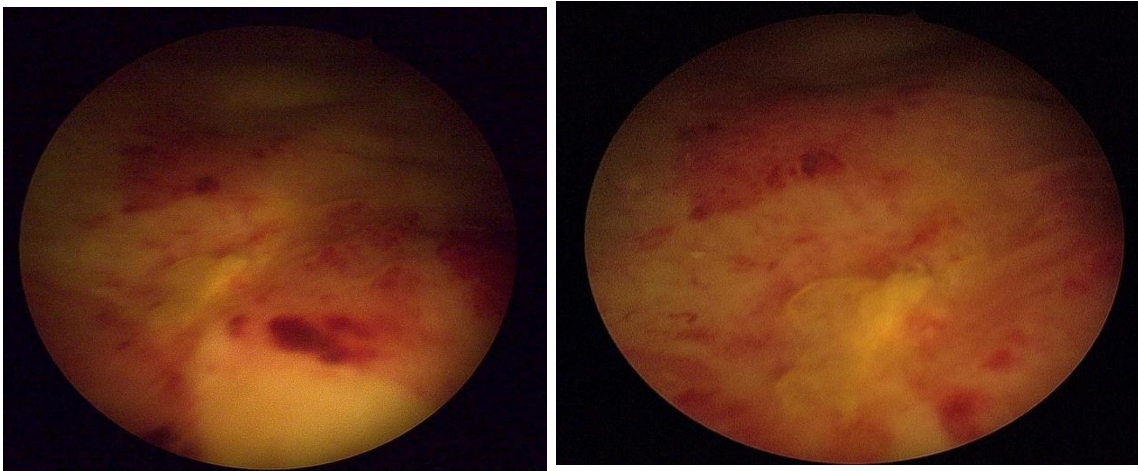
8.1 До лечения После лечения



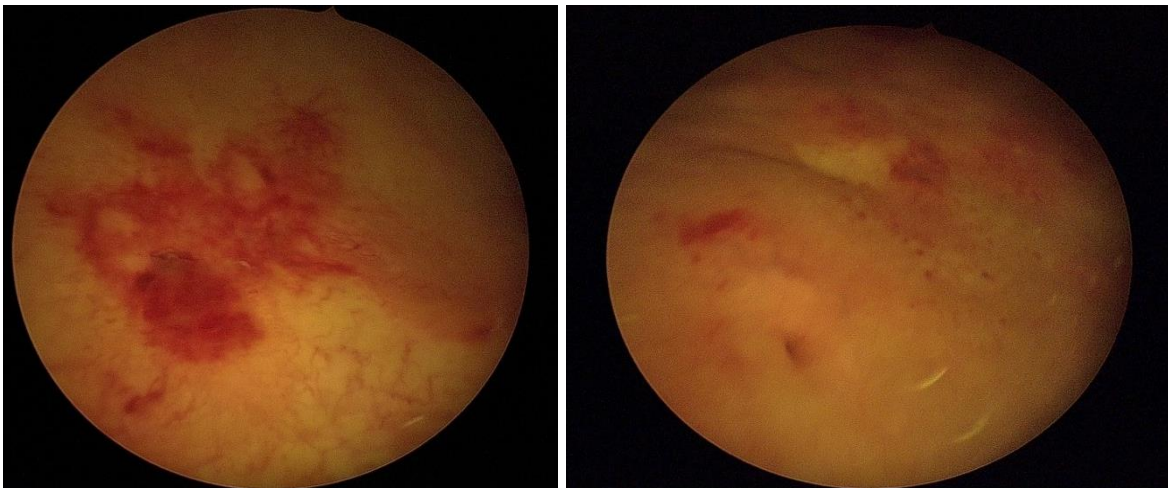
8.2 До лечения После лечения

Рисунок 8 - Цистоскопическая картина раннего лучевого цистита (8.1. – до и после лечения по схеме 1; 8.2.– до после лечения по схеме 2).

Проведение 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 (Рисунок 9).



9.1 До лечения После лечения



9.2 До лечения После лечения

Рисунок 9 - Цистоскопическая картина позднего лучевого цистита (9.1. – до и после лечения согласно схемы 1; 9.2.– до после лечения по схеме 2).

Результаты цитоморфологических и иммуногистохимических изменений в слизистой мочевого пузыря в процессе проведения различных схем лечения лучевого цистита представлены в таблице 26.

При проведении симптоматической терапии РЛЦ, дополненной инстилляциями мочевого пузыря раствором гепарина и лидокаина, наблюдалась только тенденция по восстановлению площади собственной пластинки с уменьшением числа клеток с экспрессией CD4+ ($20,5 \pm 0,5$ и $16,8 \pm 1,5$; $p < 0,05$). 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 + ($4,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 1,0$; $p < 0,05$).

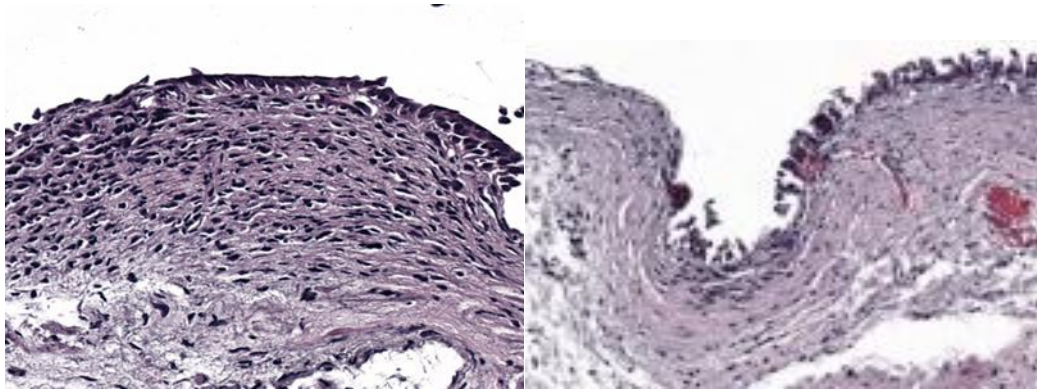
Таблица 26 - Сравнительная характеристика цитоморфометрических и иммуногистохимических показателей стенки мочевого пузыря при проявлениях РЛЦ и ПЛЦ до и после различных схем лечения ($M \pm m$)

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

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

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+ ($22,5 \pm 0,5$ и $14,0 \pm 1,5$; $p < 0,05$).

Симптоматическое лечение, дополненное инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалось увеличением площади стромальной части собственной пластинки слизистой с уменьшением ее лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации и количества клеток с экспрессией CD4 ($5,5 \pm 0,5$ и $2,0 \pm 1,0$; $p < 0,05$), что могло быть следствием замещения межклеточного пространства после распада коллагена, молекулами гиалуроновой кислоты (Рисунок 10).



10.1 10.2

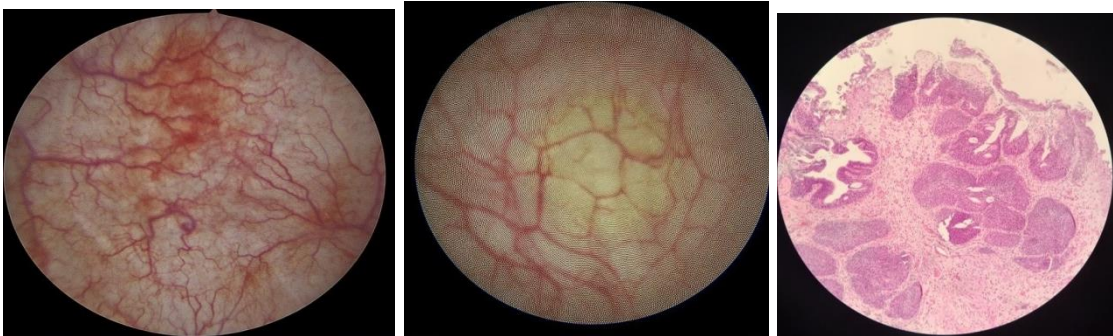
Рисунок 10 - Морфология слизистой мочевого пузыря (10.1. – РЛЦ фрагмент слизистой мочевого пузыря с преимущественно сохраненным уротелием и количеством и стратификацией слоев; 10.2.–ПЛЦ фрагмент слизистой мочевого пузыря только местами покрытый уротелием (гемотоксилин - эозин x 20).

