

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

На правах рукописи

ГОНЯЕВ

Артем Романович

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

3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Бердичевский Борис Аркадьевич
доктор медицинских наук, профессор

Тюмень – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Патофизиология и клинико-лабораторная манифестация проявлений позднего лучевого цистита	14
1.2 Роль микробиоты в патогенезе заболеваний мочевого пузыря	19
1.3 Инструментальные методы визуализации позднего лучевого поражения слизистой мочевого пузыря	24
1.4 ПЭТ/КТ томография с ¹¹ C-холином в диагностике воспаления мочевого пузыря.....	29
1.5 Современные методы восстановления мочетканевого барьера при позднем лучевом циститу	33
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Дизайн и схема исследования.....	39
2.2 Характеристика пациентов	40
2.3 Методы обследования пациентов	42
2.4 Методы лечения и критерии эффективности.....	45
2.5 Статистическая обработка материала.....	46
Глава 3 ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН	50
3.1 Характеристика клинических и лабораторных проявления позднего лучевого цистита.....	50
3.2 Роль бактериального фактора в реализации клинических и лабораторных проявления позднего лучевого цистита.....	52

3.3 Характеристика результатов ультрасонографии и цистоскопии в процессе реализации клинических и лабораторных проявления позднего лучевого цистита	57
3.4 Гистологические, иммунохимические и электронно-микроскопические исследования ультраструктуры мочевого пузыря женщин с поздним лучевым циститом.....	68
3.5 Клиническая и прогностическая значимость позитронно-эмиссионная и компьютерная томография сканирования мочевого пузыря с ¹¹ C-холином у женщин с поздним лучевым циститом	80
 Глава 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МОЧЕТКАНЕВОГО БАРЬЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПРОЦЕССЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЗДЕГО ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН	86
Заключение.....	107
Выводы.....	116
Практические рекомендации.....	117
Список сокращений.....	118
Список литературы.....	119
Приложение.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лучевой цистит – это неконтролируемые хронические изменения в стенке мочевого пузыря вследствие лучевой терапии. Они могут проявить себя в любой момент постлучевого наблюдения и представляют собой прогрессирующее разрушение мочевого пузыря, мочеточника и мочеиспускательного канала [1, 3, 24, 37, 49]. Первые симптомы появляются на 3-4-й неделе после начала облучения органов малого таза. Они могут сохраняться в течение длительного периода, что связано не только с суммарными и фракционированными дозами, объемом и дозой облучения мочевого пузыря, но и с индивидуальной чувствительностью к радиации и различными осложняющими факторами (инфекции, системные заболевания и др.) [4, 15, 17, 20, 130]. Клиническое течение патологического процесса представляет собой череду обострений и ремиссии; патофизиологически постлучевой цистит обусловлен ишемией уротелия за счет поражения сосудов подслизистого слоя при этом истинная частота и распространенность лучевого цистита до сих пор неизвестна [33, 63, 75].

У ряда пациентов лучевое поражение мочевого пузыря становится неизбежным в силу специфики устраняемого основного заболевания или примененного метода лечебного воздействия [80, 83, 127]. Вновь возникший патологический процесс резко снижает качество жизни пациента, а иногда приводит и к развитию серьезных жизнеугрожающих осложнений (кровотечение, сепсис и т.д.). На ранних этапах заболевание может быть обратимым, но требует своевременного выявления и лечения, направленного на предотвращение рецидива [51]. Имеющиеся методы диагностики постлучевого цистита не обеспечивают возможность проведения анатомо-функциональной и молекулярно-клеточной визуализации поражения стенки мочевого пузыря, что необходимо для точной

диагностики и выбора патогенетически обоснованного подхода к коррекции нарушений мочетканевого барьера мочевого пузыря.

До настоящего времени патогенез позднего лучевого цистита до конца не изучен, не установлены инструментальные, цитоморфологические и ультраструктурные характеристики позднего лучевого поражения стенки мочевого пузыря у женщин. Отсутствие этих знаний не позволяет разработать патогенетическую терапию больных поздним лучевым циститом.

Все известные на сегодняшний день методы диагностики являются недостаточными для оценки состояния подслизистого слоя и детрузора. Лабораторные результаты анализов мочи (общий анализ, посев мочи, исследование оксипролина) показывают только наличие бактериального компонента в формировании симптомов нижних мочевых путей при ПЛЦ; УЗИ диагностика наряду с урофлоуметрией позволяют только косвенно оценить состояние кровотока в детрузоре, а также емкость мочевого пузыря; уретроцистоскопия дает понимания визуальных изменений только слизистой оболочки, при этом биопсия стенки мочевого пузыря является довольно опасным инструментом. С учетом указанного необходим новый, неинвазивный и безопасный инструмент для оценки изменений во всех слоях мочевого пузыря. С этой целью планируем оценить значимость ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в качестве возможного инструмента.

Лучевой цистит – болезнь необратимая, постоянно прогрессирующая, с поражением не только слизистой оболочки мочевого пузыря, но всех его слоев. Существующие на сегодняшний день методы лечения являются симптоматическими, поскольку патогенез лучевого цистита и происходящие изменения не изучены. Поздний лучевой цистит, да и в общем лучевое поражение нижних мочевых путей является очень грозным осложнением, не редко инвалидизирующим и жизнеугрожающим. Сегодня необходимо комплексное симптоматическое и этиопатогенетическое лечение, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры. Мы считаем, что в данном случае просвечивающая и сканирующая микроскопия, в сочетании

с оценкой результатов ПЭТ/КТ и их сопоставление, у женщин, получивших комплексное лечение способны выполнить поставленную задачу.

При этом понятие мочетканевой барьер, 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 [14, 7, 35], барьерной функции подслизистого слоя: нейтрализация и удаление токсичных продуктов, проникающих через уротелий [31, 3, 80] и барьерной функции детрузора, в задачи которой входит переработка и удаление поврежденных клеточных структур, возникающих при контакте с токсическими компонентами мочи [64, 137, 80].

Степень разработанности темы исследования

Хроническая фаза радиоиндуцированного воспаления мочевого пузыря, вызванного лучевой терапией злокачественных опухолей малого таза, встречается более чем у половины облученных пациентов после специально рассчитанного курса терапевтического облучения. Частота формирования тяжелого позднего лучевого цистита колеблется от 6-и месяцев до нескольких лет. У 5-10% пациентов лучевой цистит клинически проявляется нарастанием или появлением симптомов раздраженного мочевого пузыря (императивные позывы, спазмы мочевого пузыря; рецидивирующей гематурией различной степени тяжести. По данным ультразвукового исследования наблюдается асимметричное утолщение стенки мочевого пузыря и наличие взеси в просвете мочевого пузыря. Визуально при цистоскопии наблюдается гиперемия и отек слизистой оболочки с наличием эрозий, язв; солевые отложения, фибрин. Видны застойные телеангиэктатические сосуды, а иногда наблюдается атрофия слизистой. В биоптатах слизистой оболочки обнаруживаются воспалительные лейкоцитарно-лимфоцитарные инфильтраты с признаками метаплазии уротелия, фиброзные изменения в подслизистом слое и детрузоре.

В рамках настоящей работы изучался поздний лучевой цистит, который является результатом продолжающегося процесса разрушения мочевого пузыря и сопутствующих ему патоморфологических и патофизиологических изменений [47, 81, 94, 95, 117]. В биоптатах стенки мочевого пузыря появляются реактивные многоядерные стромальные фибробласты с размытыми ядрами, отложения коллагена в гладкомышечном слое, указывающие на развернутую картину фиброза с клинической манифестацией сморщенного мочевого пузыря. Также отмечается: псевдокарциноматозная уротелиальная гиперплазия, уротелиальные тяжи и гнезда различного размера с закругленными или неровными краями, присутствующие в собственной пластинке и заключающие расширенные кровеносные телеангиоэктатические сосуды с формированием фибриноидного сосудистого некроза [8, 12, 17, 18].

На ультраструктурном уровне в уротелии обнаруживаются переменные комбинации следующих признаков: цитоплазма от плотной до вакуолизированной, нуклеомегалия с повышенным отношением N:C, ядерная вакуолизация, везикулярный или мелкозернистый хроматин, выраженные ядрышки, ядерная гиперхромазия, размытые/стекловидные ядра, гладкая или нерегулярная мембрана, ядерные бороздки. Молекулярно-цитогенетическая картина соответствует тетраплоидии со сбалансированной дупликацией всего генома или полиплоидии доброкачественного поражения мочевого пузыря [19, 24, 41, 77]. Однако для клинической урологии есть острая необходимость получения дополнительных знаний, которые позволят нам неинвазивно, в одно исследование, визуально и количественно оценить молекулярно-клеточное состояние мочетканевого барьера стенки мочевого пузыря, в процессе развития позднего лучевого цистита и эффективности проводимого лечения по его восстановлению. Одним из инструментов для этого может стать дополнительная оценка результатов высокотехнологичной совмещенной ПЭТ/КТ томография всего тела пациентов, проводимой в рамках стандарта обследования пациентов на предмет прогрессирования основного заболевания.

В настоящее время не разработано стандартов по лечению различных форм лучевого цистита. Рассматривают несколько направлений симптоматической терапии. Так, в дополнении к стандартной схеме лечения при активном болевом синдроме хронического пострадиационного воспаления мочевого пузыря проводились инстилляции раствора, содержащего гиалуроновую кислоту при. При эрозивно-язвенном цистите применяется коагуляция эрозий, эндососудистый гемостаз [19, 24, 41, 77]. С целью профилактики формирования постлучевых осложнений и для лечения обострения хронических проявлений позднего лучевого цистита рекомендуется применение лицензированного гидрогелевого композита, содержащего деринат, диоксидин, лидокаин, 1b-лейкин. Известные методы недостаточно эффективны, патологический процесс продолжает прогрессировать. Необходимо проведение дополнительных исследований патогенеза постлучевого поражения уротелия, углубленное изучение иммунного ответа при лучевом цистите и определение его потенциала как терапевтической мишени [61, 98, 120].

Таким образом, основной вклад настоящего исследования заключается в совершенствовании методов диагностики женщинам с проявлениями позднего лучевого цистита, путем использования результатов ПЭТ/КТ сканирования всего тела с ^{11}C -холином, которое дает возможность оценить состояние его метаболизма в стенке мочевого пузыря, коррелирующего с выраженностью нарушения мочетканевого барьера и использовать цифровой показатель (SUV max) 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 ¹¹C-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

Впервые показана важная роль нормогликемической глюкозурии в присоединение бактериального фактора, дополняющего клинические и лабораторные проявления позднего лучевого цистита.

Впервые выявлены достоверные корреляции между биохимическими, гистологическими и ультраструктурными проявлениями нарушения мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и влияния на его восстановление различных схем лечения.

Впервые, по данным неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с ¹¹C-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 теоретически обоснованного комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования с применением высокотехнологичного метода совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ¹¹C-холином изучена возможность неинвазивной молекулярно-клеточной визуализации региона поражения и выраженности проявлений позднего лучевого воспаления мочевого пузыря у женщин в одно исследование, результаты которого сопоставимы с лабораторными, инвазивными инструментальными, визуально функциональными и цитоморфологическими исследованиями, что может быть использовано в дополнении к биопсии и в качестве альтернативы при невозможности ее проведения.

По сравнению с стандартными методами терапии позднего лучевого цистита, назначение 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.

Методы исследования

Работа выполнена и ее результаты внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» (г. Тюмень), ООО «Мать и дитя» (г. Тюмень) и многопрофильном медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень). Выполнено комплексное обследование и лечение, а также динамическое наблюдение за 136 женщинами с клинико-лабораторными проявлениями позднего лучевого цистита. Полученные результаты используются в научно –исследовательской работе и учебном процессе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. Работа выполнена согласно стандартов

этического комитета, с соблюдением требований Хельсинской декларации, протокол 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 недиабетической референсной 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 ¹¹C-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.

Апробация работы

Достоверность исследования подтверждается результатами проведенных клинических и лабораторных исследований 136 пациенток трудоспособного возраста, получивших сочетанную радиационную терапию локализованного рака шейки матки 2 стадии, осложненную поздним лучевым циститом. Группу сравнения составили 30 здоровых женщин аналогичного возраста, что оказалось достаточным для проведения статистического анализа.

Результаты диссертационной работы доложены на межрегиональных конференциях Западно-Сибирской школы урологии и андрологии (Тюмень, 2021, 2022, 2023, 2024); Форуме РОУ (Екатеринбург, 2023); Межрегиональной конференции «Патология уротелия» (Тюмень, 2023); Международном съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Душамбе, 2024); Конгрессе урологов РОУ (Екатеринбург, 2024).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, 5 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.1.13 Урология и андрология. Подана заявка на изобретение.

Личное участие автора в получении результатов диссертационного исследования

Дизайн исследования разработан лично автором, им проведен литературный научный поиск глубиной в 5 лет, определены цели и задачи исследования, проведен сбор и обработка первичного материала, на когорту пациентов получен патент (№ 202463880 от 03 сентября 2024г.) Автор самостоятельно выполнялись все инструментальные исследования. Проведено написание текста диссертации, с

формулировкой положений, выводов и рекомендаций, выносимых на защиту, а также подготовка и публикация статей по теме диссертации с 75% участием.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, главы обзора литературы, главы материала и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы состоящего из 32 отечественных и 108 зарубежных авторов. В работу включены 27 таблиц и 47 рисунков.

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патофизиологическая основа клинико-лабораторной манифестации проявлений позднего лучевого цистита

Лучевой цистит – это неконтролируемое и непредотвратимое хроническое изменение стенки мочевого пузыря вследствие любой формы лучевой терапии и представляет собой прогрессирующее разрушение мочевого пузыря, мочеточника и мочеиспускательного канала. Патофизиология включает в себя непредсказуемую эволюцию от ремиссии, до тампонады мочевого пузыря или потери мочевыделительной функции. Истинная частота и распространенность лучевого цистита неизвестны [1, 29].

Симптомы и признаки лучевого цистита различной степени начинают проявляться в течение 3-4 недель после начала лучевого лечения органов малого таза, которые могут сохраняться в течение длительного периода, что связано не только с суммарными и фракционированными дозами облучения мочевого пузыря, но и изменениями наполнения мочевого пузыря, индивидуализированной чувствительностью мочевого пузыря пациентов и другими сложными факторами [15, 33, 37].

Частота лучевого цистита составляет 25-65%, он является осложнением радиационной терапии с частотой тяжелых форм, превышающей 8-10%. Побочные эффекты этих методов лечения незначительные. В конечном счете, большинству пациентов требуется мультимодальное лечение. Для укрепления научно обоснованных стратегий лечения проводятся крупные рандомизированные исследования, так как урологи часто сталкиваются с этой проблемой и должны быть знакомы с методами диагностики и лечения [15, 33, 37].

Известно, что радиация пагубно влияет на клетки органа. Более чем у 20 процентов со злокачественными заболеваниями органов малого таза после лечения развивается лучевой цистит. Причин развития заболевания несколько. Это несоблюдение дозировки, кратности процедур, повышенная чувствительность к излучению, недостаточная защита организма во время процедуры. Цистит после лучевой терапии обусловлен склеротическими изменениями сосудов мочевого пузыря, потерей функций нервных волокон. В результате снижается активность обменных процессов, снабжение и регуляция тканей, клетки теряют способность к восстановлению. В местах повреждения формируются фиброзные образования, снижающие эластичность органа, воспаление может распространиться на все слои стенки мочевого пузыря. Пациент испытывает слабость, головокружение, снижение работоспособности. В 95% случаев присоединяется вторичная инфекция [50, 57, 63].

Патология, вызванная радиацией, имеет различные проявления, в том числе сосудистые изменения (телеангиэктазии). Поверхность слизистой имеет кровоточащие участки, кровоизлияния. При этом катаральный тип травмы характеризуется воспалением стенок с участками кровоизлияния, емкость мочевого пузыря уменьшается, функция ухудшается. Инкрустированный тип характеризуется отложением солей, камней в тканях мочевого пузыря и мочеточников. Псевдорак или опухолевые образования следует дифференцировать от рака. Общим симптомом любого типа постлучевого расстройства является нарушение мочеиспускания [77, 85, 97, 119].

Шкала оценки выраженности лучевого цистита подразделяется по степеням [82]. Так, первая степень, когда без клинических проявлений в моче появляются единичные эритроциты. Вторая стадия характеризуется появлением дизурии, ургентности позывов к мочеиспусканию, эпизодами макрогематурии, появлением телеангиэктазов. Третья стадия характеризуется нарастанием дизурии, рецидивирующей макрогематурией. Четвертая стадия – это тотальный геморрагический цистит с утратой контроля за мочеиспусканием. Пятая степень угрожающая жизни гематурия и мочевые свищи [39, 82, 89].

Патофизиология лучевого цистита плохо изучена. Описаны множества механизмов лучевого поражения мочевого пузыря. Предполагаемый механизм развития лучевого цистита основан на воспалительных эффектах ионизирующего излучения, травмирующего уротелий; наибольшей выраженности достигает через 4 месяца после облучения [102, 103, 120]. Считается, что эндотелиальные клетки сосудов являются основной клеткой мишенью при облучении [69, 79, 121].

Оценку побочных эффектов со стороны мочевыделительной системы проводят по стандарту оценки распространенных нежелательных явлений. Степень 0: нет реакции на лучевую терапию; 1 степень: микроскопическая гематурия, умеренное увеличение частоты мочеиспускания, императивные позывы, дизурия, ноктурия и недержание мочи; 2 степень: умеренная гематурия; умеренное учащенное мочеиспускание, неудержимые позывы к мочеиспусканию, затрудненное мочеиспускание, ноктурия и недержание мочи; 3 степень: массивная гематурия; необходимость переливания крови, внутривенного введения лекарственных препаратов, госпитализации; 4 степень: опасная для жизни; требуется срочное инвазивное лечение; и 5 степень: смерть [29, 66, 134].

В целом радиационное повреждение тканей – это деградация и последующее ремоделирование соединительнотканного матрикса. Синтез коллагена в облученных тканях приводит к радиационно-индуцированному фиброзу, что характерно для второй степени радиационных изменений и сопровождается дисфункцией соответствующих органов. Патоморфологическими проявлениями третьей и четвертой степени осложнений является деградация компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к последующему появлению некрозов, кровотечений и свищей. Все современные системы оценки тяжести радиационных поражений органов и тканей основаны на данных жалоб, симптомов и визуальных изменениях и не могут предоставить объективную и количественную информацию. С этой точки зрения, необходима разработка метода обнаружения деструкции тканей, позволяющего провести количественную оценку изменений соединительно-тканного матрикса органа.

Лучевой цистит включает в себя все поражения и симптомы мочевого пузыря после облучения органов малого таза. Его тяжесть зависит от объема лучевой нагрузки, общей дозы, а также графика введения и фракционирования. Это нежелательное явление может повлиять на качество жизни пациентов. По мере повышения выживаемости онкологических больных все большее значение приобретают вопросы качества жизни пациента [57, 119].

Среди всех органов мочевыделительной системы мочевой пузырь наиболее чувствителен к радиации [33, 64, 65, 109]. Острый цистит возникает в результате повреждения слизистой оболочки мочевого пузыря и эндоскопически характеризуется гиперемией, отеком и воспалением, нарушающим состоятельность мочетканевого барьера, что приводит к имбибиции всей стенки мочевого пузыря агрессивной мочой, вызывающей асептическое воспаление тканей и вторичным присоединением уропатогена [31, 75, 130].

Инфекционная составляющая позднего лучевого цистита

Установлено, что основным возбудителем, сопровождающим поздний лучевой цистит (ПЛЦ) является уропатогенная *Esherichia coli*, которую выявляют у 75% пациентов. Реже встречается *Klebsiella spp.* (в 10%), а также *Staphylococcus saprophyticus* – в 5-10% случаев. Более редко выделяют другие энтеробактерии, например, *Proteus mirabilis*. Необходимым условием присоединения вторичной инфекции является колонизация и адгезия значительного количества бактерий к поверхности пораженного уротелия и последующая возможная инвазия их в зонтичные клетки поверхностного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря [4, 9, 10, 21, 26].

Мочетканевой барьер и его роль в манифестации ПЛЦ

Здоровый уротелий обеспечивает надежный барьер проницаемости через мочевыводящие пути. Эта барьерная функция зависит от комплексов с плотными переходами, которые ограничивают перенос ионов и растворенных веществ через

уротелий. Кроме того, поверхностные гликаны, специализированные липидные молекулы и уроплакины на апикальной поверхности дополнительно снижают проницаемость уротелия. Барьерная функция уротелия защищает подлежащие ткани от токсических компонентов мочи. Кроме того, функционально полноценный уротелий предотвращает чрезмерную активность детрузора мочевого пузыря, воспаление и фиброз. Нарушение уротелия приводит к нескольким распространенным урологическим заболеваниям, таким как рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, стриктуры уретры, интерстициальный и лучевой цистит, гиперактивный мочевой пузырь и рак мочевого пузыря.

Таким образом, патофизиология и клинико-лабораторная манифестация проявлений позднего лучевого цистита, как неконтролируемого и непредотвратимого хронического изменения мочевого пузыря, вследствие лучевой терапии, приводящего к прогрессирующему разрушению мочевого пузыря, мочеточников и мочеиспускательного канала, остается предметом для дополнительного углубленного изучения, прежде всего с позиции двойственного механизма поражения уротелия (системного и бактериального). Понимание этих механизмов позволит разработать патогенетически обоснованные схемы лечения этого социально значимого заболевания.

1.2 Роль микробиоты в патогенезе заболеваний мочевого пузыря

В статье Vítora Fonseca Xavier [15], анализируется участие уропатогена в реализации симптомов нижних мочевых путей у пациентов с поздним лучевым циститом. Авторы указывают на важность учета этого фактора в проведении патогенетически обоснованной терапии. Вместе с тем литературные данные по этому вопросу весьма разнятся. У 4-17% пациенток со стерильной мочой до начала лучевой терапии при появлении симптоматики позднего лучевого цистита выявляют бактериурию и до 45% среди всех женщин, прошедших лучевое лечение. При этом не важно, была ли бессимптомная бактериурия или нет у них до облучения, клиника СНМП не исключает влияние патогенных свойств мочевой инфекции. Отсутствие контроля анализа мочи до начала лечения могло способствовать высокой заболеваемости инфекциями мочевых путей среди исследуемой популяции, поскольку некоторые из этих пациенток могли быть носителями бессимптомной бактериурии. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что частота ИМП на самом деле отражает частоту бессимптомной бактериурии [10, 21, 29, 54].

Этиология позднего лучевого цистита плохо изучена и в основном связывается с деградацией уротелия, кровоизлияниями и фиброзом. Анализу бактериального фактора посвящено лишь небольшое количество доклинических исследований, что ограничивает наше понимание этой возможно сочетанной патологии. Существующие исследования сосредоточены главным образом на нарастающей потере функции мочевого пузыря. При этом молекулярный процесс остается плохо описанным с точки зрения участия уропатогена в воспалении и повреждении уротелия. Настала необходимость углубить наши знания, чтобы лучше понять патологию ПЛЦ и иметь возможность предлагать инновационные методы лечения [9, 24, 46, 63, 130].

Бактериальная ДНК и живые бактерии часто обнаруживаются в моче людей при отсутствии клинической инфекции, что ставит под сомнение догму о том, что моча обычно стерильна. Ургентное недержание мочи – это плохо изученное состояние мочеиспускания, характеризующееся симптомами, которые появляются и при инфекции мочевыводящих путей, включая позывы к мочеиспусканию и повышенную частоту недержания мочи. Недавнее открытие микробиома мочевыводящих путей ставит вопрос участия бактерий в развитии ургентности. По сравнению с микробиомом здоровых женщин, при недержании мочи выявлено увеличение количества гарднерелл и снижен уровень лактобактерий. Девять родов (*Actinobaculum*, *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Arthrobacter*, *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Oligella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*) чаще культивировались у женщин с недержанием мочи[26].

Специальные исследования показали, что среднее число различных родов бактерий составило 5,0 как в контрольной группе, так и у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Уропатогенные бактерии *Proteus* чаще выделяли у женщин с ГАМП. Род *Lactobacillus* реже находили в контрольной группе. В целом, наиболее часто выделяемыми бактериями были стафилококк (выращенный в 59% образцов), стрептококк (51%), коринебактерии (37%) и лактобактерии (28%). Всего в образцах мочи было идентифицировано 95 различных родов. Женский мочевой пузырь имеет разнообразный микробиом со статистически значимыми различиями между видами бактерий, присутствующими у пациентов с ГАМП и контрольной группой. Исследуемый материал взвешивают и готовят разведения, которые наносят на приготовленную среду в чашке. Для высева лактобактерий используется среда МРС-2. Чтобы произошел рост микроорганизма нужно соблюсти несколько условий: температура в термостате должна быть 30-40 °С, рН – 5,5-5,8. Спустя сутки лактобактерии могут дать активный рост [10, 46, 54].

Внеклеточный матрикс, как и микробиота, представляет собой микроокружение, которое способствует возникновению и прогрессированию опухолей. В урологических исследованиях оценка их дисрегуляции становится все

более важной для получения диагностических и прогностических биомаркеров уротелиального рака мочевого пузыря. Понимание роли внеклеточного матрикса и микробиоты, двух ключевых компонентов слизистой оболочки уротелия, в последствиях патогенных событий, которые происходят при развитии и прогрессировании уротелиальной карциномы, имеет важное значение для преодоления недостатков современных стратегий лечения рака мочевого пузыря [9, 10, 20, 26].

Существующие традиционные микробиологические методы недостаточны для полной идентификации около двух третей бактерий, вместе с тем накопленные данные свидетельствуют о том, что микробиота может вносить свой вклад в патогенез некоторых воспалительных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли микробиоты мочевого пузыря. Микробиом мочевыводящих путей здоровых может влиять на процессы заболевания, а идентификация конкретных видов может иметь отношение к патогенезу клинических состояний [9, 10, 46].

Лечение присоединившейся бактериальной инфекции при проявлениях ПЛЦ чрезвычайно сложная задача. Устранение одного вида бактерий на фоне антибактериальной терапии по чувствительности уропатогена сразу сопровождается появлением другого. Создается впечатление, что их стойкое присутствие в мочевых путях имеет вполне определенную причину, аналогичную с той, которая инициирует рецидивирующую инфекцию у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Это наличие сахара в моче. И пока не будет нивелирована глюкозурия, бактерии будут продолжать вегетировать в мочевых путях, причем содержание сахара в моче коррелирует с общим микробным числом и активностью патогенных свойств бактерий. Однако его содержание в моче больных с ПЛЦ ниже уровня преодоления почечного барьера при сахарном диабете. Оно остается в пределах так называемых референсных показателей (0,4-12 ммоль/л), имеющих место у людей, не страдающих нарушением углеводного обмена, но сам факт «сладкой мочи» уже является предиктором возникновения инфекционного процесса в мочевых путях. Механизмы этого явления еще не установлены, но

клиническое значение его нуждается в специальном исследовании и уточнении. Появление молекулярной биологии и высокопроизводительных технологий секвенирования выявило разнообразие мочевой микробиоты, что привело к лучшему пониманию участия в реализации воспаления [10, 51].

Нормальный уровень глюкозы в моче составляет от 0 до 0,8 ммоль/л. Небольшое количество глюкозы в моче является нормальным. Если случайный образец мочи показывает более 1,2 ммоль/л, это считается глюкозурией. Иногда отмечается глюкозурия у недиабетических пациентов. Последствия недиабетической глюкозурии также не изучены. Глюкозурия иногда наблюдается у пациентов с прогрессирующей ХБП даже при отсутствии сахарного диабета. Значимость глюкозурии у этих пациентов не исследована, и предполагается нарушение проксимальной канальцевой реабсорбции). Неизвестно, подразумевает ли недиабетическая глюкозурия каналопатию или проксимальную тубулопатию. Последствия глюкозурии при ХБП также до сих пор не изучены [44, 126].

Уропатогенная кишечная палочка является важным возбудителем инфекций мочевыводящих путей у людей. Глюкозурия непосредственно индуцирует ее вирулентность в моче, наличие гликозурии *in vitro* также значительно увеличивает экспрессию вирулентных и метаболических генов, имеющих центральное значение для ее вирулентности [59, 129].

Таким образом, моча у здоровых женщин не всегда стерильна. Результаты стандартных бактериологических исследований фиксируют только десятую часть ее микробного пейзажа и, как правило, при наличии клинико-лабораторных проявлений воспаления. Вопрос о физиологической целесообразности бессимптомной бактериурии до сих пор остается открытым. Что это – предиктор неизбежного микробно-воспалительного процесса или фактор его сдерживания? Микробиом мочи – инициатор канцерогенеза мочевых путей или механизм его нейтрализации? При этом нет и единого мнения о роли присутствия бактерий моче в реализации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита. И вопрос о том, что это – инфекция мочевыводящих путей или лучевой цистит? Остается открытым и чрезвычайно актуальным.

1.3 Инструментальные методы визуализации позднего лучевого поражения слизистой мочевого пузыря

Диагностика лучевого цистита преимущественно основывается на исключении других причин симптомов цистита. Первичная оценка включает в себя изучение полного анамнеза пациента, физикальное обследование, анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, уродинамические исследования, определение цитологии мочи, цистоскопию и биопсию. Компьютерная томография (КТ) может исключить поражение верхних мочевыводящих путей как причину гематурии, а магнитно-резонансную томографию (МРТ) следует рассматривать при наличии предшествующего злокачественного новообразования малого таза, а также соответствующими онкомаркерами [27, 48, 96, 101].

Базовое лабораторное обследование включает в себя общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору для исключения инфекции, которая должна лечиться соответствующим образом. Если пациент получал химиотерапию, следует учитывать нарушения свертываемости крови. Другие лабораторные исследования должны включать гемоглобин, общий анализ крови, биохимические и иммунологические исследования [3, 21, 22].

Цистоскопия до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики, но этот метод имеет существенные ограничения, если опухоль возникает в тканях мочевого пузыря, пострадавших от радиационного облучения. В этом случае клиническая симптоматика и цистоскопическая картина могут быть расценены как проявления побочных эффектов облучения, особенно при 3 и 4 степени осложнения [8, 20].

Ультрасонография может визуализировать утолщение, гиперваскуляризацию стенки мочевого пузыря. КТ и МРТ-томография может показать воспаление и отек в виде высокой интенсивности сигнала с T2-

взвешенными последовательностями и может позволить отличить стенку мочевого пузыря от тромба. Для исключения кровотечения из верхних мочевыводящих путей следует выполнить КТ-урограмму. Магнитно-резонансная томография также может быть назначена, если в анамнезе есть неврологические злокачественные опухоли малого таза [60].

Стандартное обследование при повторной госпитализации также включает в себя общий анализ мочи и бактериологическое исследование на наличие инфекций и цистоскопию для оценки структурных изменений. Это полезные процедуры для выявления причин кровотечения, рецидива опухоли и обструкции мочеточника. Дальнейшая оценка функции почек может быть проведена при выявлении структурных изменений нижних мочевых путей. Повторная биопсия мочевого пузыря проводится при подозрении на рецидив опухоли с особым вниманием к потенциальному риску перфорации облученной стенки мочевого пузыря [64].

В некоторых исследованиях было обнаружено большее количество урологических злокачественных новообразований при повторном обследовании у пациентов с рецидивирующей макроскопической гематурией после первичного обследования с помощью цистоскопии и традиционной урографии. Аналогичная доля злокачественных новообразований при повторном исследовании наблюдалась у Mishriki et al., [110]. При повторном исследовании у 17% с рецидивирующей макроскопической гематурией были выявлены урологические злокачественные новообразования [110].

Окончательный механизм, с помощью которого радиация вызывает повреждение мочевого пузыря, не совсем понятен, но считается, что он многофакторный. Гистологические исследования показали повышенную пролиферацию уротелия через несколько месяцев после облучения. Повреждение плотных клеточных соединений и потеря нормального полисахаридного слоя обеспечивают повышенную проницаемость стенки для бактерий и метаболитов мочи, вызывая дополнительное повреждение подлежащих тканей. Было продемонстрировано, что эта измененная проницаемость слоя уротелиальных

клеток наблюдается в поздних стадиях лучевых изменений и играет большую роль в развитии постлучевых симптомов нижних мочевых путей [35, 123].

