

УДК 616.65-006.6-08-06:615.849.1:616.718.19

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-22-31>

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЦИСТИТ

О. В. Корытов, Л. И. Корытова, А. Р. Ахтемзянов, М. И. Школьник, В. П. Сокуренок
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова,
Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

По данным А. Д. Каприна и соавт., 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% [1]. 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%. Наличие множества описанных в литературе способов лечения данной нозологии: системных, локальных с применением физических методов, комбинаций разных способов — свидетельствует об отсутствии единой концепции профилактики и лечения этого тяжелого осложнения лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиационно-индуцированный цистит

RADIATION-INDUCED CYSTITIS

O. V. Korytov, L. I. Korytova, A. R. Akhtemzyanov, M. I. Shkolnik, V. P. Sokurenko
Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A. M. Granov,
St. Petersburg, Russia

According to A. D. Caprin et al., [1] out of 3 630 567 patients, uterus cancer accounts for 7,1%; prostate — 6,1%; cervix — 4,9%; rectum — 4,4%; bladder — 2,99%. 30 to 50 per cent of all these patients require radiotherapy with high summary doses, palliative or symptomatic irradiation. Radiation-induced cystitis is diagnosed for in a range of 20 to 80%. Amount of publications concerning various methods of treatment of this pathology — systemic, local, using physical and different combinations — shows that there is no solid concept for prophylactics and treating of this adverse side effect of radiotherapy.

Key words: radiation therapy, radiation-induced cystitis

Для цитирования: Корытов О.В., Корытова Л.И., Ахтемзянов А.Р., Школьник М.И., Сокуренок В.П. Радиационно-индуцированный цистит // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 3. С. 22–31, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-22-31>

Введение. Заболеваемость гинекологическим раком, раком предстательной железы и прямой кишки растет [1]. В США в 2017 г. из 1 688 780 заболевших рак тела матки составил 3,63%, предстательной железы — 9,55%, шейки матки — 0,76%, вульвы — 0,36%, мочевого пузыря — 4,68%, рак прямой кишки + анального канала — 2,85% [2].

Больные с опухолями малого таза составляют 20–30% среди всех онкологических больных. III–IV стадия при раке шейки матки встречалась в 32,9% случаев, тела матки — в 15,9%, предстательной железы — в 33,5%, прямой кишки и ануса — в 46,6%, мочевого пузыря — в 23,1% случаев. От 30 до 50% больных первоначально нуждались в радикальной лучевой терапии с использованием высоких суммарных доз, паллиативной или симптоматической лучевой терапии [3].

Современные методики лучевой терапии позволяют уменьшить объем здоровой ткани, попадающей под облучение, способствуя снижению токсичности даже по сравнению с 3D-конформным облучением. Различная токсичность радиотерапевтических процедур объясняется величиной суммарной дозы на мочевыделительную систему, а мочевой пузырь чувствителен даже к небольшим прибавкам к толерантной радиационной дозе [4, 5].

По данным литературы, частота радиационных циститов колеблется в пределах 23–80%, в зависимости от суммарной дозы облучения, подведенной на органы малого таза [6].

Радиоиндуцированные циститы развиваются в среднем через 3 месяца после окончания облучения. Соотношение мужчин и женщин составляет 2,8:1. Это обусловлено тем, что рак предстательной

железы встречается чаще, чем рак тела и шейки матки, а заболеваемость раком прямой кишки примерно одинакова у мужчин и женщин [7–9].

Патологическая физиология развития лучевых циститов. Известно, что лучевой фактор способствует появлению свободных радикалов вследствие радиолитиза воды, и свободные радикалы кислорода (гидроксидные и супероксидные радикалы) являются причиной липидной пероксидации, индуцирующей поражение клеточных мембран. Имеют место и абсорбция энергии в ДНК и реакция ДНК с кислородными радикалами. В последующем нарастают явления нарушения микроциркуляции в облучаемом органе, что приводит к тромбированию мелких сосудов, ишемии тканей, эрозиям и образованию лучевых язв. Типичное проявление поздних лучевых повреждений — радиационно-индуцированный фиброз, степень выраженности которого прямо пропорциональна режиму фракционирования и времени, прошедшего после лечения [10–12].

В основе образования фиброзного «каркаса», по данным микроскопического исследования тканей, при пострадиационном цистите в подслизистом слое мочевого пузыря обнаруживается фиксация в стенке мелких кровеносных сосудов, с последующим образованием телеангиоэктазий, эрозий, зиянием просвета, что в дальнейшем приводит к развитию гематурии вплоть до профузных кровотечений [12].

Одним из основных механизмов развития осложнений лучевой терапии является повреждение эндотелия капилляров и артериол. На фоне нарушенного тканевого гомеостаза возникает хронический воспалительный процесс, специфическая предпосылка развития которого — невозможность завершения воспаления регенерацией.

Наряду с нарушением микроциркуляции, ведущее значение в патогенезе лучевых повреждений имеет и прямое воздействие ионизирующего излучения на клетки, подавление и ослабление репаративных процессов в тканях и органах, окружающих опухоль [13].

К ранним лучевым реакциям относят нарушения, возникающие в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца (100 дней) после нее. Такое временное ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологических исследований: 100 дней — крайний срок для восстановления сублетально поврежденных клеток [13–15].

Возникновению поздних лучевых реакций и осложнений способствуют непосредственная анатомическая близость, общие источники кровоснабжения и иннервации органов малого таза. Вероятность развития лучевого цистита зависит от ряда факторов: суммарной очаговой дозы и ее мощности, объема облучаемых тканей, недостаточной защиты здоровых тканей и режима фракционирования дозы. Индивидуальная радиочувствительность, наличие сопутствующих заболеваний существенно увеличивают риск развития лучевых реак-

ций и осложнений органов, попадающих в зону облучения [14, 15].

А. Д. Каприн и соавт. отмечают, что некорректная оценка состояния мочевого пузыря и мочевыводящей системы до начала специфического лечения может стать причиной осложнений лучевой терапии.

Возникновение лучевых реакций и осложнений мочевого пузыря может быть обусловлено также превышением уровня толерантности тканей и органов, и превышением туморцидных доз [14, 15].