Результаты цистоскопии и световой микроскопии биоптатов в рамках анализа эффективности различных схем лечение лучевого поражения мочевого пузыря (Рисунок 11) показали, что симптоматическое лечение нивелирует не только клинико-функциональные, но визуальные проявления воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря, однако в процессе проведения щипковой биопсии, ткани остаются крайне хрупкими, крошащимися при заборе материала. Симптоматическая терапия, дополненная инстилляциями гепарина и лидокаина, так же сопровождается нивелированием визуальных проявлений воспаления, при этом ткани при заборе продолжают сохранять свою хрупкость. Проведение

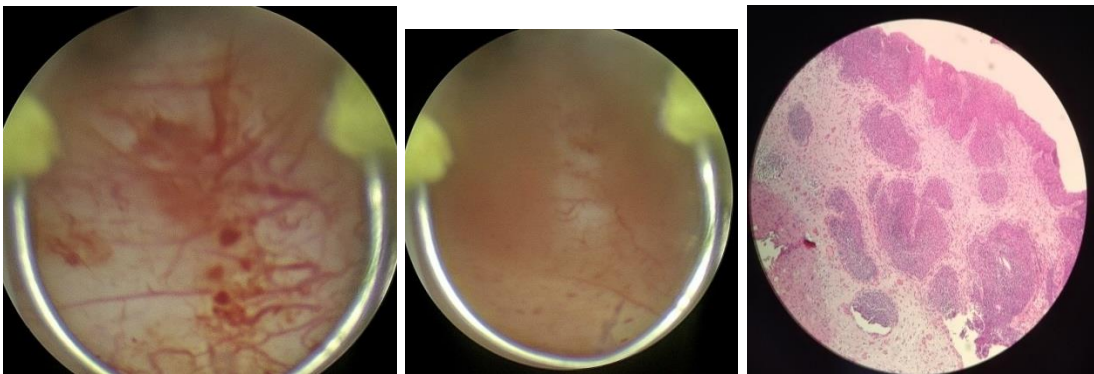
дополнительных инстилляций раствора, содержащего гиалуроновую кислоту, сопровождается более ощутимым визуальным эффектом, совпадающим с восстановлением эластичности тканей слизистой мочевого пузыря в процессе проведения щипкового забора материала для морфологического исследования.



Стандартная медикаментозная терапия До и После



Комбинация с инстилляциями раствора гепарина и лидокаина До и После

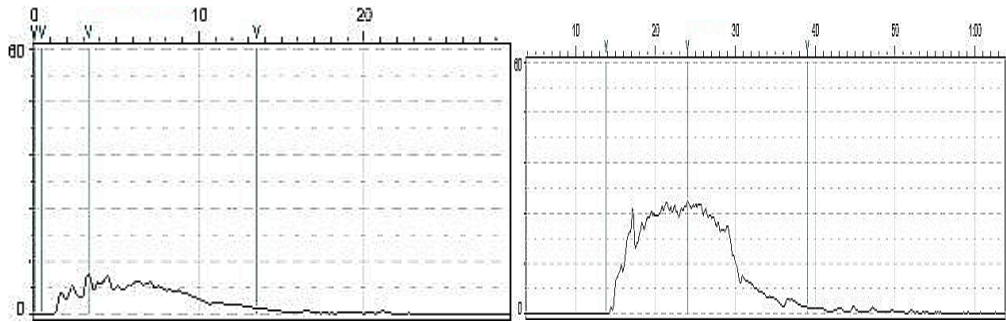


Комбинация с инстилляциями препарата «Уро-гиал» До и После

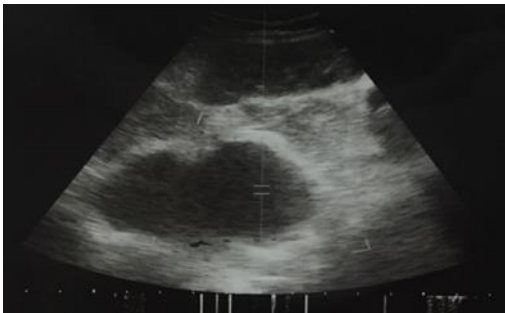
Рисунок 11 - Сравнительная визуальная картина, отражающая эффективности различных схем профилактики и лечения лучевого цистита по данным цистоскопии и биопсии.

Завершающим этапом настоящего исследования стал анализ эффективности превентивного проведения инстилляций мочевого пузыря лекарственным препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), с целью снижения риска возникновения и уменьшения тяжести проявления РЛЦ. Для достижения поставленной цели дополнительно в группе из 30 пациенток, госпитализированных для проведения сочетанной радиационной терапии локализованного рака шейки матки 2 стадии и не имеющих урологического анамнеза, у 15 женщин за сутки до начала лучевого лечения, с целью защиты уротелия от радиационного поражения, начаты инстилляциии раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал) с периодичностью 2 раза неделю в течение 2 месячного периода лечения основного заболевания и у 15 женщин с момента появления первых симптомов воспаления мочевого пузыря симптоматическое лечение РЛЦ, согласно существующим клиническим рекомендациям, дополнялось инстилляциями раствором гиалуроновой кислоты (Рисунок 12).

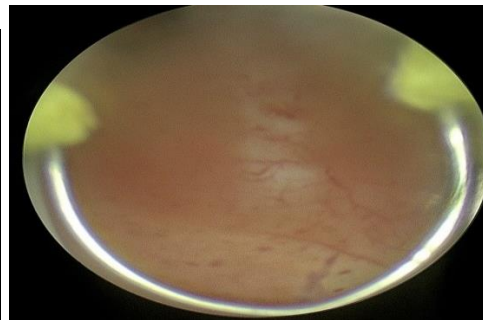
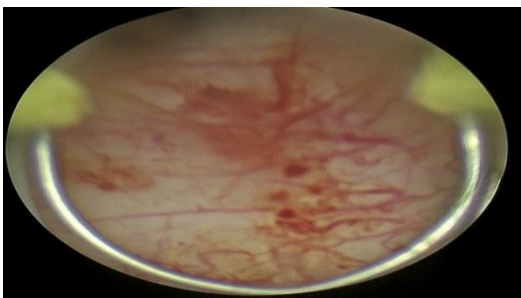
В процессе проведенного исследования установлено, что в первой группе пациенток клинические проявления РЛЦ имели место в 6 (40%) случаях, во второй группе в 11 (73,3%) случаях. В первой группе манифестация РЛЦ приходилась на период после 4 недель от начала радиационной терапии и не снижала значительно качества жизни этих женщин (QOL-2,5), во второй группе дизурия появлялась на 2 неделе и сопровождалась появлением смешанных чувств по поводу появления СНМП (QOL-3,0). Купирование клинико-лабораторных проявлений РЛЦ в первой группе имело место на 6-ой неделе, а во второй на 8-ой 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%).



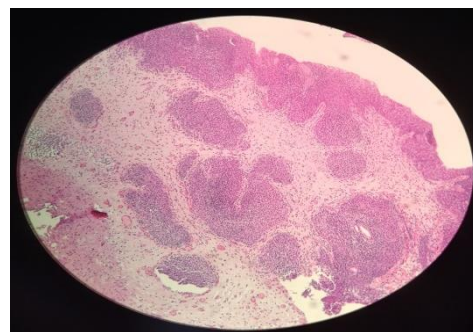
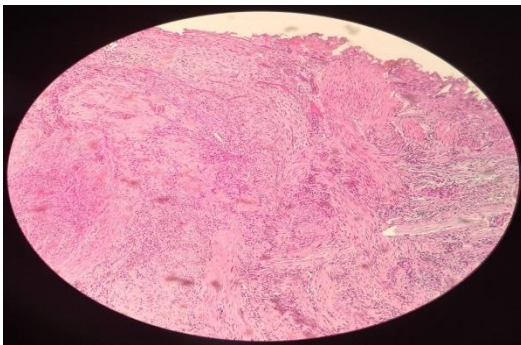
До урофлоуметрии После



До УЗИ мочевого пузыря После



До цистоскопии После



До биопсии мочевого пузыря После

Рисунок 12 - Морфо-функциональная эффективность превентивного лечения проявлений РЛЦ внутрипузырными инстилляциями препарата «Уро-гиал».

Анализ коррелятивных связей между показателем NLR и показателями клеточного звена иммунитета $CD4^+$, $CD8^+$, гуморального регулирования IL-4, IL-8, а также состава клеток слизистой оболочки воспаленного мочевого пузыря с экспрессией $CD4^+$, $CD8^+$ представлен на рисунке 13.

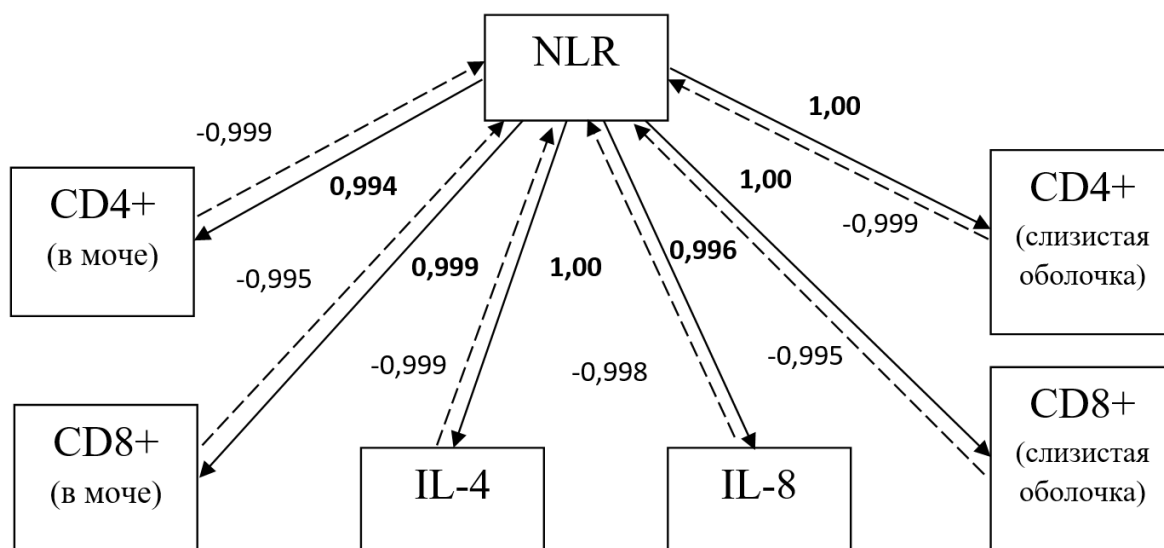


Рисунок 13 - Коррелятивные связи между основными параметрами мочи и слизистой оболочки группы «Контроль» и пациентов с различными вариантами хронического воспаления. Сплошная линия – прямая связь; пунктирная линия – обратная связь.