Диффузный отек слизистой оболочки отмечается при биопсии, взятой сразу после облучения. Предполагается, что эти ишемические и некротические изменения приводят к последующему развитию эрозивных кровотечений [57, 70, 85].

Количественные временные изменения, происходящие в коллагене мочевого пузыря после гамма-облучения, обнаруженные оптическими методами, показали при микроскопии генерацию второй гармоники оптическую когерентность. В подслизистом слое обнаружено двумерное (2-D) распределение интенсивности среднего сигнала с поверхности коллагена и его стандартное отклонение ImageJ 1.39p (NIH). Количественный расчет интенсивности сигнала может дать дополнительную информацию о процессах радиационной деградации и последующего ремоделирования коллагена. Высокая положительная корреляция между средним сигналом интенсивности и деградации коллагена можно использовать в качестве «оптической биопсии» в оценке радиационного повреждения коллагена [38, 76].

Стандартно при позднем лучевом цистите анализируются биомаркеры лучевого воспаления и ремоделирования, включая миграцию макрофаговингибирующего фактора; цитокины IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13 и IL-17 α ; макрофагального воспалительного белка α ; ФНО- α ; молекула адгезии сосудистых клеток 1; межклеточная молекула адгезии 1; хемотаксические цитокины, включая моноциты хемоаттрактантные белки 1 и 3 и регулирующиеся при активации, нормальный T-экспрессируется и секретируется; хемокин мотива C-X-Сиганд 10, ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 и 2, а фактор роста гепатоцитов, плацентарный фактор роста, VEGF, эпидермальный фактор роста, гепаринсвязывающий эпидермальный рост – фактор, фактор роста нервной ткани и гликопротеин GP51. Это принципиально важно для диагностики активности воспаления и прогнозирования его течения и исхода [48, 114, 119].

Патологоанатомическое исследование ткани мочевого пузыря показало сокращение площади уротелия мочевого пузыря, гиперпластическую грануляционную ткань, инфильтрацию моноцитов, лимфоцитов, плазмоцитов и нейтрофилов в ткани мочевого пузыря. Иммуногистохимическое изучение тканей мочевого пузыря показало положительные реакции на наличие CD3, CD8, CD20 и CD138, но отрицательные на CD68, TIA-1 и PD-L1 в очаговых поражениях. Жизненно важно контролировать любые, впервые возникающие симптомы мочеиспускания и аномальный анализ мочи после лучевой терапии, чтобы выявить иммунносвязанный цистит на более ранних стадиях, что позволит эффективно купировать иммунологическое повреждение мочевыводящих путей с помощью глюкокортикоидной терапии и избежать злоупотребления антибиотиками. Необходимо внимательно наблюдать за пациентами во время снижения курса стероидов, чтобы своевременно начать лечение рецидива [48, 56, 57, 77, 113].

Современное исследование слизистой оболочки мочевого пузыря человека проводится методом сканирующей электронной микроскопии. Образцы, полученные во время биопсии мочевого пузыря, обрабатывают методом мацерации OsO₄ и мацерации 1N NaOH перед наблюдением, чтобы выявить трехмерную организацию собственной пластинки, базальной пластинки и уротелия. Установлено, что собственная пластинка содержит хорошо развитое капиллярное сплетение чуть ниже базальной пластинки; Уротелий представляет собой типичную трехслойную организацию с базальными, промежуточными и поверхностными клетками. Промежуточные клетки по своим внешним признакам оказались, по существу, похожими на базальные клетки и простирались от базальной пластинки до поверхностного слоя. Наиболее поверхностные клетки последовательно уплощены и связаны между собой обширными соединительными комплексами. Они демонстрируют своеобразную специализацию, их апикальная плазмолемма утолщена характерными, жесткими бляшками, в отличие от нижележащих шаровидных или веретенообразных клеток, плазмолемма которых была покрыта только короткими микроволосками. [33, 63, 93, 130].

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) широко используется для изучения позднего лучевого цистита. Однако она требует сложной обработки образцов [26, 77].

СЭМ используются для исследования ультраструктуры эпителиальных клеток мочевого пузыря у пациентов с хроническим циститом в течение последних пятидесяти лет. Аномалии соединительных комплексов, эпителиальный плеоморфизм, микроворсинки и активация тучных клеток в мочевом пузыре описаны во многих исследованиях. Однако в ряде работ на эту тему не обнаружено значимых различий в морфологическом состоянии уротелия у пациентов, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, результаты гистологических, иммунохимических и ультраструктурных исследований по выявлению закономерностей реакции уротелия на лучевое поражение остаются спорными, а иногда и просто противоречивыми. Особое место уделяется выявлению корреляций между электронно-микроскопическими дефектами уротелия и клиническими симптомами позднего лучевого цистита, которые до сих пор также не уточнены [34, 49, 68].

Согласно существующим инструкциям, для проведения сканирующей электронной микроскопии биопсийного материала мочевого пузыря, забранного в процессе смотровой цистоскопии, образцы обычно фиксируются глутаровым альдегидом и четырехокисью осмия, затем образцы обезвоживают через ступенчатую серию этанола до 100% этанола и заменяют 100% ацетоном, высушивали до критической точки и покрывали золотым напылением. Образцы исследуют с помощью автоэмиссионного сканирующего электронного микроскопа, при напряжении 15 кВ.

Таким образом, инструментальные методы визуализации позднего лучевого поражения слизистой мочевого пузыря являются основополагающими в диагностике этого вида патологии, контроля за эффективностью лечения и наблюдения. Урофлоуметрия, сонография, цистоскопия и биопсия являются стандартом диагностики этого вида патологии. Существующая неинвазивная технология ПЭТ/КТ позволяет изучить не только анатомио-функциональное

состояние мочевого пузыря, но и молекулярно-клеточную жизнеспособность элементов уротелия, еще недостаточно используется в клинической уронефрологии. Многие пациенты уже прошли сканирование всего тела по поводу основного заболевания и имеют результаты на электронном носителе, которые могут быть использованы для диагностики, в случаях невозможности или наличия противопоказаний для проведения биопсии.

1.4. Позитронно-эмиссионная и компьютерная совмещенная томография с ¹¹C-холином в диагностике воспаления мочевого пузыря

Лучевое поражение мочевого пузыря является распространенным осложнением радиационного лечения, диагностика которого остается сложной задачей. Традиционные методы визуализации, такие как ультразвукография, компьютерная томография (КТ) и стандартная магнитно-резонансная томография, имеют ряд недостатков и недочетов. ПЭТ/КТ является полезным методом визуализации для диагностики урологических заболеваний. Однако его точная диагностическая ценность до сих пор не установлена из-за отсутствия надежного эталона в предыдущих исследованиях по этой теме [31, 23, 42, 43].

При местно-распространенном раке шейки матки ПЭТ/КТ стала важной методикой для первоначальной оценки степени заболевания. Она превосходит другие методы визуализации в отношении состояния лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Объем опухоли шейки матки, определяемый с помощью ПЭТ/КТ, предсказывает отсутствие прогрессирования и общую выживаемость. Более высокий уровень поглощения как в первичных, так и в регионарных лимфатических узлах является сильным предиктором худшего исхода. ПЭТ /КТ полезна для оценки ответа на лечение через 6 месяцев после завершения одновременной химиолучевой терапии и прогнозирования долгосрочной выживаемости, а также при подозрении на рецидив заболевания [33, 62, 86, 92, 125].

Процедура проведения ПЭТ/КТ включает в себя КТ, а затем ПЭТ. Компьютерная томография позволяет получить изображения разрезов или срезов всего тела с помощью рентгеновского излучения. В то время как ПЭТ позволяет оценить метаболическую активность клеток, присутствующих в органах и тканях организма, с помощью введения малых доз радиоактивных индикаторов. Затем компьютер соединяет изображения так, чтобы их можно было увидеть в трех измерениях и, таким образом, получить как можно больше информации о том, что хотят изучить. Лучевая нагрузка для стандартной КТ составляет 7-8 мЗв (миллиЗивертов), для совмещенной ПЭТ/КТ в два раза выше или 14-16 мЗв с

учетом веса человека и полным выведением препарата через 20 часов. Кратность выполнения процедуры без вредных последствий составляет до 4 раз в год. В урологической диагностике чаще используют меченый по углероду предшественник фосфолипидов – холин (^{11}C -холин) [31, 30, 51, 58, 71, 72, 124].

Поглощение ^{11}C -холина в мочевых путях может быть количественно определено с помощью клинических ПЭТ/КТ и использовано в качестве диагностической или прогностической информации. ПЭТ/КТ распределение ^{11}C -холина в организме человека, как молекулярно-клеточного предвестника различных субклинических проявлений воспалительных заболеваний среди больных людей, так и здоровых добровольцев с выделением показателя тропности тканей к меченому холину (SUV_{max}) является лучшим прогностическим маркером. ПЭТ/КТ может быть полезен при возникновении подозрений на утолщение стенки мочевого пузыря [9, 27].

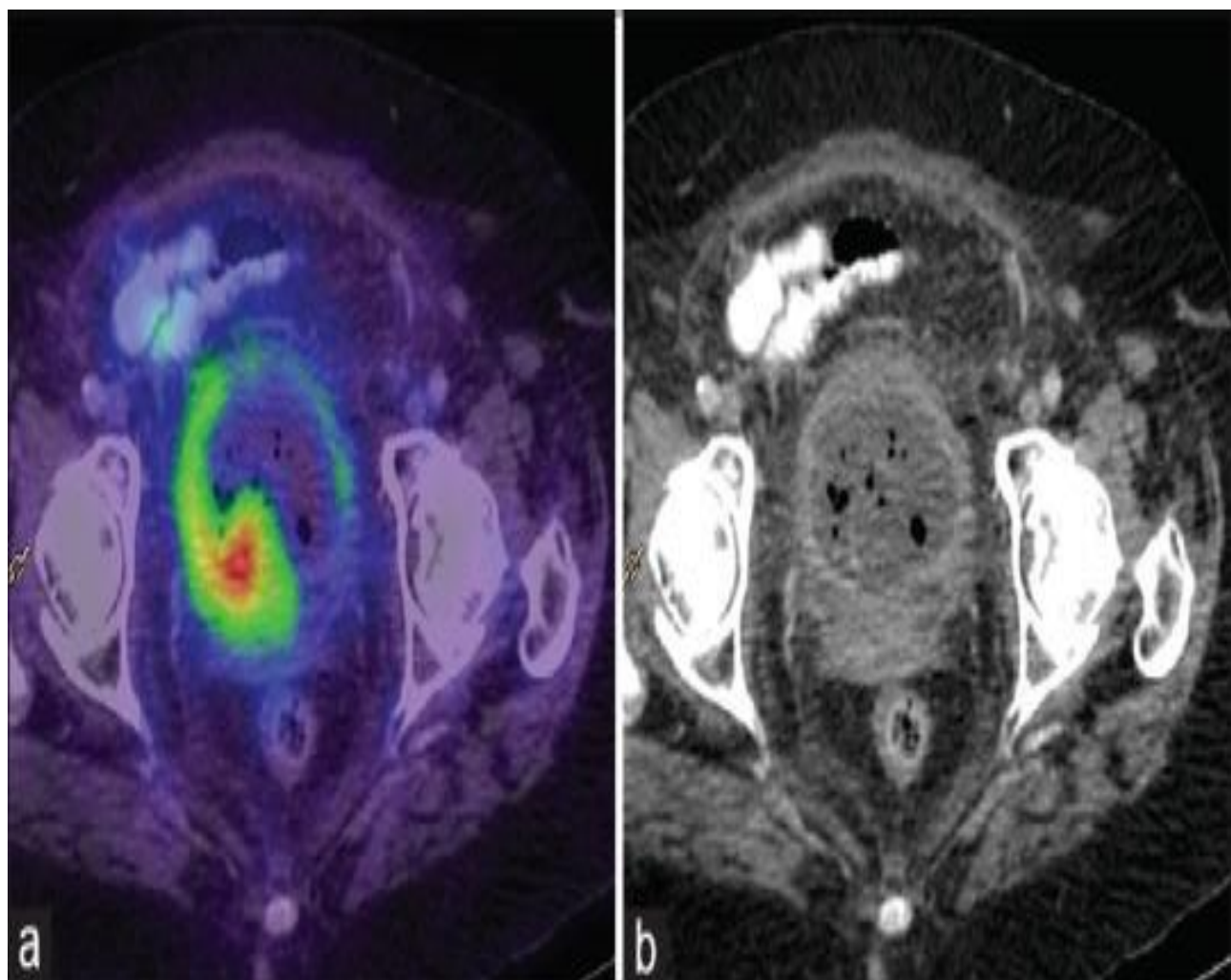
Гибридная визуализация с ПЭТ/КТ широко используется в клиническом лечении различных злокачественных и воспалительных образований. Данные представлены в таблицах 1, 2 и на рисунке 1.

Таблица 1 – Эффективная доза (мЗв/МБк) $0,030 \pm 0,002$

Орган	Слева	Справа
Почка	$0,404 \pm 0,049$	$0,366 \pm 0,079$
Стенка мочевого пузыря	$0,016 \pm 0,004$	$0,018 \pm 0,003$
Яички	$0,012 \pm 0,001$	$0,013 \pm 0,00$
Всего тела	$0,018 \pm 0,0001$	$0,018 \pm 0,000$

Таблица 2 – Среднее время пребывания ^{11}C -холина (SUV max в у.е.) в различных органах у мужчин ($n=4$) и женщин ($n=4$) добровольцев

Орган	Мужчины	Женщины
Почка	0,126	0,170
Мочевой пузырь \ddagger	0,059	0,075
Стенка мочевого пузыря	0,046	0,074
Яички	0,010	



а – с диффузным повышенным поглощением и обширной перивезикальной нитью;

б – утолщение стенки мочевого пузыря [68].

В статье опубликованной профессором Катари в Оксфордском академическом журнале Урология и Нефрология в 2010 году под названием «ПЭТ/КТ как новый инструмент диагностики» впервые предложил его использование в качестве перспективного инструмента диагностики в урологии, как аналога нефробиопсии [5, 23, 31, 33, 55, 62, 104].

Таким образом, из всех существующих методов визуализации анатомо-функциональных проявлений патологического процесса на молекулярно-клеточном уровне, только ПЭТ/КТ позволяет сделать это не инвазивно, в одно исследование и в режиме реального времени [14, 23, 107, 131].

1.5 Современные методы восстановления мочетканевого барьера при позднем лучевом цистите

Лучевая терапия используется примерно в 50% случаев лечения в онкологии, при этом частота поздних осложнений продолжает увеличиваться. Эти отдаленные эффекты характеризуются клинической латентностью, во время которой происходят сложные клеточные и тканевые события. Несколько сопутствующих факторов связаны с индивидуальной радиочувствительностью [107, 116, 122, 134].

Лучевая терапия, химиотерапия, а также хирургическое лечение являются основными инструментами лечения, используемыми в онкологии. Главным нежелательным эффектом лучевой терапии является тот факт, что воздействие происходит как на раковые клетки, так и на здоровые клетки органа, смежных по своему расположению с раком. В конечном счете это провоцирует развитие всевозможных осложнений. Большая часть раковых заболеваний, тропных к лечению лучевой терапией, располагаются в нижних этажах брюшной полости, в том числе органы малого таза, поэтому возникающие осложнения напрямую связаны с органами мочевыделительной системы, а именно с нижними мочевыми путями [1, 3, 89]. К самым распространенным лучевым осложнениям относятся: геморрагический цистит, стриктуры уретры и нижней трети мочеточников, мочевые свищи. Учитывая плохое заживление поврежденных радиацией тканей, лечение таких урологических осложнений является крайне непростой задачей и в подавляющем большинстве случаев требует сложных, мультидисциплинарных методов реконструкции. Постоянное увеличение эффективности лечения рака приводит не только к продлению жизни пациентов, но и является основным фактором во все более распространенной клинической проблеме осложнений лучевой терапии [1, 24, 33, 133, 140].

Радиационные повреждение являются трудно поддающимся для лечения состоянием. Существуют крайне убедительные доказательства эффективности системной терапии в сочетании с гипербарической оксигенацией и

внутрипузырным лечением гиалуроновой кислотой, применение фитотерапии. Из-за отсутствия надежных доказательств клинической эффективности какого-либо одного метода лечения большинство пациентов получают стандартную схему лечения, несмотря на то, что практически все они требуют мультимодального подхода в лечение. Необходимы крупные рандомизированные исследования, изучающие стратегии новых схем лечения ПЛЦ [64, 73, 109, 130]. Первоначальное лечение зависит от тяжести клиники и общего состояния пациента. Большинство пациентов реагируют на стандартное лечение, а при отсутствии эффективности необходимы альтернативные варианты лечения [57, 61, 75, 82, 88].

Внутрипузырные инстилляци мочевого пузыря обычно проводится с использованием экстракта плаценты, простагландинов, нитрата серебра, эпсилонаминокапроновой кислоты, гиалуроновой кислоты, рекомбинантного фактора VII, такролимуса [16, 26, 29, 61, 89, 98, 120].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало значительно более низкое использование антибиотиков и спазмолитиков в группе больных, получавшей гиалуроновую кислоту. Это исследование также показало значительно снижение рецидивов гематурии через год после лечения. Цистоскопия через год показала объективное улучшение в обеих группах, без существенной разницы [7, 13, 67, 78, 89]. В нескольких двойных слепых исследованиях проведенных в Новой Зеландии показана эффективность экстракта клюквы в лечение лучевого цистита [2, 6, 52, 81]. Аналогичные результаты получены в исследованиях проведенных в Шотландии [54, 79, 100].

Квасцы представляют собой раствор сульфата алюминия и аммония или сульфата алюминия и калия. Как вяжущее средство, оно вызывает осаждение белка на поверхности уротелия и в межклеточных пространствах. Происходит снижение проницаемости капилляров и сужение сосудов, что в действительности приводит к остановке кровотечения. В связи с благоприятным профилем токсичности, инфузии квасцов рекомендуются в качестве терапии первой линии, в случае неэффективности консервативного лечения.

Применение формалина вызывает гидролиз белка и коагуляцию поверхностных тканей слизистой оболочки мочевого пузыря. Нежелательные явления включают тяжелый спазм мочевого пузыря, обструкцию мочеточника, гидронефроз и почечную недостаточность. Фиброз стенки мочевого пузыря может привести к снижению его емкости [51, 98].

Системные методы лечения являются неинвазивными, а лечение не требует госпитализации. Общий принцип его действия заключается в укреплении защитного полисахаридного слоя уротелия [1, 33].

Гипербарическая оксигенотерапия предполагает введение 100% O₂, при давлении выше атмосферного в специальной камере. При этом новые сосуды снабжают кислородом ишемизированную ткань, способствуя реэпителизации и заживлению тканей. Нежелательные явления редки и включают баротравму уха и носовых пазух, судороги [83]. Фульгурационная цистоскопия имеет высокую эффективность, колеблющуюся от 75% до 100%. Нежелательные явления, связанные с этой процедурой, включают перфорацию мочевого пузыря и/или образование фистулы [37].

Хирургическое лечение следует рассматривать как крайнюю меру, в случае резистентности к другим методам лечения. Оно включает в себя: трансуретральную коагуляцию кровотокающих сосудов, эмболизацию сосудов мочевого пузыря и в крайнем случае цистэктомию [87, 115].

Резюме

Лучевой цистит – это неконтролируемое, непредотвратимое хроническое изменение стенки мочевого пузыря, вследствие любой формы лучевой терапии. Причин развития заболевания несколько. К ним относятся: несоблюдение дозировки, кратности процедур, повышенная чувствительность к излучению, недостаточная защита организма во время процедуры.

Патогенез лучевого цистита изучен недостаточно. Предполагаемый основной механизм развития основан на воспалительных эффектах ионизирующего излучения, который травмирует уротелий. Определенная роль отводится инфекционной составляющей заболевания, суть которой в том, что происходит адгезия и колонизация значительного количества бактерий к поверхности пораженного уротелия и последующая возможная инвазия их в зонтичные клетки поверхностного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря. До сих пор до конца не изучена роль микробиоты в патогенезе заболевания.

Диагностика лучевого цистита основывается преимущественно на исключение других причин симптомов цистита. Первичная оценка включает изучение полного анамнеза пациента, физикальное обследование, общий анализ и бак посев мочи, цитологию мочи, УЗИ мочевого пузыря, уретроцистоскопию и биопсию. КТ и МРТ мало информативны при этом заболевании. Учитывая перечисленное, необходима разработка метода обнаружения деструкции тканей, позволяющая провести количественную оценку изменений соединительнотканного матрикса органа, в том числе и на микроскопическом уровне.

Лучевое повреждение является трудно поддающимся для лечения состоянием. В литературе много внимания уделяется внутривезикулярным инстилляциям мочевого пузыря разными растворами в сочетании с фитотерапией, гипербарической оксигенации. Вместе с тем системная терапия (гемостатическая, противовоспалительная, антибактериальная) не имеет прочной основы и не рекомендуется в качестве рутинного лечения лучевого цистита.

Хирургическое лечение рассматривается как крайняя мера, в случае резистентности к другим формам терапии. К ним относят: селективную эмболизацию внутренних подвздошных артерий, гемостатический ТУР, в крайних, жизнеугрожающих ситуациях прибегают к цистэктомии.

Лучевой цистит является потенциальным осложнением после терапевтического облучения рака органов малого таза. Это нежелательное явление может значительно снижать качество жизни пациентов, что требует разработки новых методов диагностики молекулярно-клеточных и ультраструктурных механизмов формирования патологии и эффективные терапевтические возможности для лечения подобных нежелательных явлений.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и схема исследования

Дизайн клинического исследования

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. 104 пациентки получали стандартную симптоматическую терапию, 16 пациенток дополнительно получали инстилляцияз вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря, содержащего 50 мл раствора гиалуроновой кислоты, еще 16 пациенток наряду с инстилляциями и принимали фитокомплекс. Схема исследования представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Схема исследования

2.2 Характеристика пациентов

В диссертационное исследование включены 136 пациенток с поздним лучевым циститом, развившимся как осложнение сочетанной радиационной терапии по поводу рака шейки матки. Пациентки последовательно поступали в урологическое отделение «ООО Мать и дитя Клинический госпиталь Тюмень» в период с 2020 по 2024 гг. В анамнезе указаний на какие-либо урологические заболевания не было. Согласно протокола, всем женщинам, с установленным диагнозом рака шейки матки 2 стадии была проведена дистанционная лучевая терапия на современном оборудовании под визуальным контролем мультилепесткового коллиматора. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 46 Гр и не превышала 50 Гр. Внутриполостная 3Д брахитерапия остаточной опухоли проводили на гамматерапевтическом аппарате фирмы MultiSource с радиоактивным Иридием 192. На 2 недели от начала радиационного лечения женщины отмечали появление симптомов нижних мочевых путей, по поводу которых им проводилась симптоматическая терапия.

Критерии включения:

1. Женский пол.
2. Возраст 30-55 лет.
3. Проведение лучевой терапии по поводу рака шейки матки 2 стадии.
4. 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:

1. Урологический анамнез.
2. Наличие психических заболеваний.
3. Рецидив основного заболевания.

4. 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 постлучевого цистита в период 6-месячного безрецидивного течения основного заболевания. Группу сравнения составили 30 женщин аналогичного возраста, прошедших текущую диспансеризацию, по результатам которой исключена урологическая патология и СД.

Данные представлены на рисунке 3

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л <1>	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма <2>
НОРМА		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет <3>		
Натощак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение <4>	<3> 6,1	<3> 7,0
	<3> 11,1	<3> 11,1
	<3> 11,1	<3> 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	<3> 7,8 < 11,1	<3> 7,8 < 11,1

Рисунок 3 – Диагностический критерий сахарного диабета

2.3 Методы обследования пациентов

Применяли стандартные методы обследования включающие: сбор анамнеза; ответы на опросник IPSS и QOL (приложения А, Б), физикальное обследование; УЗДГ; общий анализ крови и мочи ; биохмический анализ крови и мочи; бак 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 МРС-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 МРС-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 проведено специальное биохимическое исследование содержания в свежей порции мочи одного из основных продуктов распада коллагена - оксипролина (ОП), продуктов перекисидации липидов в моче по уровню: начальных продуктов этого процесса - диановых конъюгатов (ДК); промежуточного- малонового диальдегида (МДА) и конечных продуктов: шиффовых оснований (ШО), а также общей антиоксидантной активности мочи (ОАО).

Иммунологическое тестирование включало в себя 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 исследования 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 сканирование всего тела человека проводили на аппарате Биограф фирмы Сименс. Изучали анатомо-метаболические и функциональные изменения в паренхиме почек и стенке мочевого пузыря. Визуальная оценка дополнялась автоматическими, количественными, цифровыми расчетами. Активность метаболизма изучали по стандартизированному уровню захвата ^{11}C -холина: минимальному (SUV min), среднему (SUV avg) и максимальному (SUV max). ^{11}C -холин был выбран нами, как наиболее часто используемый в диагностике препарат, 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 ^{11}C -холином всего тела предусматривает предварительную КТ, нативную ПЭТ и совмещенную ПЭТ/КТ визуализацию от орбито-митального уровня черепа до верхней части бедра пациента. Общее время сканирования составило примерно 30 мин в зависимости от веса и роста человека. Инструкция по подготовке пациента перед исследованием предусматривала: голодания в течение не менее 6 часов и запрет на употребление жидкости за 1 час до исследования.

Цитоморфологические исследования проведены в патолого - анатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» с использованием микроскопа Olympus-UX-41 Olympus-DR-soft. Иммуногистохимические исследования субпопуляций лимфоцитов проведены с применением панели первичных антител против CD4 – Т хелперы, CD8 – Т супрессоры, CD 20 и CD 138 маркеры В-клеток,

синтезирующие специфические антитела при хронизации процесса и LIF-лейкемия - 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).

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ). Технология уникальна своей способностью предоставлять информацию о размере, морфологии, составе с чрезвычайно высоким пространственным разрешением. Взаимодействие электронов первичного пучка с электронами в атомах образца инициирует разнообразные рентгеновские и электронные сигналы, которые собираются в виде изображений, дифракционных картин и энергетических спектров.

Следующая разновидность электронной микроскопии – сканирующая электронная микроскопия с фокусированным ионным лучом (FIB-SEM) проводилась нами для анализа 3 CD-ультраструктуры биоптата мочевого пузыря. Фиксация материала осуществлялась путем инкубации в раствор буферного химического фиксатора глутарового альдегида в сочетании с формальдегидом. лиофилизировали при низкой температуре в высоком вакууме. Образцы обезвоживали в растворах восходящего этанола, абсолютного этанола и 100% гексаметилдисилазана, а затем сушили при комнатной температуре. С помощью сканирующей электронной микроскопии выполнялись микрофотографии коллагеновых волокон и клеток, с последующей оценкой полученной ультраструктурной информации. Электронный пучок в растровой диаграмме

направленности, взаимодействуя с его атомами формируют сигналы, содержащие информацию о состоянии клеточных структур слизистой мочевого пузыря. Полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии микрофотографии коллагеновых волокон и клеток анализировались на предмет их ультраструктурного строения.

Световая микроскопия стандартно забранного в процессе цистоскопии, из боковой стенке, на 1 см от устья материала проводилась после химической фиксации биоптата 10% нейтральным буферным формалином и обезвоживанием образца. После стандартной проводки готовили тонкие срезы от двух до пяти микрометров и окрашивали гематоксилин - эозином с последующей микроскопией.

2.4 Методы лечения и критерии эффективности

1 – первая (контрольная) группа (n=83): получала стандартную симптоматическую терапию, состоящую из нестероидных противовоспалительных препаратов, алфа 1-адреноблокаторов, антихолинэстеразных средств, уроантиспетиков на протяжении 10 дней.

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. Проводили 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев.

3 – третья группа (n=29): получала стандартную симптоматическую терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря, содержащего 50 мл раствора гиалуроновой кислоты. Проводили 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев 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. В клинических проявлениях ПЛЦ преобладал болевой синдром, дизурия, снижение комплаентности мочевого пузыря.

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

2.5 Статистическая обработка диссертационного материала

Обработка цифрового материала проводилась 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+-m). Достоверность определена по критерию Стьюдента, значимые различия оценивали при уровне $p < 0,05$. Для определения возможных нелинейных зависимостей использован дисперсный анализ по критерию Пирсона с определением коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Статистический анализ проведен с использованием программы «IDM SPSS Statistics v. 26» (разработчик – IBM Corporation).

«Характеристика пациентов»

Исходя из цели и поставленных задач настоящего исследования 136 пациенткам отделения амбулаторной и стационарной урологии ООО Мать и Дитя г. Тюмени, не имеющих урологического анамнеза, в связи со стойкой дизурией, возникшей через 6 месяцев после комбинированного радиационного лечения рака шейки матки 2 стадии было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное изучение причин появления симптомов нижних мочевых путей и эффективности проведения различных схем лечения.

Всего дали письменное согласие на комплексное обследование 136 женщин. 92% имели высшее образование, работу по специальности и высокую мотивацию

на сохранение приемлемого качества жизни. Этапы обследования и наблюдения пациенток представлены в таблице 3.

Все стандартные рутинные методы исследования проводили при поступлении в урологический стационар, либо пациентки обращались с готовыми результатами обследования, пройденными в поликлинике по месту жительства. Научные и высокотехнологичные исследования выполняли до проведения лечения, а также через 12 месяцев после его окончания.

Обследование проводилось в трех временных точках: 1. При поступлении; 2. Через восемь недель от начала лечения; 3. Через 12 месяцев после его окончания (таблица 3).

Таблица 3 – Этапы обследования и наблюдения пациенток

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

В когорте преобладали пациентки старшего возраста, что могло быть следствием физиологического снижения приспособленности уротелия в ответ на агрессивное воздействие радиации. Возрастные особенности женщин с поздним лучевым циститом показаны в таблице 4.

Таблица 4 – Возрастные особенности женщин с поздним лучевым циститом (абсолютное число) n=136

Возраст	30-34	35-39	40-44	45-49	50-55	Всего
Женщины	21	26	28	29	32	136
%	15,4%	19,1%	20,6%	21,3%	23,5%	100%

Среди сопутствующих заболеваний преобладали ИБС, артериальная гипертензия и хронический обструктивный бронхит. В целом состояние соматического здоровья пациенток, включенных в исследование, не выходило за рамки региональной соматической заболеваемости женского населения. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Проявление сопутствующих заболеваний у женщин с поздним лучевым циститом в %

Сопутствующие заболевания	Общее число 136/100%
ИБС	31/(22,8%)
Артериальная гипертензия	30/(22,1%)
ХОБЛ	25/(18,4%)
Хроническая пневмония	23/(16,9%)
Хронический гастрит	17/(12,4%)
Хронический колит	10/(7,4%)
Всего	136/(100%)

Все женщины проходили регулярные профилактические осмотры, что позволило выявить онкопатологию на ранней стадии и получить современное комбинированное лечение на аппаратуре высокого класса, позволяющей обеспечить длительный безрецидивный период основного заболевания.

Глава 3

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

3.1 Клинико-лабораторная характеристика проявлений позднего лучевого цистита

Первые симптомы нижних мочевыводящих путей у всех обследованных пациенток, получивших радиационную терапию и включенных в исследование, появлялись на второй неделе от начала лучевой терапии. К четвертой неделе, на фоне симптоматической терапии, дизурия уменьшалась. Однако в течение последующих двух месяцев клинические симптомы позднего лучевого цистита нарастали, присоединялась гематурия. С связи с неэффективностью амбулаторной терапии пациентки были госпитализированы.

Клинические проявления позднего лучевого цистита у женщин представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота клинических проявлений позднего лучевого цистита у женщин (в %) n=136, n/%

Симптомы	Боль над лоном	Дизурия	Ургентность	Гематурия
Группа Д1, n=30	0	0	0	0
ПЛЦ, n=136	136/(100%)	136/(100%)	116/(85,2%)	136/(100%)

Таким образом, как следует из таблицы 6, у всех пациенток имелись болевые ощущения, гематурия, нарушение мочеиспускания, выразившиеся в учащенном мочеиспускании с резью, ноктурией, поллакиурией.