Минимальной толерантной считается доза ионизирующего излучения, при подведении которой возможно возникновение не более 5% тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения. Максимальной толерантной считается доза, при получении которой регистрируется 50% тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения [16].

Клиническая картина лучевых циститов. Клинические проявления радиационных циститов не отличаются от симптомов банального воспаления мочевого пузыря и субъективно выражаются дизурией, гематурией, пиурией, альбуминурией и увеличением количества слущенного эпителия мочевого пузыря в моче. Цистоскопическая картина характеризуется гиперемией слизистой оболочки преимущественно в области задней стенки мочевого пузыря и отеком устьев мочеточника, что является причиной нарушения перистальтики и замедления выделения мочи [17, 18].

Гематурия диагностируется в 5–8% случаев, а время ее появления колеблется от 2–3 месяцев до 14–20 лет после облучения. В среднем риск развития гематурии к 5-му году наблюдения составляет 5,8%, а к 20-му году — 9,6% [7].

Несмотря на множество предложенных лекарственных препаратов, в том числе и растительного происхождения, а также многообразных лечебных схем, результаты терапии радиационно-индуцированных циститов нельзя признать удовлетворительными. Несмотря на предлагаемое множество лечебных подходов, ни одна из предлагаемых схем не приводит к полному излечению. Лучевые реакции в виде острого цистита, возникающие в процессе облучения, являются причиной незапланированных перерывов в лечении, что крайне нежелательно с радиобиологических позиций и может завершиться невыполнением первоначальной терапевтической задачи.

Классификация радиационно-индуцированных циститов. В настоящее время имеются отечественные и международные классификации лучевых повреждений, которые обладают определенными достоинствами и недостатками. Однако единых подходов к классификации не существует. В большинстве онкологических и радиологических центров используется классификация, разработанная радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака — Radiation Therapy Oncology

Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (RTOG/EORTC, 1995). Оценка острых лучевых повреждений происходит по 5-балльной шкале: от 0 до 4, а поздние лучевые повреждения по 6-балльной системе: от 0 до 5. В последнем случае символу «0» соответствует отсутствие изменений, а «5» — смерть пациента (RTOG)

Также в клинической практике применяются классификации радиондуцированных циститов по срокам возникновения (ранние и поздние), особенностям течения (острые и хронические), степени распространенности и локализации (ограниченные и диффузные); степени тяжести (легкая, средней тяжести, тяжелая) [19].

Диагностика. В настоящее время единственным методом диагностики, позволяющим прижизненно оценить внутреннюю структуру тканей мочевого пузыря, является оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ — прижизненный неинвазивный метод диагностики. При проведении исследования формируются двух- и трехмерные изображения внутренней структуры биологических тканей путем регистрации обратного рассеяния в режиме реального времени на глубине до 1–2 мм. Данный вид исследования основан на низкокогерентной интерферометрии с широкополосным светом в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн. Но даже используя данный метод диагностики нельзя со стопроцентной уверенностью утверждать о наличии патологического процесса в мочевом пузыре, ввиду неспецифического накопления флюорохрома в непораженных клетках.

Диагноз радиационно-индуцированного цистита устанавливают на основании жалоб пациента, анамнеза заболевания, результатов исследования мочи, данных цистоскопии, компьютерной томографии, позволяющей исключить поражение верхних мочевыводящих путей, магнитно-резонансной томографии для исключения первичной опухоли органов малого таза [16, 20]; ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и забрюшинного пространства, позволяющего оценить динамику развития осложнений.

Лечение. В отечественной и зарубежной литературе обсуждаются разнообразные способы лечения радиационно-индуцированных циститов, что свидетельствует о том, что стандарты лечения этой патологии пока не выработаны.

Лечение радиационных циститов предполагает системную, локальную интравезикальную и эндovasкулярную терапию.

Системное лечение лучевых повреждений органов малого таза в первую очередь заключается в соблюдении диеты с ограничением (вплоть до полного отказа) соленой, острой пищи, а также пряностей, раздражающих слизистую оболочку мочевого пузыря и способствующих присоединению инфекции.

Ряд авторов рекомендуют использовать спазмолитические препараты, нестероидные противовоспалительные средства: дротаверин (но-шпа), кетопрофен, диклофенак, спазмалгон, кеторолак (кеторол), нимесулид (нимесил, найз) — с целью купирования болевого синдрома и уменьшения болезненных позывов на мочеиспускание. Некоторые авторы рекомендуют прибегать в этих случаях к облучению аргонным лазером. При выраженных болевых ощущениях возникает необходимость в наркотических анальгетиках. Такой объем лечебных мероприятий способствует купированию болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов [20–22].

Атрофические формы постлучевого цистита предпочтительно лечить с применением дезагрегантов: аспирин, тромбо АСС, плавикс, под контролем клинического анализа крови, мочи и коагулограммы [13, 20, 21]. Необходимо также использовать вазоактивную терапию с целью улучшения микроциркуляции в стенках мочевого пузыря. Для этого применяют реополиглюкин, солкосерил, трентал, троксевазин, актовегин. Рекомендуются курсы лечения продолжительностью от 10 дней до 1 месяца, при этом не исключены повторные курсы через 3–6 месяцев, в зависимости от клинического проявления радиондуцированного цистита [22].

В настоящее время активно исследуется эффективность иммуномодулирующих средств (тактивина, тимогена, циклоферона, левамизола (декарис), неовира, интерферонов) для заживления постлучевых повреждений [22–25]. В качестве неспецифических стимуляторов иммунитета, для ускорения разрешения воспаления и сокращения сроков лечения, рекомендуется витамин Е (токоферола ацетат) в максимальных дозах, ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С), витамины группы В (милльгамма) [20, 25].

С противовоспалительной целью применяют глюкокортикостероиды, уросептики и антибактериальную терапию [26]. Уросептики назначают в случае лейкоцитурии, но без бактериурии. При наличии лейкоцитурии с бактериурией антибактериальная терапия проводится с учетом чувствительности бактериальной микрофлоры к антибиотикам. В качестве профилактики инфекции применяют канефрон, цистон, фитолизин и др.