Примечательно, что, сравнивая силу коррелятивных связей по методу Кендалла, обнаруживается стойкая (от 0,9945 до 1,0) прямая связь между показателями у пациентов групп хронического бактериального и лучевого воспаления. При этом у пациентов с БЦЖ-индуцированным воспалением наблюдалась стойкая (от -0,995 до -0,999) обратная связь.

Анализ сравнительных показателей корреляционной связи, в рамках проведенных комплексных исследований позволил выявить достоверные корреляции между клинико-лабораторными ($r = 0,482$; $r = 0,587$) и морфофункциональными ($r = 0,432$; $r = 0,525$) проявлениями лучевого цистита в процессе его формирования, у женщин, получающих сочетанное радиационное лечение

рака шейки матки 2 стадии, а также на фоне проведения различных схем его профилактики и лечения ($r= 0,537$; $r= 0,569$) (Таблица 27).

Таблица 27 - Сравнительные показатели корреляционной связи между клинико-лабораторными и морфо-функциональными проявлениями лучевого цистита у женщин

Показатель/ группа исследования	Здоровые (n30)	РЛЦ до лечения (n30)	РЛЦ 1схема лечения (n15)	РЛЦ 2 схема лечения (n15)
Уродинамика				
Количество микций	$r= 0,210$	$r= 0,51^*$	$r= 0,517^*$	$r= 0,513^*$
ОМП при 1 позыве	$r= 0,170$	$r= 0,405^*$	$r= 0,433^*$	$r= 0,425^*$
Инд. рез. сосудов	$r= 0,179$	$r= 0,482^*$	$r= 0,489^*$	$r= 0,482^*$
Цистоскопия				
Гиперемия	$r= 0,255$	$r= 0,552^*$	$r= 0,551^*$	$r= 0,549^*$
Ангиоэктазия	$r= 0,124$	$r= 0,444^*$	$r= 0,441^*$	$r= 0,445^*$
Эрозии	$r= 0,245$	$r= 0,579^*$	$r= 0,583^*$	$r= 0,587^*$
Морфология				
Инфильтрат	$r= 0,216$	$r= 0,492^*$	$r= 0,495^*$	$r= 0,496^*$
CD4	$r= 0,118$	$r= 0,432^*$	$r= 0,435^*$	$r= 0,437^*$
CD8	$r= 0,232$	$r= 0,521^*$	$r= 0,524^*$	$r= 0,525^*$
Биохимия мочи				
ДК	$r= 0,212$	$r= 0,514^*$	$r= 0,519^*$	$r= 0,512^*$
ШО	$r= 0,175$	$r= 0,418^*$	$r= 0,427^*$	$r= 0,428^*$
ОАО	$r= 0,180$	$r= 0,422^*$	$r= 0,453^*$	$r= 0,458^*$
Иммунология мочи				
ИЛ4	$r= 0,255$	$r= 0,529^*$	$r= 0,533^*$	$r= 0,537^*$
ИЛ8	$r= 0,124$	$r= 0,429^*$	$r= 0,432^*$	$r= 0,446^*$
ОП	$r= 0,245$	$r= 0,533^*$	$r= 0,578^*$	$r= 0,585^*$
Качество жизни	$r= 0,212$	$r= 0,549^*$	$r= 0,565^*$	$r= 0,569^*$

Примечание: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ различия статистически достоверности (коэффициент корреляции Пирсона).

Таким образом, назначение превентивного лечения РЛЦ инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), которая обладает выраженными антиоксидантными, иммуномодулирующими и репаративными свойствами, снижало риск формирования клинко-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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. Назначение стандартного лечения по схеме терапии хронического микробно-воспалительного (спазмолитики, анальгетики, НПВП, уроантисептики) или интерстициального цистита (инстилляций мочевого пузыря раствором содержащим гепарин и лидокаин), дают временный и недостаточно ощутимый для пациенток эффект.

Морфофункциональные последствия лучевого воздействия на стенку мочевого пузыря хорошо изучены. Они характеризуются целым каскадом патологических реакций, вызывающих нарушение микроциркуляции на всех анатомических уровнях органа, провоцирующее проявление эндотелиальной дисфункции с активацией интерстициальных макрофагов, реагирующих на ишемию выработкой интерлейкинов, которые в различных ситуациях и на разных этапах реализации патологического процесса способны оказывать разнонаправленный эффект, выступая как инициаторы воспаления, так и как показатель его завершения.

В пользу преобладания деструктивных последствий лучевого воздействия на соединительную ткань мочевого пузыря указывает повышение в моче уровня оксипролина, наиболее чувствительного биохимического маркера распада коллагена, который формирует каркас органа и выполняет функции по обеспечению его метаболической, защитной и репаративной активности. 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 исчезновения. Так, при морфологических исследованиях стенки мочевого пузыря выяснилось, что

наиболее уязвимой для потока гамма-лучей была мукополисахаридная матрица соединительной ткани, которая в основном состоит из коллагена, гиалуроновой кислоты и основы морфогенеза соединительной ткани, мукополисахаридов. Визуально это проявлялось в виде сосудистых, дистрофических, некробиотических и склеротических процессов в условиях низкой репаративной активности.

Еще одним объективным маркером активности патологического процесса в стенке мочевого пузыря, являлось состояние оксидантной и антиоксидантной активности мочи, которое объективно представляло соотношение катаболических или анаболических процессов в тканях, ослабляющих или активирующих процессы репаративной регенерации. Лучевое поражение детрузора клинически проявлялось нарастающей дизурией, появлением болей над лоном до- и после мочеиспускания, увеличением количества микций с вынужденными ночными пробуждениями. При цистоскопии обнаруживалось снижение емкости мочевого пузыря, воспалительная гиперемия слизистой, появление трофических изменений со слабо выраженным проявлением регенерации. Рефрактерность к стандартным методам лечения этих состояний в основном связывалась с отсутствием мероприятий по реабилитации естественного защитного механизма, обеспечивающего адекватное питание клеточных элементов мочевого пузыря и их защиту от воздействия биомолекул, возникающих в процессе лучевого воздействия.

Поводом для настоящего исследования и последовательности представленного материала стали собственные клинические наблюдения 46 пациенток в процессе оказания специализированной урологической помощи в отделении урологии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» г. Тюмени за период 2016-2020. Все они поступали в плановом порядке с клинико-лабораторными и морфо-функциональными проявлениями позднего лучевого поражения мочевого пузыря после комбинированной радиационной терапии рака шейки матки 2 стадии. Причиной госпитализации стала неэффективность

амбулаторного лечения позднего лучевого цистита препаратами системного воздействия в течение 3 месяцев. В половине случаев первые признаки заболевания мочевого пузыря (учащенное болезненное мочеиспускание и urgency) пациентки отметили еще в процессе проведения радиационного лечения или сразу после его окончания, которые постепенно усиливались и заставили обратиться к специалисту урологу.

В течение 2016-2021 года в урологической клинике ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России амбулаторно пролечено 134 женщины с клинико-лабораторными проявлениями позднего лучевого поражения мочевого пузыря после комбинированной радиационной терапии рака шейки матки 2 стадии. В 46 (34,2%) наблюдениях проводимое лечение препаратами системного воздействия оказалось с точки зрения пациенток малоэффективным, не позволяющим им признать качество жизни по шкале QOL удовлетворительным ($5 \pm 0,5$ баллов).

С целью изучения возможности раннего выявления и проведения медикаментозной профилактики и превентивного лечения лучевого поражения мочевого пузыря, совместно с врачом-радиологом Сергиенко Т.Б. в радиологическом отделении №1 ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» г. Тюмени у 56 пациенток, не имеющих урологического анамнеза, изучены клинико-лабораторные и морфо-функциональные последствия лучевого воздействия на тканевые структуры мочевого пузыря, вызывающие проявления раннего лучевого цистита.

В процессе госпитализации всем женщинам проводились 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, а также профилактики и превентивного лечения лучевого поражения мочевого пузыря, включая отдаленный период до 6 месяцев.

В отделении урологии 46 пациенткам в процессе госпитализации выполнялся комплекс лабораторных, функциональных и морфологических исследований, позволяющих в совокупности с клиническими проявлениями болезни, дать объективную оценку морфо-функционального состояния мочевого пузыря и его изменения после проведенной терапии. При этом были использованы несколько общепринятых протоколов лечения лучевого цистита.

Согласно существующего протокола ведения больных, проходящих лучевую терапию на область малого таза, все пациентки получали комплекс препаратов системного воздействия (спазмолитиков, анальгетиков, антикоагулянтов НПВП, антибиотиков при наличии лейкоцитурии и бактериурии по результатам посева мочи. Первая схема этиотропного лечения была представлена сочетанием системной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором гепарина и лидокаина по 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев.

Во второй схеме этиотропное лечение было представлено сочетанием системной терапии с инстилляциями мочевого пузыря 50 мл раствора, содержащего гиалуроновую кислоту по 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев.