Анализируя результаты общего анализа крови женщин с ПЛЦ, отмечено достоверное снижение количества гемоглобина и повышение скорости оседания

эритроцитов, что характерно для постлучевого периода в целом. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительные показатели общего анализа крови у женщин группы здоровья Д1 и у пациенток с проявлениями ПЛЦ ($M \pm m$)

Анализируемый показатель	Д1, n=30	ПЛЦ, n=136
Эритроциты, млн/мл	4,6±0,5	3,9±0,5
Гемоглобин, г/л	147±1,5	121±2,2*
Лейкоциты, млн/мл	7,1±2,0	12,2±2,0*
Лимфоциты, %	33±2,5	36,5±2,4
Индекс NLR (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов)	2,0±0,6	3,5±0,4*
СОЭ, мм/ч	6,1±1,0	24,5±2,5*
Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия относительно показателей группы сравнения.		

Для лабораторных проявлений мочевого синдрома, сопровождающего клинические проявления ПЛЦ оказалось характерным присутствие в моче форменных элементов крови, ложного белка, цилиндров (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели мочевого осадка в группе здоровья Д1 и у пациенток с проявлениями позднего лучевого цистита ($M \pm m$)

Показатель	Группа Д1, n=30	ПЛЦ, n=136
Лейкоциты (п/зр)	2,2±0,5	54,5±6,0*
Эритроциты (п/зр)	1,5±0,5	6,8±2,5*
Цилиндры (п/зр)	1,7±0,5	9,6±3,7*
Белок (мг/л.)	0,001±0,0002	0,14±0,06*
Примечание – * – $p < 0,05$ различия статистически значимы относительно показателей группы сравнения.		

3.2 Бактериальный фактор в реализации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита

Обнаружение бактерий в моче визуально, в общем анализе мочи, при ПЛЦ – явление нередкое в урологической практике.

Однако в общем анализе мочи здоровых женщин, без нефроурологического анамнеза также возможно обнаружение бактерий. При микроскопическом исследовании мочи у половины пациенток с ПЛЦ, визуально, клинический лаборант верифицировал наличие бактериальных клеток, что совпадало с наличием глюкозы в моче. (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели общего анализа мочи в группе здоровья Д1 и у пациенток с проявлениями позднего лучевого цистит ($M \pm m$)

Показатель	Группа Д1, n=11	ПЛЦ, n=85
Бактерии (в 1мкл)	6,4±2,5	11,8±4,0
Наличие сахара мочи	- +	++

Было установлено, что среди 30 здоровых женщин диспансерной группы Д1, при тщательном соблюдении правила асептики утреннего забора мочи из средней порции на бактериологическое исследование у 19 (63,3%) моча была стерильной, а у 11 (31,1%) женщин выявлен рост бактерий низким общим микробным числом. Из 136 пациенток с ПЛЦ у 85 (62,5%) был обнаружен рост уропатогена в титре 10^5 КОЕ/мл и в основном, это была кишечная палочка – 52 случая (61,1%).

Как показало сравнительное исследование, микробный пейзаж мочевых путей в обеих группах был представлен более 6 видов условно патогенной, в основном аэробной микрофлорой, анаэробными лактобактериями и грибами рода кандиды с общим микробным числом, не превышающим 10^5 КОЕ/мл.

При сопоставлении микробного пейзажа в группах сравнения установлено более чем двухкратное преобладание грибов рода *Candida* у пациенток с ПЛЦ (соответственно 3,3% и 7%), что объясняется снижением иммунитета и повторными курсами антибактериальной терапии (таблица 10).

Таблица 10 – Частота случаев обнаружения бактерий в моче женщин группы здоровья Д1 и пациенток с проявлениями позднего лучевого цистит (в %)

Патоген	Группа Д1, n=30 n/%	ПЛЦ, n=136 n/%
<i>Escherichia coli</i>	4 (13,3%)	52 (61,1%)
<i>Klebsiella p</i>	–	3 (3,5%)
<i>Citrobacter</i>	–	3 (3,5%)
<i>Corynebacterium</i>	–	3 (3,5%)
<i>Enterococcus fac</i>	1 (3,3%)	3 (3,5%)
<i>Pseudomonas</i>	–	2 (2,4%)
<i>Staphylococcus aur</i>	–	2 (2,4%)
<i>Staphylococcus epid</i>	1 (3,3%)	2 (2,4%)
<i>Staphylococcus sapr</i>	1 (3,3%)	1 (1,2%)
<i>Streptococcus agal</i>	1 (3,3%)	2 (2,4%)
<i>Lactobacillus</i>	2 (6,6%)	1 (1,2%)
<i>Candida albicans</i>	1 (3,3%)	6 (7,0%)
Ассоциации бакт	–	1 (1,2%)
Роста нет	19 (63,3%)	51 (37,5%)
Всего	30	85

Рисунки 4, 5 наглядно иллюстрируют различия в спектре патогенов у здоровых женщин, и больных ПЛЦ.

Все женщины с ПЛЦ, получали антибактериальную терапию фторхинолонами, согласно антибиотикограмме. В нашем центре чувствительность уропатогенов к антибактериальным препаратам была сохранена в 97,2% случаев.

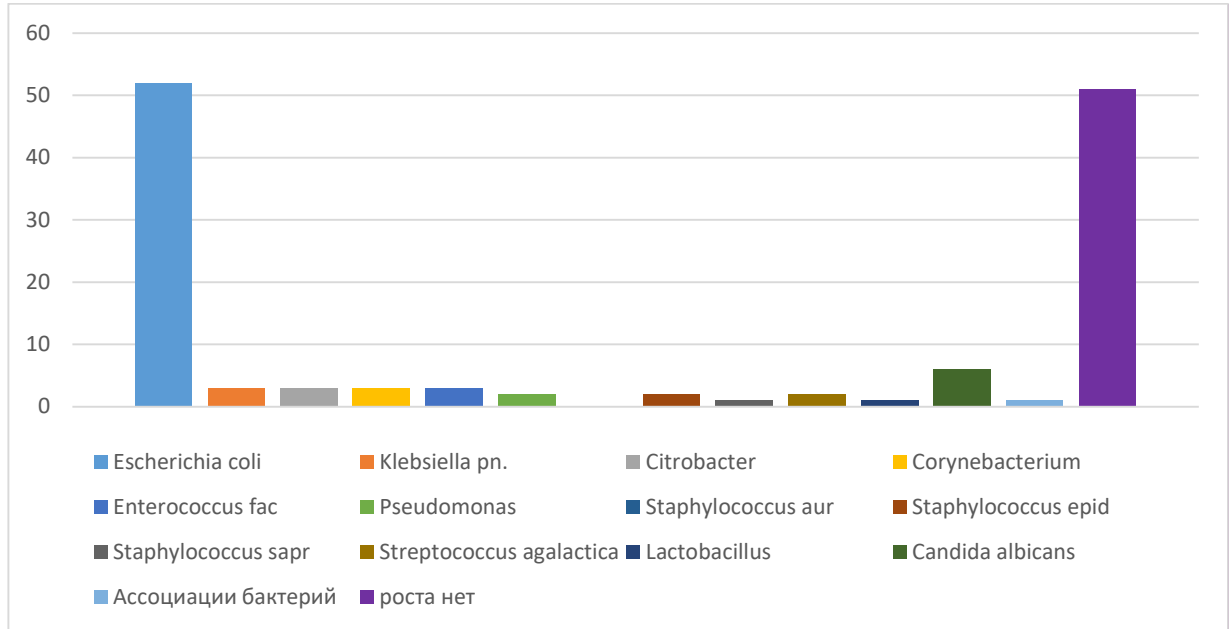


Рисунок 4 – Спектр бактерий в моче пациенток с проявлениями позднего лучевого цистита

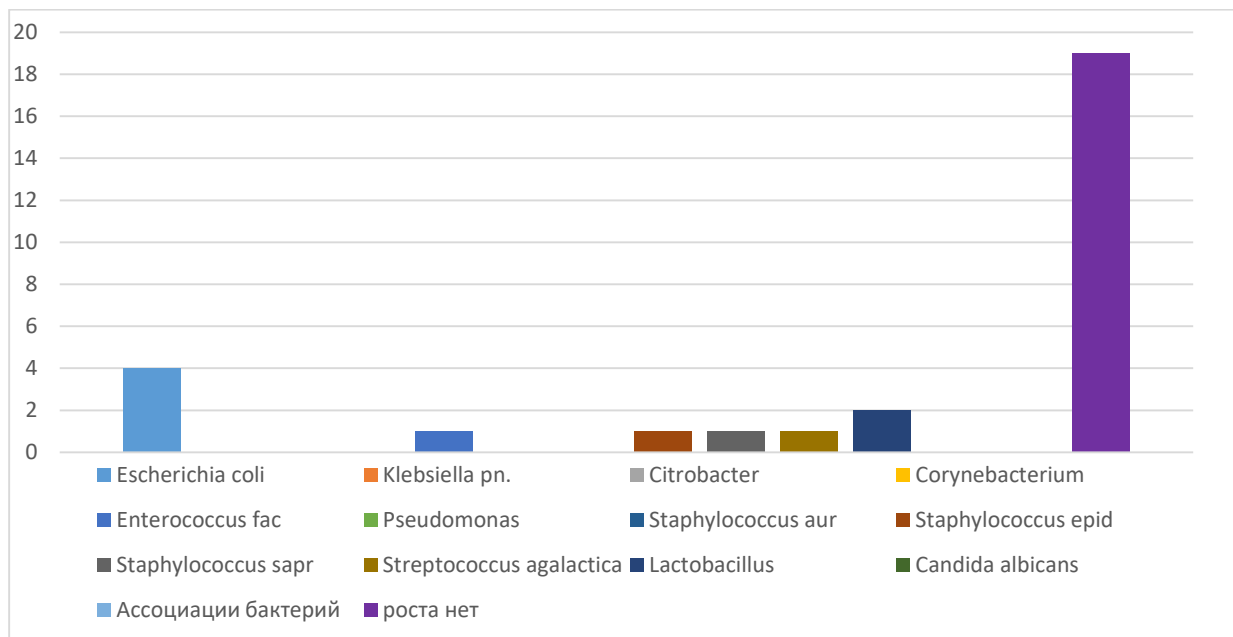


Рисунок 5 – Спектр бактерий в моче пациенток группы сравнения

Сахарный диабет не был диагностирован ни у одной женщины во всей когорте пациентов, пациентки с повышенным уровнем глюкозы в крови, обнаруженным исходно, в исследование не включались.

Несмотря на отсутствие гипергликемии, различно выраженная глюкозурия в рамках референсных показателей у 62,5% (85 пациентов) ассоциировалась с обнаружением бактерий. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – 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 сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Гликированный гемоглобин (%)	Глюкозо- толерантный тест через 2 ч	Глюкоза мочи(ммоль/л)	Бактериурия
Референ-е показатели	6,1	6	7,0	0,02	0
Группа сравнения (n=30)	4,7±0,2	5,3±0,1	4,7±0,1	0,03±0,01	11
Пациентки с ПЛЦ (n=136)	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 пациентов). 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.

При этом из 85 пациенток с бактериурией в 53 случаях отмечали появление лейкоцитов в моче (пиурия). Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительные показатели проявления бактериурии пиурии у пациенток с ПЛЦ (в %, КОЕ, А/б – количество антибактериальных препаратов к которым сохранена чувствительность патогенов) ($M \pm m$)

Вид бактерии	Больные ПЛЦ, n=85			
	(бактериурия без пиурии) (n=32)		(бактериурия + пиурия) (n=53)	
Глюкозурия, ммоль/л	0,20±0,04*		0,60±0,2*	
	% КОЕ	А/Б	% КОЕ	А/б
Escherichia coli	24 (75,0%) 10*4	4	35 (70,1%) 10*5	3
Klebsiella p	1 (3,1%) 10*4	4	2 (4,1%) 10*5	3
Citrobacter	1 (3,1%) 10*4	4	2 (4,1%) 10*5	3
Corynebacterium	1 (3,1%) 10*4	3	2 (4,1%) 10*5	2
Enterococc fac.	1 (3,1%) 10*4	4	1 (4,1%) 10*5	3
Pseudomonas	–		2 (4,1%) 10*5	3
Staphyl aureus	–		1 (4,1%) 10*5	3
Staphyl epiderm	1 (3,1%) 10*4	4	1 (2,0%) 10*4	4
Staphyl saproph	1 (3,1%) 10*4	4	–	
Strept agalactiae	1 (3,1%) 10*4	4	–	
Lactobacillus	1 (3,1%) 10*4	4	1 (2,0%) 10*4	4
Candida alb.	–		2 (4,1%) 10*5	2
Ассоц. бактерий	–		1 (2,0%) 10*5	2
Примечание – * – $p < 0,05$ различия достоверны относительно показателей группы сравнения.				

Дополнительно укажем на тот факт, что в нашем центре чувствительность уропатогенов к фторхинолонам была сохранена в 97,2% случаев.

Таким образом, для ПЛЦ мало изученным лабораторным проявлением оказалась глюкозурия в пределах референсных значений 0,4-0,8 ммоль/л. Обнаружение глюкозы в моче у женщин с ПЛЦ сопровождалось ростом бактерий, а бактериальная нагрузка (ОМЧ) в одном мл мочи совпадала с появлением симптомов нижних мочевых путей.

3.3 Характеристика морфологических и ультраструктурных изменений в стенке мочевого пузыря в процессе реализации клинических и лабораторных проявлений позднего лучевого цистита.

При УЗДГ мочевого пузыря здоровых женщин визуализировали неизменную толщину стенки мочевого пузыря; показатели систолического, диастолического кровотока и резистентности сосудов, указывали на адекватную гемоперфузию (рисунок 6).

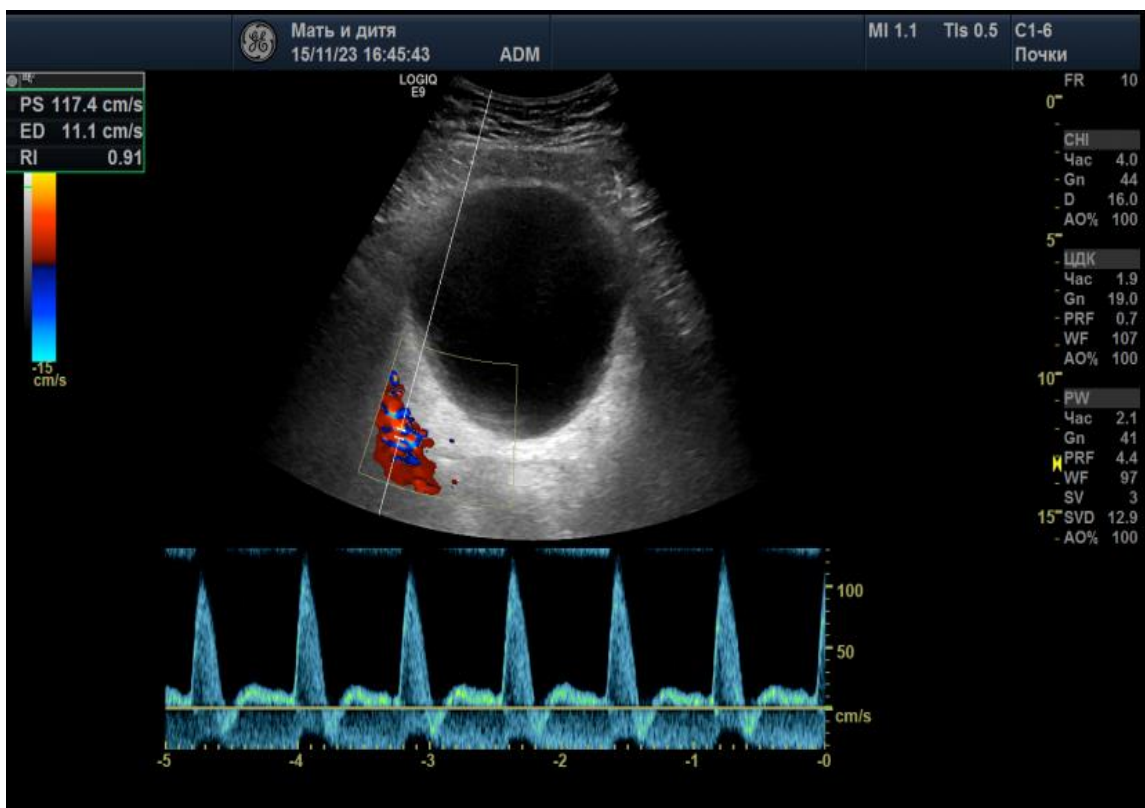


Рисунок 6 – Ультрасонограмма мочевого пузыря с показателем гемоперфузии у женщин в норме.

Как показали исследования, для проявлений ПЛЦ оказалось характерным утолщение стенки мочевого пузыря с потерей его COMPLAINTности более чем на 30% и снижение гемопрефузии детрузора за счет высокого показателя резистентности сосудов.

Как показано на рисунке 7, при позднем лучевом цистите кроме утолщения воспаленной стенки визуализируется уплотнение тканей, окружающих мочевой пузырь, что дополнительно усиливает ишемию мочевого пузыря и нарастание болевого синдрома.



Рисунок 7 – Ультрасонограмма и показатель гемопрефузии мочевого пузыря у пациентки Н. 39 лет с поздним лучевым циститом.

Цифровые показатели ультрасонографии мочевого пузыря представлены в таблице 13.

Таблица 13- Цифровые показатели ультрасонографии мочевого пузыря у женщин с поздним лучевым циститом ($M \pm m$)

Анализируемый показатель	Д1 (n=30)	ПЛЦ (n=136)
Объем мочевого пузыря (мл)	225±15	135±25*
Скорость кровотока систолическая (см/сек)	11,4±0,50	9,0±0,20*
Скорость кровотока диастолическая (см/сек)	2,95±0,25	2,05±0,5*
Индекс резистентности ИРФФ	0,74±0,05	0,96±0,02*
Примечание – * – $p < 0,05$ статистическая значимость относительно показателей группы сравнения.		

Из таблицы 13 следует, что у больных ПЛЦ по сравнению со здоровыми женщинами уменьшение емкости мочевого пузыря сопровождается снижением показателей гемоперфузии по критерию снижения пульсового давления ($11,5 \pm 0,55$ и $9,5 \pm 0,20$ см/сек., соответственно, $p < 0,05$) и повышения тонуса сосудов ($0,74 \pm 0,05$ и $0,95 \pm 0,03$ см/сек., $p < 0,05$), что не исключало наличие, кроме радиационного поражения самой стенки мочевого пузыря фактора внешнего «сдавливания», за счет окружающего фиброза.

Всем 136 женщинам при поступлении в стационар или обращении на амбулаторный прием выполняли смотровую цистоскопию и прицельную биопсию измененной слизистой оболочки в области треугольника Лъето, вне проекции устьев мочточников. В случае выраженных проявлений манипуляцию проводили под общей анестезией, в связи с низким объемом мочевого пузыря и усилением боли при его наполнение.

На рисунке 8 представлена цистоскопическая картина мочевого пузыря у женщины без лучевого цистита, выполненная в процессе плановой катетеризации мочеточника перед гинекологической операцией. Визуализируется обедненный сосудистый рисунок и невыраженная псевдотрабекулярность.



Рисунок 8 – Картина нормальной слизистой оболочки мочевого пузыря при плановой цистоскопии для катетеризации мочеточника перед гинекологической операцией.

Как показали исследования, ПЛЦ характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки с формированием телеангиоэктазий, что является одной из причин гематурии (рисунок 9.)

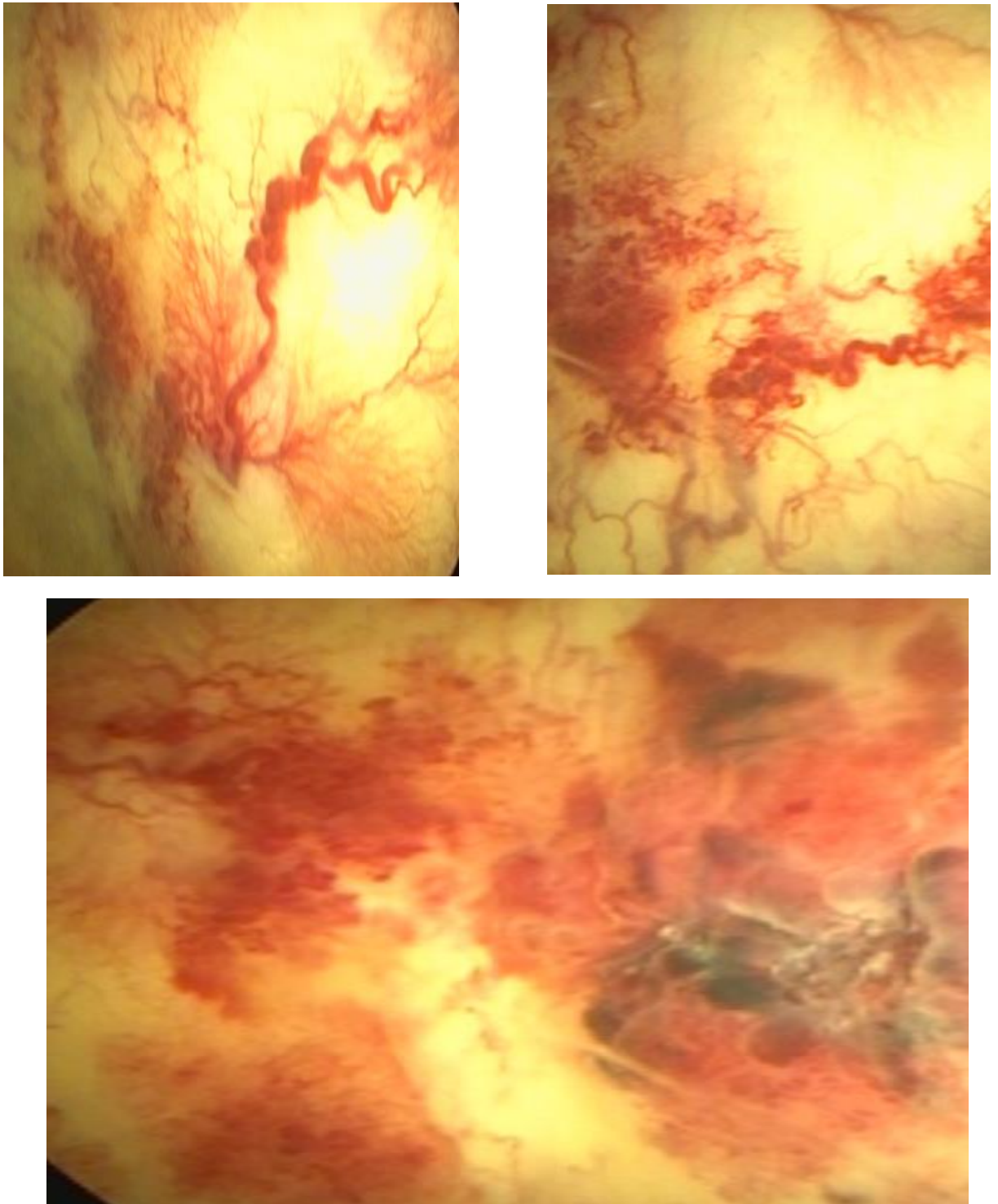


Рисунок 9 – Варианты цистоскопической картины при позднем лучевом цистите. Слизистая отечна, с очагами гиперемии, наложением фибрина. Сосуды полнокровны, извиты.

Как видно из представленных ниже рисунков 10-14, частым вариантом хронического лучевого поражения уротелия, кроме гиперемии и отека слизистой оболочки, инъекции сосудов является формирование эрозий и изъязвлений, покрытых фибрином.



Рисунок 10 – Картина хронического лучевого поражения уротелия, гиперемия и отек слизистой оболочки.

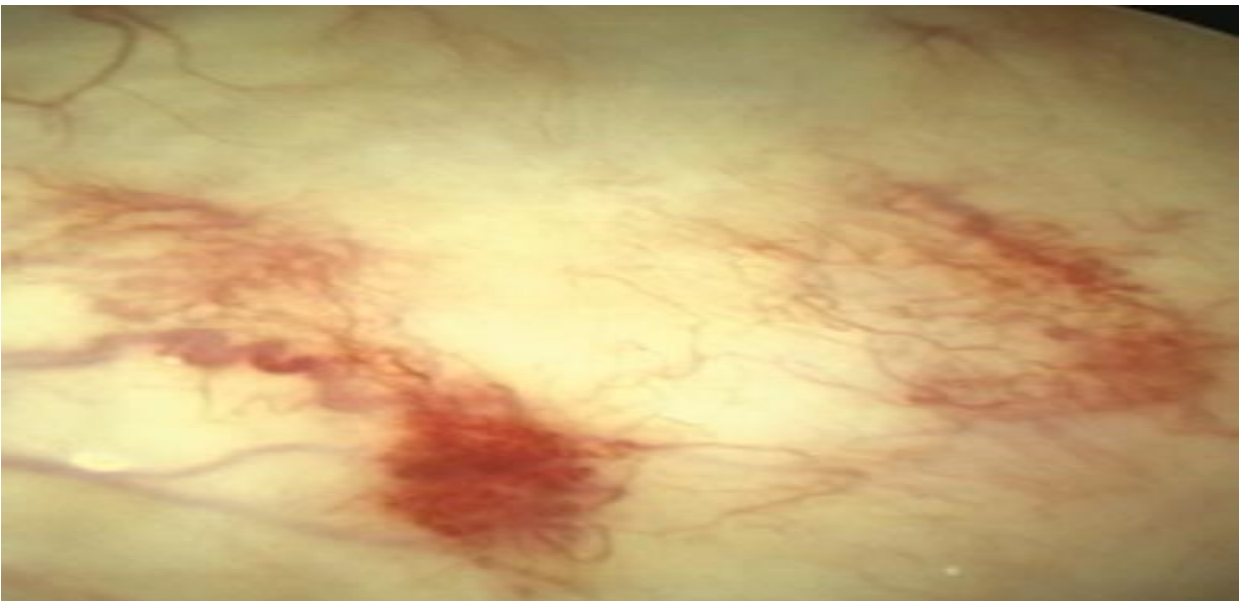


Рисунок 11 – Картина хронического лучевого поражения уротелия, гиперемия и отек слизистой оболочки.

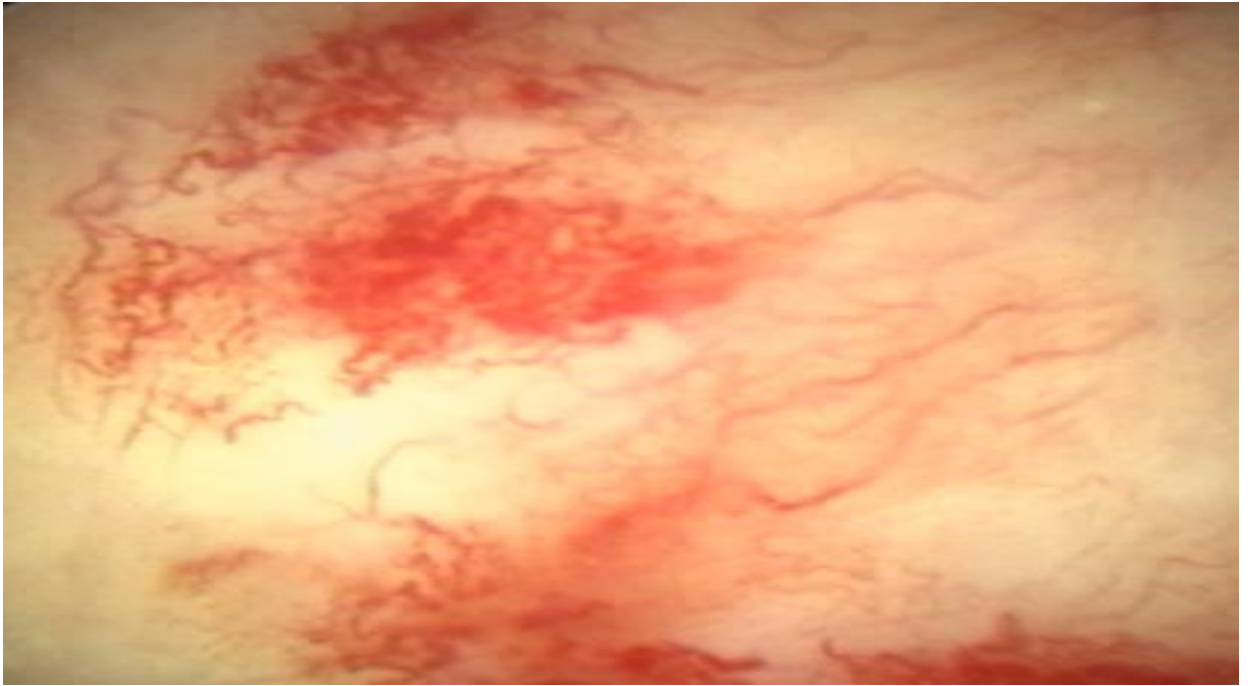


Рисунок 12 – Картина хронического лучевого поражения уротелия, гиперемия и отек слизистой оболочки.

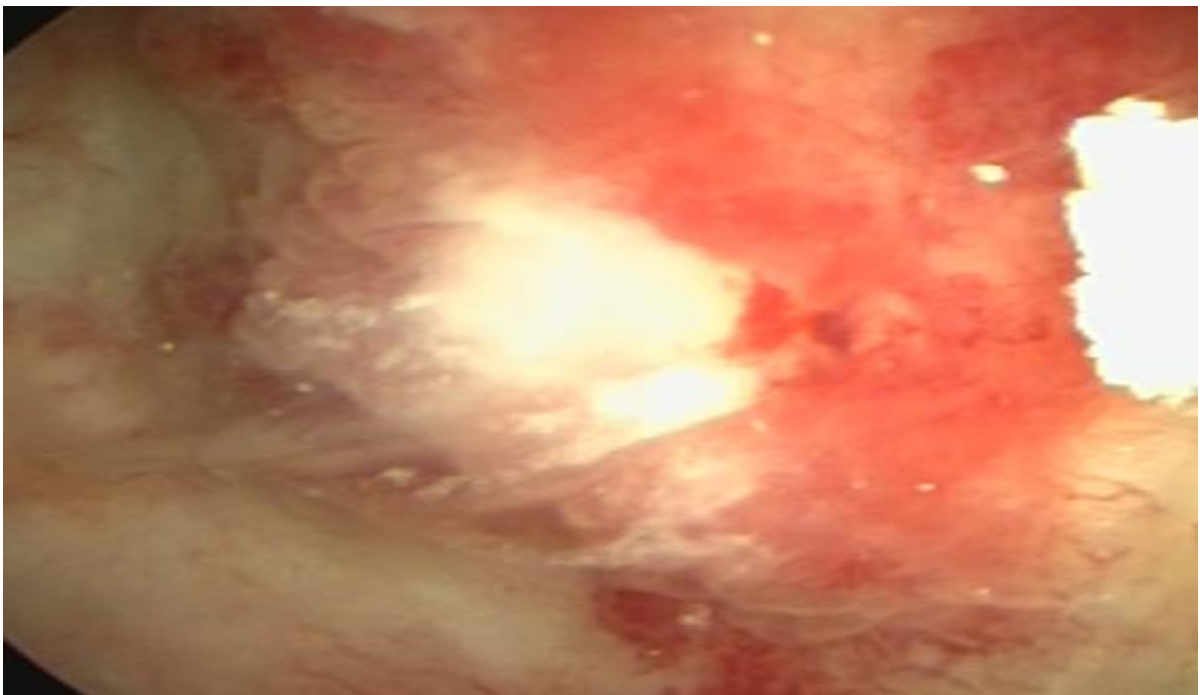


Рисунок 13 – Картина хронического лучевого поражения уротелия, кроме гиперемии и отека слизистой оболочки, инъекции сосудов наблюдается формирование эрозий и изъязвлений, покрытых фибрином.