У пациентов с признаками длительного кровотечения наблюдаются различные нарушения гемостаза, связанные с истощением компенсаторных механизмов свертывающей системы крови. Поэтому в повседневной практике широко используют гемостатические препараты: этамзилат (дицинон), викасол, хлорид кальция, аминокaproновую кислоту, транексамовую кислоту (транексам) [22]. При снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л больным с заместительной целью целесообразно переливание эритроцитной массы или свежезамороженной

плазмы. Не исключается применение препаратов железа (венофер, космофер, феррум лек, фенюльс и т.д.). Для стимуляции эритропоэза используют стимуляторы эритропоэза (эритрогим и эпрекс по 10 000 ЕД 2–3 раза в неделю, аранесп и т.п.). Описана возможность аргонно-лазерной остановки кровотечения при циститах [22].

В зарубежной литературе в качестве системной терапии радиационных циститов обсуждаются результаты использования тетрахлордекаоксида (TCDO/WF10) для получения положительного эффекта при воспалении слизистой оболочки мочевого пузыря [24, 25]. Это соединение индуцирует собственный иммунитет и механизмы клеточной активации натуральных капилляров, цитотоксических Т-лимфоцитов и восстановление макрофагальной моноцитарной системы. По мнению V. Veersaap и соавт., использование (TCDO/WF10) уменьшает воспаление, что способствует заживлению изменений в мочевом пузыре. У пациентов с гинекологическим раком и с радиационно-индуцированным циститом, у которых применяли TCDO/WF10, отмечено уменьшение гематурии до 1-й степени после 2 из 4 введений препарата в 88% случаев [27].

Исследование S. Srisupundit и соавт., включающее 20 пациентов с 3-й степенью тяжести радиационного цистита, также продемонстрировало эффективность TCDO/WF10 у 80% больных, а в 30% случаев положительный ответ наступил даже после 1 введения препарата [28].

В многоцентровом рандомизированном исследовании было установлено, что WF10 способствует значительному снижению частоты использования антибиотиков и спазмолитиков и частоты рецидивов гематурии в течение 1 года. Контроль кровотечений наблюдался после введения 1 дозы WF10 (0,5 мл/кг массы тела в сутки). Средний период наблюдения 55 месяцев. У части пациентов потребовалось дополнительное введение препарата. Известно, что WF10 — противовоспалительный препарат, содержащий активный ингредиент ОХО-K993. Механизм его действия осуществляется посредством регуляции клеточного иммунитета. Авторы отмечают в качестве побочных эффектов тошноту, головную боль, проходящую анемию [28].

Для лечения радиационных циститов В. Milani и соавт. [29] рекомендуют применение флавоксата гидрохлорида (Flavoxate Hydrochloride), являющегося антимиокаринным средством в разовой дозе 600 и 1200 мг ежедневно. Улучшение уродинамики, изменение объема мочевого пузыря зарегистрировано только при использовании препарата в разовой дозе 1200 мг в сутки.

В литературе представлены результаты использования клюквы с лечебной целью (капсулы, сок).

В рандомизированном исследовании К. Hamilton и соавт. 41 пациент, страдающий раком предстательной железы, с радиационно-индуцированным цисти-

том получал одну клюквенную капсулу, содержащую 72 мг проантоцианидина (PACS), во время облучения и в постлучевом периоде (2 недели). Частота острых циститов была достоверно меньше при использовании препарата: 65% против 90% ($p=0,058$). Более того, в группе пациентов, получавших плацебо, частота тяжелых циститов (III, IV степени) составила 45% против 30% при использовании препарата ($p=0,045$). Авторы отметили также и достоверное влияние использования клюквы на интенсивность болей и чувство жжения, силу струи при мочеиспускании ($p=0,030$), количество использованных салфеток/прокладок ($p=0,042$) [30].

Y. K. Liu и соавт. сообщили об использовании конъюгата эстрогена в нарастающей дозе (1 мг/м², 3 мг/м², 5 мг/м²) у 5 пациентов. По данным авторов, через 6–8 часов симптомы гематурии уменьшались и рецидивов в течение 12–22 месяцев не было. Однако отмечены эпизоды транзиторной гематурии у 1 пациента в течение 3 месяцев, несмотря на лечение довольно высокими дозами — 10 мг ежедневно. Осложнения, включавшие тромбоэмболию и другие побочные эффекты, связанные с конъюгатом эстрогена, у этих пациентов не наблюдались. Авторы заключают, что конъюгат эстрогена контролирует вероятность кровотечения при циститах путем снижения хрупкости микрососудов слизистой оболочки мочевого пузыря [31].

Гипербарическая оксигенация (ГБО). Механизм ГБО заключается в насыщении кислородом тканей, росте капилляров в субмукозе и неоваскуляризации в мочевом пузыре. Исследования результатов гипербарической оксигенации, главным образом, ретроспективные в связи с большим количеством пациентов, у которых при консервативной терапии радиационного цистита возникло кровотечение. Обычный курс лечения 35–40 воздействий от 90 до 100 минут каждые 5 дней в неделю вдыхание 100% кислорода под давлением в 2 атмосферы. Успех лечения 76–95% сразу после окончания ГБО и 72–83% для получения длительного эффекта с успешной защитой и положительными результатами, по данным цистоскопии.

По результатам ранних исследований с небольшой выборкой пациентов, у 45% больных, первично ответивших на ГБО, возник повторный симптомокомплекс кровотечения. Однако недавние ретроспективные исследования с большим количеством пациентов описали частоту рецидивов всего 0,12 в год. Самое длительное наблюдение составило 8 лет, когда 74% пациентов не имели рецидива. В ретроспективном обзоре А. Dellis и соавт., включающем результаты лечения большого количества пациентов, описан оптимальный результат в случае применения ГБО в пределах 6 месяцев от начала гематурии. Главным побочным эффектом ГБО является оталгия у 33% больных [32].

По данным авторов, непосредственными результатами ГБО являются снижение выраженности вос-

палительных процессов в стенке мочевого пузыря и улучшение регенеративной активности клеток эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря, за счет увеличения их пролиферативной активности более чем в 3 раза. Назначение ГБО повторными курсами 1 раз в 6–8 месяцев способствует более длительному сохранению положительных результатов проводимого комплексного лечения [33].

