

**ГОНЯЕВ**

**Артём Романович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ  
СОСТОЯНИЯ МОЧЕТКАНЕВОГО БАРЬЕРА У ЖЕНЩИН  
С ПОЗДНИМ ЛУЧЕВЫМ ЦИСТИТОМ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ**

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

**Научный руководитель:**

**Бердичевский Борис Аркадьевич** – доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

**Зайцев Андрей Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко, кафедра урологии, профессор (г. Москва).

**Зырянов Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии, заведующий (г. Екатеринбург).

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород).

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, Алтайский край, г Барнаул, ул. Молодёжная, д. 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаула, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: [www.asmu.ru](http://www.asmu.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета**

Николаева Мария Геннадьевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Лучевой цистит – болезнь необратимая, постоянно прогрессирующая, с поражением не только слизистой оболочки мочевого пузыря, но всех его слоев. (Бардычев М.С. соавт., 2004; Казакова С.Н. и соавт., 2021; Browne A., 2015; Brossard C. et al., 2022). При этом понятие мочетканевого барьера, как комплекс защиты тканей мочевого пузыря от проникновения токсичных продуктов, содержащихся в моче включает в себя наличие барьерной функции уротелия за счет его плотной упаковки, барьерной функции подслизистого слоя за счет нейтрализации и удаления токсичных продуктов, проникающих через уротелий и барьерной функции детрузора за счет переработки и удаления поврежденных клеточных структур, возникающих при контакте с токсическими компонентами мочи. (Лоран О. Б., с соавт. 2014; Иванов Д. Д., Домбровский Я. А. 2015; Захарова И.Н., с соавт 2018; Wang, Q. et al. 2018; Беннингхофф 1993; Максимов В.А., с соавт., 2012; Jiang Zhao 2015; Daniel Eberli 2018;). В клинической урологии существует острая необходимость разработки комплексного симптоматического и этиопатогенетического лечения, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры (Гранов А.М., Тютмина Л.А., 2008; Зырянов А.В. с соавт. 2020, Труфанов Г.Е., 2020; Thomas C. et al., 2023).

### **Степень разработанности темы исследования**

Хроническая фаза радиоиндуцированного воспаления мочевого пузыря, вызванного лучевой терапией злокачественных опухолей малого таза, встречается более чем у половины пациентов после курса терапевтического облучения. В настоящее время патогенез лучевого цистита не достаточно изучен, что требует проведения дополнительных исследований состояния мочетканевого барьера с определением его потенциала, как терапевтической мишени (Крупин В.Н., Белова А.Н., 2005; Liem X. et al., 2015; Ribeiro de Oliveira, T.M. 2015; Gulli F., 2022).

Таким образом, основной вклад настоящего исследования заключается в совершенствовании методов диагностики состояния мочетканевого барьера мочевого пузыря при позднем лучевом цистите у женщин путем использования результатов ПЭТ/КТ сканирования всего тела с <sup>11</sup>C-холином, позволяющего оценить состояние его метаболизма в стенке мочевого пузыря, коррелирующего с выраженностью ультраструктурного нарушения мочетканевого барьера и использовать этот показатель в качестве показателя эффективности проводимого лечения.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность методов визуализации и восстановления мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом.

### **Задачи исследования**

1. Уточнить патогенез позднего лучевого цистита у женщин.

2. Изучить инструментальные, цитоморфологические и ультраструктурные характеристики позднего лучевого поражения стенки мочевого пузыря у женщин.

3. Оценить клиническую и прогностическую значимость ПЭТ/КТ сканирования мочевого пузыря с  $^{11}\text{C}$ -холином в молекулярно-клеточной диагностике нарушения мочетканевого барьера у женщин с проявлениями позднего лучевого цистита.

4. Сопоставить результаты различных схем лечения, направленных на восстановление мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом.

### **Научная новизна исследования**

Впервые получены новые данные о роли нормогликемической референсной глюкозурии и бактериального фактора в реализации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита у женщин, что важно учитывать при планировании этиопатогенетической терапии.

Впервые показано наличие биохимических, гистоморфологических и ультраструктурных корреляций в проявлениях нарушения мочетканевого барьера у женщин и влияния на его восстановление различных схем лечения.

Впервые по данным неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с  $^{11}\text{C}$ -холином выявлено визуальное и количественное повышение молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, отражающее клинико-лабораторные, инструментальные и цитоморфологические проявления позднего лучевого цистита.

Впервые показано, что стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса нивелирует клинические, лабораторные, инструментальные проявления воспаления мочевого пузыря и сокращает количество рецидивов в течении года наблюдения в 2 раза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования с применением высокотехнологичного метода совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с  $^{11}\text{C}$ -холином изучена визуализация региона поражения и выраженности проявлений позднего лучевого воспаления мочевого пузыря у женщин, результаты которого сопоставимы с инвазивными инструментальными исследованиями, что может быть использовано в дополнении к биопсии и в качестве альтернативы при невозможности ее проведения.

По сравнению со стандартными методами лечения позднего лучевого цистита у женщин, включение в комплексную терапию инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса наиболее эффективно купирует воспаление за счет восстановления ультраструктуры мочетканевого барьера, что увеличивает продолжительность безрецидивного течения позднего лучевого цистита.

### **Методология и методы исследования**

Настоящее исследование внедрено в практику работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», клинической базе ФБГУО ВО «ТюмГМУ» МЗ РФ, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области Многопрофильный медицинский центр «Медицинский город» (г. Тюмень), ООО «Мать и дитя». Материалы диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедры общей хирургии кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа выполнена в соответствии стандартам этического комитета по экспериментам на человеке, с соблюдением требований Хельсинской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России № 124 от 23 октября 2024 года

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В патогенезе позднего лучевого цистита нами установлена роль нормогликемической глюкозурии, которая создает предпосылки для появления уропатогена в моче у 77,8% пациенток и развития вторичного бактериального цистита, требующего проведения антибактериальной терапии.

2. Для позднего лучевого цистита у женщин характерно нарушение мочетканевого барьера за счет снижения площади эпителиального покрова, ультраструктурного уротелиального плеоморфизма с расширением интерстициального и межмышечного пространства, реструктуризацией коллагеновых волокон и лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с участием бактериальных клеток.

3. Состояние молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря по результатам неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с <sup>11</sup>C-холином объективно отражает выраженность визуальных проявлений ПЛЦ и ультраструктурного состояния мочетканевого барьера.

4. Стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса нивелирует клинические, лабораторные, инструментальные проявления воспаления мочевого пузыря и сокращает количество рецидивов в течении года наблюдения в 2 раза.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность проведенного исследования подтверждается результатами клинико-лабораторного обследования 136 женщин, больных локализованным раком шейки матки 2 стадии, получавших сочетанную радиационную терапию, осложнившуюся лучевым циститом, и 30 урологически здоровых женщин без СД группы сравнения, достаточного для клинического и статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены на: Терапевтических форумах «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 2023); Межрегиональных видеоконференциях «Западно-Сибирская школа урологии и андрологии» (г. Тюмень, 2022, 2023, 2024); Форуме РОУ (г. Екатеринбург, 2023); Межрегиональной конференции «Патология уротелия (г. Тюмень, 2023); Межрегиональной конференции «Человек и лекарство» (г. Тюмень, 2023); Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Душамбе, 27 апреля 2024); Конгрессе РОУ (г. Екатеринбург, 2024).