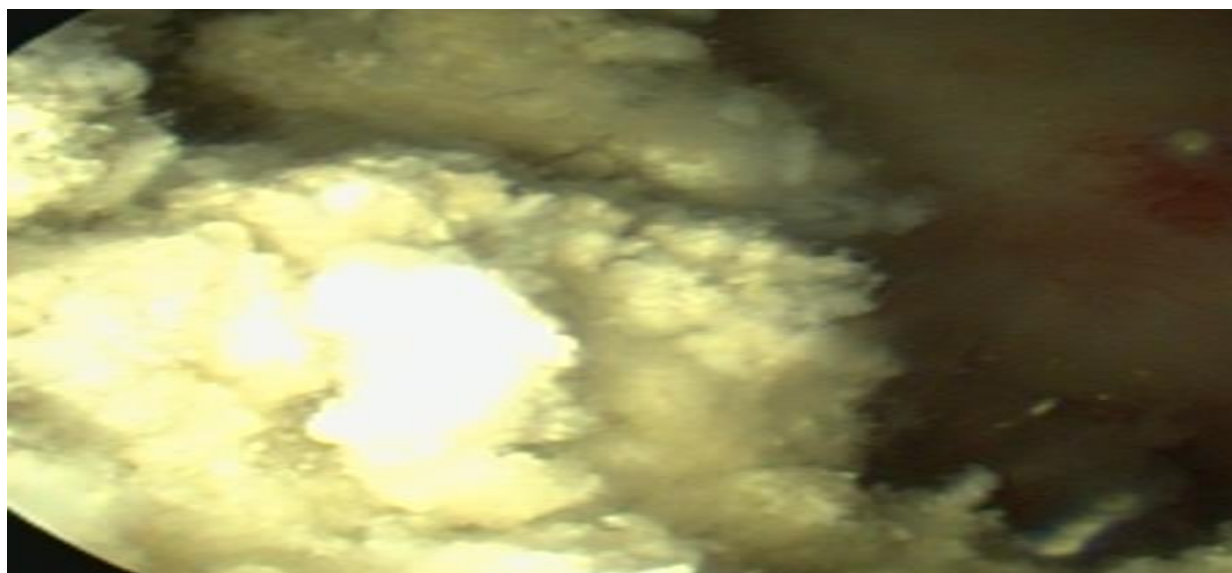


Рисунок 14 – Картина хронического лучевого поражения уротелия, кроме гиперемии и отека слизистой оболочки, инъекции сосудов наблюдается формирование эрозий и изъязвлений, покрытых фибрином, формированием пузырных камней.

Частота вариантов визуальных проявлений позднего лучевого цистита у женщин представлены в таблице 14 и на рисунке 15.

Таблица 14 – Частота вариантов визуальных проявлений позднего лучевого цистита при цистоскопии

Показатель	Здоровые (n=30)	ПЛЦ (n=136)
Гиперемия и отек	0	136 (100%)
Инъекция сосудов	0	58 (42,6%)
Ангиоэктазии	0	36 (26,4%)
Эрозии	0	24 (17,6%)
Язвы	0	10 (7,3%)
Солевые инкрустации	0	6 (4,4%)

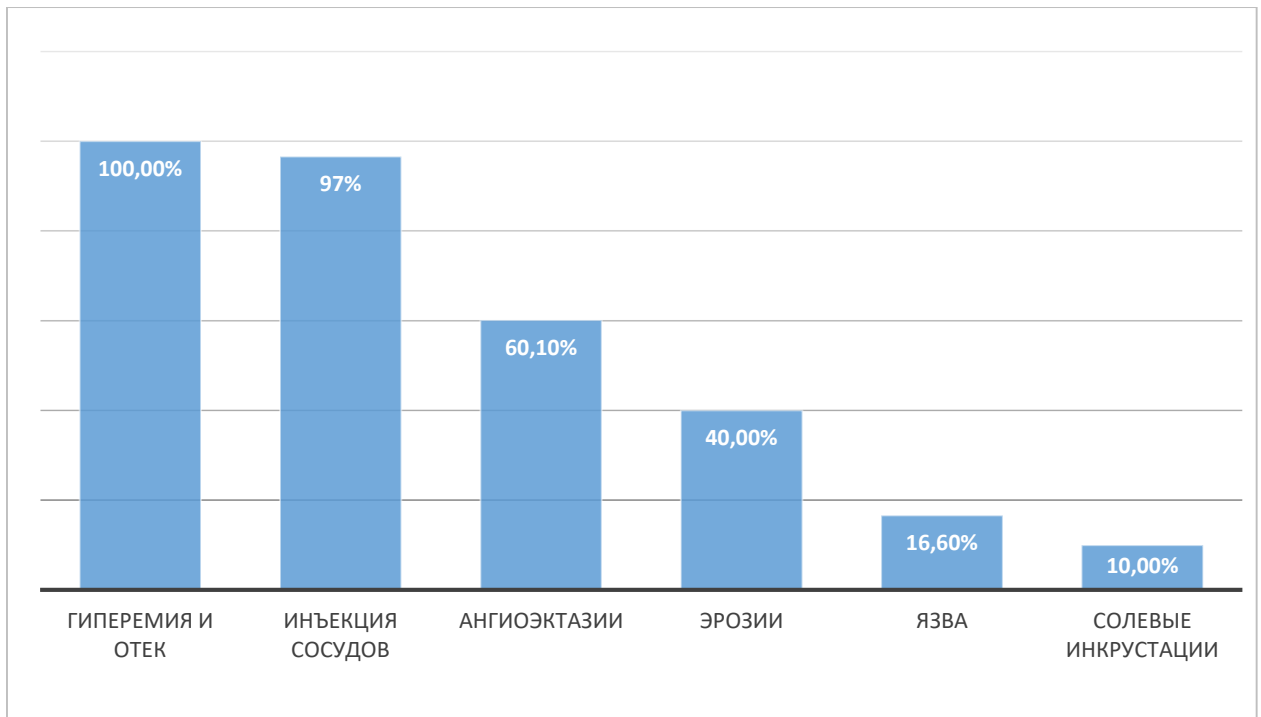


Рисунок 15 – Визуализируемые изменения слизистой оболочки мочевого пузыря при цистоскопии у женщин с поздним лучевым циститом (n=136)

В процессе проведения цистоскопии у больных ПЛЦ выявлено снижение емкости мочевого пузыря до объема не более 180 мл, большое количество фибрина и солевых отложений, гиперемия и отек слизистой с инъекцией расширенных сосудов. В 60,1% визуализировалась телеангиоэктазия с элементами эрозии, которые у каждой 3 женщины сопровождались изъязвлением слизистой оболочки, покрытыми фибрином и солевыми отложениями (рисунки 16-18).

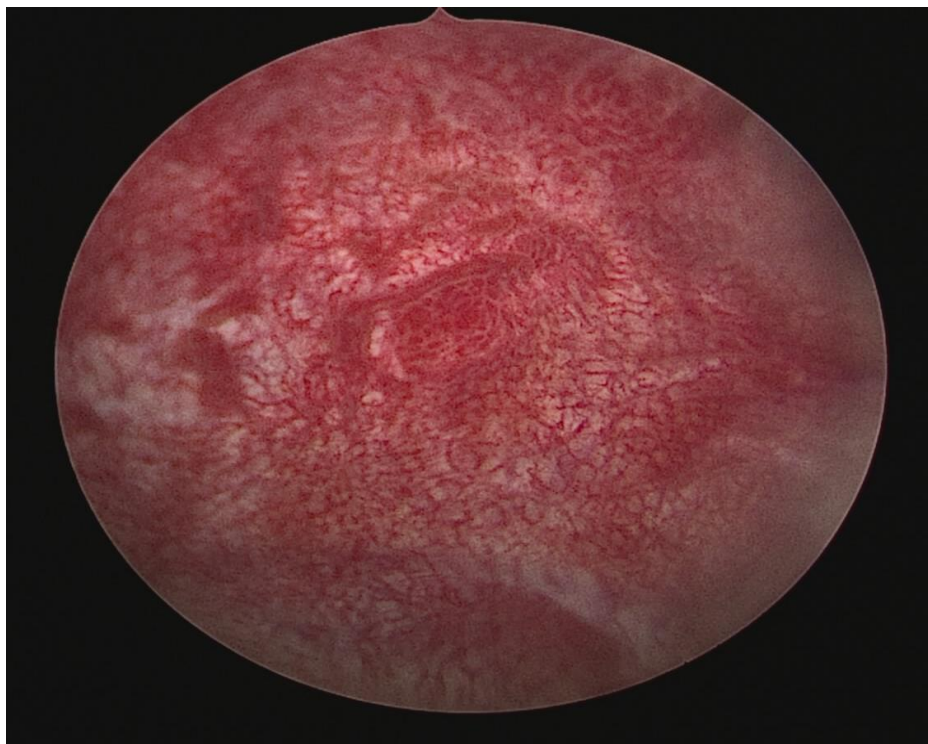


Рисунок 16 – Цистоскопическая картина ПЛЦ: отчетливо визуализируются телеангиоэктазии.

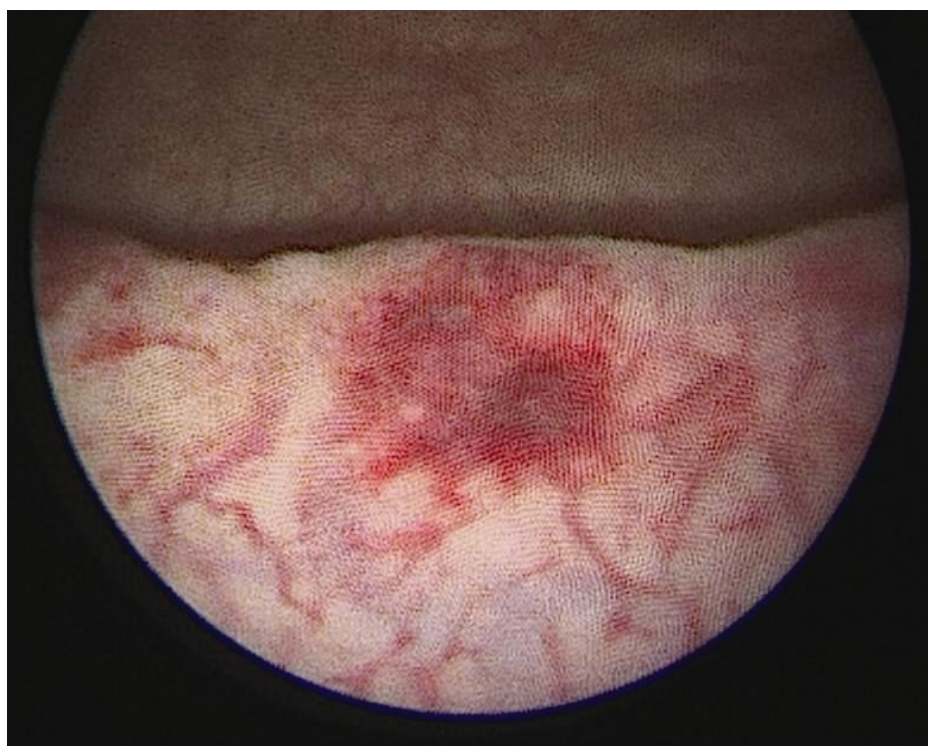


Рисунок 17 – Цистоскопия пациентки с ПЛЦ. Телеангиоэктазии и эрозии слизистой оболочки мочевого пузыря

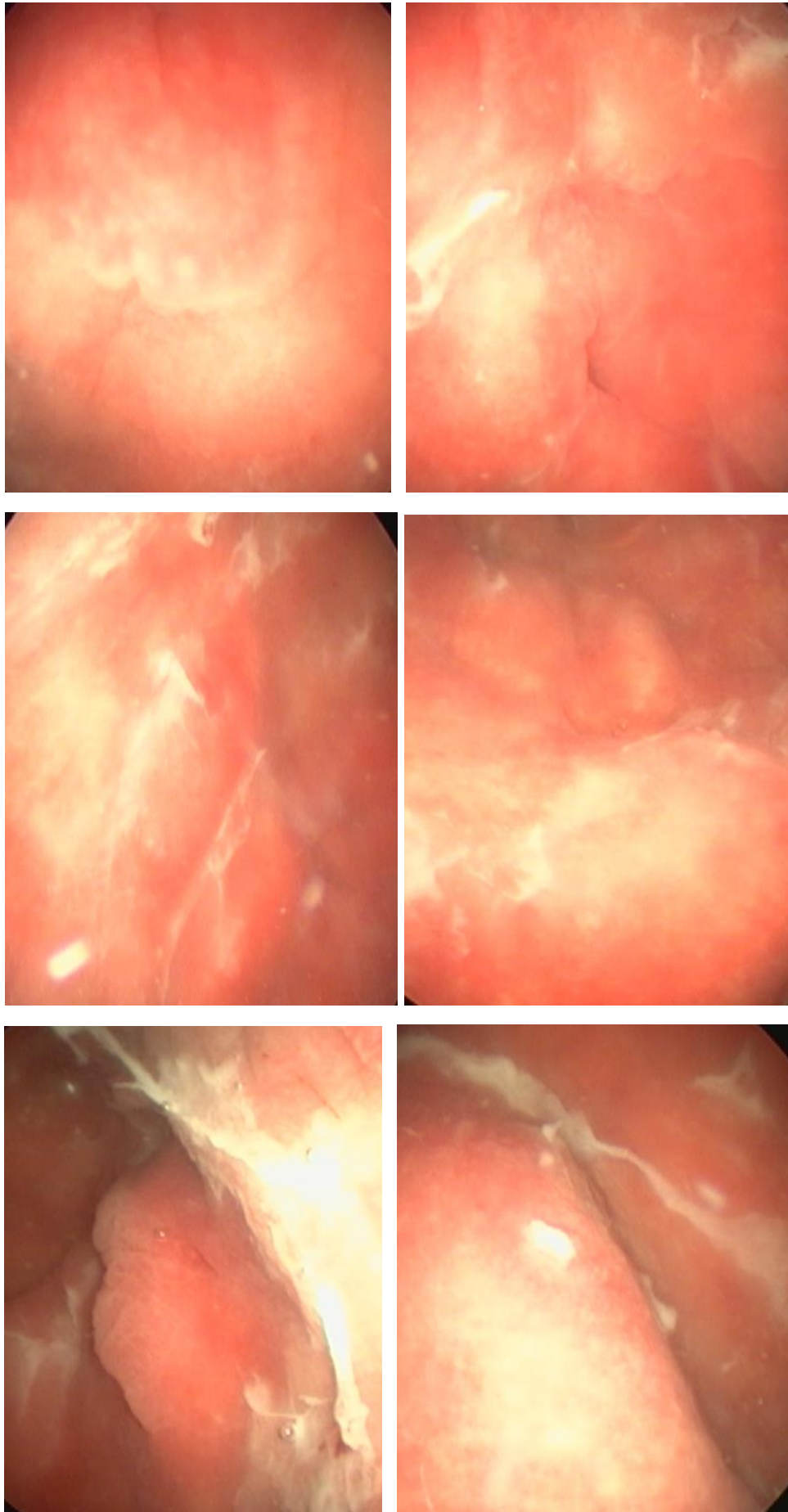
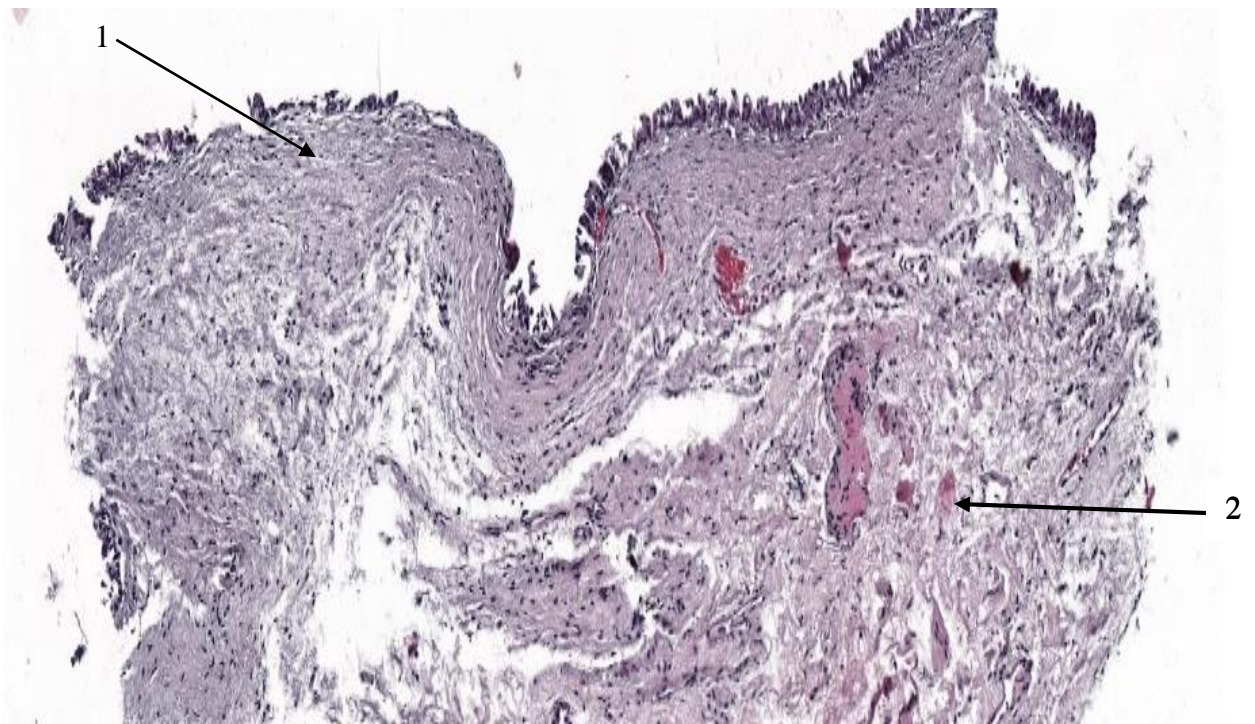


Рисунок 18 – Характерная картина позднего фибринозного лучевого цистита.

3.4 Гистологические, иммунохимические и электронно-микроскопические исследования ультраструктуры мочевого пузыря женщин с поздним лучевым циститом

При световой микроскопии выявлены определенные закономерности в гистоморфологических проявлениях позднего лучевого цистита у женщин. Так, в фрагментах слизистой мочевого пузыря видна только часть участков неизмененного уротелия с сохранными количеством и стратификацией слоев. (рисунок 19).



1 – слущенный уротелий; 2 – утолщенная собственная пластика. Окраска препарата гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40$.

Рисунок 19 – Световая микроскопия биоптата больной ПЛЦ

В результате иммунохимического и морфометрического анализа структуры слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ выявлено снижение

площади эпителиального покрова и стромальной части слизистой оболочки, с замещением ее воспалительным инфильтратом, в составе которого идентифицированы маркеры иммунного воспаления: CD4 –Т-хелперы, CD8 –Т-супрессоры , CD20 и CD138 маркеры В-клеток синтезирующие специфические антитела при хронизации процесса и LIF-лейкемия-ингибирующий фактор. Данные представлены на рисунках 20, 21.



Рисунок 20 – Иммуногистохимическая характеристика позднего лучевого цистита с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками с экспрессией CD 20 (1).



Рисунок 21 – Иммуногистохимическая характеристика позднего лучевого цистита с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками с экспрессией CD 138(1).

Результаты, представленные на рисунках 22-24, указывают на специфичность проявления позднего лучевого цистита как начатого острого, но незавершенного воспаления, при этом фактором, поддерживающим патологический процесс, может выступать соотношение клеток CD4/ CD8 (1,75 и 2,82 $p < 0,05$). Количественные данные представлены в таблице 15.

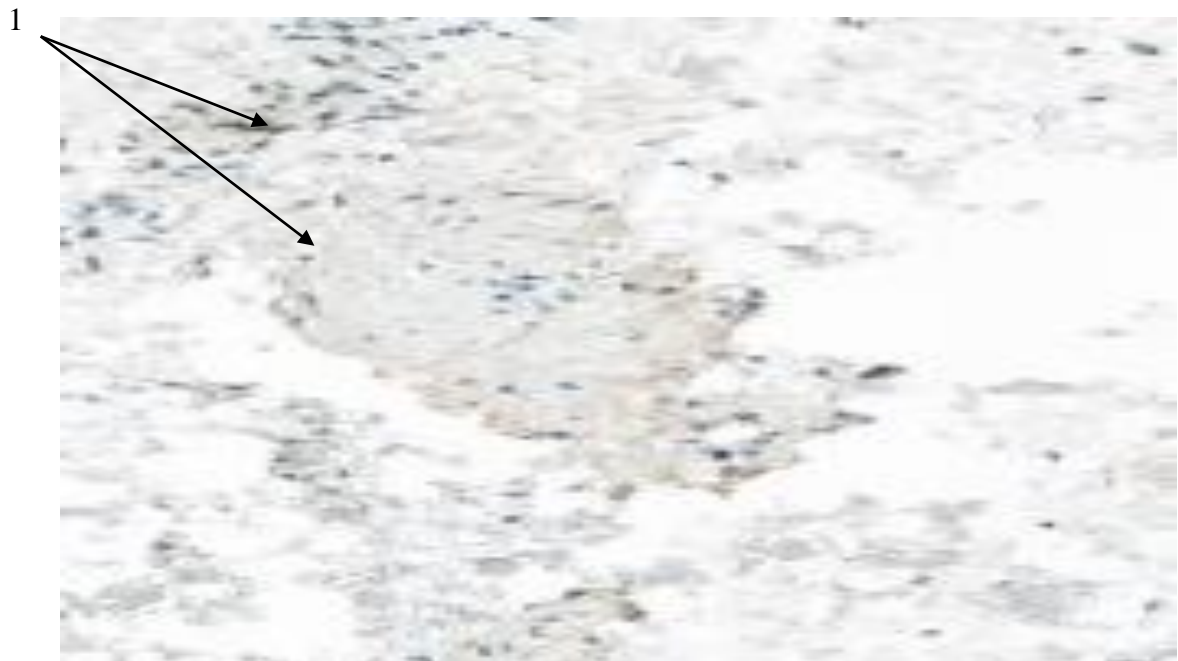


Рисунок 22 – Иммуногистохимическая характеристика позднего лучевого цистита с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками с экспрессией LIF-фактора (1).



Рисунок 23 – Иммуногистохимическая характеристика позднего лучевого цистита с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками с экспрессией CD 4.

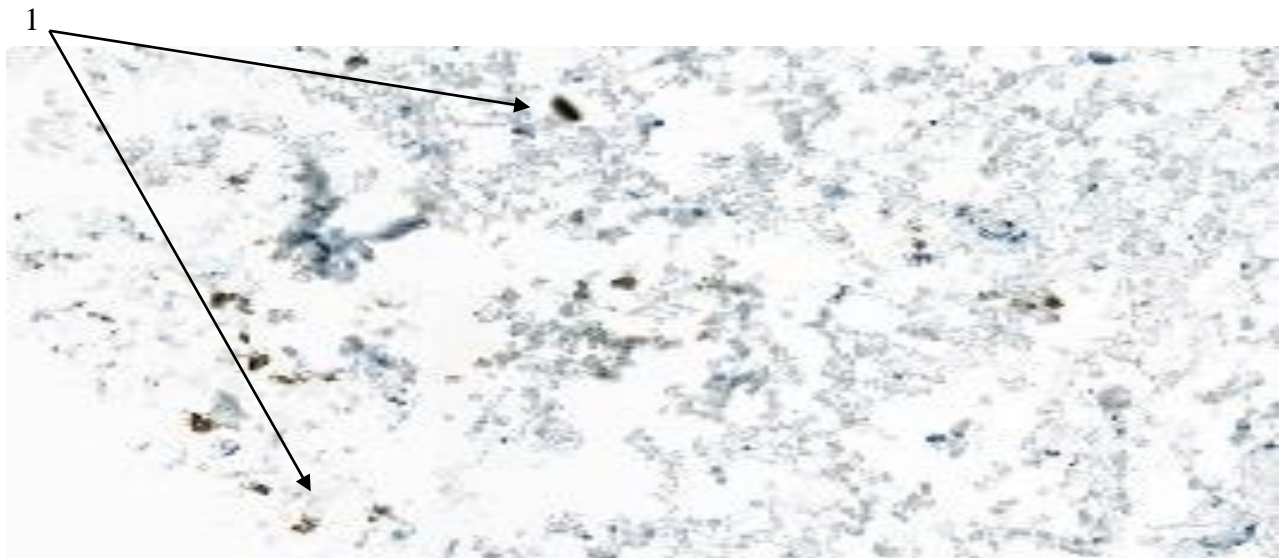


Рисунок 24 – Иммуногистохимическая характеристика позднего лучевого цистита с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками с экспрессией CD 8.

Таблица 15- Показатели морфометрического и иммуногистохимического анализа клеточной структуры мочевого пузыря с ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель	Норма (n=6)	ПЛЦ (n= 48)
Эпителий (%)	13,2±2,0	8,1±0,5*
Строма (%)	83,4±1,0	76,5±2,5*
Инфильтрат (%)	3,5±0,5	13,4±1,0*
CD 20 (кл. на 1 мм ²)	2,0±0,5	41,0±1,5*
CD138 (кл. на 1 мм ²)	1,0±0,5	14,0±1,0*
LIF- (кл. на 1 мм ²)	отсутствуют	2,5±1,0*
CD 4 (кл. на 1 мм ²)	1,7±0,5	16,9±1,5*
CD 8 (кл. на 1 мм ²)	3,5±0,5	6,0±1,0*
Индекс ИРИ (CD4/ CD8)	1,75	2,82*
Примечание – * – p<0,05 различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения.		

В главе 2 мы указали, что иммуногистохимические и цитоморфометрические исследования выполнены 48-и пациентам.

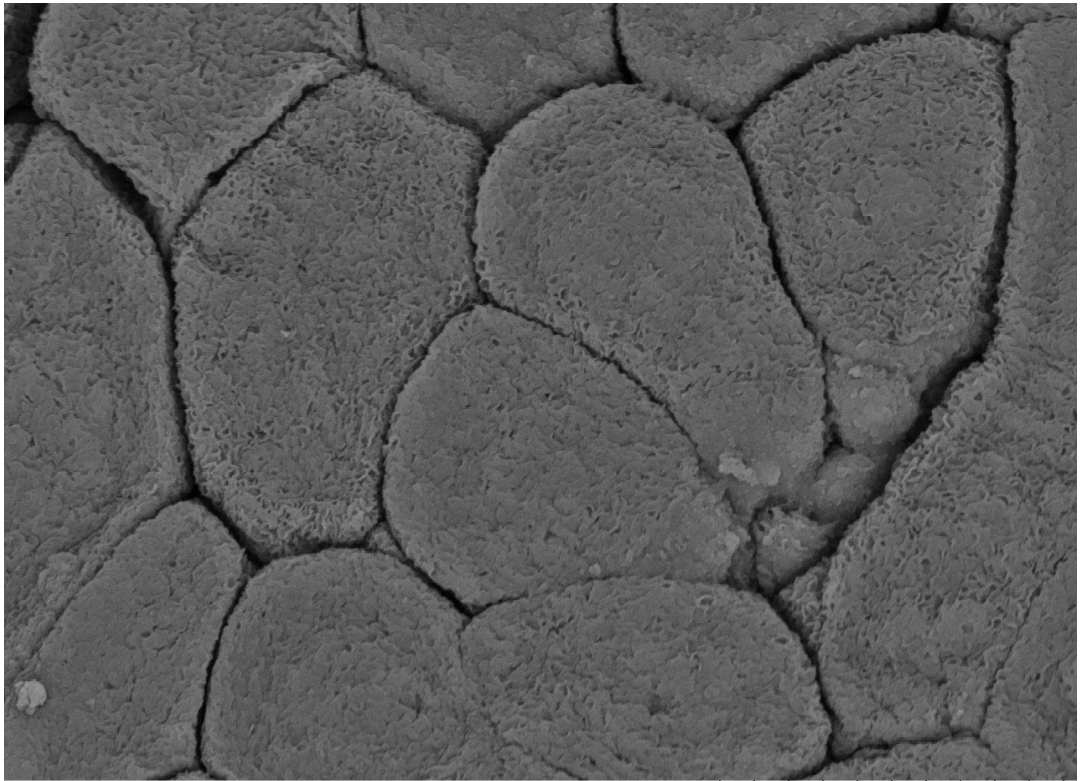
Таким образом, наши результаты показали, что цитоморфометрия и иммуногистохимия ПЛЦ характеризовались снижением площади эпителиального покрова (13,2±2,0 и 8,1±0,5%, соответственно p<0,05), стромальной части слизистой оболочки (83,4±1,0 и 76,5±2,5%, p<0,05) и увеличением площади воспалительного инфильтрата (3,5±0,5 и 13,4±1,0%, p<0,05) с участием клеток с экспрессией CD 4 (41,7±0,5 и 16,9±1,5 кл/мм, p<0,05), CD8 (83,5±0,5 и 6,0±1,0 кл/мм, p<0,05), CD 20 (2,0±0,5 и 41,0±1,5 кл/мм, p<0,05), CD 138 (1,0±0,5 и 14,0±1,0 кл/мм, p<0,05) и появлением LIF.

На цитоморфологическом уровне изменения в стенке мочевого пузыря при ПЛЦ у женщин 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 ($p < 0,05$)) и ультраструктурным проявлением уротелиального плеоморфизма клеток, с расширением интерстициального межклеточного пространства и лейкоцитарной инфильтрацией собственной пластинки.

В качестве сравнения нами использованы результаты цитоморфологического и ультраструктурного исследования стенки мочевого пузыря 3-х женщин без урологического анамнеза; биопсию мочевого пузыря им выполняли в процессе оказания ургентной помощи по ушиванию его травматического разрыва.

Электронные ультраструктурные исследования слизистой мочевого пузыря женщин с ПЛЦ позволили выявить истончение слоя уротелиальных и уменьшение количества зонтичных клеток, проявления плеоморфизма и редуцирование микроплик в структуре клеточных мембран собственной пластинки. В 3 наблюдениях выявлена экстравазация эритроцитов и разрыв базальных мембран без каких-либо грубых кровотечений или петехий. При этом выраженность потери зонтичных клеток и уменьшение микропликов клеточных мембран ассоциировались с выраженностью клинических симптомов ПЛЦ, что в дальнейшем нами было использовано в качестве маркеров тяжести поражения уротелия и контроля за эффективностью проводимого лечения (рисунки 25-27).