Для лечения радиационно-индуцированных циститов широко используют внутрипузырное введение препаратов (ботулотоксин А, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат, полидезоксирибонуклеотид, формалин, ранний плацентарный экстракт и т.д.) [34–36].

Внутрипузырное введение лекарственных средств осуществлялось с помощью Ботулотоксина А, получено увеличение объема мочевого пузыря, снижение частоты мочеиспускания с 14 до 11, отсутствие побочных реакций; гиалуроновой кислоты, при этом наблюдали значительное уменьшение частоты позывов к мочеиспусканию, значительное уменьшение болевого синдрома, побочные эффекты: увеличение инфицированности мочевыводящих путей к 6 месяцам; хондроитина сульфатом, с положительным эффектом снижения симптомов в жалобах пациентов, побочных эффектов не описано. Некоторые авторы описали результат лечения полидезоксирибонуклеотидами — уменьшение симптомов цистита; формалина со значительным уменьшением кровотечения, однако с высоким уровнем осложнений вплоть до смертельных; а также ранним плацентарным экстрактом, сопровождалось уменьшением симптомов цистита, цистоскопически подтвержденных [37, 38].

Результаты интравезикального введения Ботулотоксина А представлены в ряде исследований. Доказано снижение частоты мочеиспусканий (с 14 до 8–11 в сутки), увеличение объема мочевого пузыря, а также отсутствие побочных эффектов. Ботулотоксин А разрешен к применению у больных с радиационно-индуцированным циститом в США (FDA) [39, 40].

Такролимус — кальцинеуриновый ингибитор (используется в дерматологической практике) препятствует выработке и выведению воспалительных цитокинов из Т-клеток. Он является сильным иммуносупрессором, что способствует улучшению барьерной функции кожи, слизистой оболочки. Системное применение в течение времени вызывает учащение нежелательных явлений — нефротоксичности, гипертензии, повышает риск возникновения инфекционных заболеваний за счет прямого ингибирующего эффекта на клеточно-опосредованный иммунитет. По мнению зарубежных специалистов, местное применение этого препарата значительно уменьшает побочные эффекты [39–42].

Результаты исследований, посвященных интравезикальному использованию различных соединений,

чрезвычайно противоречивы, что свидетельствует об отсутствии единого мнения в отношении эффективности метода.

Квасцы — фармацевтический препарат, представляющий собой минералы природного происхождения (сульфат алюминия-аммония). При внутрипузырной инстилляцией раствором сульфата алюминия-аммония, авторы обратили внимание на строгое соблюдение правил техники безопасности и контроля рН крови, во избежание осложнений (энцефалопатия, ацидоза). По мнению К. R. Phelps и соавт., внутрипузырно квасцы можно использовать только у пациентов с отсутствием патологии почек в анамнезе. Соли алюминия являются классическими вяжущими средствами, преципитирующими белок на поверхности клеток интерстиция. Этот механизм способствует остановке капиллярного кровотечения, однако при сильном кровотечении использование квасцов может способствовать образованию сгустков в полости мочевого пузыря, вызвать задержку мочи и спровоцировать еще большее кровотечение [39].

Побочные эффекты внутрипузырного введения препаратов алюминия манифестируются болями в лобковой области, купируемыми анальгетическими и/или спазмолитическими средствами.

Для профилактики изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря (по аналогии с лечением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), A. S. Denton и соавт. [17] предложили использование простагландинов. Однако широкого распространения этот метод не получил.

Внутрипузырная озонотерапия в рамках комплексного лечения, по данным А. Д. Каприна и соавт. [43], снижает интенсивность болей и улучшает качество мочеиспускания, а также профилактирует возникновение лучевых осложнений, требующих хирургического лечения.

Для внутрипузырной терапии также используется гиалуроновая кислота, обеспечивающая уменьшение частоты позывов к мочеиспусканию, и болевого синдрома. Гиалуроновая кислота является основным мукополисахаридом, оказывающим протективную функцию клеткам уротелия, иммуномодулятором, усилителем заживления воспаленных тканей и одним из компонентов гликозаминогликанового слоя стенки мочевого пузыря.

G. Campbell и соавт. [44] провели сравнительное рандомизированное исследование эффективности интравезикального введения гиалуроновой кислоты и гипербарической оксигенации. Авторы установили, что по своему действию оба способа равноценны по критерию снижения объема гематурии. Инстилляцией в мочевой пузырь гиалуроновой кислоты способствуют уменьшению болевого синдрома и снижению частоты опорожнений мочевого пузыря (эффект продолжался более 18 месяцев).

M. L. Sommariva и соавт. [45] на нерандомизированной группе пациентов с радиационно-индуциро-

ванными или химическим циститом исследовали эффективность инстилляций в мочевого пузыря гиалуроната Na. Авторами отмечено значительное увеличение объема мочевого пузыря, ослабление и уменьшение болей в 97% случаев.

М. Gacci и соавт. [46] опубликовали результаты исследования интрапузырного введения 1,6% раствора гиалуроната Na (800 мг) и 2% раствора хондроитинсульфата (1000 мг/50 мл) 34 пациентам с симптомами радиационного цистита. Авторы изучали влияние гиалуроната Na и хондроитинсульфата на никтурию после лучевой терапии опухолей органов малого таза, путем опроса пациентов о частоте никтурии и других симптомах проявлений цистита. Из исследования были исключены пациенты с мочевиной инфекцией, мочекаменной болезнью и раком мочевого пузыря. Результаты исследования были неоднозначны: в 22% случаев (5 пациентов) ночное недержание мочи прекратилось полностью, хотя оставались другие симптомы цистита; у 18 пациентов (78%) частота никтурии уменьшилась, но она не прекратилась полностью.

В РФ используется препарат гиалурононвой кислоты Уро-гиал. Это стерильный, атерогенный, прозрачный, упруговязкий, буферизованный, физиологический раствор гиалуроната натрия не животного происхождения (рН 6,5–7,5), 1 мл раствора содержит 0,8 мг гиалурононвой кислоты, 0,45 мг натрия дигидрофосфата моногидрата, 2 мг динатрия фосфата безводного, $8,5 \pm 0,05$ NaCl и деионизированную воду (qs), препарат вводится в мочевиной пузырь 1 раз в неделю, далее при необходимости 1 раз в месяц. Рекомендуемый курс лечения составляет от 4 до 12 инстилляций.