#### **Личное участие автора в получении результатов диссертации**

Автором разработан дизайн исследования, проведен литературный научный поиск, определены цели и задачи, выполнен сбор и обработка первичного материала с систематизацией и статистической обработкой полученных первичных и итоговых данных. 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 опубликовано 9 печатных работ, 4 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.1.13 Урология и андрология.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), а результаты проведенного исследования – области исследования специальности, конкретно – пункту 1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний; пункту 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний; пункту 3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста. Состоит из введения, глава обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных 33 и 109 иностранных авторов. Работа содержит 26 таблиц, 37 рисунков

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика исследования**

В период с 2019 по 2024 год на базе урологических отделений «ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» и Клинического госпиталя «Мать и Дитя» проведено рандомизированное открытое сравнительное двунаправленное интервенционное исследование, в которое включили 136 пациенток с ПЛЦ.

Когорту больных разделили на 3 группы в соответствии с проводимой терапией. 83 пациентки получали стандартную симптоматическую терапию, 24 пациентки дополнительно получали инстилляциии вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря, содержащего 50 мл раствора гиалуроновой кислоты, еще 29 пациенток наряду с инстилляциями принимали фитокомплекс. Схема исследования представлена на рисунке 1.

Всем больным в Тюменском областном онкологическом диспансере по стандартному протоколу проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на современном оборудовании с использованием мультилепесткового коллиматора под визуальным контролем (IGRT). Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 46Гр, при этом максимальная доза не превышала 50 Гр. Внутриполостную 3D брахитерапию остаточной опухоли проводили на гамматерапевтическом аппарате фирмы MultiSource с радиоактивным источником Иридий 192 с интрацервикальной дозой 5 Гр. на протяжении 6 сеансов, СОД 30 Гр.

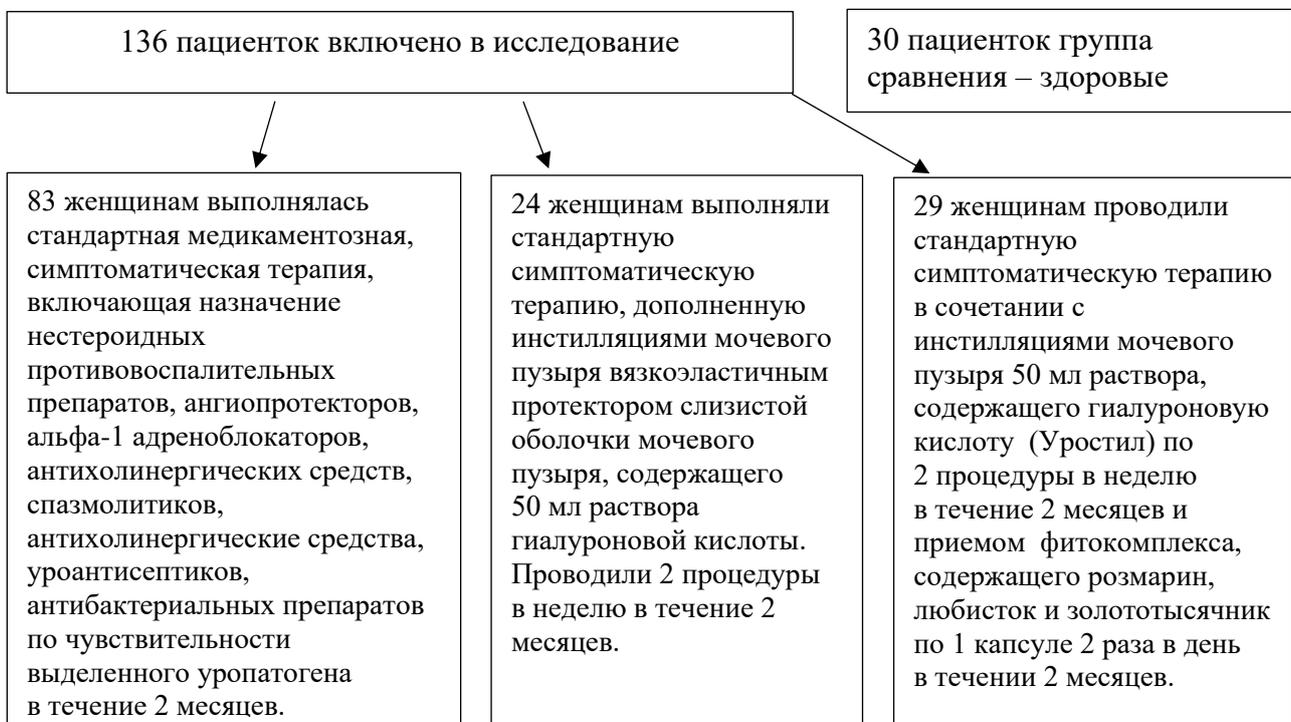


Рисунок 1 – Схема исследования

#### **Критерии включения:**

Женский пол, возраст 30-55 лет, проведение лучевой терапии по поводу рака шейки матки 2 стадии, поздний лучевой цистит, характеризующийся учащенным болезненным мочеиспусканием, эпизодами неудержимых позывов, стойкой лейкоцитурией, бактериурией и периодической гематурией на фоне безрецидивного периода основного заболевания не менее 6 месяцев.

#### **Критерии исключения:**

Наличие каких-либо сопутствующих урологических заболеваний, наличие индивидуальных противопоказаний к проведению планируемого обследования

и лечения, наличие психических заболеваний, требующих специального лечения, алкоголизм, наркомания, рецидив основного заболевания, сахарный диабет.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в обследовании и проведении комбинированного лечения позднего лучевого цистита. Показанием к госпитализации в урологический стационар стала неэффективность стандартного амбулаторного лечения клинических проявлений позднего лучевого цистита в период 6 месячного безрецидивного течения основного заболевания. Группу сравнения составили 30 женщин аналогичного возраста, прошедших текущую диспансеризацию и признанных здоровыми урологически и без СД. Были использованы стандартные методы обследования включающие: сбор анамнеза; ответы на опросник IPSS и QOL, физикальное обследование; УЗИ; общий анализ крови; биохимический анализ крови; общий анализ мочи; посев мочи на микрофлору с определением общей микробной нагрузки и чувствительности к антибактериальным препаратам. Для изучения бактериального пейзажа и жизнеспособности бактерий в моче дополнительно к стандартной методике нами был использован протокол расширенного количественного посева мочи (EQUC); для высева лактобактерий использована специальная среда обогащения MPC-2. Метод предусматривает изучении образца мочи в наборе сред, включающем кровяной агар и агары колистин-налидиксовой кислоты, с последующей инкубацией их в аэробных или анаэробных условиях при 35 °С в течение 48 часов. Это позволяет культивировать бактерии мочи, как больных, так и здоровых женщин, даже с низкой биомассой микробиоты мочевыводящих путей ( $<10^3$  КОЕ/мл.). В случаях скудного роста, бактерии пересеивали на жидкую культуральную среду обогащения. Бактериологическое исследование проводили по программе MPC-2.

Глюкозурию определяли качественным методом с помощью тестовых полосок на аппарате Sysmex UN-серия UC-3500 (Япония) и дополняли количественным определением глюкозы в моче глюкозооксидатным методом на аппарате «Глюкоза-UTS фирмы «Эйлитон», Россия.

В проблемной лаборатории ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России проведены специальные иммунологические исследования: включали определение в моче CD4 Т-хелперов, CD8 Т-супрессоров, CD20 и CD138, маркеров-клеток синтезирующих специфические антитела при хронизации процесса и LIF-лейкемия-ингибирующий фактор, стимулирующий белки острой фазы. В условиях урологического отделения выполняли обзорную уретроцистоскопию с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений под внутривенной анестезией.

Иммуногистохимические исследование выполнены нами для обнаружения специфических антигенов в тканях. Для того, чтобы выполнить стандартную процедуру окрашивания, сначала проводили депарафинизацию тканей, а затем регидратировали перед нанесением первичного антитела. По завершению

наносились вторичные антитела, конъюгированные ферментами, и специфически окрашивались для визуализации.