TM3000_0561

2024.02.20

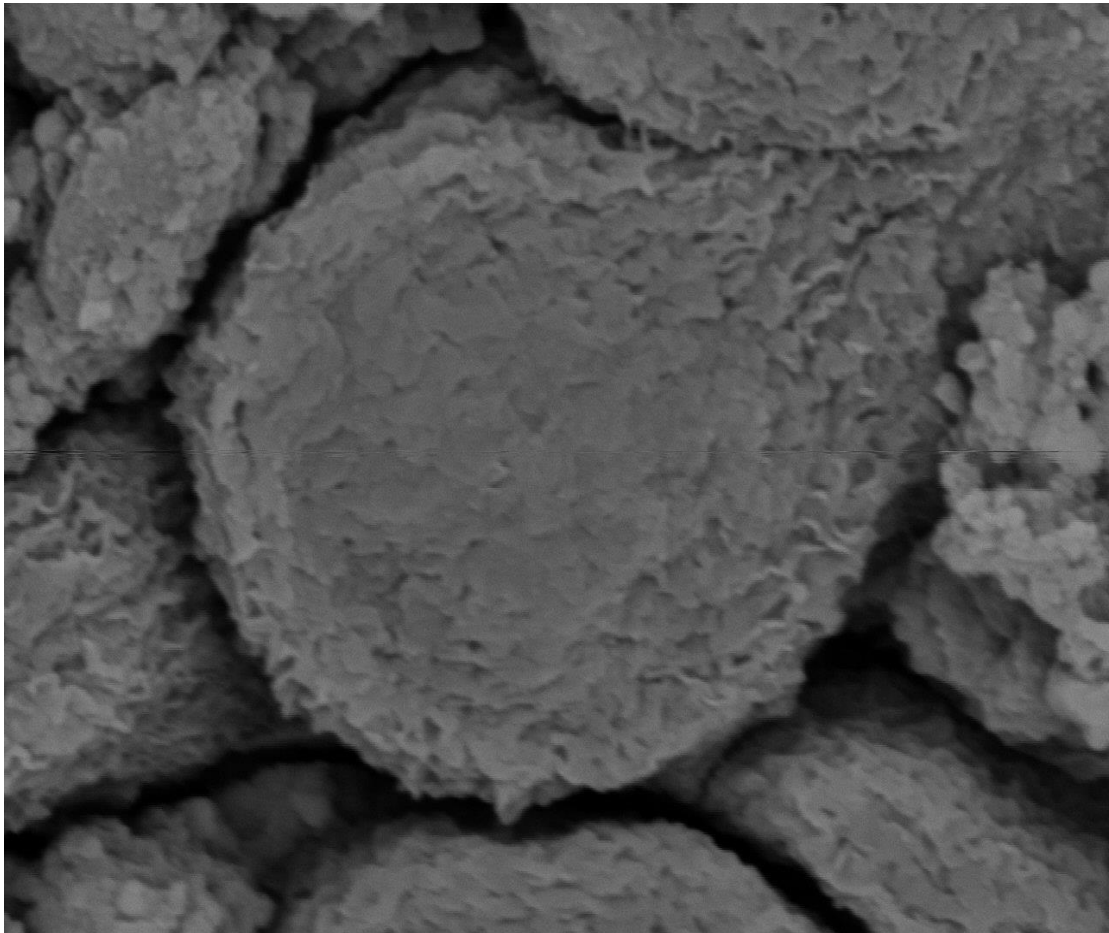
19:56 N

D9.2 x4.0k

20 um

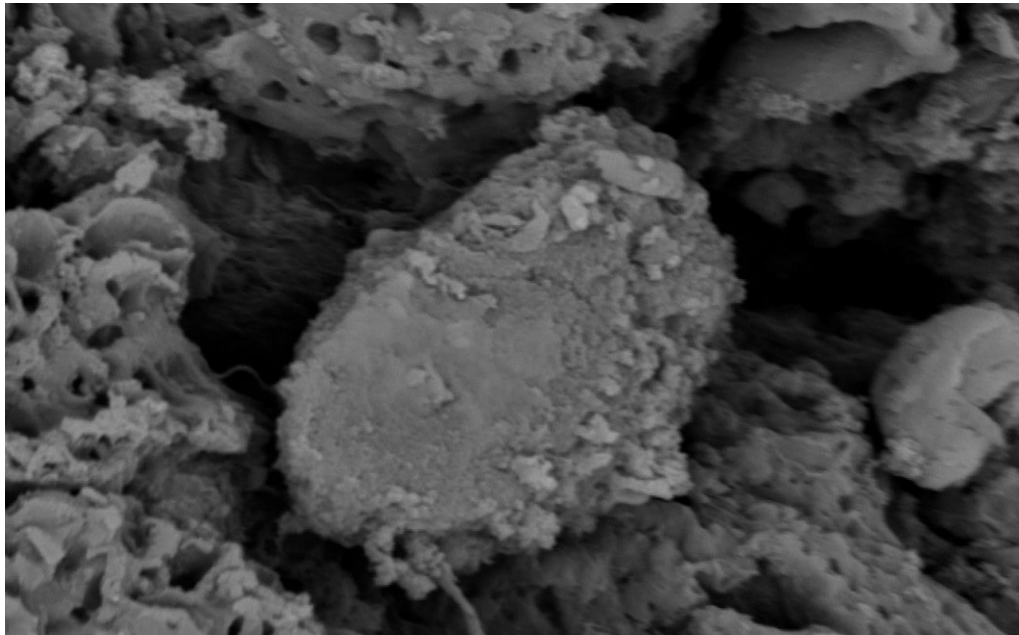
bladder

Рисунок 25 - Пациентка А. 32 года (материал забран в процессе ушивания травматического разрыва мочевого пузыря). Неизменная структура поверхностного эпителиального слоя мочевого пузыря. Клетки в данной проекции имеют полигональную форму, сравнительно одинакового размера. Поверхность фасеточных клеток с характерной микроскладчатостью мембран и формированием коротких микроворсинок (ЭСМС увеличение $\times 60\ 000$)



TM3000_0564 2024.02.20 20:03 N D9.3 x10k 10 um
bladder

Рисунок 26 – Пациентка М. 43 года. ПЛЦ Структура поверхностного эпителиального слоя. Выраженная микроскладчатость мембраны клеток поверхностного эпителиального слоя при ПЛЦ. (ЭСМС увеличение $\times 60\ 000$)

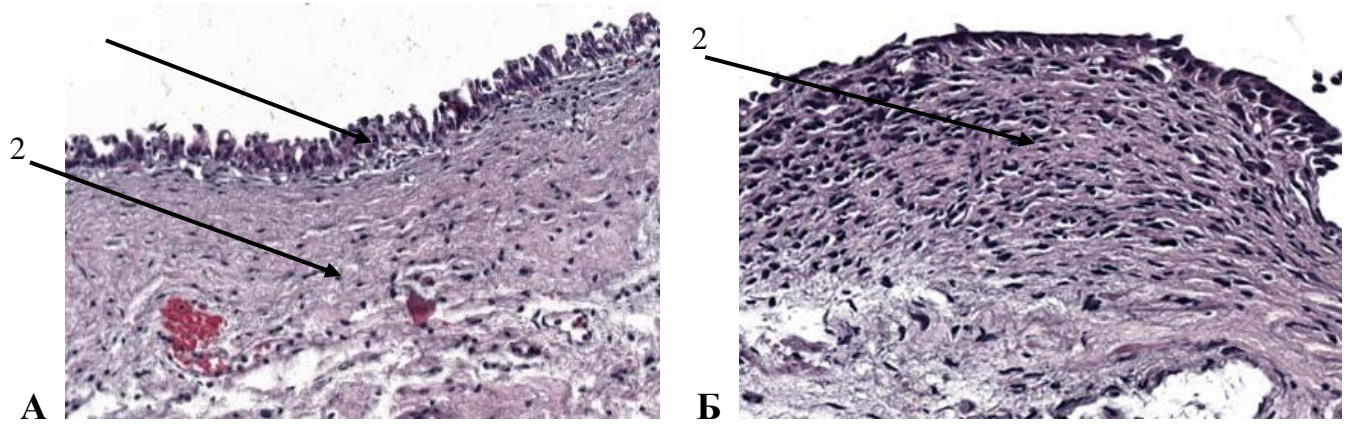


TM3000_0578 2024.02.20 20:34 N D9.1 x8.0k 10 um
bludder

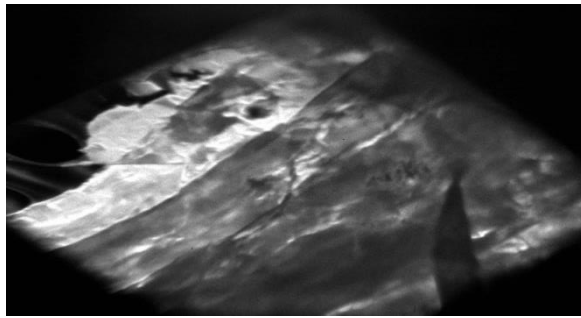
Рисунок 27 – Пациентка О. 38 лет. Эпителиоциты со складчатостью мембран не формируют сплошной покров. Присутствуют клетки, характерные для стромального слоя слизистой мочевого пузыря со сравнительно гладкой мембраной. Явления плеоморфизма и редуцирование микроплик в структуре клеточных мембран собственной пластинки при ПЛЦ, как проявление нарушения мочетканевого барьера (ЭСМС увеличение $\times 60\,000$)

Проведенное исследование показало, что в отличие от визуальной картины результатов световой микроскопии здоровых женщин (СМ – с увеличением $\times 40$; 120), для женщин с ПЛЦ было характерно различно выраженное очаговое слущивание уротелия, его изъязвление, а также воспалительная клеточная инфильтрация базальной пластинки с ее отеком и гиалинизацией.

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ – с увеличением $\times 60$ тысяч) у женщин без урологического анамнеза ¹ позволила визуализировать интактный уротелий с 4-6 слоями клеток с неизменными межклеточным пространством, неповрежденными плотными соединительным комплексами и интактной собственной пластинкой без лейкоцитарной инфильтрации. Мышечный слой детрузора представлен нормальной морфологией миоцитов с узким межклеточным пространством (рисунок 28).

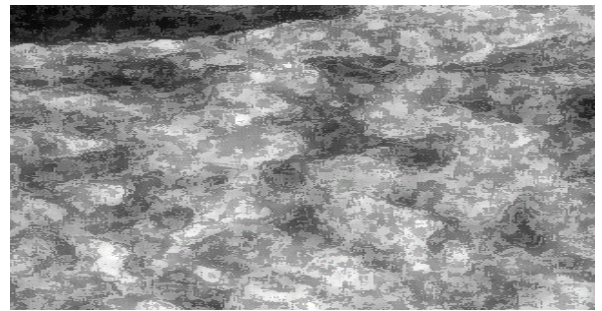


Слизистая оболочка (1 – уротелий; 2 – подслизистый слой). Увеличение $\times 40$.

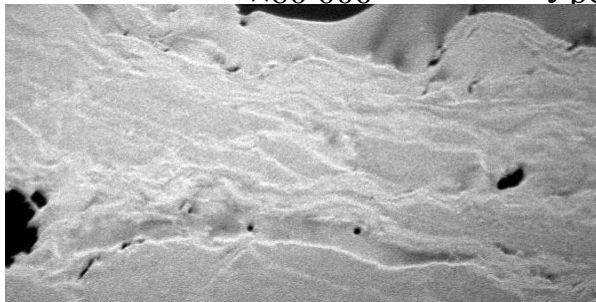


$\times 60\ 000$

Уротелий

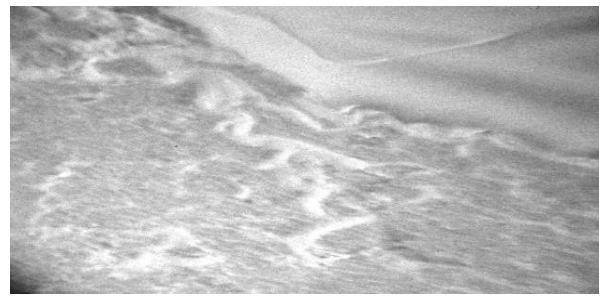


$\times 60\ 000$

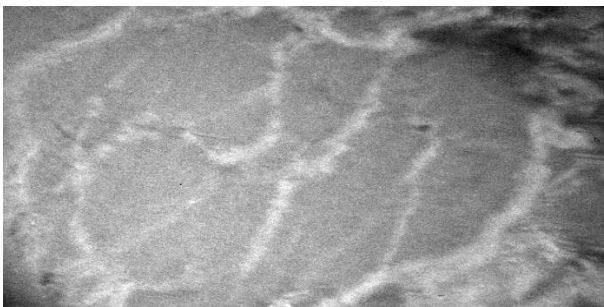


$\times 60\ 000$

Волокна коллагена

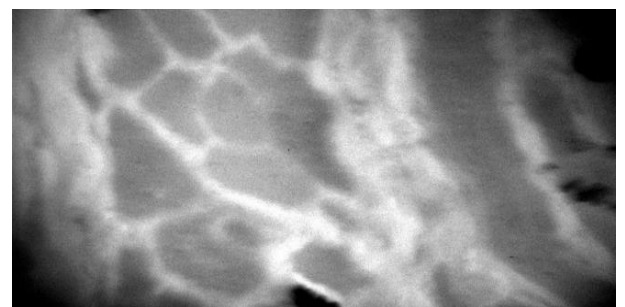


$\times 60\ 000$



$\times 60\ 000$

Детрузор



$\times 60\ 000$

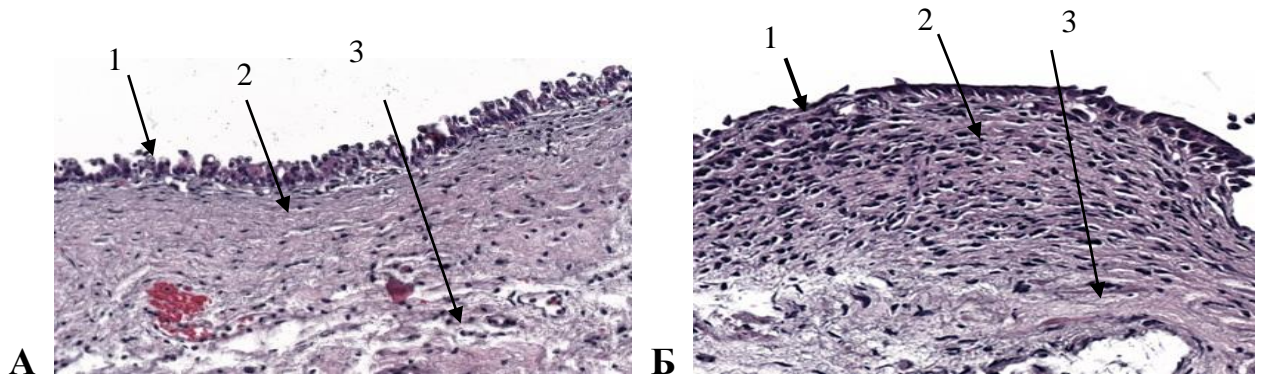
А – в норме; Б – у больных ПЛЦ.

Рисунок 28 – Цитоморфологическое и ультраструктурное состояние стенки мочевого пузыря по результатам просвечивающей электронной микроскопии.

Мы установили, что для ПЛЦ характерна деформация уротелиальных клеток с их шероховатостью и расширением межклеточных пространств. Уменьшение клеточных слоев уротелия с сокращением количества зонтичных клеток, их плеоморфизмом, расширение 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 и отражающих незавершенность тканевых реакций. Одновременно, в детрузоре наблюдали нарушение правильной формы веретена с расширением межклеточного пространства между миоцитами.

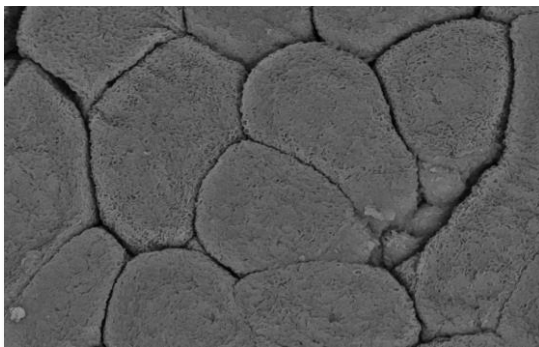
Сравнительное изучение результатов светового цитоморфологического и 3-D электронного сканирования с реконструкцией пространственного соотношения клеточных элементов стенки мочевого пузыря у женщин без урологического анамнеза показало наличие интактных зонтичных клеток однородных размеров и их фиксирующих соединений. Структура собственной пластины и миоцитов детрузора также была интактной (рисунок 29).

У пациентов с ПЛЦ наблюдалось уменьшение количества клеточных слоев уротелия с обнажением зонтичных клеток, расширением интерстициального пространства между ними и визуализацией базальных клеток с разветвленными интерстициальными клетками в собственной пластине. Миоциты детрузора были утолщены и разделены значительным межклеточным пространством. Цистоскопическая картина, характеризующаяся гиперемией слизистой оболочки с появлением кровоточащих телеангиоэктазов, на цитоморфологическом уровне проявлялась снижением площади клеточного эпителиального покрова, воспалительной инфильтрацией собственной пластинки с увеличением количества клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, ростом индекса ИРИ (CD4/CD8).



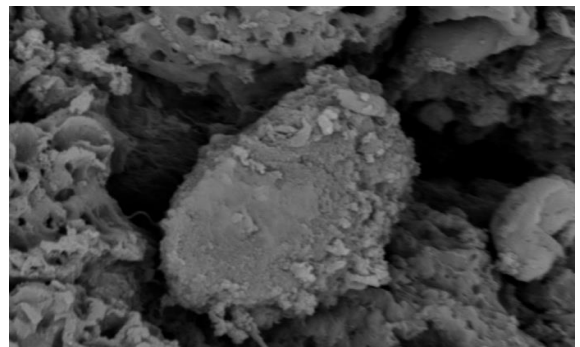
Слизистая оболочка (1 – уротелий; 2 – подслизистый слой; 3 – детрузор).

Увеличение $\times 40$.

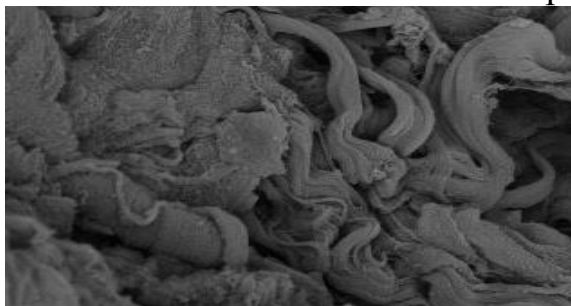


$\times 60\ 000$

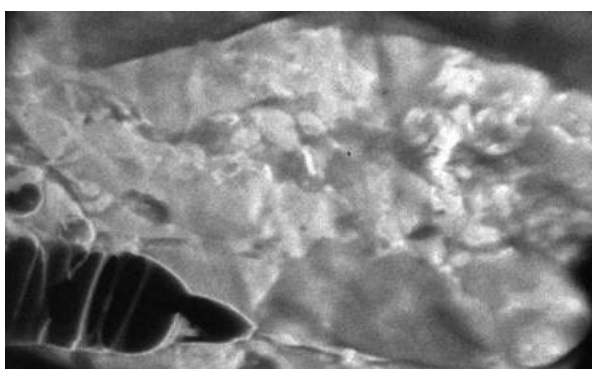
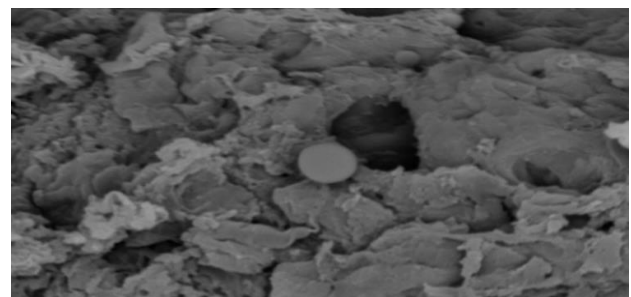
Уротелий



$\times 60\ 000$

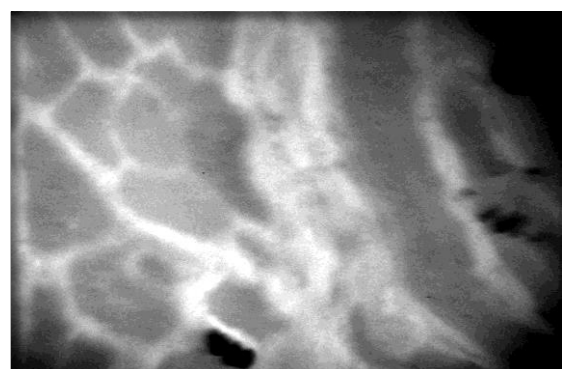


$\times 60\ 000$ Волокна коллагена собственной пластины $\times 60\ 000$



$\times 60\ 000$

Детрузор



$\times 60\ 000$

А – в норме; Б – при ПЛЦ.

Рисунок 29 – Цитоморфология и 3D-ультраструктурная реконструкция пространственного соотношения клеточных элементов стенки мочевого пузыря по результатам сканирующей электронной микроскопии

На ультраструктурном уровне для ПЛЦ характерно уменьшение количества клеточных слоев уротелия с обнажением зонтичных и базальных клеток, расширением интерстициального пространства между ними, появлением разветвленных интерстициальных клеток в собственной пластине, утолщением миоцитов детрузора и расширением межклеточного пространства. Это состояние в современной цитоморфологии трактуется как несостоятельность мочетканевого барьера стенки мочевого пузыря.

3.5 Клиническая и прогностическая значимость позитронно-эмиссионная и компьютерная томография сканирования мочевого пузыря с ^{11}C -холином у женщин с поздним лучевым циститом

Более 30 лет в клинической медицине активно используется высокотехнологичное и наукоемкое сканирование тела человека с ^{11}C -холином, что позволяет неинвазивно, в режиме реального времени получать не только визуальную, но и количественную, цифровую информацию об анатомо-функциональном состоянии и молекулярно-клеточном метаболизме всего тела человека.

Пример ПЭТ/КТ метаболизма ^{11}C -холина у пациентки без урологического анамнеза представлен на рисунке 30.

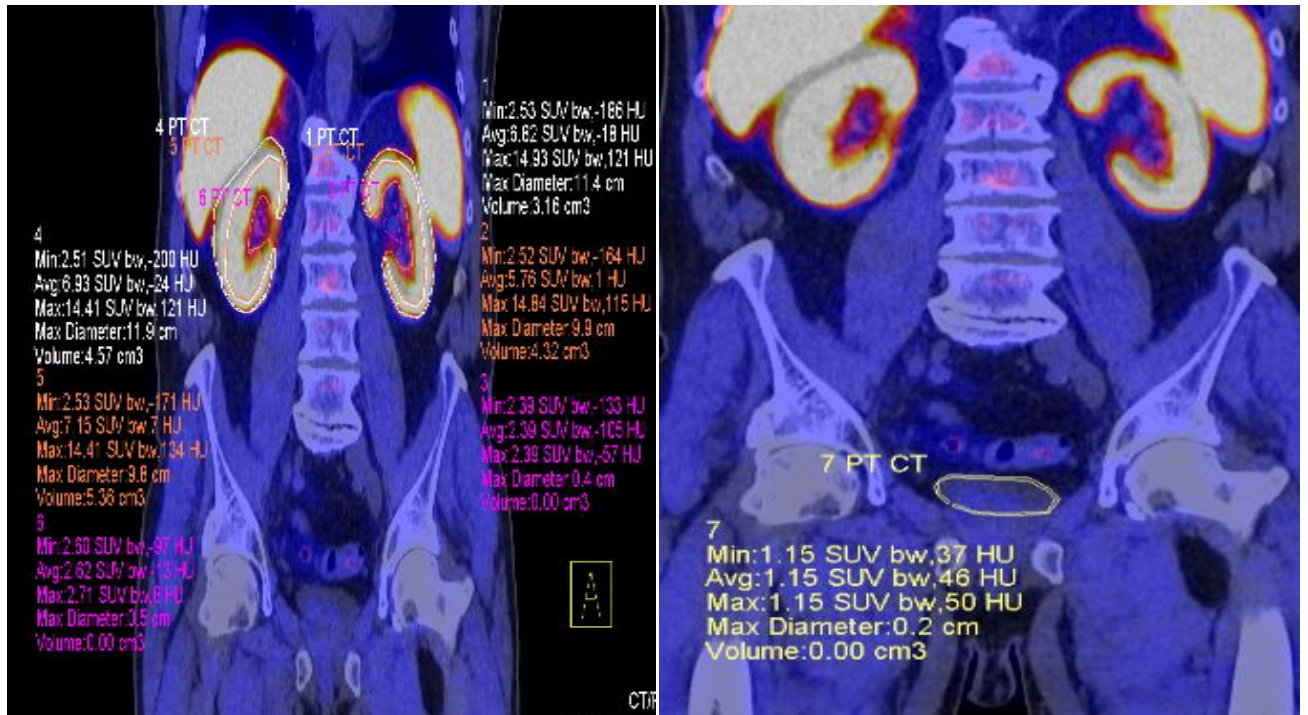
Из представленных данных видно, что молекулярно-клеточный метаболизм предшественника фосфолипидов ^{11}C -холина в интактных почках, в процессе мочеобразования, проявлял высокую равномерную активность (интенсивно белый цвет и в проекции ЧЛС) вместе с тем и нижних мочевых путях не превышал физиологического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



Нативная КТ



Совмещенная ПЭТ/КТ

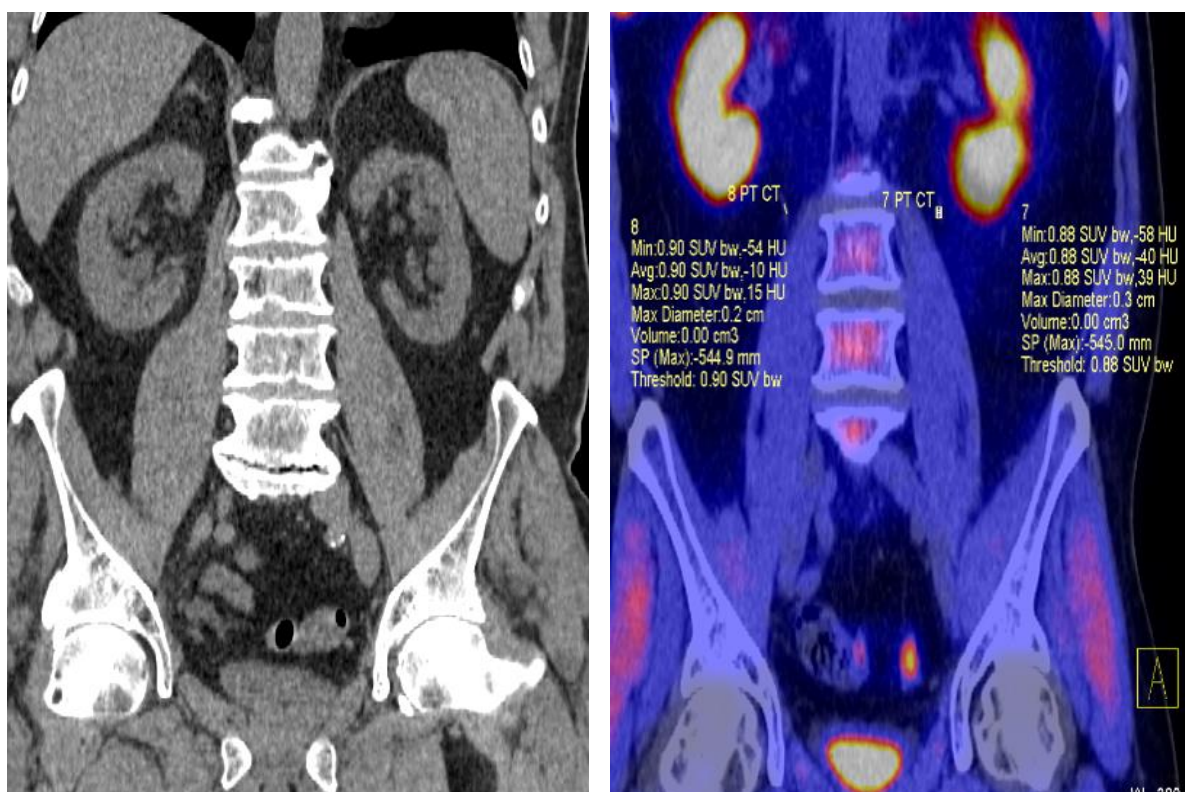


SUV 11C-холина в почках

SUV 11C-холина в мочевом пузыре

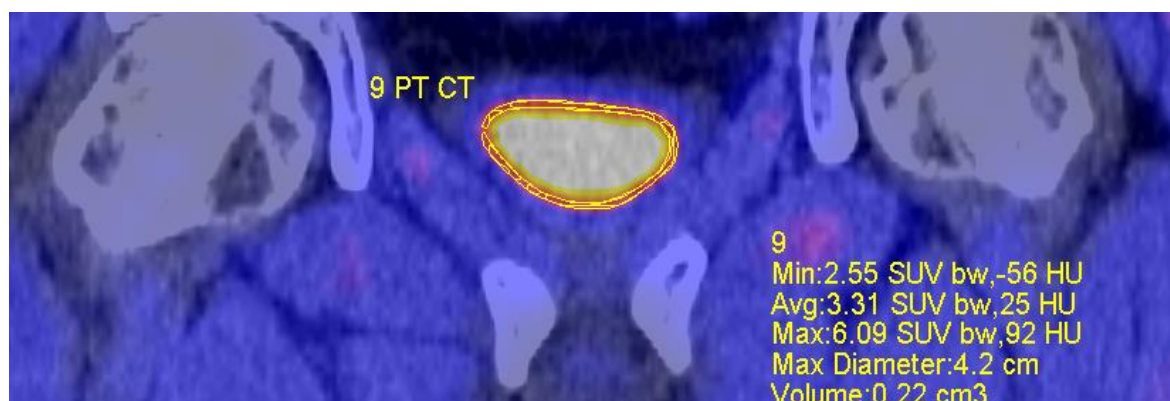
Рисунок 30 – Пример показателя уровня захвата SUV 11C-холина в мочевых путях женщины В. 35 лет без урологического анамнеза.

При манифестации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита одновременно с проявлениями активного метаболизма 11C-холина в почечной паренхиме имело место накопление меченого изотопа в утолщенной стенке мочевого пузыря (рисунок 31).



Нативная КТ ПЭТ/ЕТ

SUV 11С-холина в почках

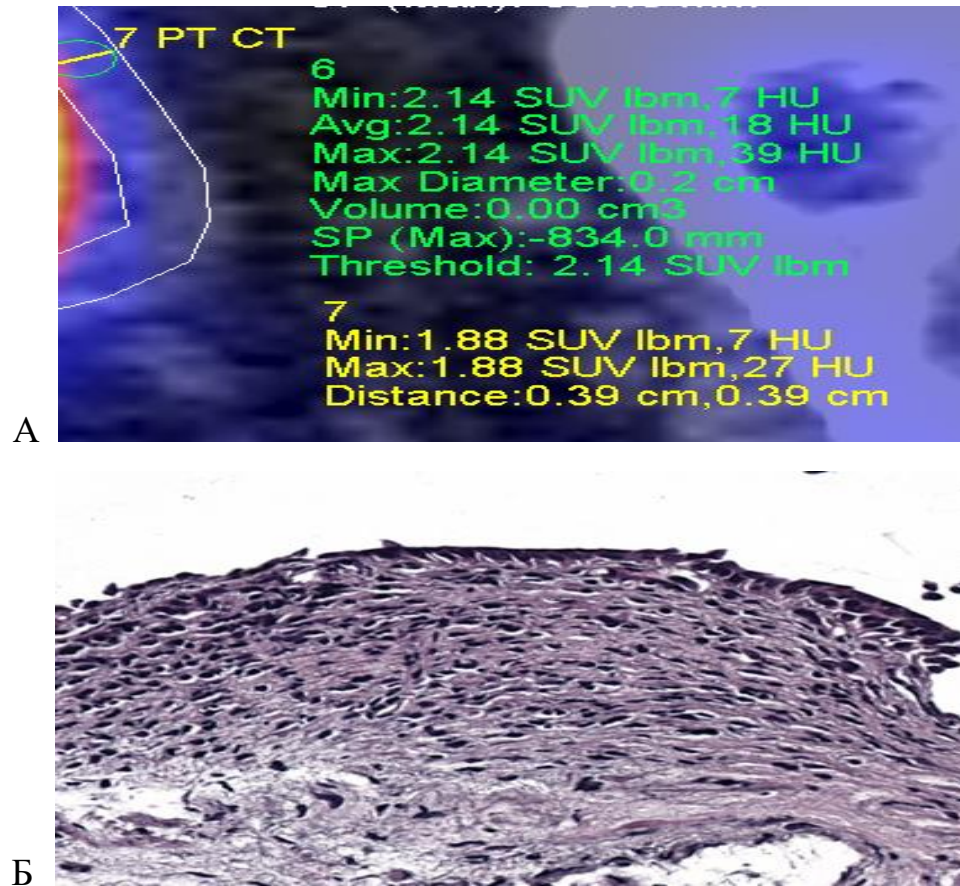


ПЭТ/КТ (SUV 11С-холина в мочевом пузыре)

Рисунок 31 – Пример показателя уровня захвата SUV 11С-холина в мочевых путях у пациентки И. 40 лет с поздним лучевым циститом до лечения.