По данным О. В. Терехова и В. А. Пасова, препарат обладает выраженными противовоспалительными свойствами, способствует снижению частоты мочеиспускания и лейкоцитурии. Авторы считают предложенную схему лечения эффективной у пациентов с преобладанием воспалительного компонента и болевым синдромом [47].

Опубликованы результаты использования хондроитина сульфата у пациентов с диагнозом радиационно-индуцированный цистит. Интравезикальные инстилляции 0,2% раствора хондроитина сульфата могут привести к снижению частоты мочеиспускания и уменьшить симптомы поражения мочевого пузыря.

J. Nording, A. van Orphoven [48] использовали хондроитинсульфат (препарат Гепан) у 286 пациентов с хроническим циститом и показали, что лечение инстилляциями препаратом Гепан безопасно и легко переносимо. Для купирования болевого синдрома и никтурии авторы рекомендуют использование 8 инстилляций в течение 3 месяцев.

При выраженном воспалительном процессе, по данным М. С. Бардычев и О. В. Терехов [49] целесообразно применять препарат Гепан с учетом его иммуномодулирующего и противовирусного дей-

ствия. Препарат стимулирует продукцию α - и β -интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины-1, -6, -8 и фактор некроза опухоли), стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, подавляет репликацию вирусов, повышает резистентность организма в отношении инфекций и не имеет побочных действий.

Использование формалина в лечении радиационных циститов имеет длительную историю. Интравезикальное введение формалина способствует остановке кровотечения путем гидролиза белка и коагулирует поверхностные слои слизистой мочевого пузыря. Интравезикально, в течение 10–30 минут, вводят 2,5–4% раствор формалина, объем введения может достигать 500 мл, с предварительной цистогрфической диагностикой, чтобы исключить уретероальный рефлюкс. Формалин рекомендуют вводить в мочевиной пузырь только у пациентов с рефрактерным радиационным циститом после неэффективности других методов остановки кровотечения. Внутрпузырная инстилляция формалина выполняется под общей или спинномозговой анестезией, для исключения везикоуретрального рефлюкса, который способствует окклюзии и фиксации ангиоэктазий и мелких капилляров. Фиксация мышц мочевого пузыря может привести к его контрактуре, обструкции с последующим гидронефрозом почки и образованием микроцистиса. Авторы советуют вводить формалин в нефункционирующий, воспаленный мочевиной пузырь после отведения мочи [50].

Dewan и соавт. описали ретроспективные результаты лечения 35 пациенток с геморрагическим циститом после лучевой терапии по поводу рака шейки матки. 22 пациенткам из 35 вводили 1%, 10 пациенткам — 2% раствор и 4 — 4% раствор формалина. После 1 инстилляции у 31 пациентки (89%) был получен полный ответ, у 3-частичный. Положительный ответ был получен в пределах 48 часов и продолжался в среднем 3–4 месяца [51].

P. Bonfilii и соавт. [37] на очень ограниченном материале провели исследования влияния нитрата серебра, обладающего антисептическими и вяжущими качествами, получив обнадеживающие результаты. Однако авторы считают, что осложнения у пациентов с радиационными циститами связаны с нарушением функции почек и анурией.

По данным P. Bonfilii и соавт. полидеоксирибонуклеотид (Polydeoxyribonucleotides (PDRN)), редуцирующий воспаление, улучшающий тканевую перфузию и восстанавливающий ангиогенез, обеспечил уменьшение симптомов цистита в течение 2 месяцев у 8 пациентов с поздним радиационным циститом после двух интравезикальных введений.

Интерес представляет публикация A. S. Denton и соавт. [17], посвященная результатам внутрпузырного использования раннего плацентарного экстракта, содержащего фактор роста и ангиогениче-

ские факторы, которые авторы успешно использовали для лечения язвенного радиационного цистита.

Результаты исследований, посвященных интравезикальному использованию различных соединений чрезвычайно противоречивы, что свидетельствует об отсутствии единого мнения в отношении данного метода.

А. В. Бойко, Л. И. Корицова, Н. Д. Олтаржевская [52] предложили использование гидрогелевый наноматериала колетекс-гель ДНК, состоящий из альгината натрия и дерината. Альгинат натрия — природный биополимер, полученный из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами, способствует снижению кровоточивости, ускоряет восстановление тканей, очищает рану. Он содержит более чем 90% частиц нанометрового диапазона. Альгинат натрия помимо лечебного воздействия выполняет функции носителя тонкодисперстной формы лекарственной субстанции и защитного коллоида для предотвращения агрегации частиц лекарственных препаратов. Гель обволакивает слизистую оболочку, смазывает ее и удерживается на этой поверхности. Постепенно из геля высвобождается деринат. Скорость высвобождения препарата обусловлена скоростью набухания геля. Этот процесс происходит длительно, что позволяет отнести коллагель к веществам пролонгированного действия. Позитивное действие оказывает как биополимерная основа геля (альгинат натрия), так и введенный в него деринат. В альгинат натрия импрегнирован препарат деринат натриевая соль (дезоксирибонуклеат натрия (Na-ДНК)), являющийся иммуномодулятором и антиоксидантом. Деринат — универсальный метаболический модулятор. Он обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, нормализует иммунный статус, стабилизирует гемопоэз, усиливает регенерацию тканей. Деринат существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию цитостатических препаратов и лучевой терапии.

По данным Л. И. Корицовой и соавт., А. А. Бойко и соавт. для профилактики и лечения лучевых реакций слизистых оболочек впервые был применен отечественный гидрогелевый материал «Колетекс-гель-ДНК» в виде инстилляций в мочевой пузырь при первых проявлениях лучевого цистита. Применение гидрогелевого материала продолжали 3–4 недели после окончания курса лучевой терапии, что позволило предупредить развитие лучевых реакций, снизить степень их выраженности, избежать незапланированных перерывов курса лучевой терапии.

По данным авторов, включение отечественного материала «Колетекс-гель-ДНК» в терапию сопровождения лучевой терапии позволило сократить период восстановления слизистой оболочки мочевого пузыря, снизить материальные затраты на стационарное лечение и сроки амбулаторной реабилитации онкогинекологических больных.