В результате проведенных уродинамических исследований установлено, что в отличие от здоровых лиц, не испытывающих проблем с мочеиспусканием, у женщин с проявлениями позднего лучевого цистита число микций достоверно увеличивалось, что требовало не менее 2 ночных пробуждений и сопровождалось уменьшением объема разового диуреза и скорости потока мочи. Качество жизни при этом оценивалось больными, как плохое.

После проведения курса комбинированного лечения с внутривезикулярными инстилляциями раствора гепарина и лидокаина наметилась тенденция к увеличению объема разового диуреза, максимальной скорости потока мочи, что сопровождалось сокращением общего числа микций, однако не исключало вынужденных ночных пробуждений. Все это оценивалось как некоторое

улучшение качества жизни, но не позволяло женщинами признать его удовлетворительным.

Комбинированное лечение ПЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), позволило нивелировать ощутимые проявления нарушения ритма мочеиспускания, избавить больных женщин от необходимости ночных пробуждений, что повысило индекс качества жизни до состояния смешанных чувств, когда опыт неудачных курсов ранее проводимого амбулаторного лечения или кратковременность эффекта от них оставлял тревогу о возможном возврате тягостных проявлений болезни и не давал основания субъективно оценить результаты проведенного лечения, как полностью удовлетворительным. Проявления ургентности мочеиспускания в этой категории больных сопровождалось повышенной чувствительностью мочевого пузыря к объему поступающей мочи, с достоверным снижением систолического и диастолического кровотока, приводящего к повышению индекса сосудистой резистентности. Проведение комбинированной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, статистически значимо снижало порог чувствительности детрузора к объему мочи, вызывающему первый позыв, однако, показатели гемоперфузии мочевого пузыря оставались неудовлетворительными.

Комбинация системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), нивелировала клинико-функциональные проявления позднего лучевого цистита, но не позволяла достигнуть уровня здоровых женщин. В результате проведенного исследования установлено, что у женщин с клиническими проявлениями позднего лучевого цистита в период шестимесячного безрецидивного течения основного заболевания, в отличие от здоровых лиц, наблюдалось статистически значимое повышение содержания в моче продуктов начального (ДК), промежуточного (МДА) и конечного этапов (ШО) пероксидации липидов (ПОЛ), в условиях снижения общей антиоксидантной активности мочи (ОАО).

Сочетание системного лечения ПРЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим лидокаин и гепарин, сопровождалось клиническим эффектом у 65,2% женщин. В этих условиях наметилась тенденция к снижению содержания в моче продуктов ПОЛ, преимущественно за счет его промежуточного звена (МДА), сочетающаяся с повышением общей антиоксидантной активности мочи (ОАО)

Комбинированная терапия проявлений ПЛЦ, включающая системное лечение и инстилляци мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалась положительным клиническим эффектом у 82,6% женщин. В этой группе при биохимическом исследовании мочи выявлено статистически значимое уменьшение содержания всех анализируемых показателей ПОЛ, совпадающее с повышением общей антиоксидантной активности мочи (ОАО). Сравнительный анализ содержания в моче интерлейкинов и молекул малой/средней массы и оксипролина у женщин с поздними проявлениями лучевого цистита показал, что относительно показателей здоровых лиц имело место статистически значимое увеличение содержания в моче всех анализируемых показателей. Комбинация системного лечения с инстилляциями мочевого пузыря раствором гепарина и лидокаина сопровождалась достоверным снижением содержания в моче интерлейкинов-4 и молекул малой и средней массы, а сочетание с инстилляциями препарата, содержащего гиалуроновую кислоту дополнялось показателями Ил-8 и оксипролина.

Из полученных данных видно, что возникновение симптомов дизурии в этой категории больных сопровождалось визуальными проявлениями гиперемии, отека слизистой мочевого пузыря и телеангиоэктазией, что в 26,7% совпадало с появлением эррозии слизистой.

Проведение комбинированной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, уменьшало проявления гиперемии,

отека и телеангиоэктазий, однако частота обнаружения локальных эрозий сохранялась на прежнем уровне.

Комбинация системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), нивелировала визуальные проявления воспаления, что сопровождалось более эффективной эпителизацией эрозий.

Проведенные исследования показали, что морфологические проявления позднего лучевого цистита относительно неизменной стенки мочевого пузыря, характеризуются достоверным уменьшением площади эпителиального покрова слизистой за счет частичного слущивания и ее стромальной части с проявлениями железистой метаплазии. В строме под уротелием увеличивалась площадь диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, в которой при иммуногистохимическом исследовании в части клеток обнаруживалась иммуногистохимическая экспрессия CD4; в части клеток экспрессия CD8. Проведение комбинированной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, значимо не влияло на структурные изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря, за исключением сокращения числа клеток с экспрессией CD8. Комбинация системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалась достоверными увеличением площади стромальной части слизистой с уменьшением ее лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации. Гистохимически это проявлялось снижением числа клеток преимущественно с экспрессией CD4.

Таким образом, морфобиопсия, как наиболее достоверный и объективный метод, позволила на структурно-клеточном уровне обосновать клинко-биохимическую, функциональную и визуальную эффективность лечения ПЛЦ инстилляциями препарата, содержащего гиалуроновую кислоту.

За счет снижения активности хронического патологического процесса с появлением признаков репаративной активности в стенке мочевого пузыря.

За период 2018-2020 годы в радиологическом отделении №1 ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» г. Тюмени методом сочетанной лучевой терапии пролечено 157 женщин. Стационарное лучевое лечение по поводу рака шейки матки составляло в среднем 47,5 дней и состояло из двух следующих друг за другом госпитализаций. Первый этап - дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), с еженедельным введением химиопрепарата цисплатин. Второй этап - внутриволостная лучевая брахитерапия (ВЛТ).

В процессе лечения у 89,8% женщин без урологического анамнеза появлялись различно выраженные жалобы со стороны мочевого пузыря (жжение, рези, учащенное мочеиспускание). На фоне стандартного общего лечения у 58,6% женщин на период выписки указанные симптомы стихали, но не прекращались.

В рамках дальнейшей реализации поставленных задач, у 55 женщин без урологического анамнеза с медианой возраста 40.5 лет (29;50) проведены клиничко-лабораторные и морфо-функциональные исследования возможности раннего выявления и проведения медикаментозной профилактики лучевого поражения мочевого пузыря. Специальные урологические исследования проводились на основе случайно выборочного метода в трех временных точках лечения: 1- в день поступления в стационар для проведения радиотерапии; 2- через 2 недели после начала курса радиотерапии с использованием различных схем профилактики и лечения лучевого цистита; 3-через 2 месяца после проведения различных схем терапии лучевого цистита. При этом изучались общие и биохимические анализы крови, специальные биохимические и иммунологические исследования мочи. В стационарных условиях выполнялась обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений.

Проведенные исследования показали, что лучевое воздействие на ткани мочевого пузыря в процессе радиотерапии рака шейки матки 2 стадии в суммарной дозе от 30 до 60 грей среди женщин без урологического анамнеза после профилактического внутриволостного введения растворов, содержащих

гепарин и лидокаин и гиалуроновую кислоту, за сутки до начала лучевой терапии с последующим повторением инстилляций через 2 недели в течение 2-х месяцев достоверно сократило клинические проявления раннего лучевого цистита.

В результате проведенных исследований установлено, что в отличие от здоровых лиц, у женщин с проявлениями раннего лучевого цистита показатели числа микций, разового диуреза и скорость потока мочи снижались клинически и статистически значимо, что вызывало у женщин состояние настороженности в отношении осложнений проводимого лечения и смешанными чувствами тревоги в отношении возникших симптомов (QOL-3,2 балла).

На фоне проведения профилактики и последующего комбинированного лечения ранних проявлений лучевого цистита с внутривезикулярными инстилляциями раствора гепарина и лидокаина, эти клинико-функциональные проявления радиационного поражения снижались, но не достигали уровня предшествующего началу лучевой терапии, что оставляло состояние смешанные чувства больных в отношении эффективности защиты мочевого пузыря (QOL-3,0 балла).

Комбинированное лечение РЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), позволило нивелировать ощутимые проявления нарушения ритма мочеиспускания, избавить больных женщин от необходимости ночных пробуждений и повысить индекс качества их жизни до вполне удовлетворительного (QOL-2,0 балла).

Проявления ургентности мочеиспускания у женщин с ранними проявлениями лучевого цистита возникали в условиях достоверного снижения накопительной потенции мочевого пузыря и показателей его гемоперфузии, сопровождающейся ростом индекса сосудистой резистентности. Комбинированная терапия с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, сопровождалась положительной тенденцией к улучшению динамики анализируемых функциональных показателей мочевого пузыря. Сочетание системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора,

содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалось дальнейшим усилением этой тенденции, но так же не достигало уровня полного восстановления накопительной функции мочевого пузыря.

В результате проведенного исследования установлено, что у здоровых женщин и пациенток, госпитализированных для комбинированного лучевого лечения рака шейки матки 2 стадии при биохимическом исследовании мочи не было выявлено достоверных отличий в содержании продуктов ПОЛ и ее ОАО. На фоне сочетания системного лечения РЛЦ с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим лидокаин и гепарин, профилактический и клиническим эффект имел место у 67% женщин.