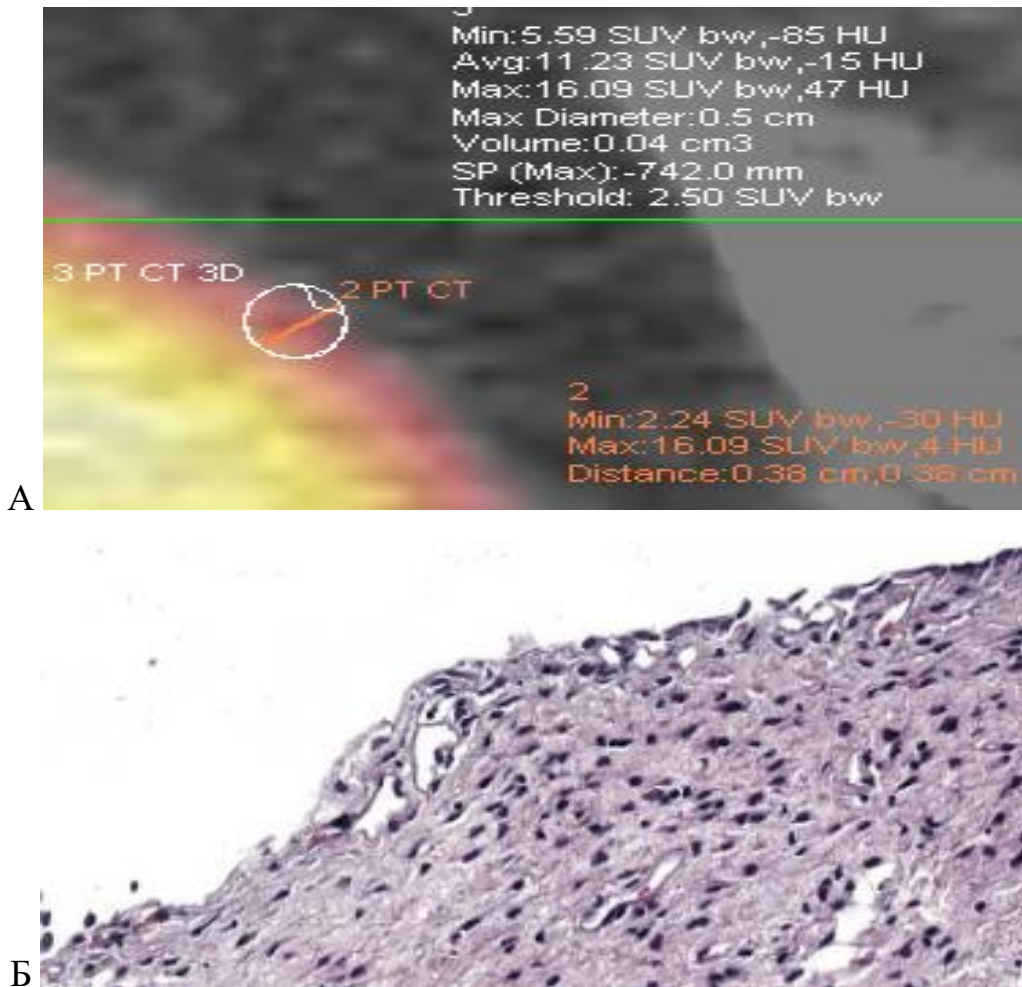
На представленных ПЭТ/КТ томограммах картина аналогичного физиологического проявления молекулярно-клеточного метаболизма предшественника фосфолипидов 11С-холина в интактных почках (интенсивно белый цвет и в проекции ЧЛС), вместе с тем, в стенке мочевого пузыря визуализируется повышение уровня метаболизма этих меченых биомолекул.

Пример сравнительного визуального и цифрового анализа результатов ПЭТ/КТ метаболизма ^{11}C -холина в стенке мочевого пузыря и результатов световой микроскопии слизистой оболочки мочевого пузыря женщины без урологического анамнеза и пациентки с ПЛЦ представлены на рисунках 32, 33 (А, Б).



А – метаболическая; Б – морфологическая.

Рисунок 32 – Сравнительная ПЭТ/КТ характеристика стенки мочевого пузыря у женщины Ш. 32 лет без нефроурологического анамнеза (сверху молекулярно-клеточный метаболизм ^{11}C -холина, снизу биоптат мочевого пузыря). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 80$



А – метаболическая; Б – цитоморфологическая.

Рисунок 33 – Сравнительная ПЭТ/КТ характеристика стенки мочевого пузыря у женщины Р. 45 лет с диагнозом позднего лучевого цистита (сверху молекулярно-клеточный метаболизм ^{11}C -холина, внизу биоптат мочевого пузыря). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 80$

Нами установлены особенности молекулярно-клеточного метаболизма ^{11}C -холина в стенке здорового мочевого пузыря и вовлеченного в позднее лучевое воспаление, которые выражаются в достоверном увеличении тропности утолщенной стенки мочевого пузыря к ^{11}C -холину, в условиях хронического постлучевого воспаления, значительно превосходящей показатели метаболизма у здоровых женщин (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика метаболизма ^{11}C -холина в почках и стенке мочевого пузыря у лиц без урологического анамнеза и женщин с ПЛЦ ($M \pm m$)

Зона интереса/ протокол исследования	Группа сравнения n=16	Женщины с ПЛЦ n=24
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.		

Анализ ПЭТ/КТ проведен ретроспективно, количество исследований определено наличием результатов ПЭТ/КТ в базе данных Тюменского радиологического центра за 2021-2023 годы.

Таким образом, молекулярно-клеточный метаболизм предшественника мембранных фосфолипидов ^{11}C -холина в стенке здорового мочевого пузыря в процессе физиологического наполнения был значительно ниже, чем при формировании позднего лучевого поражения уротелия, вследствие дополнительного механизма насыщения мочевого пузыря, за счет нарушения его мочетканевого барьера.

Глава 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МОЧЕТКАНЕВОГО БАРЬЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН С ПОЗДНИМ ЛУЧЕВЫМ ЦИСТИТОМ

Для определения эффективности различных схем симптоматического и патогенетического лечения больных поздним лучевым циститом, пациентки были рандомизированы в 3 подгруппы:

1. В группе сравнения (ГС) 83 женщины получали стандартную симптоматическую терапию. Учитывая, что специальных клинических рекомендаций по лечению позднего лучевого цистита в России нет, нами использованы клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит у женщин»,

2. У 24 женщин в основной группе 1 (ОГ-1) стандартная терапия была дополнена инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным раствором, содержащим гиалауроновую кислоту, по 2 процедуры в неделю в течение 2 месяцев.

3. У 29 женщин в основной группе 2 (ОГ-2) стандартная терапия наряду с инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным раствором, содержащим гиалауроновую кислоту, сочеталась с приемом фитокомплекса (содержащий экстракты листа брусники, травы золототысячника, травы розмарина, корней любистока) по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 месяцев. Непосредственные результаты оценивали по окончании двухмесячного курса и через год после комплексной терапии. Данные представлены в таблице 17 и на рисунке 34.

Таблица 17 – Сравнительная эффективность трех схем комплексной терапии у больных ПЛЦ по завершению двухмесячного курса терапии.

Симптомы	Боль над лоном	Дизурия	Ургентность	Гематурия
ГС (n=83)	47 (57,3%)	36 (44,1%)	33 (39,7%)	16 (20,1%)
ОГ-1 (n=24)	10 (41,2%)	8 (36,0%)	9 (38,2%)	3 (12,5%)
ОГ-2 (n=29)	7 (22,7%)	5 (18,4%)	4 (16,6%)	2 (8,8%)

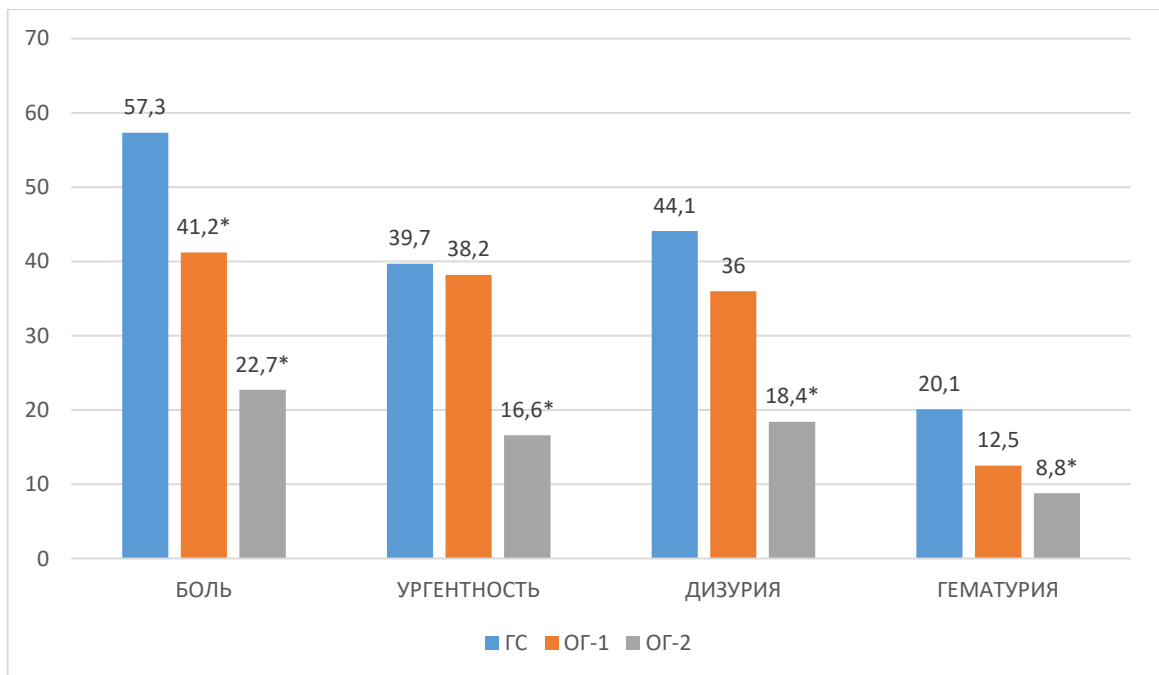


Рисунок 34 – Сравнительная эффективность двухмесячного курса комплексной терапии больных ПЛЦ.

По результатам анализа лабораторных проявлений мочевого синдрома у женщин, получающих различные схемы лечения ПЛЦ, количество форменных элементов, цилиндров, белка и бактерий в моче отражало активность воспаления нижних мочевых путей.

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 18.

Таблица 18 – 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 (n=136)	ГС (n=83)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=29)
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 фитоконцентрации давало основание связать этот эффект, в том числе, с его глюкозоснижающим свойством, что подтверждалось результатами специального исследования (таблица 19) [2,9].

Таблица 19 – Сравнительные показатели гликемии и глюкозурии у пациенток, получивших различные схемы лечения позднего лучевого цистит ($M \pm m$)

Показатель	Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Гликированный гемоглобин (%)	Глюкоза мочи (ммоль/л)	Глюкозо-толерантный тест (ммоль/л)
ПЛЦ до лечения (n=136)	4,9±0,2	5,0±0,2	0,8±0,2	5,1±0,2
ГС (n=83)	4,8±0,3	4,9±0,5	0,8±0,3	5,0±0,3
ОГ-1 (n=24)	4,7±0,4	4,8±0,3	0,7±0,2	4,9±0,2
ОГ-2 (n=29)	4,6±0,3	4,9±0,1	0,4±0,05*	4,8±0,1

Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ ($p \leq 0,05$).

Особенности клинических проявлений СНМП, накопительных функций мочевого пузыря, влияющих на качество жизни женщин с проявлениями ПЛЦ, в зависимости от схемы проводимого лечения представлены в таблице 20.

Таблица 20. Особенности ритма мочеиспускания и показателя качества жизни у женщин с ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=136)	ГС (n=83)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=29)
Число микций в сутки	11,0±1,5	10,0±1,0	9,0±1,0	7,0±1,0*
Объем средней порции мочи в течение суток (мл)	135±25	155±30	180±45*	210±35*
Качество жизни QOL (баллы)	3,0±0,2	2,5±0,5	1,5±0,2*	0,5±0,2*

Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ ($p \leq 0,05$).

По результатам проведенного исследования, положительная клиническая динамика проявлений ПЛЦ имела через 2 месяца по окончании всех схем проводимого лечения. При этом только 3 схема сопровождалась достоверным снижением количества суточных микций, что значимо улучшало качество жизни этой категории больных женщин. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21. Показатели емкости мочевого пузыря, скорости кровотока и индекса резистентности сосудов у женщин, получавших различные схемы лечения ПЛЦ(М±m).

Показатель	До лечения (n=136)	ГС (n=83)	ОГ 1 (n=24)	ОГ 2 (n=29)
ОМП при первом позыве (мл)	135±25	155±30	180±45	210±35*
Систолическая скорость кровотока (см/сек)	9,5±0,20	9,7±0,3	10,5±0,45*	12,9±0,10*
Диастолическая скорость кровотока (см/сек)	2,05±0,5	1,45±0,5*	2,00±0,4	3,10±0,3
Индекс резистентности	1,68±0,05	0,85±0,04*	0,81±0,02*	0,76±0,03*
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ (p≤0,05).				

Полученные результаты показали, что эффективность различных схем лечения ПЛЦ имеет объективное инструментальное подтверждение, соответствующее положительной динамике чувствительности детрузора к первому позыву на мочеиспускание и его гемоперфузии (рисунки 35-37).



Рисунок 35 – Картина УЗДГ мочевого пузыря женщины, больной ПЛЦ, после проведения стандартной схемы лечения.

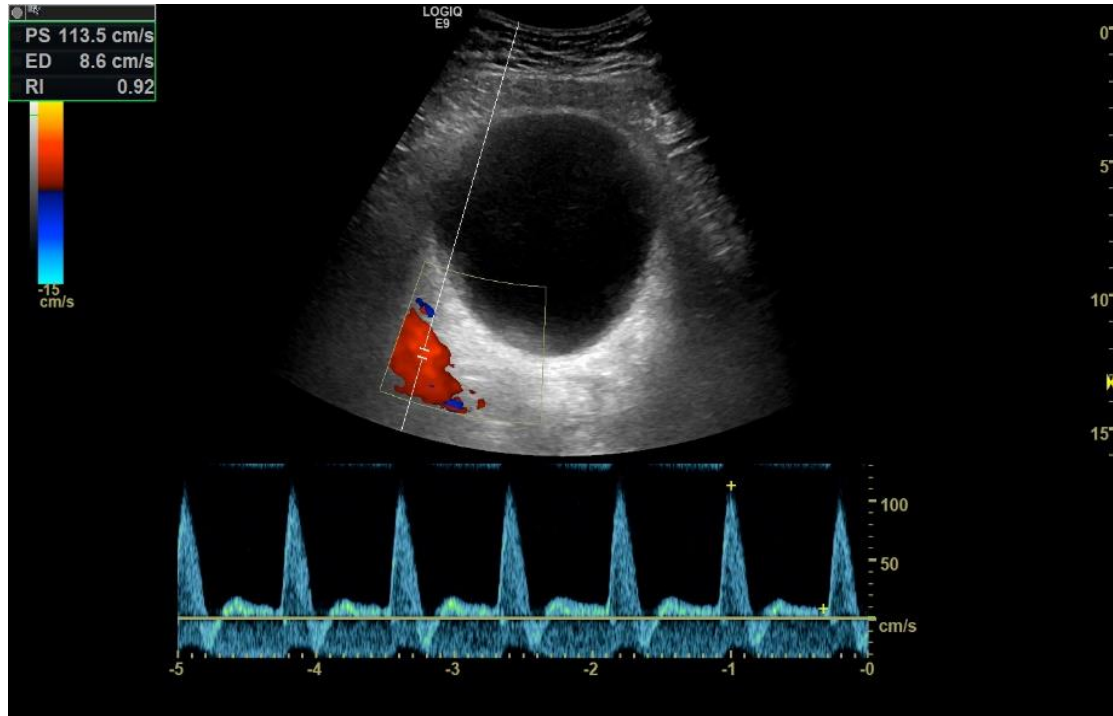


Рисунок 36 – Картина УЗДГ мочевого пузыря женщины, больной ПЛЦ, после проведения стандартной схемы в сочетании с инстилляциями гиалуроновой кислотой.

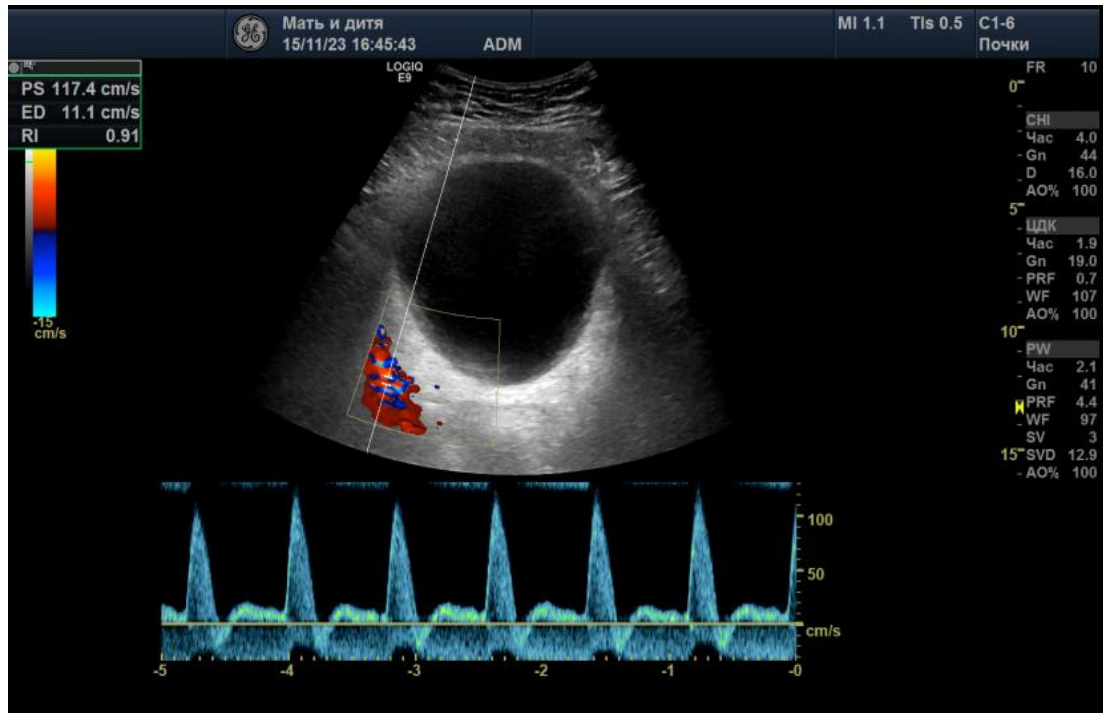


Рисунок 37 – Картина УЗДГ мочевого пузыря женщины, больной ПЛЦ, после проведения стандартной схемы в сочетании с инстилляциями гиалуроновой кислотой, дополненной приемом фитокомплекса.

Результаты визуальных проявлений ПЛЦ, выявленных в процессе проведения цистоскопии у пациенток, получавших различные схемы лечения ПЛЦ представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительные результаты цистоскопии мочевого пузыря пациенток, получавших различные схемы лечения ПЛЦ (%)

Показатель	До лечения (n=136)	ГС (n=83)	ОГ 1 (n=24)	ОГ2 (n=29)
Гиперемия и отек	136 (100,0%)	62 (75,0%)	13 (56,2%)	12 (43,8%)
Инъекция сосудов	131 (96,6%)	56 (68,8%)	13 (56,2%)	11 (37,5%)
Ангиоэктазии	81 (60,1%)	36 (43,8%)	6 (25,0%)	5 (18,8%)
Эрозии	54 (40,0%)	25 (31,0%)	5 (18,8%)	2 (6,2%)
Язвы	22 (16,6%)	10 (12,5%)	2 (6,2%)	0
Солевые инкрустации	13 (10,0%)	5 (6,2%)	0	0

Визуальная картина слизистой мочевого пузыря у женщин, получивших различные схемы лечения, на фоне функционального увеличения емкости мочевого пузыря характеризовалась, во всех случаях, 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.

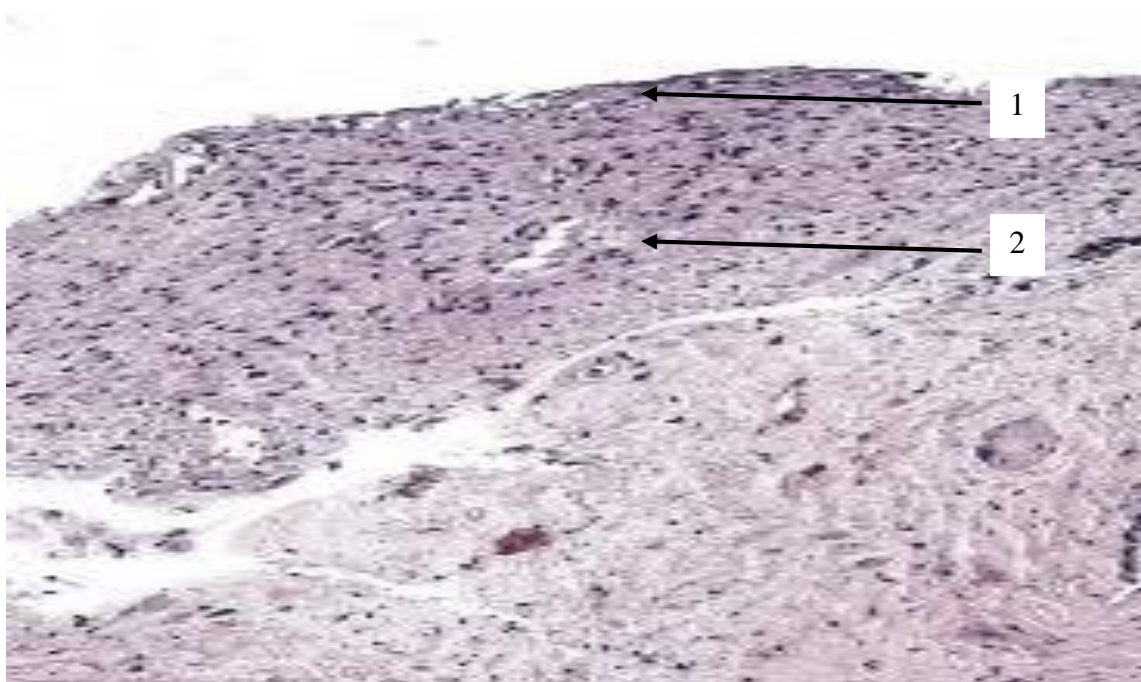
Сравнительные результаты морфометрического и иммуногистохимического анализа структуры слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин, получивших различные схемы лечения ПЛЦ представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительные результаты морфометрического и иммуногистохимического анализа структуры слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин, получивших различные схемы лечения ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=48)	ГС (n=16)	ОГ-1 (n=16)	ОГ-2 (n=16)
Эпителий (%)	8,1±0,5	9,0±0,5	11,1±0,5*	13,0±1,0*
Строма (%)	76,5±2,5	77,0±2,0	80,2±1,5*	83,6±1,0*
Инфильтрат (%)	13,4±1,0	10,5±1,0*	7,4±1,0*	3,4±1,5*
CD4 (кл. на 1 мм ²)	16,9±1,5*	12,4±1,0*	9,5±1,5*	5,7±0,5*
CD8(кл. на 1 мм ²)	6,0±1,0*	6,3±1,5*	6,2±1,0*	4,5±0,5
CD20(кл. на 1 мм ²)	41,0±1,5*	37,0±1,0*	29,5±1,5*	14,5±1,0*
CD138(кл. 1 мм ²)	14,0±1,0*	9,0±1,0*	6,2±1,5*	3,0±0,5*
LIF (кл. на 1 мм ²)	2,5±1,0*	2,5±1,0*	2,5±1,0*	1,0±0,5
Индекс (CD4/CD8)	2,82	2,10	1,53	1,26
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ ($p \leq 0,05$).				

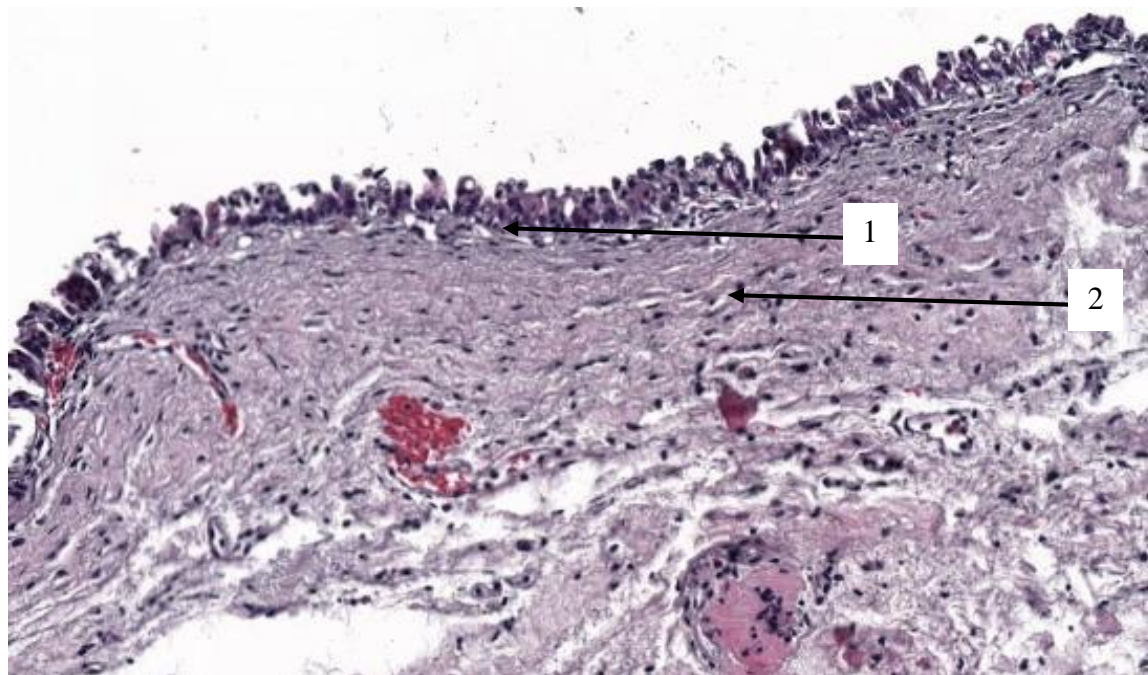
Как показали исследования, после проведенной терапии, во всех группах наблюдалась положительная цитоморфологическая и иммуногистохимическая динамика, коррелирующая с клиническими проявлениями болезни.

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. Данные представлены на рисунках 38, 39.



1 – десквамация уротелия; 2 – реструктуризация собственной пластинки.

Рисунок 38 – Типичная картина слизистой мочевого пузыря женщины с ПЛЦ до начала лечения.

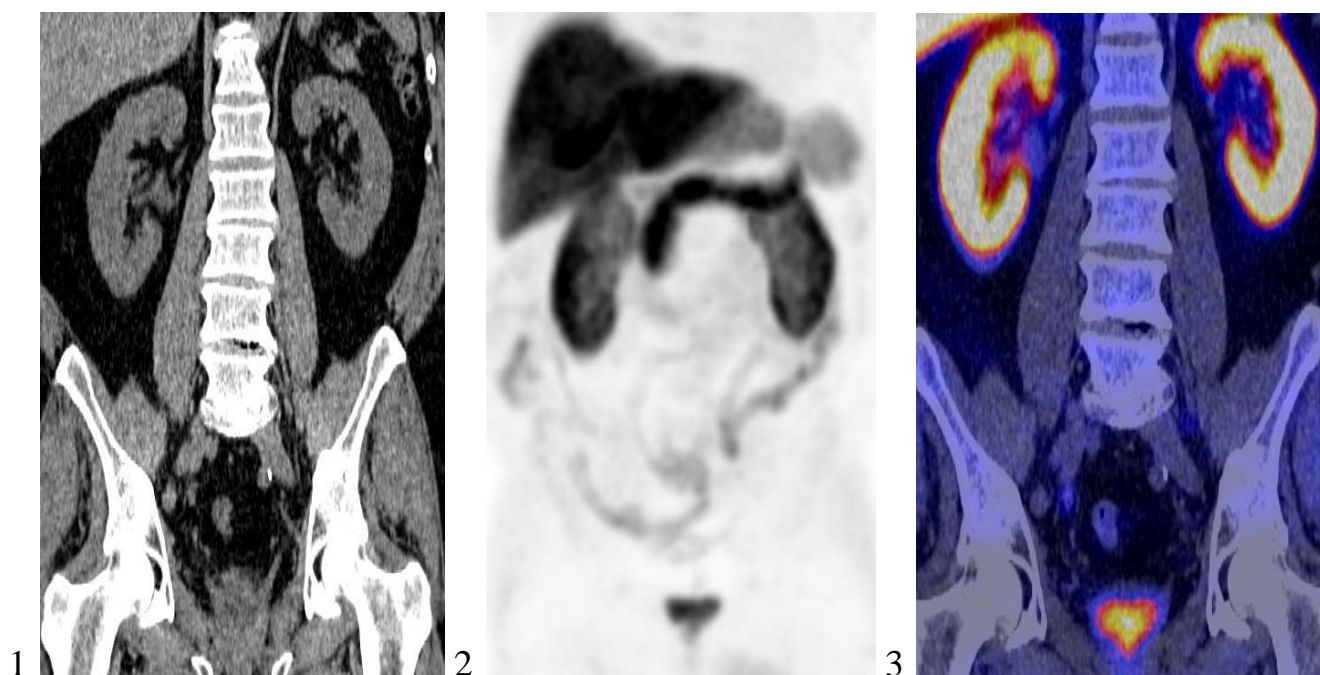


1 – частичное восстановление уротелия; 2 – структуризация собственной пластинки.

Рисунок 39 – Типичная картина слизистой мочевого пузыря женщины с ПЛЦ после лечения.

Таким образом, сочетание стандартной терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту было более эффективным в основном, за счет устранения несостоятельности мочетканевого барьера в стенке мочевого пузыря, а дополнительный прием фитокомплекса, за счет сахароснижающих свойств, снижал бактериальную нагрузку на мочевые пути, нивелируя проявления инфекционного компонента ПЛЦ.

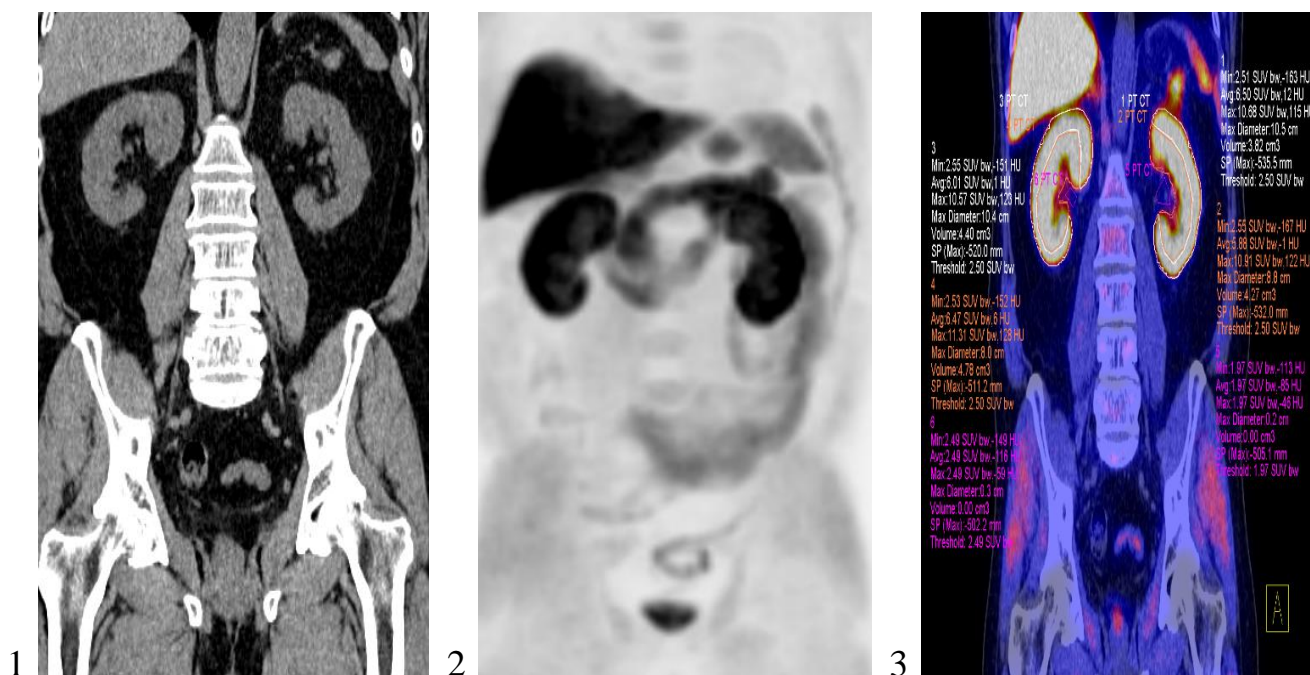
В следующем разделе работы представлены результаты совмещенного позитронно-эмиссионного и компьютерного сканирования всего тела женщин, включая мочевые пути с ^{11}C -холином через 12 месяцев после проведения различных схем лечения ПЛЦ. Данные представлены на рисунке 40.



1 – нативная КТ; 2 – ПЭТ метаболизм почек; 3 – ПЭТ/КТ метаболизм мочевого пузыря.

Рисунок 40 – Пример ПЭТ/КТ метаболизма ^{11}C -холина у женщины Н. 38 лет с поздним лучевым циститом после стандартного лечения.