ПЭТ/КТ исследование выполняли на аппарате (Biograph, фирмы Siemens). В работе изучали анатомо-метаболические и функциональные изменения в паренхиме почек и стенке мочевого пузыря, которые фиксировали в автоматическом режиме и оценивали по очагам изменения тропности тканей к <sup>11</sup>C-холину. Визуальная оценка дополнялась количественным цифровым расчетом. Активность метаболизма изучали по уровню захвата изотопа: минимального (SUV min), среднего (SUV avg) и максимального (SUV max). Препарат <sup>11</sup>C-холин готовили в Тюменском Радиологическом центре на компактном циклотроне шведской фирмы (Scanditronix) и вводили в/в в дозе 1-8 мл (10-25 mCi). Сканирование всего тела пациента проводили по стандартной методике через 10 минут после введения препарата.

Радиофармпрепарат <sup>11</sup>C-холин был нами выбран, как наиболее часто используемый в диагностике онкопатологии. Представляет собой предшественник мембранных фосфолипидов, обладающий высокой тропностью не только к раковым опухолям, но и любым тканям, находящимся в состоянии бактериального или системного воспаления. Сам протокол сканирования ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-холином всего тела предусматривает предварительную КТ, нативную ПЭТ и совмещенную ПЭТ/КТ визуализацию от орбито-митального уровня черепа до верхней части бедра пациентки. Общее время сканирования составило примерно 30 мин в зависимости от веса и роста пациента. Инструкции по подготовке пациента перед исследованием предусматривала голодание в течение не менее 6 часов и запрет на употребление жидкости за 1 час до исследования.

Морфологические исследования выполняли в патолого-анатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» с использованием микроскопа фирмы Olimpus-UX-41 Olimpus-DR-soft (Verbon 3-1). Иммуногистохимические исследования субпопуляций лимфоцитов провели с использованием первичных антител против CD4 –Т-хелперы, CD8 –Т-супрессоры, CD20 и CD138 маркеры В-клеток, синтезирующие специфические антитела при хронизации процесса и LIF – лейкомиа-ингибирующий фактор, стимулирующий белки острой фазы с применением системы обнаружения Novacastra Leica Biosysnem Newcastle Ltd (Великобритания).

Электронная ультраструктурная микроскопия (ЭМС) выполнена в Тюменском научном центре Сибирского отделение Российской академии наук при поддержке руководителя отдела биоресурсов и криосферы, д.м.н., профессора Петрова Сергея Анатольевича и заведующего лабораторией электронной микроскопии научно-образовательного центра «Нанотехнологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет) Учаева Даниила Анатольевича. Исследование проведено на аппаратах сканирующей электронной микроскопии Hitachi High-Tech's SU3800/SU3900 и просвечивающей электронной микроскопии LVEM 5 (Чехия).

### **Методы лечения и критерии эффективности**

1 – первая (контрольная) группа (n=83): получала стандартную медикаментозную и симптоматическую терапию.

2 – вторая группа (n=24): получала стандартную симптоматическую терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря, содержащего 50 мл раствора гиалуроновой кислоты.

3 – третья группа (n=29): получала стандартную симптоматическую терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря и приемом фитокомплекса 1 капсуле 2 раза в день в течении 2 месяцев.

Эффективность терапии оценивали по результатам клинико-лабораторных, инструментальных, молекулярно-клеточных и морфологических исследований, выполненных в процессе проведения различных схем лечения позднего лучевого цистита.

**Критерии эффективности:** прекращение дизурии, нормализация анализов мочи, прекращение бактериурии.

### **Статистическая обработка 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, представлены в виде ( $M \pm m$ ). Достоверность показателей определена по критерию t Стьюданта. За значимые различия принимали показатели при уровне  $p < 0,05$ . Для выявления возможных нелинейных зависимостей применен алгоритм многофакторного дисперсионного анализа по критерию Пирсона с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы «IDM SPSS Statistics v. 26» (разработчик – IBM Corporation.)

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В рамках реализации поставленных задач 136 пациенткам отделения урологии «ООО Мать и Дитя» г. Тюмени, не имеющим урологического анамнеза, в связи со стойкими проявлениями дизурии, возникшей через шесть месяцев после комбинированной радиационной терапии рака шейки матки 2 стадии, проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и морфо-функциональное изучение причин возникновения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и эффективности проводимого лечения.

Этапы обследования и наблюдения пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Этапы обследования и наблюдения пациентов

Этапы обследования	1	2	3
Исследования лабораторные и инструментальные	+	+	+
УЗДГ	+	+	+
Информированное согласие на исследование	+		
Включение в исследование	+		
Совмещенная ПЭТ/КТ с 11С-холином		+	+
Световая и электронная микроскопия		+	+
Оценка эффективности лечения			+
Примечание – 1 – при поступлении; 2 – через 8 недель от начала лечения; 3 – через 12 месяцев после окончания лечения.			

Все стандартные рутинные методы исследования проводили при поступлении в урологический стационар. Комплексное обследование проводилось в трех точках: 1) При поступлении; 2) Через 8 недель от начала лечения; 3) Через 12 месяцев после окончания лечения (таблица 1)

Первые симптомы нижних мочевыводящих путей у всех обследованных пациенток, получивших радиационную терапию и включенных в исследование, появлялись на второй неделе от начала лучевой терапии. Они включали в себя болевые ощущения, нарушение мочеиспускания, выражавшиеся в учащенном мочеиспускании с резью, ноктурией, поллакиурией и перманентной гематурией. В связи с неэффективностью их амбулаторной терапии пациентки были госпитализированы. При микроскопическом исследовании мочи у половины пациенток с ПЛЦ, визуально клинический лаборант верифицировал наличие бактериальных клеток, что совпадало с наличием глюкозы в моче в рамках референсных показателей и указывало на реализацию сочетанного бактериально-лучевое воспаления мочевого пузыря. Несмотря на отсутствие гипергликемии, различно выраженная глюкозурия в рамках референсных показателей у 62,5% ассоциировалась с обнаружением бактерий (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительные показатели гликемии, глюкозурии и бактериурии у здоровых женщин группы здоровья Д1 и пациенток с клиническими проявлениями позднего лучевого цистита ( $M \pm m$ )

Показатель	Глюкоза натощак (ммоль/л)	Глик. Нв (%)	Глюкозо-толерантный тест	Глюкоза мочи (ммоль/л)	Бактериурия
Референ-е показатели	6,1	6	7,0	0,02	0-5
Группа сравнения	4,7±0,2	5,3±0,1	4,7±0,1	0,03±0,01	11
Пациентки с ПЛЦ	4,9±0,2	5,4±0,2	5,1±0,2	0,6±0,25	85
Примечание – * – $p < 0,05$ различия статистически значимы относительно показателей группы сравнения.					