Проведенное сравнительное исследование визуальных последствий лучевого воздействия на мочевой пузырь и эффективности его профилактики и лечения, позволило установить, что в отличие от цистоскопической картины женщин без урологического анамнеза, для клинической манифестации раннего лучевого цистита, сопровождающейся появлением дизурии, характерны гиперемия слизистой оболочки с инъекцией сосудов и единичными телеангиоэктазиями. Проведение комбинированной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, незначительно уменьшало проявления гиперемии, отека и не влияло на проявления телеангиоэктазий и локальных эрозий. Комбинация системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), значительно уменьшало визуальные проявления воспаления, что сопровождалось более эффективной эпителизацией эрозий.

В результате проведенного исследования установлено, что морфологические проявления раннего лучевого цистита относительно неизменной стенки мочевого пузыря, характеризуются достоверным уменьшением площади ее стромальной части с элементами железистой метаплазии, увеличением площади диффузной воспалительной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации за счет количества клеток с иммуно-

гистохимической экспрессией CD4 и части клеток с экспрессией CD8 при сохранении площади эпителиального покрова. Проведение комбинированной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гепарин и лидокаин, значимо не влияло на структурные изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря, за исключением сокращения числа клеток с экспрессией CD8. Комбинация системного лечения и введение в мочевой пузырь раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал), сопровождалось достоверными увеличением площади стромальной части слизистой с уменьшением ее лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации. Гистохимически это проявлялось снижением числа клеток преимущественно с экспрессией CD4.

Анализ сравнительных показателей корреляционной связи в рамках проведенных комплексных исследований позволил выявить достоверные корреляции между клинико-лабораторными ($r = 0,482$; $r = 0,587$) и морфофункциональными ($r = 0,432$; $r = 0,525$) проявлениями раннего лучевого цистита в процессе его формирования, у женщин, получающих сочетанное радиационное лечение рака шейки матки 2 стадии, а также на фоне проведения различных схем его профилактики и лечения ($r = 0,537$; $r = 0,569$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в процессе оказания специализированной урологической помощи, клинические проявления позднего лучевого цистита, значительно снижающие качество жизни, наблюдаются у каждой третьей женщины, получившей сочетанную радиационную терапию локализованного рака шейки матки 2 стадии, при этом первые признаки раннего лучевого цистита в половине случаев появляются через две недели после начала проведения радиационного лечения. Установлено, что комбинация системного лечения проявлений как позднего, так и раннего лучевого цистита с внутривезикулярными инстилляциями гепарина и лидокаина оказывала преимущественно симптоматический эффект, влияя на клинико-лабораторные проявления радиационного поражения мочевого пузыря, что сокращало сроки стационарного лечения в среднем на 4 койко-дня, а сочетание с инстилляциями

раствора, содержащего гиалуроновую кислоту (Уро-гиал) нивелировало морфо-функциональные последствия этого воздействия, увеличивая продолжительность безрецидивного течения до шести месяцев.

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+ в 3 раза.

4. Для морфометрических проявлений ПЛЦ 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+ в 4 раза.

5. Назначение превентивного лечения РЛЦ инстилляциями раствором, содержащим гиалуроновую кислоту, снижало риск формирований 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 инстилляцию мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту, по две процедуры в неделю в течении двух месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГК – гиалуроновая кислота

ИЛ-4 - интерлейкин-4

ИЛ-8 – интерлейкин-8

CD4+ Т-лимфоциты

CD8+ Т-лимфоциты

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ОС - окислительный стресс

ДК - диеновые коньюгации

МДА - малоновый диальдегид

ШО - шиффовые основания

ОАО - общая антиоксидантная активность мочи

ОП - оксипролин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 496 с.
2. Анализ нефроурологической заболеваемости по результатам диспансеризации организованного населения / В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский, Т.В. Беспалова, Е.В. Чибулаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – № 4. – С. 126-128.
3. Анализ частоты осложнений лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы / И.Г. Исаев, Ф.А. Гулиев, К.С. Акперов, Н.Р. Алиева // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 680-686.
4. Бардычев, М.С. Лучевые циститы и их лечение с применением Гепона – иммуномодулятора с противовоспалительной активностью / М.С. Бардычев, О.В. Терехов // Фарматека. – 2004. – № 1289. – С. 65-68.
5. Бердичевский, В.Б. Гемодинамические показатели детрузора при индивидуально-типологических особенностях ритма мочеиспускания и клинических проявлениях симптомов нижних мочевых путей / В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский, Т.В. Беспалова // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – № 1. – С. 89-91.
6. Влияние облучения мочевого пузыря на ранние изменения внеклеточной ДНК и других показателей периферической крови / И.Н. Васильева, О.В. Корытов, В.Г. Беспалов [и др.] // Системный анализ в медицине (САМ 2020): материалы XIV международной научной конференции. – Благовещенск, 2020. – С. 15-18.
7. Влияние облучения мочевого пузыря на ранние изменения показателей периферической крови, содержания внеклеточной ДНК и триглицеридов / И.Н. Васильева, О.В. Корытов, В.Г. Беспалов [и др.] // Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. – СПб., 2020. – С. 269.

8. Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря / О.И. Кит, А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 118-123.
9. Жариков, А.А. Новый подход в лечении местных лучевых повреждений мочевого пузыря: внутритазовые блокады и ультразвуковая навигация / А.А. Жариков, В.В. Пасов, В.С. Паршин // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2019. – Т. 28, № 3. – С. 107-118.
10. Жаринов, Г.М. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки / Г.М. Жаринов, В.Л. Винокуров, Г.В. Заикин // Мир Медицины. – 2000. – № 7-8. – С. 12-14.
11. Иванова, А.А. Рак шейки матки. Постлучевой цистит / А.А. Иванова, Е.С. Машкова А. Ш. Фатхуллаева // Неделя молодежной науки – 2020: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 75-летию победы в Великой Отечественной войне. – М., 2020. – С. 245-246.
12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2017. - 250 с.
13. Каприн, В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса / В.А. Каприн // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 50-52.
14. Клинико-лабораторный портрет больных раком шейки матки с поздними радиационными осложнениями лучевого лечения / Н.В. Красносельский, Ф.В. Гладких, Г.В. Кулинич, В.С. Севастьянова // Медичні перспективи. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 121-133.
15. Комплексный подход к реабилитации женщин с постлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай) / С.Н. Казакова, Т.А. Тетерина, И.А. Аполихина, М.П. Ищук // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 97–101.

16. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов / Е.А. Дунаева, А.В. Бойко, Л.В. Демидова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2015. - Т. 60, № 5. - С. 59-73.

17. Корепанов, С.В. Профилактика постлучевых повреждений мочевого пузыря препаратами из лекарственных растений у пациенток с местно распространёнными формами рака шейки матки / С.В. Корепанов // Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 61-66.

18. Кочеров, А.А. Применение «Уро-гиал» в лечении стойкой дизурии у больных с хроническим циститом / А.А. Кочеров, Е.В. Кочерова // Урологические ведомости. – 2015. – Т. V, № 1. – С. 103-104.

19. Кравец, О.А. Клинические результаты лучевой и химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки / О.А. Кравец, Е.А. Романова, В.А. Горбунова // Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 92-102.

20. Кульчавеня, Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня // Урология. - 2020. - № 5. - С. 99-100.

21. Кульченко, Н.Г. Лечение острых лучевых циститов у женщин / Н.Г. Кульченко // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 8-9. – С. 22-23.

22. Кульченко, Н.Г. Медикаментозное лечение осложнений после лучевой терапии / Н.Г. Кульченко // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 52.

23. Лечение поздних лучевых повреждений с использованием локальной радиочастотной гипертермии / О.К. Купешев, М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 53-57.

24. Лоран, О.Б. Лечение постлучевых повреждений мочевого пузыря / О.Б. Лоран // Урология. – 2018. – № 2. – С. 9-13.

25. Лоран, О.Б. Лучевые повреждения органов мочевой системы при онкогинекологических заболеваниях / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, Р.И. Гуспанов. - М.: МИА, 2019. – 120 с.

26. Лучевая терапия у больных раком шейки матки, осложненным гидронефрозом / А.В. Бойко, Е.А. Дунаева, Л.В. Демидова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, №4. – С. 41-47.

27. МикроРНК в крови пациентов с раком предстательной железы как возможный показатель ранних осложнений лучевой терапии / Л.В. Шуленина, В.Ф. Михайлов, Н.Ф. Раева [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2017. – Т. 57, № 6. – С. 598-607.

28. Микроциркуляция в «горячих зонах» мочевого пузыря при лучевом цистите / О.С. Стрельцова, В.Н. Крупин, Е.А. Тарарова [и др.] // Хроническая тазовая боль: тезисы докладов Международного междисциплинарного симпозиума. – Н. Новгород, 2008. – С. 21-23.

29. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии больных с лучевыми повреждениями прямой кишки и мочевого пузыря / Ю.Ю. Горчак, М.Л. Стаханов, Г.П. Генс [и др.] // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 24-33.

30. Новые подходы к консервативному лечению и профилактике лучевых осложнений при радиотерапии рака шейки матки / В.С. Иванкова, Т.Н. Нестеренко, Т.В. Хруленко Л.М. Барановская // Евразийский онкологический журнал. – 2015. – Т. 4, № 7. – С. 105-120.

31. Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения / О.С. Стрельцова, А.А. Моисеев, Е.Б. Киселева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 40-45.