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. Данные представлены на рисунке 41.

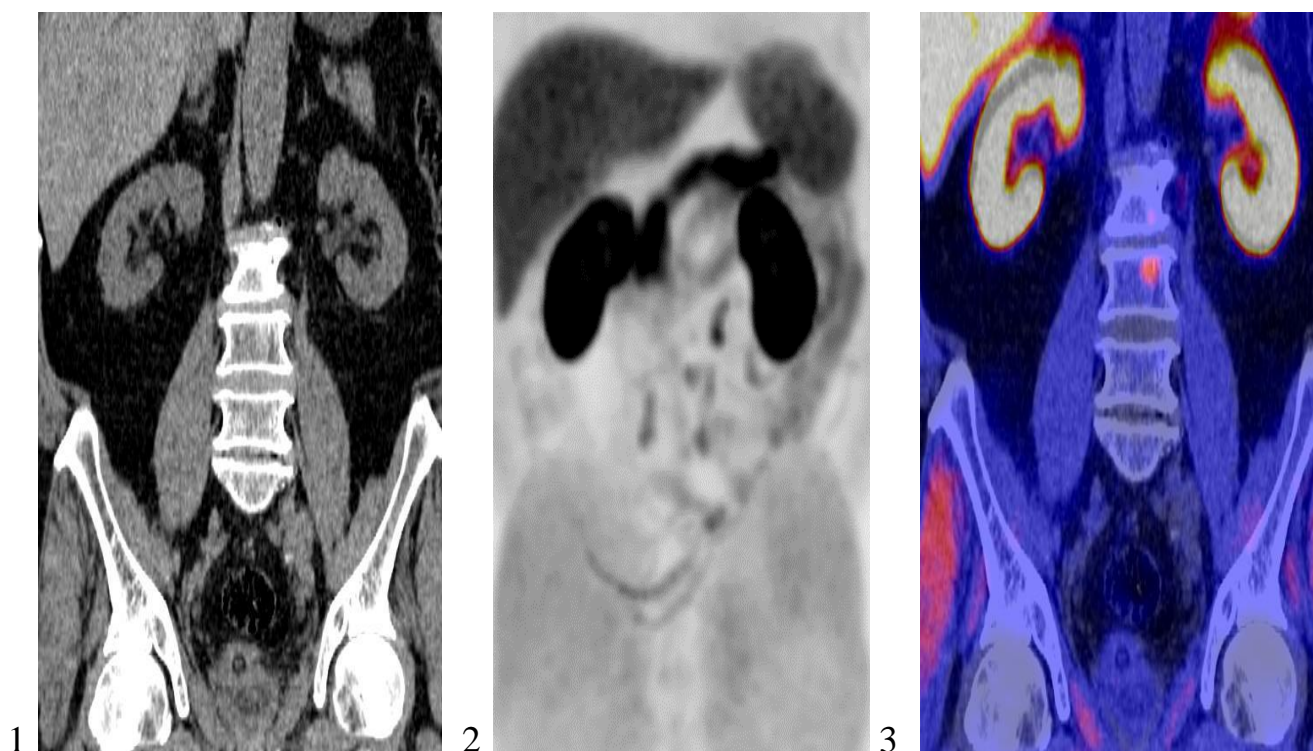


1 – нативная КТ; 2 – ПЭТ метаболизм почек; 3 – метаболизм мочевого пузыря.

Рисунок 41 – Пример ПЭТ/КТ метаболизма ¹¹C-холина у женщины С. 37 лет с поздним лучевым циститом, после сочетанного лечения с инстиляциями раствором гиалуроновой кислоты через 12 месяцев

На следующей серии ПЭТ/КТ представлены результаты обследования мочевых путей через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии женщины с инстиляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту с 4 эпизодами рецидива клинических проявлений ПЛЦ.

Как показало исследование, при отсутствии клинических проявлений ПЛЦ наблюдали только следовое присутствие ¹¹C-холина на нативных позитронных томограммах, которое не фиксировали совмещенным методом из-за мизерного, незначительного количества меченых биомолекул холина. Тем не менее сохранялась субклиническая молекулярно клеточная активность в стенке мочевого пузыря, указывающая на незавершенность в нем патологического процесса. Данные представлены на рисунке 42.



1 – нативная КТ; 2 – ПЭТ метаболизм почек; 3 – ПЭТ/КТ метаболизм мочевого пузыря.

Рисунок 42 – Пример ПЭТ/КТ метаболизма ^{11}C -холина у женщины Ш. 42 лет с поздним лучевым циститом, через 12 месяцев после сочетанного лечения с инстиляциями раствором гиалуроновой кислотой и фитосбором.

На следующей серии ПЭТ/КТ представлены мочевые пути женщины через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии с инстиляциями 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 ^{11}C -холина ни в позитронную, ни гамма сочетанную фазу. Это физиологический уровень метаболизма ^{11}C -холина в стенке мочевого пузыря. Такое возможно только при условии полного восстановления моче-тканевого барьера, исключающего механическую имбибицию тканей меченым холином. А это может быть достоверным

молекулярно-клеточным маркером купирования патологического процесса слизистой оболочки мочевого пузыря.

Эффективность различных схем лечения по критерию тропности 11С-холина к мочевому пузырю у женщин с ПЛЦ представлено в таблице 24.

Таблица 24 - Влияние различных схем проводимого лечения на тропность 11С-холина к стенке мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ (M±m)

Показатель	До лечения (n=10)	ГС (n=10)	ОГ1 (n=10)	ОГ2 (n=10)
Метаболизм 11С-холина в стенке мочевого пузыря (SUV _{max} 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 с 11С-холину, как молекулярно-клеточному маркеру состоятельности мочетканевого барьера наблюдалось при всех проводимых 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 на рисунках 43-45.



Рисунок 43 – Цистоскопическая картина слизистой мочевого пузыря после проведения стандартной схемы лечения позднего лучевого цистита у женщин.



Рисунок 44 – Типичная картина цистоскопии мочевого пузыря после проведения стандартной схемы лечения позднего лучевого цистита у женщин в сочетании с инстилляциями гиалуроновой кислотой.

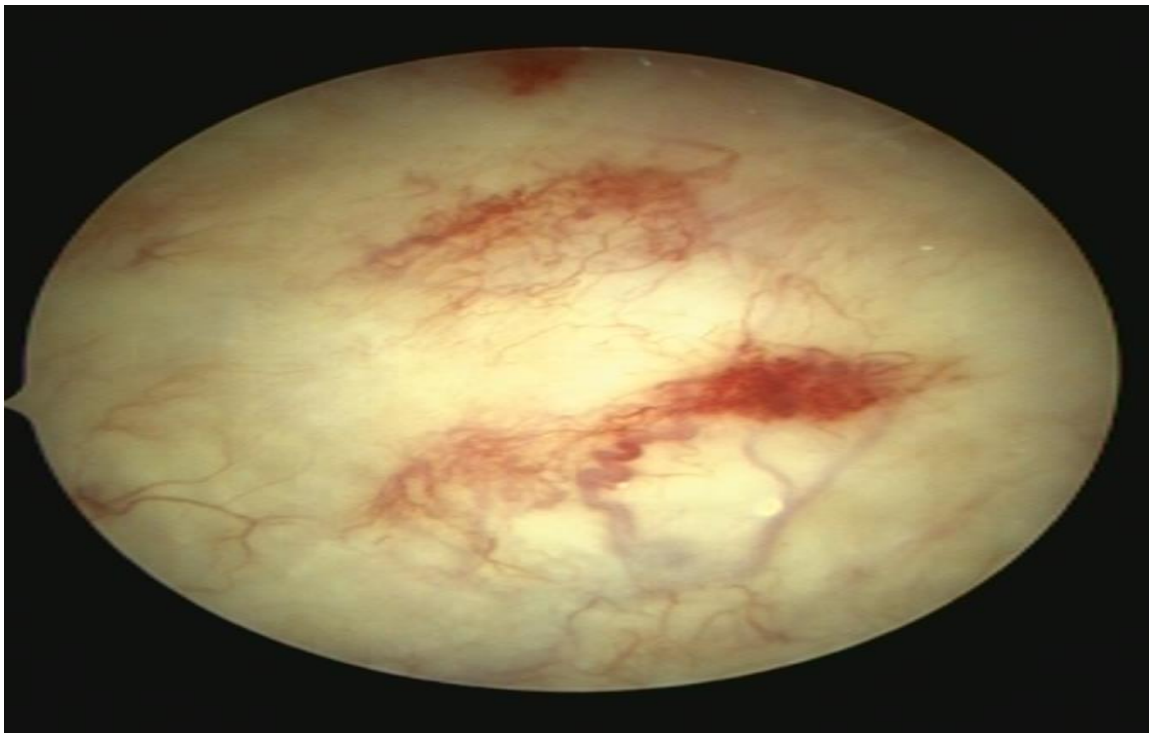


Рисунок 45 – Типичная цистоскопическая картина мочевого пузыря после проведения стандартной схемы лечения позднего лучевого цистита у женщин в сочетании с инстилляциями гиалуроновой кислотой и приемом фитокомплекса.

Таким образом, стандартное симптоматическое лечение ПЛЦ, его сочетание с инстилляциями мочевого пузыря раствором гиалуроновой кислоты, дополненное одновременным приемом фитокомплекса, заметно сокращает сроки госпитализации в среднем годовом эквиваленте и количества рецидивов, в течение года наблюдения в 2 раза (таблица 25).

Совершенствование методов диагностики больных с поздним лучевым циститом, путем клинического применения ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, позволяет неинвазивно, в одно исследование оценить состояние молекулярно-клеточного метаболизма всего тела человека, включая органы мочевой системы. Повышение метаболизма в стенке мочевого пузыря в 2 раза является объективным маркером высокой активности воспаления, а снижение более чем на 50% после лечения является показателем его эффективности.

Таблица 25 – Динамика длительности общей годовой госпитализации и количества рецидива у женщин в течение года наблюдения ($M \pm m$)

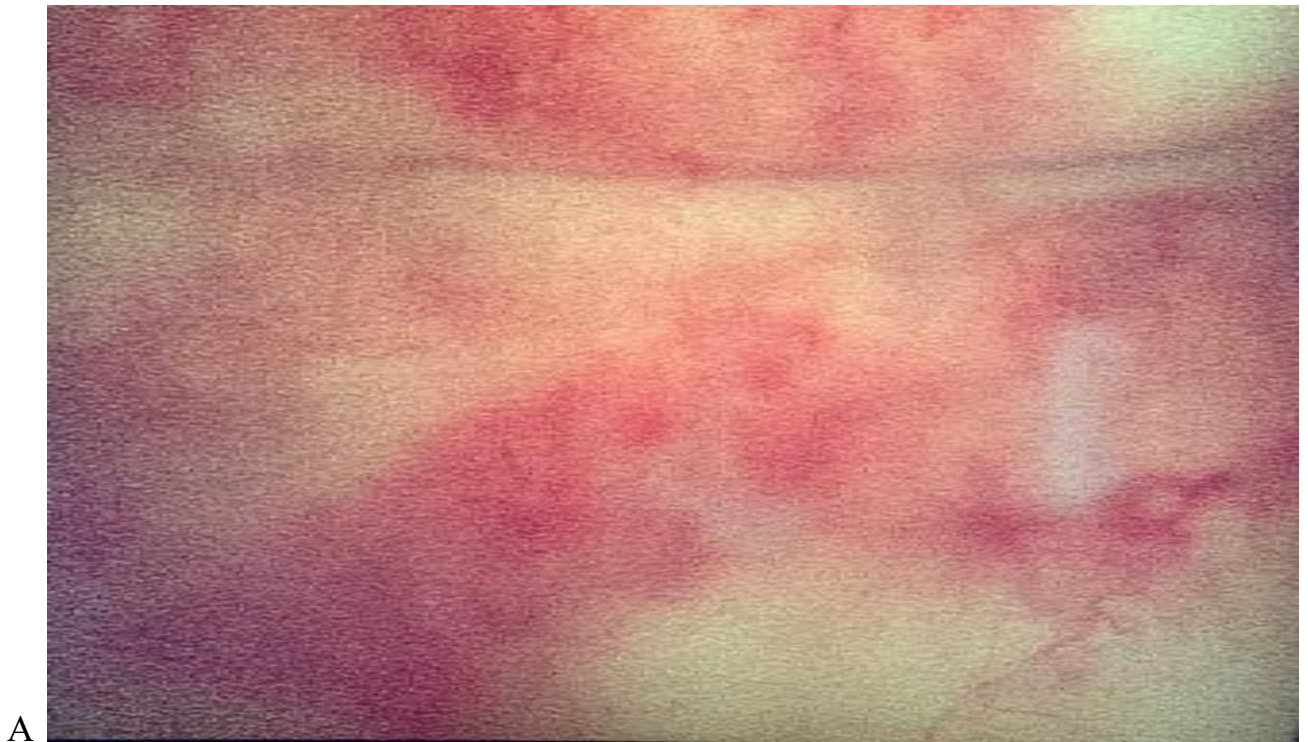
Показатель	ГС (n=83)	ОГ 1 (n=24)	ОГ 2 (n=29)
Госпитальный период	36,2±2,2	29,5±1,5* (-2)	21,6±1,0* (-4,6)
Частота рецидивов в год	6,0±1,5	4,0±1,0 (-2)	3,0±1,0* (-3)
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы стандартного лечения ПЛЦ ($p \leq 0,05$).			

При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев за обследованными в рамках настоящей работы женщинами, рецидив позднего лучевого цистита среди 83 женщин, получавших стандартное лечение наблюдался в 93,8% (78 женщин). Среди 24 женщин, получивших стандартную терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту, рецидив имел место в 79,2% (19 женщин). Среди 28 женщин, получивших аналогичное лечение в комплексе с приемом фитосбора рецидив ПЛЦ наблюдался в 61,1% (18 женщин).

Показатели качества жизни этих женщин представлены в таблице 26 и на рисунке 46.

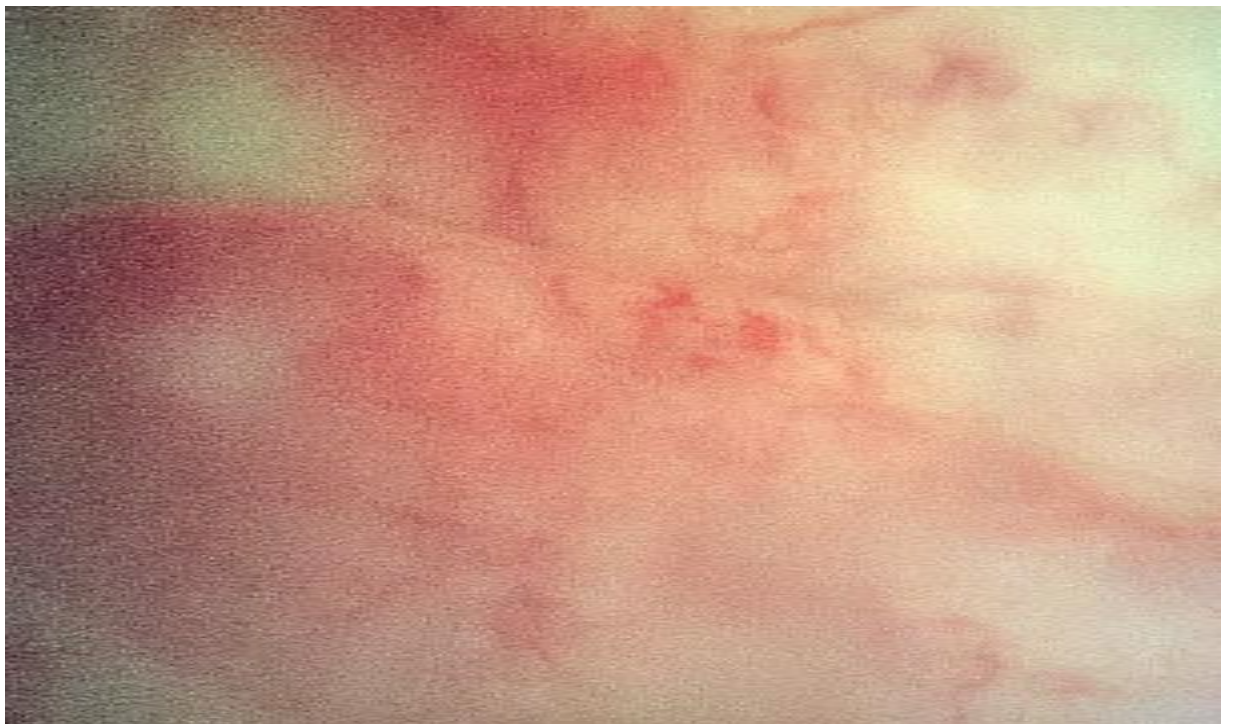
Таблица 26 – Показатели индекса качества жизни у пациенток с ПЛЦ ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=136)	ГС (n=83)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=29)
Качество жизни QOL (баллы)	3,0±0,2*	2,5±0,5*	1,5±0,2*	0,5±0,2*
Примечание – * – достоверность различий относительно показателей группы до лечения ПЛЦ ($p \leq 0,05$).				



А

А – до лечения.



Б

Б – через 8 недель;

Рисунок 46 (А-В) – Цистоскопия пациентки Ш. 38 лет. Визуальная картина ПЛЦ

Продолжение рисунка 46



В

В – через 12 месяцев после проведения стандартного лечения сочетание с инстилляциями гиалуроновой кислотой и приемом фитокомплекса.

Рисунок 46 (А-В) – Цистоскопия пациентки Ш. 38 лет. Визуальная картина ПЛЦ

Из представленных данных видно, что цифровые проявления активности молекулярно-клеточного метаболизма 11С-холина в стенке мочевого пузыря у женщин, без нефроурологического анамнеза обратно пропорционально коррелируют с частотой микций, наличием бактерий в моче. Остальные показатели имели мало значимые отклонения в рамках функционального обеспечения накопительно-эвакуаторных функций здорового мочевого пузыря (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляция (r) между активностью молекулярно-клеточного метаболизма 11С-холина в стенке мочевого пузыря, клинико-лабораторными и анатомо-функциональными проявлениями позднего лучевого цистита у женщин (n=136)

Показатель	Микции	Эрозии	Ин. рез сосудов	CD20	CD138	LIF	Микроплики клет мембран	QOL	Кол-во рецидивов за 6 месяцев
Женщины из группы сравнения	-0,87*	0	-32*	-38*	-44*	-39*	-22*	-86*	–
Женщины с ПЛЦ	-0,96**	-94**	-92**	-93**	-94**	-74**	-88**	-90**	-82**
Примечание – * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ различия статистически достоверны (коэффициент корреляции Пирсона).									

Таким образом, достоверное повышение молекулярно-клеточного метаболизма 11С-холина в стенке мочевого пузыря сопровождается статистически значимой активацией клинико-лабораторных и анатомо-функциональных проявлений позднего лучевого цистита, что указывает на высокую клиническую значимость неинвазивного ПЭТ/КТ исследования, в изучение активности радиационно-бактериального воспаления мочевого пузыря, эффективности проводимого лечения.

Достоверность сделанных заключений подтверждается результатами многофакторного анализа 6 независимых переменных (уровнем оксипролина в моче, общей антиоксидантной активностью мочи, количеством глюкозы и бактерий в моче, площадью инфильтрата в собственной пластинке слизистой

оболочке мочевого пузыря) путем оценки вклада каждой переменной в вероятность рецидива позднего лучевого цистита с помощью расчета отношений шансов (ОШ).

По результатам логистической регрессии, факторами, ассоциированными с вероятностью рецидива клинических проявлений позднего лучевого цистита проявлениями ПЛЦ явились:

1. SUV_{max} стенки мочевого пузыря от площади инфильтрата (%)
Специфичность 98,3% Площадь по ROC- кривой (AUS)= 0,875.
Чувствительность 76,6%. Точность 76,5%
2. SUV_{max} стенки мочевого пузыря от количества бактерий в моче (п\з)
Специфичность 83,3% Площадь по ROC- кривой (AUS)= 0,870.
Чувствительность 91,7%. Точность 86,5%
3. SUV_{max} стенки мочевого пузыря от количества глюкозы в моче
(ммоль\л)
Специфичность 97,3% Площадь по ROC- кривой (AUS)= 0,920.
Чувствительность 84,6%. Точность 86,7%

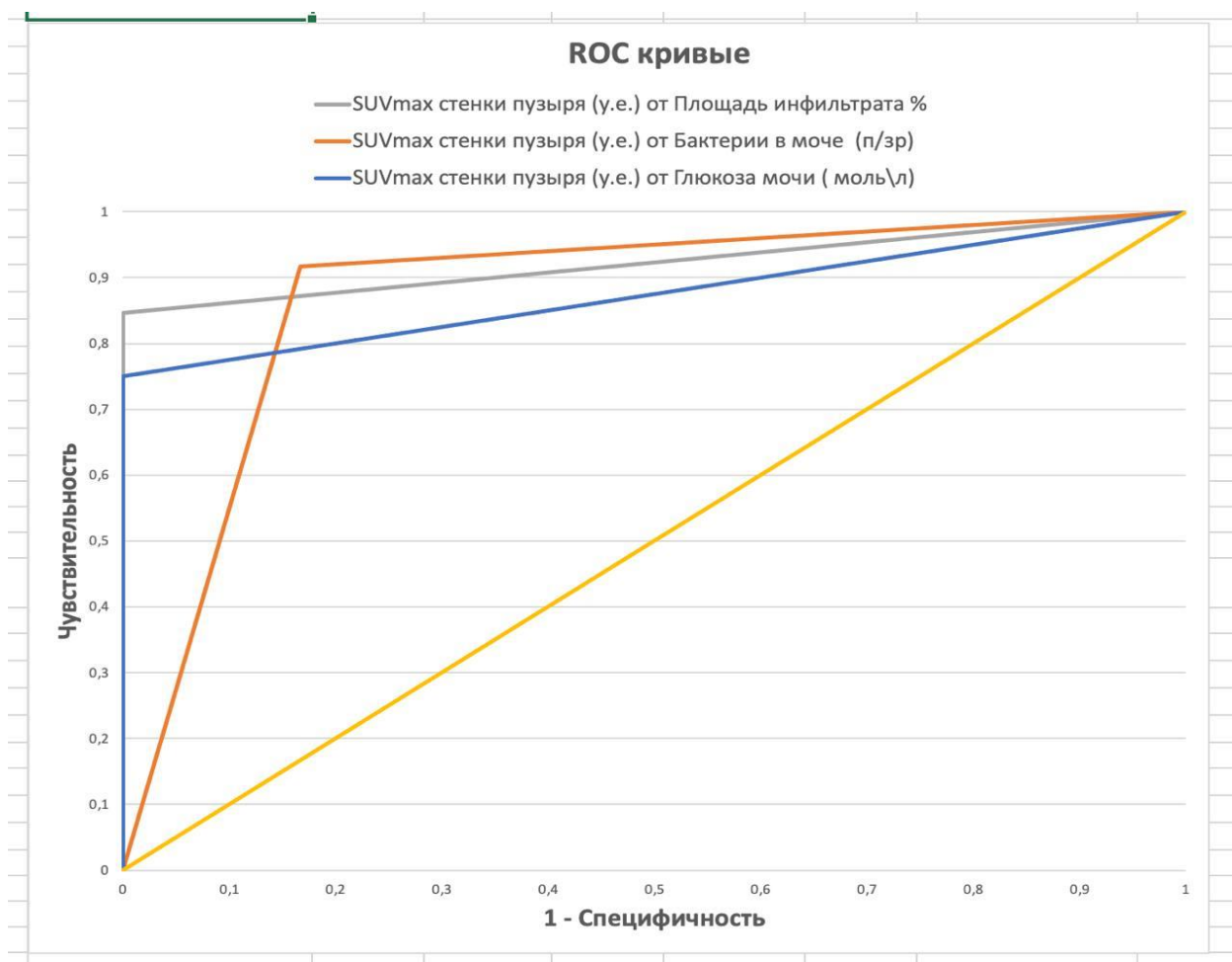


Рисунок 8. ROC- кривая оценки модели, для предсказания вероятности рецидива ПЛЦ.

При увеличении тропности стенки мочевого пузыря с 11С-холину (SUVmax) возрастает вероятность клинических проявлений позднего лучевого цистита и развития раннего рецидива, при этом площадь под ROC-кривой (AUC) указывают на хорошую предсказательную способность данного фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевой цистит – это неконтролируемые и непредотвратимые хронические изменения в стенке мочевого пузыря вследствие проведенной лучевой терапии. Они могут произойти в любой момент постлучевого наблюдения и представляют собой прогрессирующее разрушение мочевого пузыря, мочеточника и мочеиспускательного канала. Симптомы и признаки лучевого цистита могут сохраняться в течение длительного периода, что связано не только с суммарными, фракционированными дозами и объемом облучения мочевого пузыря, но и его индивидуальной чувствительностью к радиации. Патофизиология этого процесса включает в себя: эволюцию поражения стенки мочевого пузыря в виде чередующихся обострений и ремиссий, в основе которой лежит нарушение мочетканевого барьера между гиперосмолярной мочой и межклеточным веществом стенки мочевого пузыря. Это сопровождается имбибицией стенки токсинами, ферментами, продуктами перекиси липидов и индукцией самоподдерживающегося воспалительного процесса. При этом истинная частота и распространенность лучевого цистита до сих пор точно неизвестна (Европейское общество ESOU 2019). Вынужденное повреждение мочевого пузыря является самостоятельной патологией. Это нежелательное явление может значительно снижать качество жизни пациентов, что требует разработки новых диагностических и терапевтических возможностей, для своевременного обнаружения и лечения. С учетом данных обстоятельств в рамках настоящей работы проведено комплексное исследование, направленное на совершенствование методов визуализации пораженной стенки мочевого пузыря и повышение эффективности восстановления мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом.

В рамках достижения поставленной цели 136 женщинам в возрасте от 25 до 65 лет, без урологического анамнеза, по поводу проявлений позднего лучевого

цистита, через 6 месяцев после комбинированной радиационной терапии рака шейки матки 2 стадии, проведено комплексное обследование для уточнения причин стойкой дизурии и оценки эффективности различных схем проводимого лечения.

По результатам проведенного исследования установлено, что для лабораторных проявлений мочевого синдрома, сопровождающего ПЛЦ оказалось характерным присутствие в моче форменных элементов крови, белка, цилиндров и большого количества бактерий, что не исключало смешанного радиоиндуцированного и бактериального характера воспаления мочевого пузыря. Анализируя содержание биохимических и иммунных маркеров позднего лучевого цистита в моче, было установлено достоверное увеличение уровня оксипролина, отражающего тяжесть деструкции коллагеновых структур собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря, которое сопровождалось слабо выраженной реакцией со стороны иммунной системы по тесту накопления в моче ИЛ-6, ИЛ-8, что указывало на ее несостоятельность, как одной из причин незавершенности позднего лучевого воспаления. Изучение симптомов нижних мочевых путей по результатам урофлоуметрии, с анализом типовых графиков мочеиспускания, выявило неэффективную по объему накопления и неадекватную по скорости потока мочи, функцию детрузора, вовлеченного в лучевую болезнь. Субъективное восприятие качества жизни вызывало у женщин смешанные чувства по поводу функционального состояния мочевого пузыря. Типовые показатели ультрасоно- и доплерографии, на фоне визуальных проявлений парацистита и утолщения стенки мочевого пузыря с потерей его емкости, более чем на 30%, сочетались со снижением гемоперфузии детрузора, усугубляющей ишемию пораженного уротелия. При цистоскопии патогномичными признаками позднего лучевого цистита, кроме гиперемии и отека слизистой оболочки, инъекции сосудов, были эрозии слизистой, покрытой фибрином и солевыми отложениями. При проведении цитоморфологических исследований (увеличение $\times 40$) в фрагментах слизистой мочевого пузыря оставалась только часть участков неизмененного уротелия. В

остальных регионах визуализировалась десквамация уротелия и диффузная воспалительная инфильтрация стромы. В результате иммунохимического и морфометрического анализа структуры слизистой оболочки мочевого пузыря выявлено сокращение площади эпителиального покрова и стромальной части слизистой оболочки, с её замещением воспалительным инфильтратом, в составе которого идентифицированы клетки с экспрессией иммунохимической (CD20, CD138, В-клетки и LIF-ингибирующий фактор, стимулирующий выработку белков острой фазы и повышение индекса ИРИ (CD4/CD8). Все это указывало на нетипичное проявление позднего лучевого цистита, как начавшегося острого, но так и незавершенного хронического воспаления. Одним из возможных иммунных факторов его самоподдерживания могла стать чрезмерная активация показателя иммунорегулирующего индекса (ИРИ) CD4/CD8, при котором иммунные клетки приобретают способность разрушать собственные ткани организма, что характерно для аутоиммунных заболеваний. Об этом свидетельствовали результаты электронных ультраструктурных исследований слизистой мочевого пузыря, обнаружившие факт истончения слоя уротелиальных и уменьшение количества зонтичных клеток, проявление их плеоморфизма и редуцирования микроплик в структуре клеточных мембран собственной пластинки, ее инфильтрацией лимфоцитами и лейкоцитами в присутствии бактериальных клеток. В ряде случаев наблюдалась экстравазация эритроцитов и разрыв базальных мембран без каких-либо грубых кровотечений или петехий, что ассоциировались с выраженностью клинических симптомов ПЛЦ.

По результатам бактериологического исследования мочи, проведенных с использованием протокола расширенного количественного посева мочи с обогащением (EQUC) установлено, что микробиота контрольной группы здоровых женщин практически не отличалась от микробного пейзажа мочи женщин, с клинической манифестацией симптомов нижних мочевых путей, что позволило СНМП при ПЛЦ связать не только с системными последствиями радиационного поражения уротелия, но и с присоединением бактериального фактора. Но что было общего между ними?

Специальное изучение этого вопроса показало наличие сахара в моче у 118 (86,7%) из 136 обследованных женщин с ПЛЦ, что совпадало с появлением роста бактерий, а бактериальная нагрузка на один мл мочи коррелировала с особенностями клинических проявлений симптомов нижних мочевых путей.

Таким образом, анализируя микробный пейзаж мочевых путей обследованных женщин в норме и при ПЛЦ, можно заключить, что мочевые пути действительно не всегда стерильны и случайно обнаруженная бессимптомная бактериурия, может оказаться визуализацией микробиоты здорового человека. С клинической точки зрения это абсолютно правильно, однако в доступной литературе опубликована серия работ о том, что мочевые пути не всегда стерильны и обнаруженная бессимптомная бактериурия, это визуализация вегетирующей микробиоты здорового человека. Но, что в моче является предметом их интереса, пока не получило научного обоснования.

При этом наличие сахара может влиять на вид, количество бактерий в моче, а также инициировать их патогенную агрессивность. Обнаружение бактерий в моче женщин, с проявлениями ПЛЦ, в наших исследованиях действительно коррелировало с наличием сахара в моче, количество которого влияло на общее микробное число и проявления патогенных свойств, со стороны представителей типичной микробиоты мочи здоровых женщин.

Существует научное мнение, что несмотря на чувствительность к антибактериальным препаратам в пробирке, внутри организма человека проходит этап селекции, нейтрализующий реакцию на уросептики, иными словами, запускаются ранее блокированные, патогенные свойства агрессии против организма своего хозяина [44, 127]. И чем выше концентрация сахара в моче, тем больше микробное число бактерий с уже активированными свойствами патологической адгезии и токсической ферментации, что наслаивается на клинические проявления системного поражения мочевого пузыря при позднем постлучевом периоде (таблица 10).

Известно, что иммунорегулирующий индекс (ИРИ) CD4/CD8 в норме не должен превышать показатель 2,0-2,2. В противном случае иммунные клетки

приобретают способность разрушать собственные ткани организма, что имеет место при аутоиммунных заболеваниях и может быть одним из дополнительных факторов поддержания реализации воспаления в стенке мочевого пузыря женщин с ПЛЦ на стадии его незавершенности. Клеточный состав мочевого пузыря имеет первостепенное значение для понимания физиологических и патологических проявлений его функций, которые во многом зависят от состояния морфофункционального состояния мочетканевого барьера. При этом пространственная ориентация клеточных структур лежит в основе их функциональной коммуникабельности, способности отвечать на нейрогуморальные сигналы извне.