Значительный интерес представляют технологии, направленной (адресной) доставки лекарств в зону интереса (слизистая мочевого пузыря). Таким современным российским наноматериалом является гидрогелевый препарат Колетекс-гель-ДНК.

Проведены клинические испытания гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, Медицинском радиологическом научном центре, Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена. Показано, что применение данных гидрогелевых материалов позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в профилактике лучевых реакций по сравнению со стандартными методиками. Использование гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином позволило в среднем снизить выраженность лучевых реакций на 17–35% [52, 53].

Хирургическое лечение. Г. М. Жаринов и соавт. предлагают способы прогнозирования вероятных поздних повреждений мочевого пузыря, мочеточников, прямой кишки [54]. D. Theodorescu и соавт., В. В. Пасов и соавт. предлагают различные пути лечения радиоиндуцированных осложнений органов малого таза [55, 56]. При осложненных формах лучевого цистита на фоне внутритазового лучевого фиброза в патологический процесс могут вовлекаться один или оба мочеточника с развитием одно- или двустороннего гидронефроза. В такой ситуации требуются различные варианты дренирования чашечно-лоханочной системы (нефростомия, стентирование мочеточников) в комплексе с пресакральными блокадами фибролитиками (лидаза, супероксиддисмутаз). У пациентов с выраженной дизурией и частотой ночного мочеиспускания достигает 6–7 и более раз на фоне болевого синдрома, показана установка 3-ходового уретрального катетера Фолея и проводят ирригацию мочевого пузыря 0,02% раствором хлоргексидина. Фибросклеротические процессы в стенке мочевого пузыря, не позволяющие адекватно сокращаться кровеносным сосудам могут привести к кровотечению, которое не всегда поддается консервативному лечению [4]. При повреждении более крупных сосудов развивается профузное кровотечение. Его основной опасностью является тампонада мочевого пузыря, в случаях развития которой необходимо оперативное вмешательство.

В случаях развития мочевого свищей хирургическое лечение показано с целью уменьшения воспалительных процессов, удаления некротических тканей мочевого пузыря и прямой кишки. В последствии возможно выполнений оперативной пластики дефекта стенки мочевого пузыря.

В ряде случаев, при сочетании свищей с микроцистисом и внутритазовым лучевым фиброзом, используют различные варианты хирургического отведения мочи. Следует отметить, что хирургическое лечение местных лучевых повреждений моче-

вого пузыря, по данным ряда исследователей, сопровождается высокой частотой осложнений (15–80%), а смертность в послеоперационном периоде составляет 3–9% [55].

Заключение. До настоящего времени единой концепции консервативного и оперативного лечения радиоиндуцированного цистита не существует. Несмотря на современные методики лечения, частота развития этого грозного осложнения лучевой

терапии не уменьшается. Необходимость поиска и путей введения препаратов остается актуальной.

Обнадёживающие результаты профилактики и лечения ранних и поздних местных лучевых повреждений при использовании гидрогелевых препаратов, их простота, доступность и низкая аллергенность позволяют включить гидрогелевые материалы в программу терапии сопровождения при проведении курса облучения у онкогинекологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М., 2018. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Status of oncological assistance to the population of Russia in 2017*. Moscow, 2018 (In Russ.).]
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017* // *CA Cancer J. Clin.* 2017. Vol. 67 (1). P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения и их классификация // *Диагностика и лечение поздних лучевых повреждений*. Обнинск, 1988. С. 3–11. [Bardychev M.S. Local radiation damage and their classification. *Diagnosis and treatment of late radiation damage*. Obninsk, 1988. P. 3–11 (In Russ.).]
- Dawson L.A., Sharpe M.B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations // *Lancet*. 2006. Vol. 17. P. 848–859.
- Kole T.P., Tong M., Wu B. et al. Late urinary toxicity modeling after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the definitive treatment of localized prostate cancer // *Acta Oncologica*. 2015. P. 1–7.
- Rapariz-González M., Castro-Díaz D., Mejía-Rendón D. 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 // *Actas Urologicas Espanolas*. 2014. Vol. 38, No. 4, pp. 224–231.
- Crew J.P., Jephcott C.R., Reynard J.M. Radiation-Induced Haemorrhagic Cystitis // *Eur. Urol.* 2001. Vol. 40. P. 111–123 (DOI: 10.1159/000049760).
- Sismondi P., Sinistrero G., Zola P. et al. Complications of uterine cervix carcinoma Treatments: the problem of uniform classification // *Radiother. Oncol.* 1989. Vol. 14. P. 9–17.
- Gelblum D.Y., Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48. P. 119–124.
- Rubin E., Farber J.L. *Essential Pathology*. 2nd edn. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company, 1995.
- Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В. Местные лучевые повреждения у онкологических больных (консервативное лечение) // *Терапевтическая радиология: руководство для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. Глава 15*. М.: Медицинская книга, 2010. С. 505–550. [Pasov V.V., Kurpesheva A.K., Terekhov O.V. Local radiation damage in oncological patients (conservative treatment). *Therapeutic radiology: a guide for physicians / ed. A. F. Tsyba, Yu. S. Mardynsky*. Chapter 15. Moscow: Izdatel'stvo Medical book, 2010, pp. 505–550 (In Russ.).]
- Дубровская В.Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов // *Медрадиология*. 1991. № 11. С. 53–57. [Dubrovskaya V.F. *Pathogenesis of radio-induced sclerosis*. *Medradiology*, 1991, No. 11, pp. 53–57 (In Russ.).]
- Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Бойко А.В., Новикова Е.Г., Дубовецкая О.Б. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011. Т. 22, № 4. С. 39–45. [Demidova L.V., Dunaeva E.A., Boyko A.V., Novikova E.G., Dubovetskaya O.B. Complications of radiation therapy in the combined treatment of patients with cancer of the body of the uterus stage I. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMS*, 2011, Vol. 22, No. 4, pp. 39–45 (In Russ.).]
- Каприн А.Д., Пасов В.В., Королёв С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза // *Онкоурология*. 2009. № 1. С. 39–43. [Kaprin A.D., Pasov V.V., Korolev S.V., Terekhov O.V. Causes of development of radiation cystitis in patients who underwent radiation therapy for malignant tumors of the pelvis. *Oncourology*, 2009, No. 1, pp. 39–43 (In Russ.).]
- Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2012. № 5. С. 57–60. [Sycheva I.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Conservative methods of treatment of local radiation injuries, resulting from the combined radiation therapy and brachytherapy of prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*, 2012, No. 5, pp. 57–60 (In Russ.).]
- Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите от 2007 года*. Публикация 103 МКРЗ: пер. с англ. / под общ. ред. М.Ф. Киселёва, Н.К. Шандалы. М.: Изд-во ООО ПКФ «Алана», 2009 [Recommendations of the International Commission on Radiation Protection of 2007. ICRP publication 103 Moscow 2009 Trans. From English / Under the general ed. M.F. Kiseleva, N. Shandaly. Moscow: Izdatel'stvo PKF «Alana» LLC, 2009 (In Russ.).]
- Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 2106 p.
- Denton A.S., Clarke N.W., Maher E.J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. Vol. 3. Article IDCD001773.
- Pavy J.J., Denekamp J., Letschert J. et al. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 31. P. 1043–1047.
- Пасов В.В., Курпешева А.К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии // *Основы лучевой диагно-*