32. Опыт лечения поздних лучевых реакций после проведения сочетанной лучевой терапии в условиях дневного стационара / Е.Л. Фролова, А.Я.

Самохин, М.Ю. Кукош [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – № 2. – С. 38а-38.

33. Оценка проявлений острой и хронической местной токсичности при применении современных методик дистанционной лучевой терапии в случае радикального лечения больных раком предстательной железы / Т.В. Удатова, О.В. Сафронова, Я.В. Кметюк [и др.] // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 137-139.

34. Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита / Я.Б. Миркин, А.М. Пономаренко, А.В. Карапетян, С.Ю. Шумов // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156-161.

35. Пасов, В.В. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии / В.В. Пасов, А.К. Курпешева // Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 962–990.

36. Патогенетические аспекты лучевых поражений мочевого пузыря / Е.А. Тарарова, О.С. Стрельцова, Г.А. Бовыкина, Е.Л. Вавилова // Новости клинической цитологии России. – 2010. – Т. 14, № 3-4. – С. 3-4.

37. Постлучевой цистит при раке шейки матки в Тюменской области / А.Ш. Фатхуллаева, А.А. Иванова, Е.С. Мешкова [и др.] // Научный форум. Сибирь. - 2019. - Т. 5, № 2. - С. 7-8.

38. Постлучевые осложнения на мочевой пузырь при раке шейки матки. Роль гиалуроновой кислоты в лечении постлучевого цистита / А.Ш. Фатхуллаева, И.И. Баширова, А.А. Иванова, Е.С. Мешкова // Неделя молодежной науки – 2021: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией. – Тюмень, 2021. – С. 35-36.

39. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, Я.Б. Миркин // Эффективная фармакотерапия // Урология. – 2011. – № 5. – С. 30-35.

40. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или рака шейки матки / П.И. Скопин, А.А. Ивашин, Ю.А. Скопина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 33-38.

41. Профилактика и лечение ранних лучевых осложнений гидрогелевым материалом с деринатом у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов / А.В. Бойко, Е.А. Дунаева, Л.В. Демидова [и др.] // Онкология. – 2016. – Т. 5, № 6. – С. 5-11.

42. Профилактика поздних лучевых повреждений при проведении химиолучевой терапии / М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов, Е.Л. Фролова, А.Н. Саранцев // Альманах мировой науки. – 2016. – № 3-1 (6). – С. 69-72.

43. Профилактические меры предупреждения поздних лучевых осложнений при консервативном химиолучевом лечении местнораспространенных форм рака шейки матки / В.С. Иванкова, Т.Н. Нестеренко, Л.М. Барановская, Т.В. Хруленко // Украинский радиологический журнал. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 59-63.

44. Профили экспрессии генов и некодирующих РНК в биоптатах тканей и клетках крови пациентов с разной патологией после радиационного воздействия / Л.В. Шульенина, В.Ф. Михайлов, И.М. Васильева [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 1. – С. 103-111.

45. Радиационно-индуцированный цистит / О.В. Корытов, Л.И. Корытова, А.Р. Ахтемзянова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. - № 3. – С. 22-31.

46. Рак мочевого пузыря у больных после предшествующего облучения по поводу опухолей органов малого таза / О.С. Стрельцова, А.В. Масленникова, Е.Б. Киселева [и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 101-106.

47. Ранние изменения внеклеточной ДНК и других показателей в периферической крови при облучении области мочевого пузыря / И.Н. Васильева,

О.В. Корилов, В.Г. Беспалов [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2020. – Т. 21. – С. 227-235.

48. Реабилитация онкогинекологических больных на этапах комбинированного лечения / Е.В. Филоненко, Л.В. Демидова, А.В. Бойко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – № 5 (75). – С. 1-5.

49. Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Е.Я. Мозерова, Р.Ю. Карабут, А.А. Ложков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 31. – С. 31-33.

50. Роль структурных изменений внеклеточного матрикса мочевого пузыря в возникновении побочных эффектов лучевой терапии разной степени тяжести / О.С. Стрельцова, В.В. Дуденкова, А.В. Масленникова [и др.] // Урология. – 2018. – № 2. – С. 14-19.

51. Сафронова, Е.В. Оценка степени острой местной токсичности при лечении рака предстательной железы радикальным методом лучевой терапии с модуляцией интенсивности дозы при разных режимах фракционирования / Е.В. Сафронова // Онкологический журнал. – 2016. – Т. 10, № 1 (37). – С. 55-58.

52. Связь значений факторов ВДФ с частотой лучевых повреждений у онкогинекологических больных / Ж.М. Глазырина, Ю.С. Мардынский, Н.Б. Борышева [и др.] // Медицинская физика. – 2018. – № 2 (78). – С. 21-28.

53. Сергеева, В.И. Лечение осложнений после лучевой терапии органов малого таза у женщин / В.И. Сергеева, Э.А. Коровякова // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XVIII Всероссийского симпозиума с международным участием / Российский университет дружбы народов. – М., 2019. – С. 212-214.

54. Синдром болезненного мочевого пузыря. Интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению / А.В. Зайцев, М.Н. Шаров, Р.А. Ибрагимов [и др.] // Врач скорой помощи. – 2018. – № 8. – С. 16-26.

55. Скопин, П.И. Дезоксирибонуклеат натрия ограничивает развитие радиоиндуцированного цистита при лучевой терапии рака тела или шейки матки /

П. И. Скопин, А.А. Ивашин, И.В. Горган // Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин: сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов. – М., 2021. – С. 60-65.

56. Создание новой модели лучевого цистита на экспериментальных животных / Л.И. Корытова, О.В. Корытов, В.П. Сокуренок [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № S2. – С. 836.

57. Сопроводительная терапия при лучевом лечении рака женских половых органов / А.В. Бойко, Л.В. Демидова, О.Б. Дубовецкая [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № S1. – С. 27.

58. Способ лечения лучевых повреждений мочевого пузыря: патент на изобретение RU 2645957 С1, 28.02.2018 / Кит О.И., Меньшенина А.П., Розенко Л.Я., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Водолажский Д.И., Гусарева М.А., Иозефи Д.Я. - Заявка № 2017112218 от 10.04.2017.

59. Сусллова, В.А. Поздние лучевые осложнения у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии с использованием брахитерапии низкой мощностью дозы в импульсном режиме / В.А. Сусллова // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1 (13). – С. 61-65.

60. Сычева, И.В. Лечение лучевого повреждения органов малого таза после лучевой терапии / И.В. Сычева // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 64-71.

61. Сычева, И.В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы) / И.В. Сычева, В.В. Пасов // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2014. – Т. 23, № 4. – С. 99-115.

62. Тарарова, Е.А. Динамика состояния слизистой оболочки мочевого пузыря в процессе лучевого лечения / Е.А. Тарарова, В.Н. Крупин, О.С. Стрельцова // Хроническая тазовая боль: тезисы докладов Международного междисциплинарного симпозиума. – Н. Новгород, 2008. – С. 23-27.

63. Терехов, О.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря / О.В. Терехов, В.В. Пасов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 32. – С. 26-31.
64. Урлова, А.Н. Лазерная терапия сопровождения на этапах проведения лучевой терапии у онкологических больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Урлова Антонина Николаевна. – М., 2016. – 22 с.
65. Функциональные и морфологические изменения нижних мочевых путей в процессе лучевой терапии на органы малого таза / Г.А. Галил-Оглы, А.Д. Каприн, В.А. Титова [и др.]. – М.: РНЦРР, 2004. – 21 с.
66. Царева, А.В. Острый и рецидивирующий цистит / А.В. Царева // Сложный пациент. Медицинское обозрение. – 2021. - № 3. – С. 130-133.
67. Цистит у женщин. Клинические рекомендации: утверждены Минздравом РФ 21.05.2021 / МЗ РФ. — М., 2021. - 28 с.
68. Экспериментальная терапия кроликов с лучевым циститом / О.В. Корытов, С.Д. Иванов, Л.И. Корытова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 150-156.
69. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. - Челябинск, 2000. – 167 с.
70. Экспериментальные модели радиационно-индуцированного цистита у лабораторных животных (обзор литературы) / О.В. Корытов, Л.И. Корытова, А.Р. Ахтемзянов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 337-341.
71. Экспериментальный лучевой цистит у лабораторных животных / А.Р. Ахтемзянов, А.А. Брынцалова, А.В. Бондаренко [и др.] // Белые ночи 2018: материалы IV Петербургского международного онкологического форума. – СПб., 2018. – С. 345.
72. A Culture-Independent Analysis of the Microbiota of Female Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Participants in the MAPP Research Network / J.C.

Nickel, A.J. Stephens-Shields, J.R. Landis [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 415.

73. A MAPP network case-control study of urological chronic pelvic pain compared with nonurological pain conditions / N. Afari, D. Buchwald, D. Clauw [et al.] // *Clin. J. Pain.* – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 8–15.

74. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis / C. Browne, N.F. Davis, E. Mac Craith [et al.] // *Adv. Urol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 346812.

75. A novel approach for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with the GreenLight XPS laser / D.R. Martinez, C.E. Ercole, J.G. Lopez [et al.] // *Int. Brazil. J. Urol.* – 2015. – Vol. 41, № 3. – P. 584–587.