Таким образом, среди женщин с ПЛЦ глюкозурия в пределах референсных значений  $0,6 \pm 0,25$  наблюдалась у 62,5% (85 пациенток). При этом количество

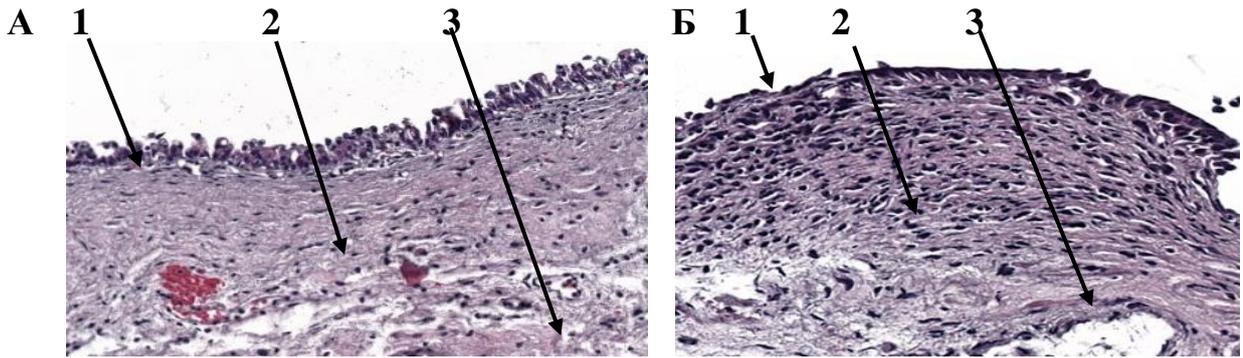
глюкозы в моче менее 0,03 ммоль/л не сопровождалось появлением бактерий в моче, а от 0,4 ммоль/л до 0,8 ммоль/л во всех случаях совпадало с бактериурией и нарастанием общего микробного числа и появлением симптомов нижних мочевых путей.

Всем женщинам при поступлении в стационар выполняли смотровую цистоскопию и прицельную биопсию измененной слизистой. Манипуляцию проводили под общей анестезией.

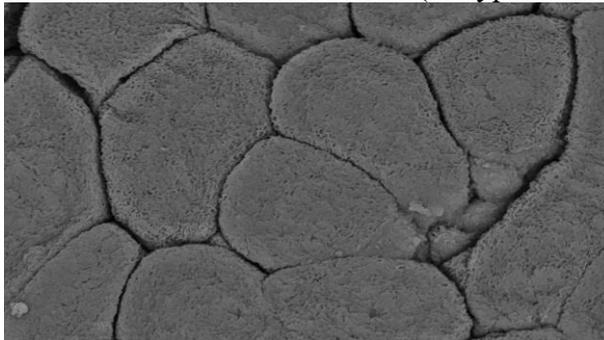
В результате иммунохимического и морфометрического анализа структуры мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ выявлено, что изменения в стенке мочевого формируются за счет снижения площади эпителиального покрова на 38,6%, с образованием в строме воспалительного инфильтрата, с участием клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, повышение индекса ИРИ (CD4/CD8 (  $p < 0,05$ )).

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ – с увеличением  $\times 6000$ ) у женщин без урологического анамнеза позволила визуализировать интактный уротелий с неизменным межклеточным пространством, неповрежденными плотными соединительными комплексами и интактной собственной пластинкой без лейкоцитарной инфильтрации. Мышечный слой детрузора представлен нормальной морфологией миоцитов с узким межклеточным пространством. Для ПЛЦ оказалось характерным деформация уротелиальных клеток с их шероховатостью и расширением межклеточных пространств. увеличение интерстициального межклеточного пространства, сопровождающегося появлением рыхлой внеклеточной соединительной ткани в собственной пластинке с лейкоцитарной ее инфильтрацией, что является одним из патологически значимых элементов, снижающих состоятельность мочетканевого барьера. Одновременно, в детрузоре наблюдали нарушение правильной формы веретена с расширением межклеточного пространства между миоцитами. Это состояние в современной цитоморфологии трактуется как несостоятельность мочетканевого барьера стенки мочевого пузыря. (рисунок 2).

В следующем разделе работы приведены результаты ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-холином, в рамках динамического контроля за течением основного заболевания, позволяющее получить визуально-цифровую информацию об анатомо-функциональном состоянии и молекулярно-клеточном метаболизме всего тела человека, включая органы мочевой системы, прошедшего этот вид исследования.

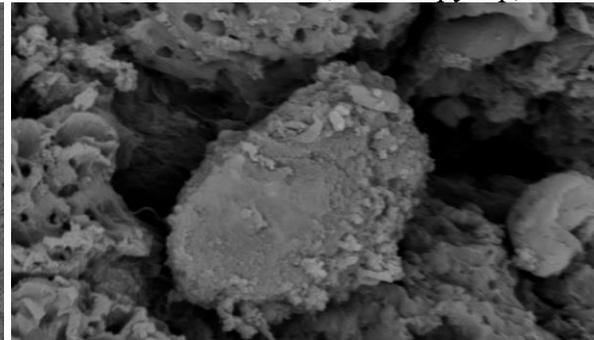


×40. Слизистая оболочка (1 – уротелий; 2 – подслизистый слой; 3 – детрузор).

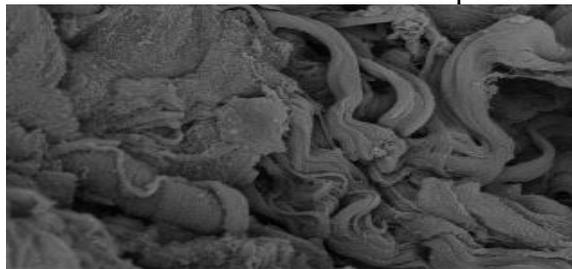


×6000

Уротелий



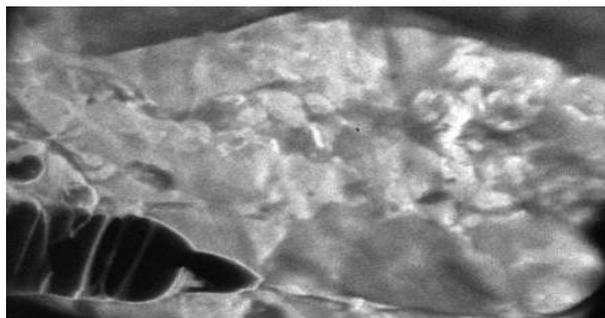
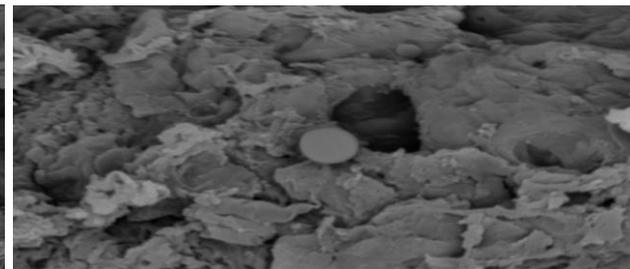
×6000



×6000

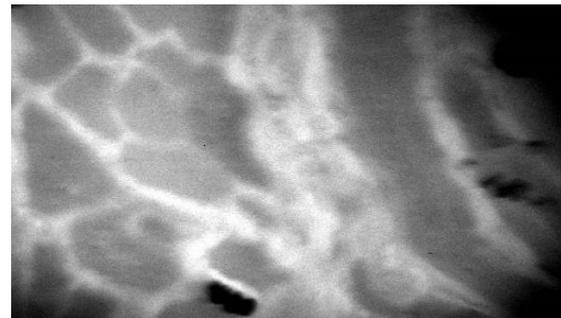
Волокна коллагена собственной пластины

×6000



×6000

Детрузор



×6000

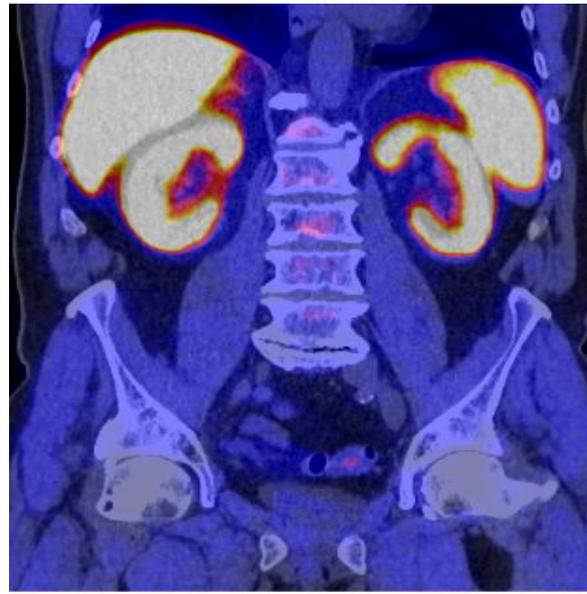
Рисунок 2 – Цитоморфология и 3D-ультраструктурная реконструкция пространственного соотношения клеточных элементов стенки мочевого пузыря в норме (А) и при ПЛЦ (Б) по результатам сканирующей электронной микроскопии

Пример ПЭТ/КТ метаболизма <sup>11</sup>С-холина у пациентки без урологического анамнеза представлен на рисунке 3.