- стики и терапии: национальное руководство / гл. ред. тома академ. РАМН С. К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 962–990. [Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Complications and damage to organs and tissues during radiation therapy // *Fundamentals of radiation diagnosis and therapy: national guide* / ch. ed. Acad. RAMS S. K. Ternovoy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media, 2012, pp. 962–990 (In Russ.).]
21. Бердов Б.А., Пасов В.В., Курпешева А.К., Рухадзе Г.О. Опыт применения препарата Закофальк в комплексном лечении больных ранним и поздним лучевым ректитом // *Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии: сб. научно-практических работ / под ред. М.Д. Арбатской. М., 2013. С. 51–56. [Berдов B.A., Pasov V.V., Kurpesheva A.K., Rukhadze G.O. Experience of using Zacofoalk in complex treatment of patients with early and late radiation rectitis // *Experience of using Zakofoalk in various areas of gastroenterology: Coll. scientific and practical work* / ed. Md Arbat. Moscow, 2013. P. 51–56 (In Russ.).]*
 22. Taylor J., Disario J., Buchi K. Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis: long-term results // *Gastrointest Endosc.* 1993. Vol. 39, No. 5. P. 641–644.
 23. Чуйкина Н.А., Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П. Актовегин в профилактике и лечении лучевых реакций и осложнений у онкологических больных // *Практическая онкология.* 2002. Т. 1, № 2. С. 26–31. [Chuykina N.A., Matiakin G.G., Chuprik-Malinovskaya T.P. Actovegin in the prevention and treatment of radiation reactions and complications in cancer patients // *Practical Oncology.* 2002, Vol. 1, No. 2, pp. 26–31 (In Russ.).]
 24. Aygenç E., Celikkanat S., Bilgili H., Aksaray F., Orhun S., Kaymakci M., Ozdem C. Pentoxifylline effects on acute and late complications after radiotherapy in rabbit // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001. Vol. 124, No. 6. P. 669–673.
 25. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Иммунотерапия при поздних лучевых повреждениях прямой кишки. М.: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2012. 17 с. [Ataullakhanov R.I., Pichugin A.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. *Immunotherapy for late radiation injuries of the rectum.* Moscow: Izdatel'stvo Federal State Budgetary Institution «State Research Center Institute of Immunology» of the FMBA of Russia, 2012. 17 p. (In Russ.).]
 26. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L., Frank S.J. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management // *Cancer.* 2009. Vol. 115, No. 9. P. 1827–1839.
 27. Veerasarn V., Boonnuch W., Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis // *Gynecologic Oncology.* 2006. Vol. 100, No. 1. P. 179–184.
 28. Srisupundit S., Kraiphikul P., Sangruchi S., Linasmita V., Chingskol K., Veerasarn V. The efficacy of chemically stabilized chlorite-matrix (TCDO) in the management of late postradiation cystitis // *Journal of the Medical Association of Thailand.* 1999. Vol. 82. P. 798–802.
 29. Milani R., Scalabrino S., Carrera S., Pezzoli P., Ruffmann R. Flavoxate hydrochloride for urinary urgency after pelvic radiotherapy: comparison of 600 mg versus 1200 mg daily dosages // *Journal of International Medical Research.* 1988. Vol. 16, No. 1. P. 71–74.
 30. Hamilton K., Bennett N. C., Purdie G., Herst P.M. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study // *Supportive Care in Cancer.* 2015. Vol. 23, No. 1. P. 95–102.
 31. Liu Y.K., Harty J.I., Steinbock G.S., Holt Jr H.A., Goldstein D.H., Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen // *Journal of Urology.* 1999. Vol. 144, No. 1. P. 41–43.
 32. Oliai C., Fisher B., Jani A., Wong M., Poli J., Brady L.W., Komarnicky L.T. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced cystitis and proctitis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 84. P. 1–8.
 33. Del Pizzo J.J., Chew B.H., Jacobs S.C., Sklar G.N. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term follow up // *The Journal of Urology.* 1998. Vol. 160, No. 3. P. 731–733.
 34. Nakada T., Nakada H., Yoshida Y. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study // *Urologia Internationalis.* 2012. Vol. 89, No. 2. P. 208–214.
 35. Dellis A., Deliveliotis C., Kalentzos V., Vavasis P., Skolarikos A. Is there a role for hyperbaric oxygen as primary treatment for grade IV radiation-induced haemorrhagic cystitis? A prospective pilot-feasibility study and review of literature // *International Braz. J. Urol.* 2014. Vol. 40, No. 3. P. 296–305.
 36. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Митрохин А.А., Плесовский А.М. Гипербарическая оксигенация в лечении поздних постлучевых циститов // *Онкоурология.* 2010. № 2. С. 73–77. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Mitrokhin A.A., Plesovsky A.M. Hyperbaric oxygenation in the treatment of late post-radiation cystitis. *Onco-urology*, 2010, No. 2, pp. 73–77 (In Russ.).]
 37. Bonfili P., Franzese P., Marampon F. et al. Intravesical instillations with polydeoxyribonucleotides reduce symptoms of radiation-induced cystitis in patients treated with radiotherapy for pelvic cancer: a pilot study // *Supportive Care in Cancer.* 2014. Vol. 22, No. 5. P. 1155–1159.
 38. Lojanapiwat B., Sripralakit S., Soonthornphan S., Wudhikarn S. Intravesicle formalin instillation with a modified technique for controlling haemorrhage secondary to radiation cystitis // *Asian. J. Surg.* 2002. Vol. 25. P. 232–235.
 39. Phelps K.R., Naylor K., Brien T.P., Wilbur H., Haqqie S.S. Encephalopathy after bladder irrigation with alum: case report and literature review // *Am. J. Med. Sci.* 1999. Vol. 318. P. 181–185.
 40. Arrizabalaga M., Extramiana J., Parra J.L., Ramos C., Diaz Gonzalez R., Leiva O. Treatment of massive hematuria with aluminous salts // *Br. J. Urol.* 1987. Vol. 60. P. 223–226.
 41. Chuang Y.C., Kim D.K., Chiang P.H., Chancellor M.B. Bladder botulinum toxin A injection can benefit patients with radiation and chemical cystitis // *BJU Int.* 2008. Vol. 102. P. 704–706.
 42. Dave C.N., Chaus F., Chancellor M.B., Peters M.L.K.M. Innovative use of intravesical tacrolimus for hemorrhagic radiation cystitis // *Int. Urol. Nephrol.* Received: 18 August 2015. Accepted: 27 August 2015. DOI: 10.1007/s11255-015-1098-6.
 43. Каприн А.Д., Костин А.А., Меских А.В., Семин А.В. Опыт применения препарата «Канефрон Н» у онкологических больных в процессе лучевой терапии на органы малого таза // *Врачебное сословие.* 2006. № 5–6. С. 43–44. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Meskikh A.V., Semina A.V. Experience with the use of the drug «Canephron N» in cancer patients in the process of radiation therapy to the pelvic organs. *Medical Class*, 2006, No. 5–6, pp. 43–44 (In Russ.).]
 44. Campbell G., Pickles T., D'yachkova Y. A randomised trial of cranberry versus apple juice in the management of urinary symptoms during external beam radiation therapy for prostate cancer // *Clinical Oncology.* 2003. Vol. 15, No. 6. P. 322–328.