76. A systematic review on the literature on cystodistention in bladder pain syndrome / L.E. Olsen, J.E. Dyer, A. Haq [et al.] // *Int. Urogynaecol. J.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 251–257.

77. Abramowitz, D.J. Clinical management of radiation cystitis: a narrative review / D.J. Abramowitz, J.N. Warner // *AME Med. J.* – 2021. – Vol. 6. – P. 8.

78. Acute radiation impacts contractility of guinea-pig bladder strips affecting mucosal-detrusor interactions / B.M. McDonnell, P.J. Buchanan, K.M. Prise [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. e0193923.

79. An enzymatic method to estimate the content of L-hydroxyproline / S. Watanabe, Y. Hiraoka, S. Endo [et al.] // *J. Biotechnol.* – 2015. – Vol. 199. – P. 9-16.

80. An evaluation of the effect of bortezomib on radiation-induced urinary bladder dysfunction / S. Sarsarshahi, Z. Madjd, E. Bozsaky [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2019. – Vol. 195, № 10. – P. 934-939.

81. Andrews, J.P. The paradigm of skin fibrosis – pathomechanisms and treatment / J.P. Andrews, J. Marttala, E. Macaraka // *Matrix Biol.* – 2016. – Vol. 51. – P. 37–46.

82. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort / N. Jain, A.L. Li, Y. Yu, B.L. Van der Beek // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 104, № 8. – P. 1093–1097.

83. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study / A. Marabelle, M. Fakih, J. Lopez [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1353-1365.

84. Balaji, A. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes / A. Balaji, M. Hsu, CT. Lin [et al.] // *J. Immunother. Cancer.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e001731.

85. Buckley, C.J. Angiogenesis Treasure Island / C.J. Buckley. - FL.: StatPearls, 2019. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482485>. (Дата обращения: 21.01.2018)

86. Campbell, G. A randomised trial of cranberry versus apple juice in the management of urinary symptoms during external beam radiation therapy for prostate cancer / G. Campbell, T. Pickles, Y. D'yachkova // *Clin. Oncol.* - 2003. - Vol. 15, № 6. - P. 322–328.

87. Canadian urological association best practice report: diagnosis and management of radiation-induced hemorrhagic cystitis / G. Goucher, F. Saad, H. Lukka, A. Kapoor // *Canad. Urol. Assoc. J.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 15-23.

88. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies / B.M.M. Zwaans, L.E. Lamb, S. Bartolone [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 50, № 10. – P. 1745-1751.

89. Chong, K.T. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis / K.T. Chong, N.B. Hampson, J.M. Corman // *Urology.* – 2005. – Vol. 65, № 4. – P. 649-53.

90. Chronic Inflammation and Radiation-Induced Cystitis; Molecular Background and Therapeutic Perspectives / C. Helissey, S. Cavallero, C. Brossard [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, №1. – P. 21.

91. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis / Ö. Gülpinar, B. Esen, A. Kayış [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 257–262.
92. Colemeadow, J. Clinical management of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a review on current recommendations and emerging treatment options / J. Colemeadow, A. Sahai, S. Malde // *Res. Rep. Urol.* – 2020. – Vol. 12. – P. 331-343.
93. Combination therapy with extracorporeal shock wave and melatonin markedly attenuated neuropathic pain in rat / K.H. Chen, C.H. Yang, C.G. Wallace [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2017. – Vol. 9. – P. 4593–4606.
94. Combined therapy with shock wave and autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates left ventricular dysfunction and remodeling through inhibiting inflammatory stimuli, oxidative stress & enhancing angiogenesis in a swine myocardial infarction model / J.J. Sheu, F.Y. Lee, C.M. Yuen [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 69–83.
95. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy / S. Sutani, T. Ohashi, M. Sakayori [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2015. - Vol. 117, № 2. – P. 270–276.
96. Concurrent chemo-radiobrachytherapy with cisplatin and medium dose rate intra-cavitary brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer / M. Aghili, B. Andalib, Z. Karimi Moghaddam [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19. – P. 2745–2750.
97. Conducting invasive urodynamics in primary care: Qualitative interview study examining experiences of patients and healthcare professionals / S. Milosevic, N. Joseph-Williams, B. Pell [et al.] // *Diagn. Progn. Res.* – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 10.
98. Continuous bladder irrigation in the monoplace hyperbaric chamber: two case reports / J.S. Cooper, P. Allinson, D. Winn [et al.] // *Undersea Hyperb. Med.* – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 419-423.

99. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, № 5. – P. 1341-6.
100. CT-guided (125)I brachytherapy for recurrent ovarian cancer / P. Liu, L. Tong, B. Huo [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 59766–59776.
101. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management / C. Pascoe, C. Duncan, B.W. Lamb [et al.] // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 123. – P. 585-594.
102. Early urinary diversion with ileal conduit and vesicovaginostomy in the treatment of radiation cystitis due to carcinoma cervix: a study from a tertiary care hospital in South India / J.S. Banerji, A. Devasia, N.S. Kekre, N. Chacko // *ANZ J. Surg.* – 2015. - Vol. 85, № 10. – P. 770–773.
103. Effect of collagen degradation on the mechanical behavior and wrinkling of skin / P. Chavoshnejad, A.H. Foroughi, N. Dhandapani [et al.] // *Phys. Rev. E.* – 2021. – Vol. 104, № 3-1. – P. 034406.
104. Effect of irradiation on the expression of E-cadherin and β -catenin in early and late radiation sequelae of the urinary bladder and its modulation by NF- κ B inhibitor thalidomide / A. Krischak, J. Kowaliuk, S. Sarsarshahi [et al.] // *Comparative Study Strahlenther Onkol.* – 2021. – Vol. 197, № 6. – P. 537-546.
105. Effect of pretreatment with the NADPH oxidase inhibitor apocynin on the therapeutic efficacy of human placenta-derived mesenchymal stem cells in intracerebral hemorrhage / S. Min, O. Kim, J. Bae, T. Chung // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. - Vol. 19, № 11. – P. 3679.
106. Eggleton, P. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence / P. Eggleton, A.J. Bishop, G.R. Smerdon // *Chron. Wound Care Manag. Res.* - 2015. - Vol. 2015, № 2. - P. 81-93.

107. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding / J.P. Weiner, A.T. Wong, D. Schwartz [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 31. – P. 6972–6986.

108. Expression of programmed death ligand-1 on bladder tissues is detected in a clinically and histologically well-defined interstitial cystitis cohort / Y. Chen, W. Yu, Y. Yang [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1396–1404.

109. Extracorporeal shock wave markedly alleviates radiation-induced chronic cystitis in rat / Y.T. Chen, K.H. Chen, P.H. Sung [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1036–1052.

110. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina / C.A. Perez, P.W. Grigsby, M. Garipagaoglu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. 37-45.

111. Fonseca, V.X. Urinary infection or radiation cystitis? A prospective evaluation of urinary symptoms in patients submitted to pelvic radiotherapy / V.X. Fonseca, F.G. Carolina, G.Y. Karim / *Clinics (Sao Paulo)*. – 2019. - Vol. 74. – P. e1388.

112. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical and radiation-induced cystitis / A. Thompson, A. Adamson, A. Bahl [et al.] // *J. Clin. Urol.* – 2015. - Vol. 7, № 1. - P. 25–35.

113. Hemorrhagic radiation cystitis / W.M. Mendenhall, R.H. Henderson, J.A. Costa [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2015. – № 3. - P. 331–336.

114. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract induced bladder cell damage and inflammation / A. Stellavato, A. Pirozzi, P. Diana [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14. – P. e0218475.

115. Hyperbaric oxygen therapy efficacy in the treatment of hematuria due to radiation cystitis. Experience in a reference center / P. Ponce Blasco, A. Sánchez Llopis, L. Barrios Arnau // *Arch. Esp. Urol.* – 2021. – Vol. 74, N 2. – P. 215-223.

116. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: systematic review of the recent literature / V. Villeirs, T. Tailly, P. Ost [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2020. – № 27. – P. 98-107.

117. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study / T. Nakada, H. Nakada, Y. Yoshida [et al.] // *Urol. Int.* – 2012. – Vol. 89, № 2. – P. 208-14.

118. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis / T.M. Ribeiro de Oliveira, A.J. Carmelo Romão, F.M. Gamito Guerreiro, T.M. Matos Lopes // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, № 10. – P. 962-966.

119. Ifeoma, O. Prospective comparative study of the effects of lidocaine on urodynamic and sensory parameters in bladder pain syndrome / O. Ifeoma, E. Dilloughery, B. Stephen // *Int. Urogynecol. J.* – 2018. – Vol. 30, № 8. – P. 1293-1301.

120. Immunotherapy-related cystitis: case report and review of the literature / L. Zhu, Z. Wang, J. Stebbing [et al.] // *OncoTarg. Ther.* – 2021. – № 14. – P. 4321-4328.

121. Incidence and morbidity of radiation-induced hemorrhagic cystitis in prostate cancer / S.E. Martin, E.M. Begun, E. Samir [et al.] // *Urology.* – 2019. – Vol. 131. – P. 190–195.

122. Intravesical instillations with polydeoxyribonucleotides reduce symptoms of radiation-induced cystitis in patients treated with radiotherapy for pelvic cancer: a pilot study / P. Bonfili, P. Franzese, F. Marampon [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 1155–1159.