Из представленных данных видно, что молекулярно-клеточный метаболизм  $^{11}\text{C}$ -холина в интактных почках, в процессе мочеобразования, проявлял высокую равномерную активность (интенсивно белый цвет) вместе с тем и нижних мочевых путях не превышал физиологического уровня (голубой цвет), отражающего функциональный метаболизм процесса наполнения здорового мочевого пузыря.



Нативная КТ



Совмещенная ПЭТ/КТ

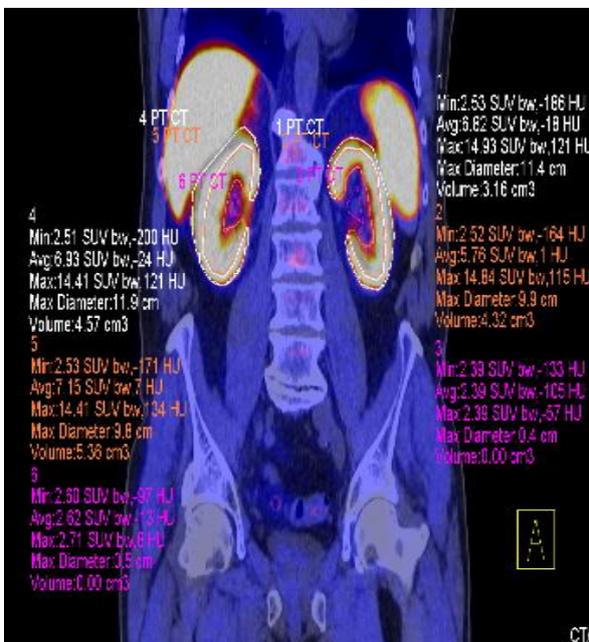
SUV  $^{11}\text{C}$ -холина в почкахSUV  $^{11}\text{C}$ -холина в мочевом пузыре

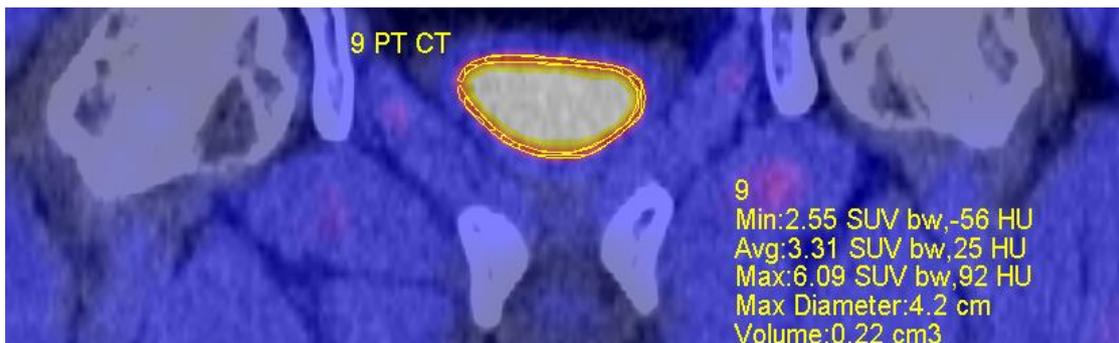
Рисунок 3 – Показатель уровня захвата SUV  $^{11}\text{C}$ -холина в мочевых путях женщины без урологического анамнеза



Нативная КТ ПЭТ/ЕТ



SUV 11C-холина в почках

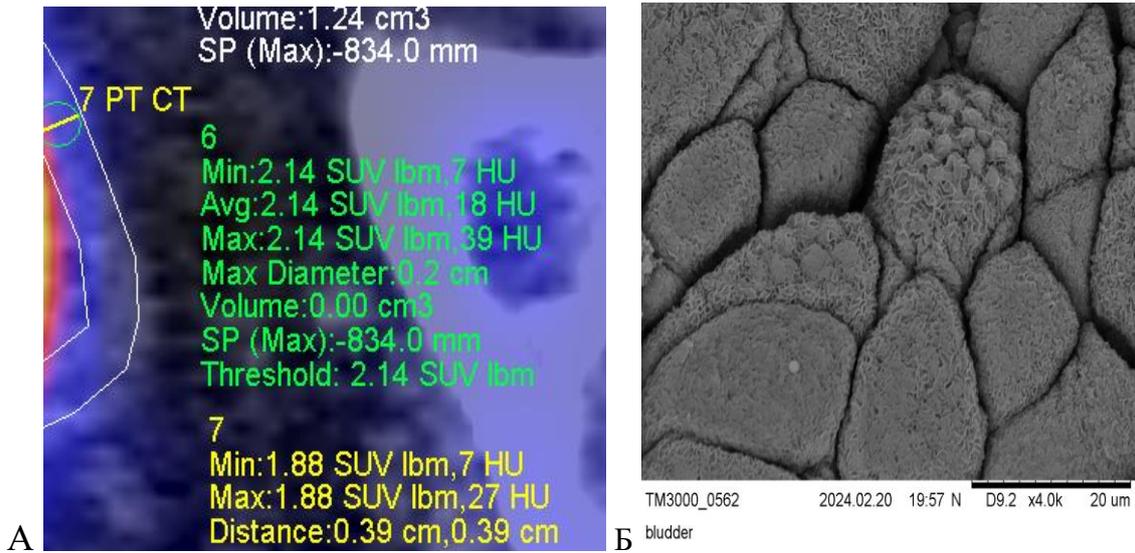


ПЭТ/КТ (SUV 11C-холина в мочевом пузыре)

Рисунок 4 – Показатель уровня захвата SUV 11C-холина в мочевых путях у женщин с поздним лучевым циститом до лечения

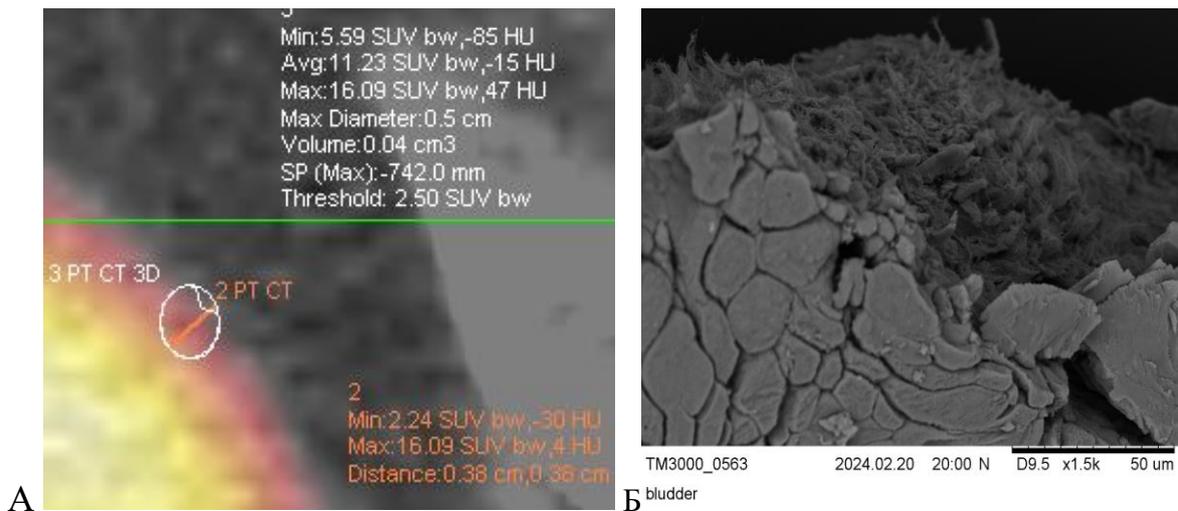
При манифестации позднего лучевого цистита, одновременно с уменьшением метаболизма 11C-холина в почечной паренхиме имело место накопление меченого изотопа в утолщенной стенке мочевого пузыря (рисунок 4).