45. Sommariva M.L., Sandri S.D., Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis // *Minerva Urol. Nefrol.* 2010. Vol. 62. P. 145–150.
46. Gacci M., Saleh O., Giannesi C. et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study // *BMC Urol.* 2015. Vol. 15. P. 65.
47. Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. № 32. С. 26–30. [Terekhov O.V., Pasov V.V. Treatment of late radiation damage to the bladder. *Effective pharmacotherapy*, 2014, Vol. 32, pp. 26–30 (In Russ.).]
48. Nordling J., van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial // *Arzneimittelforschung.* 2008. Vol. 58. P. 328–335.
49. Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением Гепона — иммуномодулятора с противовоспалительной активностью // *Фарматека.* 2004. № 12 (89). С. 12–13. [Bardychev M.S., Terekhov O.V. Radiation cystitis and their treatment with the use of Gepon — an immunomodulator with anti-inflammatory activity. *Farmateka.* 2004. № 12 (89). P. 12–13 (In Russ.).]
50. Donahue L.A., Frank I.N. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy // *J. Urol.* 1989. Vol. 141. P. 809–812.
51. Dewan A.K., Mohan G.M., Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1993. Vol. 42. P. 131–135.
52. *Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных:* монография под ред. А. В. Бойко, Л. И. Коротковой, Н. Д. Олтаржевской. М.: МК, 2013. 200 с. [*Targeted drug delivery in the treatment of cancer patients:* monograph ed. A. V. Boyko, L. I. Korytova, N. D. Oltarzhnevskoy. Moscow: Izdatel'stvo MK, 2013. 200 p. (In Russ.).]
53. Коробкова А.Ю. Лечение лучевых реакций у больных раком шейки матки препаратом «Колетекс-гель-ДНК» // *Врач-аспирант.* 2011. № 6 (2). С. 337–344. [Korobkova A.Yu. Treatment of radiation reactions in patients with cervical cancer with the drug «Coletex-gel-DNA». *Doctor-graduate student.* 2011. No. 6 (2). P. 337–344 (In Russ.).]
54. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В., Зорин А.В. Система прогнозирования поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // *ИЕРОГЛИФ.* 2000. Вып. 12. С. 22–24. [Zharinov G.M., Vinokurov V.L., Zaikin G.V., Zorin A.V. The system for predicting late radiation injuries of the rectum and bladder in patients with cervical cancer // *HIEROGLYPH.* 2000. Issue 12. P. 22–24 (In Russ.).]
55. Theodorescu D., Gillenwater J.Y., Koutrouvelis P.G. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy // *Cancer.* 2000. Vol. 89, No. 10. P. 2085–2209.
56. Пасов В.В., Бардычев М.С., Терехов О.В., Курпешева А.К., Королев С.В. *Лечение поздних лучевых циститов у онкологических больных:* пособие для врачей. Обнинск: МРНИЦ РАМН, 2007. 20 с [Pasov V.V., Bardychev M.S., Terekhov O.V., Kurpesheva A.K., Korolev S.V. *Treatment of late radiation cystitis in cancer patients:* a manual for doctors. Obninsk: Izdatel'stvo MRRC of RAMS, 2007. 20 p. (In Russ.).]

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 28.04.2019 г.
 Контакт: Коротков Олег Витальевич, olegkorytov@mail.ru

Сведения об авторах:

Коротков Олег Витальевич — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: olegkorytov@mail.ru;

Луиза Ибрагимовна Короткова — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, з.д.н. РФ; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: prof-korytova@mail.ru;

Ахтемзянов Артур Рамильевич — аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: arturakhtem@mail.ru;

Школьник Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения оперативной онкологии и оперативной урологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: shkolnik_phd@mail.ru;

Сокуренко Валентина Петровна — доктор медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением № 4; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: valentinasokurenko@yandex.ru.