123. Involvement of ubiquitination and sumoylation in bladder lesions induced by persistent long-term low dose ionizing radiation in humans / S. Fukushima, A.M. Romanenko, A. Kinoshita [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175, № 2. – P. 739-743.

124. Kahle, A.C. Hyperbaric Physiological And Pharmacological Effects Gases / A.C. Kahle, J.S. Cooper. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.

125. Late urinary toxicity modeling after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the definitive treatment of localized prostate cancer / T.P. Kole, M. Tong, B. Wu [et al.] // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 55. – P. 52-58.

126. Liem, X. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis / X. Liem, F. Saad, G. Delouya // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75, № 13. – P. 1471-1482.

127. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on attenuating radiation-induced chronic cystitis in rat / Y.T. Chen, C.C. Yang, P.H. Sung [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 999-1015.
128. Long-term outcome and symptom improvement in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome with or without regular follow-up and treatment / H.L. Yeh, J.F. Jhang, Y.C. Kuo, H.C. Kuo // *Neurourol. Urodyn.* – 2019. – Vol. 38, № 7. – P. 1985–1993.
129. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2019 / M. Kim, D.H. Suh, K.H. Lee [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2020. - Vol. 31, № 3. – P. e48.
130. Management of early-stage cervical cancer / A.B. Olawaiye, T.P. Baker, M.K. Washington, D.G. Mutch // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 4. – P. 287.
131. Medical prevention and treatment of radiation-induced urological and nephrological complications / A. Rehalia-Blanchard, M.Y. He, C. Rancoule [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2019. – Vol. 23. – P. 151–160.
132. Multicentre International Study for the Prevention With Ialuril® of Radio-induced Cystitis (MISTIC). – 2018. Режим доступа: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493997> (Дата обращения: 01.02.2019)
133. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statistics/> (Дата обращения: 12.02.2021)
134. Naumann, R.W. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + Ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358 / R.W. Naumann // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 851-934.
135. Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed death-ligand 1 in the urothelium: an unusual immune-related adverse event during treatment with pembrolizumab for lung adenocarcinoma / Y. Ueki, M. Matsuki, T. Kubo [et al.] // *IJU Case Rep.* – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. 266–269.
136. Nonlinear microscopy in studying extracellular matrix state of the urinary bladder in severe complications after radiation therapy of female pelvic tumors / O.S.

Streltsova, A.V. Maslennikova, K.E. Yunusova [et al.] // *Modern Technol. Med.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 19-28.

137. Pathological association between radical prostatectomy and needle biopsy specimen in prostate cancer patients / B. Javanmard, M.R. Razzaghi, O. Javanbakht [et al.] // *Int. J. Cancer Manage.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. e91609.

138. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer / C.F. Friedman, A. Snyder Charen, Q. Zhou [et al.] // *J. Immunother. Cancer.* – 2020. – Vol. 8. – P. e001126.

139. Phase II study of axalimogene filolisbac (ADXS-HPV) for platinum-refractory cervical carcinoma: an NRG oncology/gynecologic oncology group study / W.K. Huh, W.E. Brady, P.M. Fracasso [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2020. – Vol. 158. – P. 562-569.

140. Physical examination for men and women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP (multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain) network study / C.C. Yang, J.L. Miller, A. Omidpanah, J.N. Krieger // *Urology.* – 2018. – Vol. 116. – P. 23–29.

141. Physicochemical characterization and in vitro antioxidant activity of hyaluronic acid produced by *Streptococcus zooepidemicus* CCT 7546 / W.K.V. de Paiva, W.R.D.B. de Medeiros, C.F. de Assis [et al.] // *Prepar. Biochem. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 52, № 2. – P. 234-243.

142. Pourmomeny, A.A. Reliability and validity of the quality of life questionnaire in Iranian patients with lower urinary tract symptoms / A.A. Pourmomeny, M. Zargham, M. Fani // *Low. Urin. Tract Symptom.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 93-100.

143. Preoperative tranexamic acid does not reduce transfusion rates in major oncologic surgery: results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial / G.P. Wright, A.M. Wolf, T.L. Waldherr [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 122. – P. 1037-1042.

144. Quantitative assessment of radiation-induced changes in the connective tissue matrix of the urinary bladder by nonlinear microscopy / V.V. Dudenkova, A.V. Maslennikova, E.B. Kiseleva [et al.] // *Modern Technol. Med.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 118-124.

145. Radiation cystitis modeling: A comparative study of bladder fibrosis radiosensitivity in C57BL/6, C3H, and BALB/c mice / B.M.M. Zwaans, K.A. Wegner, S.N. Bartolone [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. e14377.

146. Radiation induced cystitis and proctitis - prediction, assessment and management / S. Mallick, R. Madan, P.K. Julka, G.K. Rath // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 14. – P. 5589-5594.

147. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial / N. Oscarsson, B. Müller, A. Rosén [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1602-1614.

148. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy / A. Saadipoor, A. Razzaghdoust, N. Simforoosh [et al.] // *Phytother. Res.* – 2019. – Vol. 33. – P. 370-378.

149. Rapariz-González, M. Evaluation of the impact of the urinary symptoms on quality of life of patients with painful bladder syndrome/chronic pelvic pain and radiation cystitis: EURCIS study / M. Rapariz-González, D. Castro-Díaz, D. Mejía-Rendón // *Actas Urol. Esp.* – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 224-31.

150. Reilly, D.M. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty / D.M. Reilly, J. Lozano // *Plast. Aesthet. Res.* – 2021. – Vol. 8. – P. 2.

151. Sanguedo, F. Radiation-induced haemorrhagic cystitis after prostate cancer radiotherapy: factors associated to hospitalization and treatment strategies / F. Sanguedo, L.G. Sancho P.A. Mercadé // *Prostate Int.* – 2021. – Vol. 9, №1. – P. 48-53.

152. Santis-Moya, F. Urodynamic and clinical features in women with overactive bladder: When to suspect concomitant voiding dysfunction? / F. Santis-

Moya, C.I. Calvo, T. Rojas // *Neurourol. Urodyn.* – 2021. – Vol. 40, № 6. - P. 1509-1514.

153. Shengdi, H. Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling / H. Shengdi, H. Wenliang, W. Guoyao // *Amino Acids.* – 2022. – Vol. 54, N 4. – P. 513-528.

154. Significance of hyperbaric oxygenation in the treatment of fournier's gangrene: a comparative study / P. Anheuser, S. Mühlstädt, J. Kranz [et al.] // *Urol. Int.* - 2018. - Vol. 101, № 4. - P. 467-471.

155. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study / M. Gacci, O. Saleh, C. Giannesi [et al.] // *BMC Urol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 65.

156. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study / K. Hamilton, N.C. Bennett, G. Purdie, P.M. Herst // *Support. Care Cancer.* – 2015. - Vol. 23, № 1. – P. 95–102.

157. The clinical research of 5 steps sequential method for whole treatment of hemorrhagic radiation cystitis in china / J. Zhenghua, Y. Wenchang, L. Youyuan [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 18, N 3. – P. 756-762.

158. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets / J. Bowen, N. Al-Dasooqi, P. Bossi [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2019. – Vol. 27. – P. 4023–4033.

159. The radioprotector GC4419 ameliorates radiation induced lung fibrosis while enhancing the response of non-small cell lung cancer tumors to high dose per fraction radiation exposures / B.J. Sishc, E. Polsdofer, D.A. Bloom [et al.] // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 2019. – Vol. 105, № 1. – P. E680.

160. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy / L.B. Marks, P.R. Carroll, T.C. Dugan, M.S. Anscher // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, № 5. – P. 1257-80.

161. The urinary microbiome and anticancer immunotherapy: the potentially hidden role of unculturable microbes / M. Bersanelli, M. Santoni, A. Ticinesi, S. Buti // *Target. Oncol.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 247–252.

162. The vaginal and urinary microbiomes in premenopausal women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome as compared to unaffected controls: a pilot cross-sectional study / K.V. Meriwether, Z. Lei, R. Singh [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2019. – № 9. – P. 92.

163. Tse, J.K.Y. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders / J.K.Y. Tse // *ACS Chem. Neurosci.* – 2017. - Vol. 8, № 7. – P. 1438–1447.

164. Urinary microbiome and cytokine levels in women with interstitial cystitis / M.G. Abernethy, A. Rosenfeld, J.R. White [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 129, № 3. – P. 500-506.

165. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermosifiliogr. (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 112, № 1. – P. 90-92.

166. Verma, S. Cysteine proteases: modes of activation and future prospects as pharmacological targets / S. Verma, R. Dixit, K.C. Pandey // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 107.

167. Xavier, V. F. Urinary infection or radiation cystitis. A prospective evaluation of urinary symptoms in patients submitted to pelvic radiotherapy / V.F. Xavier, F.C. Grosso K.Y. Ibrahim // *Clinics (Sao Paulo).* – 2019. – № 74. – P. e1388.

168. Yalçın, S. Urodynamic findings, bladder emptying methods and therapeutic approaches in patients with upper lumbar and lower lumbar-sacral spinal cord injury / S. Yalçın, M. Ersöz // *Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2061-2065.

169. Young, A. The balancing act between cancer immunity and autoimmunity in response to immunotherapy / A. Young, Z. Quandt, J.A. Bluestone // *Cancer Immunol. Res.* – 2018. – Vol. 6, № 12. – P. 1445–1452.