Характерный пример сравнительного визуального и математического анализа ПЭТ/КТ молекулярно-клеточного метаболизма 11C-холина в стенке мочевого пузыря и результатов световой микроскопии слизистой оболочки мочевого пузыря женщин без урологического анамнеза и пациенток с ПЛЦ представлены на рисунках 5, 6 (А, Б).



А – метаболическая; Б – ультраструктурная.

Рисунок 5 – Сравнительная ПЭТ/КТ характеристика состояния мочетканевого барьера стенки мочевого пузыря женщины без нефроурологического анамнеза (слева молекулярно-клеточный метаболизм <sup>11</sup>C-холина, справа биоптат мочевого пузыря СЭМ увеличение ×6000).



А – метаболическая; Б – ультраструктурная.

Рисунок 6 – Сравнительная ПЭТ/КТ характеристика состояния мочетканевого барьера стенки мочевого пузыря у женщины с диагнозом позднего лучевого цистита (слева молекулярно-клеточный метаболизм <sup>11</sup>C-холина, справа биоптат мочевого пузыря, СЭМ увеличение ×6000).

Нами установлены особенности молекулярно-клеточного метаболизма <sup>11</sup>C-холина в стенке здорового мочевого пузыря и вовлеченного в позднее лучевое воспаление, которые выражаются в достоверном увеличении тропности утолщенной стенки мочевого пузыря к <sup>11</sup>C-холину, в условиях хронического постлучевого воспаления, значительно превосходящей показателя метаболизма у здоровых женщин (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика метаболизма 11С-холина (SUVmax) в почках и стенке мочевого пузыря у лиц без урологического анамнеза и женщин с ПЛЦ (M±m)

Зона интереса/ протокол исследования	Группа сравнения	Женщины с ПЛЦ
Метаболизм паренхимы почек	63,2±1,0	60,5±1,5
Метаболизм стенки мочевого пузыря	3,2±1,5	16,8±1,5*
Общий метаболизм мочевых путей	66,4±0,7	73,3±1,5*

Примечание – \* – p<0,05 различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения.

Таким образом, молекулярно-клеточный метаболизм 11С-холина в стенке здорового мочевого пузыря в процессе физиологического наполнения был значительно ниже, чем при позднем лучевом поражении, вследствие дополнительного механизма насыщения мочевого пузыря, за счет нарушения его мочетканевого барьера.

Для определения эффективности различных схем симптоматического и патогенетического лечения больные поздним лучевым циститом, пациентки были рандомизированы в 3 подгруппы. Непосредственные результаты оценивали по окончании двухмесячного курса и через год после комплексной терапии. Данные представлены на рисунке 7.

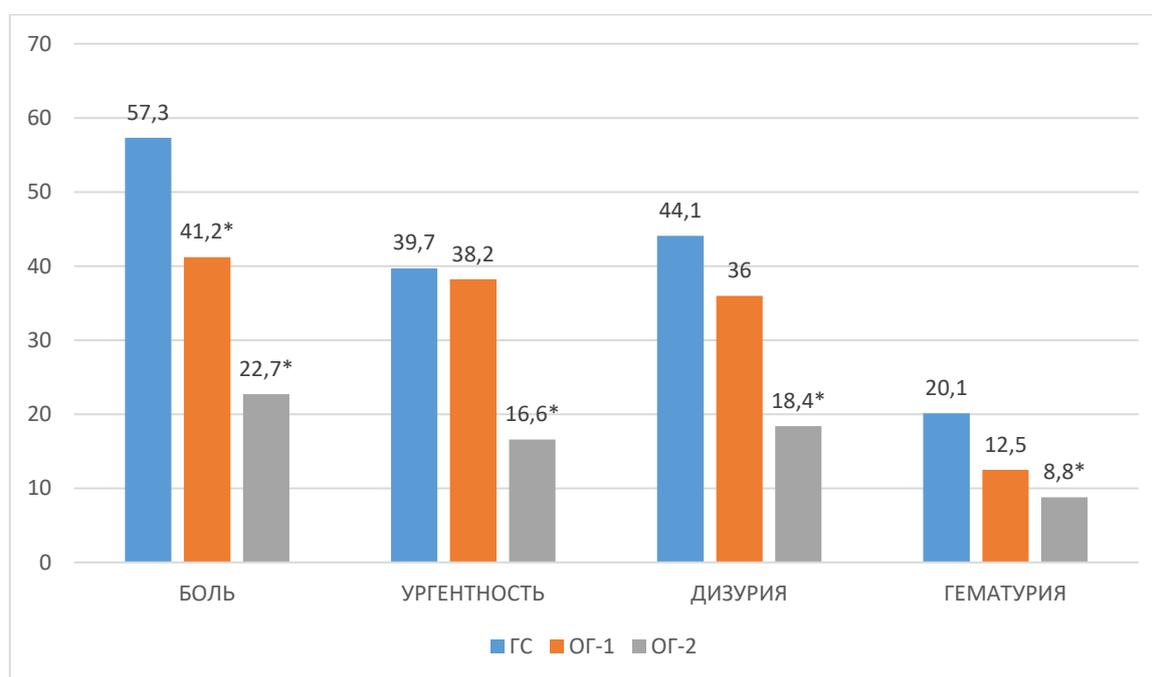


Рисунок 7 – Сравнительная эффективность двухмесячного курса комплексной терапии больных ПЛЦ.

В исходных анализах мочи у всех больных ПЛЦ обнаружены те или иные патологические изменения; их динамика на фоне терапии в исследуемых группах статистически значимо различалась, что демонстрирует таблица 4.

Таблица 4 – Сравнительные показатели общего анализа мочи у пациенток, получивших различные схемы лечения позднего лучевого цистит по завершению двухмесячного курса различных схем лечения ( $M \pm m$ ).

Показатель	ПЛЦ до лечения	ГС	ОГ-1	ОГ-2
Лейкоциты (п/зр)	54,5±6,0	41,5± 3,0	35,5±2,0*	15,5±1,5*
Эритроциты (п/з)	6,8±2,5	6,0±2,0	3,8±1,5*	1,5±0,5*
Белок (мг/л.)	0,14±0,06	0,13±0,05	0,12±0,03	0,10±0,03
Бактерии (в 1мкл)	11,8±4,0	10,0±3,50	9,5±3,0	3,0±1,0*
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ ( $p \leq 0,05$ ).				

Уменьшение лейкоцитурии в сочетании с достоверным снижением количества бактерий в моче, на фоне проводимого комплексного лечения, особенно, включающего прием фитокомплекса давало основание связать этот эффект, в том числе, с его глюкозоснижающим свойством, что подтверждалось результатами специального исследования. Так, положительная клиническая динамика проявлений ПЛЦ имела место через 2 месяца по окончанию всех схем проводимого лечения. При этом только 3 схема значимо улучшала качество жизни этой категории больных женщин.

Визуальная картина слизистой мочевого пузыря у женщин, получивших различные схемы лечения, на фоне функционального увеличения емкости мочевого пузыря характеризовалась снижением активности патологического процесса в слизистой оболочке. Лечение, дополненное инстилляциями раствора, содержащего гиалуроновую кислоту, сопровождалось уменьшением визуальных проявлений десквамации уротелия, а его сочетание с приемом фитокомплекса уменьшением отека и гиперемии.

Схема лечения, дополненная инстилляциями вязкоэластичного раствора, содержащего гиалуроновую кислоту, более значимо снижала в инфильтрате собственной пластинке мочевого пузыря количество иммуноассоциированных клеток, а комбинация с фитокомплексом, сопровождалась уменьшением площади инфильтрата и восстановлением эпителиального покрова.

В следующем разделе работы представлены результаты совмещенного позитронно-эмиссионного и компьютерного сканирования всего тела женщин, включая мочевые пути с  $^{11}C$ -холином через 12 месяцев после проведения различных схем лечения ПЛЦ. Так, через 12 месяцев после стандартного лечения у женщины отмечалось как минимум 5 эпизодов обострения симптомов нижних мочевых путей, которые потребовали повторных курсов терапии. Результаты проведенного ПЭТ/КТ сканирования, после окончания второго курса стандартного лечения показали присутствие предшественника мембранных фосфолипидов  $^{11}C$ -холина, как на нативной позитронной томограмме, так и совмещенном ее варианте, что указывало на проявления ПЛЦ на молекулярно-клеточном уровне даже при отсутствии клинико-лабораторных проявлений. Через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии женщин с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую

кислоту с 4 эпизодами рецидива клинических проявлений ПЛЦ. Через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса, у которой наблюдалось только 2 эпизода рецидива ПЛЦ.

На момент отсутствия клинических проявлений ПЛЦ на сканах не фиксировалось патологического накопления 11С-холина ни в позитронную, ни гамма сочетанную фазу. Это физиологический уровень метаболизма 11 С-холина в стенке мочевого пузыря. Такое возможно только при условии полного восстановления мочетканевого барьера, исключающего механическую имбибицию тканей меченым холином. А это может быть достоверным молекулярно-клеточным маркером купирования патологического процесса в стенке мочевого пузыря. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Влияние различных схем лечения на показатели ПЭТ/КТ метаболизма 11С-холина в стенке мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ (M±m)

Показатель	До лечения	ГС	ОГ1	ОГ2
Метаболизм 11С-холина в стенке мочевого пузыря (SUV <sub>max</sub> в у.е.)	16,8±1,5	15,2±1,0	10,2±1,5*	5,6±1,5*
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ (p≤0,05).				

Как показали исследования, снижение тропности стенки мочевого пузыря к 11С-холину, как молекулярно-клеточному маркеру мембранодеструктивных процессов наблюдалось при всех проведенных методах лечения ПЛЦ. При этом, терапия дополненная инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту оказалась более эффективной в гашении деструктивных процессов перекисидации мембранных липидов, сопровождающихся распадом коллагеновой структуры собственной пластинки слизистой мочевого пузыря при несостоятельности мочетканевого барьера, особенно в сочетании с приемом фитокомплекса, нивелирующим проявления микробно-воспалительного процесса, как составной части, в реализации анализируемого хронического патологического процесса. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Общая динамика госпитального периода и частоты рецидива у женщин с ПЛЦ через год по окончании проведения различных схем лечения (M±m)

Показатель	ГС	ОГ 1	ОГ 2
Госпитальный период	26,2±1,0	23,5±1,0*(-2)	21,6±1,0* (-4,6)
Частота рецидивов в год	6,0±1,5	4,0±1,0 (-2)	3,0±1,0* (-3)
Качество жизни QOL(баллы)	2,5±0,5*	1,5±0,2*	0,5±0,2*
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы стандартного лечения ПЛЦ (p≤0,05).			

Стандартное симптоматическое лечение ПЛЦ, его комбинация с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту сопровождается положительным клинико-лабораторным эффектом и купированием клинических проявлений СНМП, а его дополнение приемом фитокомплекса сокращает сроков госпитализации и количества рецидивов.

При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев за обследованными, в рамках настоящей работы женщинами, рецидив позднего лучевого цистита среди 83 женщин, получавших стандартную схему лечения имел место у 78 (93,8%), среди 24 женщин, получивших стандартное лечение в сочетании с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту наблюдался у 19 (79,2%), а среди получивших стандартное лечение в сочетании с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса у 18 пациенток (62,1%).

Таким образом, сочетание стандартного лечения позднего лучевого цистита с инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса, обладающим противовоспалительным и сахароснижающим свойствами оказалось не только более эффективным в клиническом плане, но и в отношении частоты проявления рецидивов, что достоверно повышало качество жизни этих женщин.

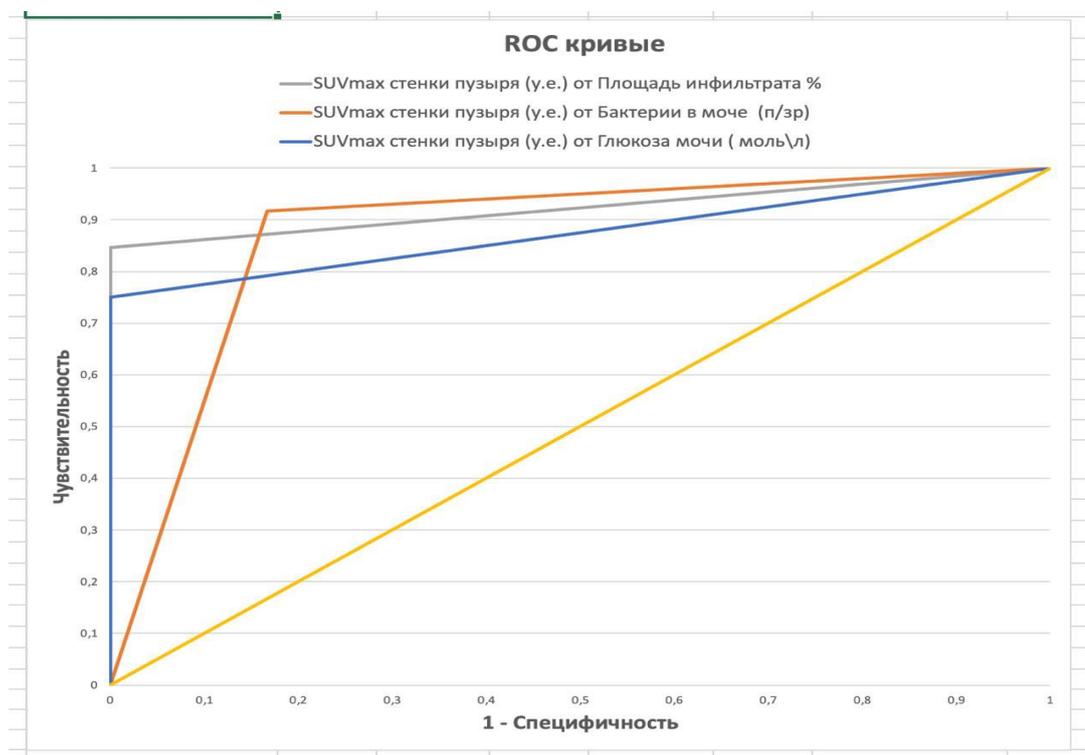


Рисунок 8 - ROC- кривая оценки модели, для предсказания вероятности рецидива ПЛЦ.

Достоверность сделанных заключений подтверждается результатами многофакторного анализа 6 независимых переменных (уровнем глюкозы, оксипролина в моче, общей антиоксидантной активностью мочи, количеством интерлейкинов, площадью инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочке мочевого пузыря, метаболизма 11С-холина SUV) путем оценки вклада каждой переменной в вероятность рецидива позднего лучевого цистита.

По результатам логистической регрессии, факторами, ассоциированными с клиническими проявлениями позднего лучевого цистита и вероятностью развития рецидива явились содержание глюкозы в урине, бактериальная нагрузка на мочевые пути и тропность стенки мочевого пузыря с 11С-холину. При этом площади под ROC-кривой (AUC) указывают на хорошую предсказательную способность данных факторов (рисунок 8).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лучевой цистит – болезнь необратимая, постоянно прогрессирующая, а существующие методы лечения являются симптоматическими, поскольку патогенез лучевого цистита и происходящие изменения не достаточно изучены. В клинической урологии сохраняется острая необходимость разработки комплексного симптоматического и этиопатогенетического лечения, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры. В результате проведенного исследования установлено, что более перспективным для внедрения в клиническую практику является продвижение неинвазивного метода ПЭТ/КТ молекулярно-клеточного анализа состояния мочетканевого барьера в стенке мочевого пузыря, а также оценки эффективности проводимого лечения, результаты которого сопоставимы с данными иммуногистохимического и ультраструктурного изучения биопсийного материала

### **ВЫВОДЫ**

1. Рак как болезнь и радиация как метод лечения повреждают почки, что ведет к глюкозурии, а этот факт в свою очередь предрасполагает к бактериурии и вторичному бактериальному циститу. У больных поздним лучевым циститом выявление уропатогена в моче в 77,8% наблюдений совпадает с выявлением нормогликемической референсной глюкозурии, что является предрасполагающим фактором к развитию вторичного бактериального цистита.

2. Морфологическая картина несостоятельности мочетканевого барьера при позднем лучевом цистите у женщин формируется за счет снижения площади эпителиального покрова, появления в строме воспалительного инфильтрата с участием клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, повышением индекса ИРИ (CD4/CD8,  $p < 0,05$ ), ультраструктурным расширением интерстициального и межмышечного пространства, реструктуризацией коллагеновых волокон и лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрацией собственной пластинки, с участием бактериальных клеток.

3. В норме активность метаболизма (SUVmax) в стенке мочевого пузыря в процессе физиологического накопления мочи составляет 5,1% от активности паренхимы почек в процессе ее образования. У женщин с ПЛЦ она возрастает до 21,1% с тенденцией к снижению тропности паренхимы к меченому метаболиту, что указывает на наличие тесной взаимосвязи метаболизма 11С-холина в верхних и нижних мочевых путях.

4. Стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса сокращает сроки общей годичной госпитализации и количество рецидивов в течении года наблюдения в 2 раза.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди женщин с клиникой позднего лучевого цистита, при выявлении бактериального фактора воспаления, на фоне нормогликемической референсной глюкозурии, антибактериальную терапию рекомендуется проводить под контролем содержания глюкозы в моче.

2. Женщинам, с клинико-лабораторными проявлениями позднего лучевого цистита, в рамках проводимого планового ПЭТ/КТ сканирование всего тела с 11С-холином рекомендуется проводить визуальную и количественную оценку молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, для определения состояния его мочетканевого барьера.

3. В комплекс терапии женщин, с проявлениями позднего лучевого цистита, для повышения эффективного восстановления мочетканевого барьера, стандартное симптоматическое лечение рекомендуется дополнять инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту, в сочетании с приемом фитокомплекса, обладающего сахароснижающим эффектом.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бердичевский, В.Б. Клиническая оценка селекции уропатогена *in vivo* / В.Б. Бердичевский, Е.В. Сапоженкова, А.Р. Гоняев // Клиническая нефрология. - 2023. - Т. 15, № 1. - С. 65-69.

2. Бердичевский, Б.А. Клиническое значение ПЭТ/КТ молекулярно-клеточной диагностики воспалительных заболеваний органов мочевой системы / Б.А. Бердичевский, Е.В. Сапоженкова, А.Р. Гоняев // Урология. – 2023. – № 5. – С. 22-29. (№ 1129 Перечень МБД от 31.12.2023, PubMed, Scopus)

3. Павлова, И.В. Микробиота и функциональное состояние мочевых путей (Обзор литературы) / И.В. Павлова, Е.В. Сапоженкова, А.Р. Гоняев // Бюллетень медицинской науки. - 2023. - № 2 (30) .- С. 99-105. КЗ

4. Сапоженкова Е.В. Роль ультразвукового и доплерографического исследований в оценке дисфункции нижних мочевых путей (обзор литературы)/ Е.В. Сапоженкова В.В. Колпаков, А.Р. Гоняев // Consilium Medicum (урология)-

2023.-№25(7).- с.459–461. (**№ 29 Перечень ВАК от 05.02.2025, с 01.02.2022, 3.1.13. Урология и андрология, К 2)**)

5. Бердичевский, В.Б. Клиническое значение показателя неспецифической и специфической защиты (NLR) в моче в качестве прогностического маркера течения и исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей / В.Б. Бердичевский, Е.И. Гутрова, А.Р. Гоняев // Бюллетень медицинской науки. – 2024. - № 1(33). – С. 14-21. (**№ 345 Перечень ВАК от 05.02.2025, с 11.12.2023, 3.1.13. Урология и андрология, К 3)**)

6. Бердичевский, Б.А. ПЭТ/КТ всего тела человека с 18 ФДГ как дополнительный метод прогнозирования и ранней диагностики инфекций мочевых путей / Е.В. Сапоженкова, И.В. Павлова, А.Р. Гоняев // Бюллетень медицинской науки. 2024. № 2 (34). С. 49-55. (**№ 345 Перечень ВАК от 05.02.2025, с 11.12.2023, 3.1.13. Урология и андрология, К 3)**)

7. Бердичевский, Б.А. Референсная недиабетическая глюкозурия как один из возможных факторов привлечения уропатогена в мочевые пути у больных с поздним лучевым циститом / В.Б. Бердичевский, А.Р. Гоняев // Международный Евразийский онкологический журнал. - 2024. - №2 (прил.). - С.660-661.

8. Бердичевский, Б.А. ПЭТ/КТ мочевых путей в качестве перспективного инструмента диагностики сопутствующих неонкологических заболеваний / В.Б. Бердичевский, А.Р. Гоняев // Международный Евразийский онкологический журнал. - 2024. - №2 (прил.). - С.804-805.

#### **Свидетельство о государственной регистрации**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623880. Статистические данные обследования пациентов с поздним лучевым циститом и критериев эффективности лечения / А.Р. Гоняев, Е.И. Гутрова. Заявка № 20262372 от 03 сентября 2024 г.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025610931 от 15.01.2025. Компьютерная программа визуальной и блочной 3D-ультраструктурной визуализации вероятности нарушения мочетканевого барьера мочевого пузыря по результатам ПЭТ/КТ всего тела 11С-холином / А.Р. Гоняев, Б.А. Бердичевский, В.Б. Бердичевский.

#### **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

ГК - Гиалурновая кислота

ИЛ-4 - Интрелейкин-4

ИЛ-8 - Интрелейкин-8

ПЛЦ - Поздний лучевой цистит

ПЭТ/КТ - Позитронно эмиссионная томография

ПЭМ - Просвечивающая электронная микроскопия

СЭМ - Сканирующая электронная микроскопия

CD4 - Т-хелперы

CD8 - Т- супрессоры

CD20 - Клетки синтезирующие специфические антитела

CD138 - Клетки синтезирующие специфические антитела

LIF - Лейкемия-ингибирующий фактор