Более 10 лет в клинической медицине Тюмени активно используется высокотехнологичное и наукоемкое сканирование тела человека с предшественником мембранных фосфолипидов ^{11}C -холином для диагностики, в основном онкологических заболеваний и динамическом контроле за течением его безрецидивного периода. В ряде случаев ПЭТ/КТ проводится по личному желанию человека, в связи канцерофобией. Используя ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином можно неинвазивно, в одно исследование, в режиме реального времени получить визуально-цифровую информацию об анатомо-функциональном состоянии и молекулярно-клеточном метаболизме всего тела человека, в том числе и органов мочевой системы.

Полученные в рамках настоящего исследования данные, позволили обратить внимание на визуальные особенности молекулярно-клеточного метаболизма ^{11}C -холина в стенке как здорового мочевого пузыря, так и вовлеченного в позднее лучевое воспаление. С помощью специальной компьютерной программы нами было установлено достоверное количественное увеличение тропности утолщенной стенки мочевого пузыря к ^{11}C -холину, в условиях хронического постлучевого воспаления, выраженное в условных единицах. (SUV у.е.). Одновременный анализ ПЭТ/КТ метаболизма ^{11}C -холина в паренхиме почек и стенке мочевого пузыря у лиц без нефроурологического анамнеза и женщин с проявлениями ПЛЦ показал, что в норме активность метаболизма в стенке мочевого пузыря, в процессе физиологического накопления мочи составляла 5,1% от активности паренхимы

почек, в процессе ее образования. При ПЛЦ активность метаболизма 11С-холина в стенке мочевого пузыря увеличивалась в 4 раза (до 21,1%) от показателей метаболизма в почках, который имел тенденцию к снижению, что не исключало наличие определенной взаимосвязи метаболизма 11С-холина в пределах верхних и нижних мочевых путей.

Анализируя результаты эффективности проводимых, в рамках настоящего исследования различных схем терапии было установлено, что в результате 8 недельного лечения ПЛЦ, при всех схемах наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика. При сочетании симптоматической терапии с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту более значимым оказалось уменьшение клинических проявлений СНМП (ургентности, дизурии), что сокращало сроки госпитализации по поводу рецидива ПЛЦ с 26 до 22 к/дней за год, а дополнительный прием отечественного фитокомплекса снижал количество рецидивов в 3 раза за период 12 месячного наблюдения.

Клинико-лабораторная эффективность различных схем лечения ПЛЦ получила инструментальное подтверждение, соответствующей положительной динамикой чувствительности детрузора к первому позыву на мочеиспускание и его гемоперфузии. После проведенного лечения во всех группах женщин отмечена положительная цитоморфологическая динамика, коррелирующая с клиническими проявлениями болезни, при этом схема лечения с инстилляциями раствора, содержащего гиалуроновую кислоту, более значимо снижала количество в инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря иммуноассоциированных клеток, а комбинация с фитокомплексом сопровождалась уменьшением площади инфильтрата и увеличением эпителиального покрова. На ультраструктурном уровне наблюдалась стабилизация состояния мочетканевого барьера, структуризация коллагеновых волокон, восстановление целостности уротелиального покрова и собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря.

В результате анализа проведенного ПЭТ/КТ сканирования всего тела человека с ^{11}C -холином, включая мочевые пути, проведенного в рамках диспансерного обследования онкологических больных показал, что при отсутствии клинико-лабораторных проявлений ПЛЦ через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии, с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту показал только следовое накопление ^{11}C -холина на нативных позитронных томограммах, которое не фиксировалось совмещенным методом, из за мизерного количества меченых биомолекул холина. Тем не менее, сохранялась субклиническая, молекулярно-клеточная активность в стенке мочевого пузыря, указывающая на незавершенность в нем патологического процесса. Через 12 месяцев после комбинированной симптоматической терапии ПЛЦ, с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса, метаболизм ^{11}C -холина соответствовал физиологическому уровню.

Изучение влияния различных схем проводимого лечения на метаболизм ^{11}C -холина в стенке мочевого пузыря у женщин, с проявлениями ПЛЦ показало, что снижение тропности стенки мочевого пузыря к предшественнику мембранных фосфолипидов может быть использовано в качестве объективного количественного маркера молекулярно-клеточной активности мембранодеструктивных процессов в стенке мочевого пузыря, и как визуальный показатель состоятельности мочетканевого барьера. Установлено, что терапия, дополненная инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту оказалась более эффективной в вопросе гашения деструктивных процессов, разрушающих состоятельность мочетканевого барьера, а сочетание с приемом фитокомплекса нивелировало бактериальную составляющую этого процесса.

Сейчас трудно сказать, что является ведущим звеном в формировании визуальной картины тропности стенки мочевого пузыря к предшественнику мембранных фосфолипидов ^{11}C -холину, истинное увеличение его молекулярно-клеточного метаболизма, как элемента визуализации тканевой состоятельности

или ультраструктурные нарушения мочетканевого барьера, выступающие в качестве ворот для механического насыщения всех слоев стенки мочевого пузыря. Но ясно одно. Не существует другого современного метода исследования, позволяющего оценить этот процесс не только в визуальном, но и в цифровом выражении.

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.

1. 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 госпитализации на 4,6 к/дня 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 клиническими проявлениями позднего лучевого цистита в рамках проводимого планового ПЭТ/КТ сканирование всего тела с ¹¹C-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 УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

Гиалуроновая кислота	-	ГК
Диеновые конъюгации	-	ДК
Интрелейкин-4	-	ИЛ-4
Интрелейкин-8	-	ИЛ-8
Малоновый диальдегид	–	МА
Поздний лучевой цистит	-	ПЛЦ
Позитронно эмиссионная Томография	-	ПЭТ/КТ
Общая антиоксиданная активность	-	ОАО
Оксипролин	-	Оксипролин
Шитффовые основания	-	ШО
Сканирующая электронная микроскопия	-	СЭМ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бардычев, М.С. Лучевые циститы и их лечение с применением Гепона-иммуномодулятора с противовоспалительной активностью / М.С. Бардычев О.В. Терехов // Фарматека. – 2004. – № 1289. – С. 65-68.
2. Бердичевский, Б.А. Канефрон Н в купировании недиабетической глюкозурии у пациентов с рецидивирующим течением инфекции верхних мочевыводящих путей / В.Б. Бердичевский, В.А. Шидин // Урология. – 2021. – № 3. – С. 28-32. – doi: 10.18565/urology.2021.3.28-32.
3. Беннингхофф 1993 Б. ЭННИНГОФФ, А.: Макроскопическая анатомия, эмбриология и гистология людей .15. Ауфляж. Мюнхен; Вена; Балтимор: Урбан и Шварценберг, 1993 г
4. Гмурман, В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учебное пособие для вузов / В.Е. Гмурман. – Москва: Высшая школа, 2004. – 479 с. – ISBN 5-06-004214-6.
5. Гулиев Б.Г. INSKID – мобильное приложение для реконструкции внутреннего вида полостной системы почек // Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, А.Э. Талышинский // Урология.-2021.-№1.- С. 56-59.
6. Гибишев, Х.С. Морфологические исследование уротелия в дифференциальной диагностике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х.С.Гибишев, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов // Урология. – 2023. – № 5. – С. 16-21.
7. Зайцев А.В., Лысачев Д.А., Строганов Р.В., Арефьева О.А. Опыт применения бактериофагов в лечении осложненной рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / А.В. Зайцев, Д.А. Лысачев, Р.В. // Урология. 2024. № 1. С. 114-118.
8. Иванов Д. Д., Домбровский Я. А. Применение препаратов гиалуроновой кислоты в терапии хронического цистита // Почки. 2015. №3 (13). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n>
9. Каприн, А.Д. Эффективность препарата «Канефрон» у онкологических больных получающих лучевую терапию на органы малого таза / А.Д. Каприн, А.В.

- Семи́н, А.А. Костин // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 1-4.
10. Корепанов, С.В. Профилактика постлучевых повреждений мочевого пузыря препаратами из лекарственных растений у пациенток с местно распространенными формами рака шейки матки / С.В. Корепанов // Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 61-66.
 11. Кочеров, А.А. Применение «Уро-гиал» в лечение стойкой дизурии у больных хроническим циститом / А.А. Кочеров, Е.В. Кочерова // Урологические ведомости. – 2015. – Т. V, № 1. – С. 103-104.
 12. Кузьменко, В.В. Морфометрическая оценка различных схем лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин / В.В. Кузьменко, Н.В. Кузьменко, Н.В. Курносова // Клиническая и экспериментальная урология. – 2010. – № 4. – С. 60-62.
 13. Кульчавеня, Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно – воспалительных заболеваний мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2020. – № 5. – С. 99-100.
 14. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Митрохин А. А., Плесовский А. М., Штейнберг М. Л., Винарова Н. А. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита // МС. 2011. №11-12. URL: <https://cyberleninka>.
 15. Максимов В.А., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Применение толтероидина пациентками с рецидивирующим хроническим циститом //Урология 2012.- №4.-с. 25-29
 16. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – Москва: Медицина, 2202. – 538 с.
 17. Никонов, Е.Л. Микробиота / Е.Л. Никонов, Е.Н. Попов. – Издательство «Медиа Сфера», 2019. – 253 с.
 18. Никонов, Е.Л. Микробиота различных локусов организма : научный доклад / Е.Л. Никонов, К.Г. Гуревич. – Москва, 2017. – 37 с. – ISBN 978-5-906906-62.
 19. Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения / О.С.

- Стрельцова, А.А. Моисеев, Е.Б. Киселева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 40-45.
20. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии / Л.В. Демидова, Е.А. Дунаева, А.В. Бойко [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 4. – С. 39-45.
21. Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита / Я.Б. Миркин, А.М. Пономаренко, А.В. Карапетян, С.Ю. Шумов // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156-161.
22. Пасов, В.В. Местные лучевые повреждения у онкологических больных (консервативное лечение) / В.В. Пасов, А.К. Курпешева, О.В. Терехов // Терапевтическая радиология : руководство для врачей / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. Глава 15. – Москва: Медицинская книга, 2010. – С. 505-550.
23. Позитронно-эмиссионная томография : руководство для врачей / под ред. А.М. Гранова, Л.А. Тютмина. – Москва: Фолиант, 2008. – 368 с.
24. Постлучевой цистит при раке шейки матки в Тюменской области / А.Ш. Фатхулаева, А.А. Иванова, Е.С. Мешкова [и др.] // Научный форум. Сибирь. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 7-8.
25. Применение гиалуроновой кислоты в лечение хронического цистита / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, Я.Б. Миркин // Эффективная фармакотерапия // Урология. – 2011. – № 5. – С. 30-35.
26. Радиационно-индуцированный цистит / О.В. Кобытов, Л.И. Кобытова, А.Р. Ахтемзянов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 3. – С. 22-31. – <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-22-31>.
27. Роль структурных изменений внеклеточного матрикса мочевого пузыря в возникновение побочных эффектов лучевой терапии разной степени тяжести / О.С. Стрельцова, В.В. Дуденкова, А.В. Масленникова [и др.] // Урология. – 2018. – № 2. – С. 14-19.
28. Симонович, А.В. Оценка эффективности медицинского изделия «Вязкоэластичный протектор слизистой оболочки мочевого пузыря

- стерильный Уростил» / А.В. Симонович, А.С. Халилова. – Симферополь, 2023. – 17 с.
29. Система прогнозирования поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки / Г.М. Жаринов, В.Л. Винокуров, Г.В. Заикин, А.В. Зорин // ИЕРОГЛИФ. – 2000. – Вып. 12. – С. 22-24.
 30. Тарарова, Е.А. Динамика состояния слизистой оболочки мочевого пузыря в процессе лучевого лечения / Е.А. Тарарова, В.Н. Крупин, О.С. Стрельцова // Хроническая тазовая боль : тезисы докладов Международного междисциплинарного симпозиума. – Нижний Новгород, 2008. – С. 23-27.
 31. Труфанов Г.Е. Совмещенная позитронно-эмиссионная томография в онкологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, А.А. Дмитращенко. – Санкт-Петербург: «Элби-Спб», 2020. – 124 с.
 32. Цыплаков, А.А. Некоторые экономические методы. Метод максимального правдоподобия в эконометрии / А.А. Цыплаков. – Новосибирск: Издательство ЭФ НГУ, 2005. – 126 с.
 33. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis / C. Browne, N. Davis, E. Mac Craith [et al.] // Adv. Urol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 346812. – doi: 10.1155/2015/346812.
 34. Analysis of Clinicopathological Factors Associated with Radiation-Induced Cystitis in Patients with Cervical Cancer / L. He, Z. Wang, J. Chen [et al.] // J. Healthc. Eng. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6216072. – doi: 10.1155/2022/6216072.
 35. Bearberry in the treatment of acute uncomplicated cystitis (BRUMI): protocol of a multicentre, randomised double-blind clinical trial / B. Tóth, A. Jávornázy, P. Nyirády [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. e057982. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-057982.
 36. Berdichevskyy, B.A. Non-diabetic glucosuria as one of the possible factors of formation of chronic kidney disease / B.A. Berdichevskyy, V.B. Berdichevskyy // Global Journal of urology and Nephrology. – 2020. – Vol. 3. – P. 21. – doi: 10.28933/gjun-2020-02-1305.13.

37. Between Serum and Urine Biomarkers and the Intensity of Acute Radiation Cystitis in Patients Treated With Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: (Carole Helissey Sophie Cavallero). Protocol for the Radiotoxicity Bladder Biomarkers (RABBIO) Study / C. Helissey, S. Cavallero, S. Mondot [et al.] // *JMIR Res. Protoc.* – 2023. – Vol. 12. – P. e38362. – doi: 10.2196/38362.
38. Bioactive Phenolic Compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.): Extraction, Chemical Characterization, Fractionation and Cellular Antioxidant Activity / T. Kostka, J.J. Ostberg-Potthoff, J. Stärke [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 467. – doi: 10.3390/antiox11030467.
39. Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Anti-HER2 Affibody Molecule Ga-ABY-025 in Breast Cancer Patients / M. Sandström, K. Lindskog, I. Velikyan [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 57. – P. 867-871. – doi: 10.2967/jnumed.115.169342.
40. Bladder paraganglioma detection with [18F]MFBG PET/CT: a superior alternative to [68Ga]Ga-DOTATATE / P. Wang, T. Li, F. Li [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2023. – Vol. 50. – P. 3147-3148. – doi: 10.1007/s00259-023-06233-0.
41. Bouchelouche, K. PET/CT and MRI in Bladder Cancer / K. Bouchelouche, B. Turkbey, P.L. Choyke // *J. Cancer Sci. Ther.* – 2012. – Vol. S14. – P. 001. – doi: 10.4172/1948-5956.S14-001.
42. Bouchelouche, K. PET/CT in Renal, Bladder, and Testicular Cancer / K. Bouchelouche, P.L. Choyke // *Clinical Nuclear Medicine* / H. Ahmadzadehfar, H.J. Biersack, L. Freeman, L. Zuckier (eds). – Springer, Cham, 2020. – https://doi.org/10.1007/978-3-030-39457-8_24.
43. Browne, A. Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis Hindawi / A. Browne // *Advances in Urology.* – 2015. – Vol. 1. – P. 1-7. – doi:10.1155/2015/346812.
44. Canadian Urological Association Best Practice Report: Diagnosis and management of radiation-induced hemorrhagic cystitis / G. Goucher, F. Saad, H. Lukka, A. Kapoor // *Can. Urol. Assoc J.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 15-23. – doi: 10.5489/cuaj.5788.

45. Cellular senescence contributes to radiation-induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche / X. Peng, Y. Wu, U. Brouwer [et al.] // *Cell. Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 10. – P. 854. – doi: 10.1038/s41419-020-03074-9.
46. Changes in the Ultrastructure of the Bladder Urothelium in Patients with Interstitial Cystitis after Intravesical Injections of Platelet-Rich Plasma / Y.K. Lee, Y.H. Jiang, J.F. Jhang [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 1182. – doi: 10.3390/biomedicines10051182.
47. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges / H. Payne, A. Adamson, A. Bahl [et al.] // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112, № 7. – P. 885-897. – doi: 10.1111/bju.12291.
48. Choline PET/CT in Multiple Myeloma / C. Mesguic, C. Hulin, A. Lascaux [et al.] // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1394. – doi: 10.3390/cancers12061394.
49. Chong, K.T. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis / K.T. Chong, N.B. Hampson, J.M. Corman // *Urology.* – 2005. – Vol. 65, № 4. – P. 649-653. – doi: 10.1016/j.urology.2004.10.050.
50. Chorbińska, J. Urological complications after radiation therapy-nothing ventured, nothing gained: a Narrative Review / J. Chorbińska, W. Krajewski, R. Zdrojowy // *Transl. Cancer Res.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 1096-1118. – doi: 10.21037/tcr-20-2589.
51. Chronic Inflammation and Radiation-Induced Cystitis: Molecular Background and Therapeutic Perspectives / C. Helissey, S. Cavallero, C. Brossard [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 21. – doi: 10.3390/cells10010021.
52. Chronic Radiation cystitis: a review of medical and surgical management / M. Kumar, S. Sharma, P. Kaundal [et al.] // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* – 2023. – Vol. 13, № 5. – P. 78-81. – doi: 10.22270/jddt.v13i5.5805.
53. Classical and alternative roles for autophagy in lipid metabolism / X. Zhang, T.D. Evans, S.J. Jeong, B. Razani // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2018 – Vol. 29. – P. 203-211. – doi: 10.1097/MOL.0000000000000509.

54. Clinical and morphological effects of hyperbaric oxygen therapy in patients with interstitial cystitis associated with fibromyalgia / G. Bosco, E. Ostrado, A. Rizzato [et al.] // *BMC Urol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 108. – doi: 10.1186/s12894-019-0545-6.
55. Clinical utility of FDG PET/CT in acute complicated pyelonephritis-results from an observational study / C.H. Wan, J.R. Tseng, M.H. Lee [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2019. – Vol. 45. – P. 462-470. – doi: 10.1159/000515716.
56. Complementary Study of Collagen State in Bladder Diseases Using Cross-Polarization Optical Coherence Tomography, Nonlinear and Atomic Force Microscopy / E.B. Kiseleva, E.V. Gubarkova, V.V. Dudenkova [et al.] // *Современные технологии в медицине.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 7. – doi: 10.17691/stm2017.9.1.01.
57. Correlation Between Serum and Urine Biomarkers and the Intensity of Acute Radiation Cystitis in Patients Treated With Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Protocol for the Radiotoxicity Bladder Biomarkers (RABBIO) Study / C. Helissey, S. Cavallero, S. Mondot [et al.] // *JMIR Research Protocols.* – 2023. – Vol. 12. – P. e38362. – doi:10.2196/38362.
58. Correlation of tissue biopsy and fine needle aspiration cytology with positron emission tomography results / D. Rosen, B. Herrington, P. Bhargava [et al.] // *Patholog Res Int.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 323051. – doi: 10.4061/2011/323051.
59. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management / C. Pascoe, C. Duncan, B.W. Lamb [et al.] // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 123. – P. 585-594. – doi: 10.1111/bju.14516.
60. Current management of radiation cystitis after pelvic radiotherapy: a systematic review / M. Marchioni, P. de Francesco, R. Campi [et al.] // *Minerva Urol. Nephrol.* – 2022. – Vol. 74, № 3. – P. 281-291. – doi: 10.23736/S2724-6051.21. 04539-0.
61. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage / R. Loffroy, P. Pottecher, V. Cherblanc [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2014. – Vol. 95, № 11. – P. 1027-1034. – doi: 10.1016/j.diii.2014.03.008.

62. Cystitis. Reference article / J. Yap, J. Jones, Y. Weerakkody [et al.] // Radiopaedia.org. – URL: doi.org/10.53347/rID-153690.
63. D’Ancona, C.A.L. Radiation Cystitis / C.A.L. D’Ancona, A.C. Rubez // Cystitis. – Updates and Challenges. – 2023. – URL: doi: 10.5772/intechopen.111698.
64. Daniel Eberli, Maya Horst. Increased autophagy contributes to impaired smooth muscle function in neurogenic lower urinary tract dysfunction. May 2018. *Neurourology and Urodynamics* 37(8). DOI:10.1002/nau.23705. Denton, A.S. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis / A.S. Denton, N.W. Clarke, E.J. Maher // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – Vol. 2002, № 3. – P. CD001773. – doi: 10.1002/14651858.CD001773.
65. Development of a Management Algorithm for Acute and Chronic Radiation Urethritis and Cystitis / B.G.L. Vanneste, E.J. Van Limbergen, T.A. Marcelissen [et al.] // *Urol. Int.* – 2022. – Vol. 106, № 1. – P. 63-74. – doi: 10.1159/000515716.
66. Diagnostic value of repeated comprehensive investigation with CT urography and cystoscopy for recurrent macroscopic haematuria / S. Abuhasanein, L. Edenbrandt, O. Enqvist [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2024. – Vol. 59. – P. 90-97. – doi: 10.1002/bco2.300.
67. Disease and treatment-related complication of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in oncology practice: an illustrated review / R. Kashyap, K. Agrawal, H. Singh, B.R. Mittal // *Indian J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 304-315. – doi: 10.4103/ijnm. IJNM_78_17.
68. Early Detection of Secondary Bladder Urothelial Carcinoma and Disseminated Bone Metastases with Normal Prostate-Specific Antigen Level after Pelvic Salvage Radiotherapy in Prostate Cancer / T.J. Shin, M. Choe, B.H. Kim, S.J. Byun // *Life.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1249. – doi: 10.3390/life13061249.
69. Economic Burden Associated with Hospitalization CUAJ – Best Practice Report Goucher et al BPR: Radiation-induced hemorrhagic cystitis for Radiation Cystitis: Results from a Statewide Inpatient Database / J.E. Kiechle, S.P. Kim, J.B. Yu [et al.]

- // *Urology Practice*. – 2016. – Vol. 3, № 6. – P. 437-442. – doi: 10.1016/j.urpr.2015.10.007.
70. Effects of radiation on normal tissue: Consequences and mechanisms / H.B. Stone, C.N. Coleman, M.S. Anscher [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2003. – Vol. 4. – P. 529-536. – doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01191-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01191-4).
71. Electron microscopic and histological findings on urinary bladder epithelium in interstitial cystitis / Y. Collan, O. Alfthan, E. Kivilaakso, K.J. Oravisto // *Eur. Urol*. – 1976. – Vol. 2. – P. 242-247.
72. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition / J.F. Jhang, H.C. Ho, Y.H. Jiang [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0198816. – doi: 10.1371/journal.pone.0198816.
73. Elevated urine levels of macrophage migration inhibitory factor in inflammatory bladder conditions: a potential biomarker for a subgroup of interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients / P.L. Vera, D.M. Preston, R.M. Moldwin [et al.] // *Urology*. – 2018. – Vol. 116. – P. 55-62. – doi: 10.1016/j.urology.2018.02.039.
74. ESMO 2023: Staging of Muscle-Invasive Bladder Cancer: The Impact of PET Imaging [PET-MUSE]. – URL: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-bladder-cancer/147526-esmo-2023-impact-of-pet-imaging-on-staging-of-muscle-invasive-bladder-cancer-pet-muse.html>.
75. ESOU 2019: Radiation Cystitis: Nightmare Complications of Surgery and Radiotherapy. – URL: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esou-2019/esou-2019-prostate-cancer/109774-esou-2019-how-to-deal-with-nightmare-complications-of-surgery-and-radiotherapy-radiation-cystitis.html>.
76. Evaluation of Transplant Suitability in a Patient with Previous Colorectal Cancer and Subsequent Radiation Cystitis: Insights from a Complicated Case / D. Dogahe, E. Cubilier, M. Taghavi [et al.] // *Case Rep. Nephrol*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 7839441. – doi: 10.1155/2023/7839441.

77. Evaluation of ¹¹C-choline PET/CT for primary diagnosis and staging of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a pilot study / N. Sassa, K. Kato, S. Abe [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2014. – Vol. 41. – P. 2232-2241. – doi: 10.1007/s00259-014-2871-y.
78. FDG-PET/CT for diagnosis of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease / J.P. Pijl, T.C. Kwee, R.H.J.A. Slart [et al.] // *Clin. Transl. Imaging* – 2018. – Vol. 6. – P. 61-67. – doi: 10.1007/s40336-017-0261.
79. Fry CH, Sui GP, Kanai AJ, Wu C. The function of suburothelial myofibroblasts in the bladder. *Neurourol Urodyn*. 2007 Oct;26(6 Suppl):914-9. doi: 10.1002/nau.20483. PMID: 17763395.
80. Glycosuria Alters Uropathogenic Escherichia coli Global Gene Expression and Virulence / M.J. Islam, K. Bagale, P.P. John [et al.] // *mSphere*. – 2022. – Vol. 7, № 3. – P. e0000422. – doi: 10.1128/msphere.00004-22.
81. Glycosuria and Renal Outcomes in Patients with Nondiabetic Advanced Chronic Kidney Disease / C.C. Hung, H.Y. Lin, J.J. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 39372. – doi: 10.1038/srep39372.
82. Granov, A.M. Seventeen-year experience of using positron emission tomography in clinical practice (achievements and prospects of development) / A.M. Granov, L.A. Tyutin, N.A. Kostenikov // *Medical visualization*. – 2019. – Vol. 2. – P. 41-52. – doi: 10.1097/RLU.0000000000000573.
83. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis / A. Thompson, A. Adamson, A. Bahl [et al.] // *Journal of Clinical Urology*. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 25-35. – doi: 10.1177/2051415813512647.
84. Herrera, F.G. The role of PET/CT in cervical cancer / F.G. Herrera, J.O. Prior // *Front Oncol*. – 2013. – Vol. 3. – P. 34. – doi: 10.3389/fonc.2013.00034.
85. Horan, N. Radiation Cystitis and Hyperbaric Management / N. Horan, J.S. Cooper // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470594/>.

86. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis / T.M. Ribeiro de Oliveira, A.J. Carmelo Romão, F.M. Gamito Guerreiro, T.M. Matos Lopes // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, № 10. – P. 962-966. – doi: 10.1111/iju.12857.
87. Integrating MRI and chemokine receptor CXCR4-targeted PET for detection of leukocyte infiltration in complicated urinary tract infections after kidney transplantation / T. Derlin, F. Gueler, J.H. Bräsen [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 58. – P. 1831-1837. – doi: 10.2967/jnumed.117.193037.
88. Interplay between bladder microbiota and overactive bladder symptom severity: a cross – sectional study / K. Li, C. Chen, J. Zeng [et al.] // *BMC Urol.* – 2022. – Vol. 22. – P. 39. – doi: 10.1186/s12894-022-00990-0.
89. Investigation of the physiological response of radiation-induced cystitis patients using hyperbaric oxygen / F. Gulli, T.J. Geddes, B.L. Pruetz, G.D. Wilson // *Clinical and Translational Radiation Oncology.* – 2022. – Vol. 38. – P. 104-110. –doi: 10.1016/j.ctro.2022.10.00.
90. Kim, J. Advances in urinary biomarker discovery in urological research / J. Kim, W.T. Kim, W. Kim // *Investig. Clin. Urol.* – 2020. – Vol. 61, suppl. 1. – P. S8-S22. – doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S8.
91. Lee, T. Non-diabetic glycosuria as a diagnostic clue for acute tubulointerstitial nephritis in patients with azotemia / T. Lee, W.S. Yang // *Renal Failure.* – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 1015-1021. – doi: 10.1080/0886022X.2020.1824923.
92. Liem, X. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis / X. Liem, F. Saad, G. Delouya // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75, № 13. – P. 1471-1482. – doi: 10.1007/s40265-015-0443-5.
93. Lingonberries-General and Oral Effects on the Microbiome and Inflammation / P. Pärnänen, H. Lähteenmäki, T. Tervahartiala [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 3738. – doi: 10.3390/nu13113738.
94. Liu, Y. Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphyhttps / Y. Liu, N.V. Ghesani, L.S. Zuckier // *Semin Nucl. Med* – 2010. – Vol. 40, № 4. – P. 294-315. – doi: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.002.

95. Medical prevention and treatment of radiation-induced urological and nephrological complications / A. Rehailia-Blanchard, M.Y. He, C. Rancoule [et al.] // *Cancer Radiother. J. Soc. Fr. Radiother. Oncol.* – 2019. – Vol. 23. – P. 151-160. – doi: 10.1016/j.canrad.2018.05.007.
96. Metformin as a Radiation Modifier; Implications to Normal Tissue Protection and Tumor Sensitization / K. Mortezaee, D. Shabeeb, A.E. Musa [et al.] // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 14. – P. 41-53.
97. Meziani, L. Macrophages in radiation injury: a new therapeutic target / L. Meziani, E. Deutsch, M. Mondini // *OncoImmunology.* – 2018. – Vol. 7, № 10. – P. e1494488. – doi: 10.1080/2162402x.2018.1494488.
98. Muruve, N.A. Radiation Cystitis / N.A. Muruve. – 2017. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2055124-overview>.
99. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a promising non-invasive biomarker for symptom assessment and diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome / H. Ke, L. Zhu, Q. Wang [et al.] // *BMC Urol.* – 2023. – Vol. 23. – P. 180. – doi: 10.1186/s12894-023-01353-z.
100. Niezgoda, J.A. Outcomes of Radiation Injuries Using Hyperbaric Oxygen Therapy: An Observational Cohort Study / J.A. Niezgoda, T.E. Serena, M.J. Carter // *Adv. Skin Wound Care.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 12-19. – doi: 10.1097/01.ASW.0000473679.29537.c0.
101. Optical methods for differential diagnostics between secondary bladder cancer and late adverse events after pelvic radiation therapy / A.V. Maslennikova, O.S. Streltsova, E.B. Kiseleva [et al.] // *European Conference on Biomedical Optics 2019. – Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX, 2019.* – P. 11079_56. – doi: 10.1117/12.2527090.
102. Overactive bladder with urodynamic study-induced bladder pain: An overactive bladder subtype with symptoms similar to those of interstitial cystitis/painful bladder syndrome / H.-Y. Mu, M.-P. Wu, I.-T. Wang [et al.] // *Medicine.* – 2023. – Vol. 102, № 6. – P. e32790. – doi: 10.1097/MD.00000000000032790.

103. P21 Maintains Senescent Cell Viability under Persistent DNA Damage Response by Restraining JNK and Caspase Signalling / R. Yosef, N. Pilpel, N. Papismadov [et al.] // *EMBO J.* – 2017. – Vol. 36, № 15. – P. 2280-2295. – doi: 10.15252/embj.201695553.
104. PET/CT Imaging for Personalized Management of Infectious Diseases / J.P. Pijl, T.C. Kwee, R.H.J.A. Slart, A.W.J.M. Glaudemans // *Journal of Personalized Medicine.* – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 133. – doi: 10.3390/jpm11020133.
105. PET Imaging in Bladder Cancer: An Update and Future Direction / J. Zhang-Yin, A. Girard, E. Marchal [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16, № 4. – P. 606. – doi: 10.3390/ph16040606.
106. PET imaging of inflammation biomarkers / C. Wu, F. Li, G. Niu, X. Chen // *Theranostics.* – 2013. – Vol. 3, № 7. – P. 448. – doi: 10.7150/thno.6592.
107. PET in bladder cancer imaging / D. Muin, E. Laukhtina, M. Hacker, S.F. Shariat // *Curr. Opin. Urol.* – 2023. – Vol. 33, № 3. – P. 206-210. – doi: 10.1097/MOU.0000000000001090.
108. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) as a new diagnostic tool for acute tubulointerstitial nephritis (AIN) in oliguric or haemodialysed patients / D. Katagiri, S. Masumoto, A. Katsuma [et al.] // *NDT Plus.* – 2020. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 155-159. – doi: 10.1093/ndtplus/sfp188.
109. Positron emission tomography. Reference article / A. Shetty, A. Campos, R. Sharma [et al.] // *Radiopaedia.org.* – URL: <https://doi.org/10.53347/rID-29716>.
110. Prostate cancer survivors with symptoms of radiation cystitis have elevated fibrotic and vascular proteins in urine / B.M.M. Zwaans, H.E. Nicolai, M.B. Chancellor, L.E. Lamb // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0241388. – doi: 10.1371/journal.pone.0241388.
111. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer / A.D. Combes, C.A. Palma, R. Calopedos [et al.] // *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 2594. – doi: 10.3390/diagnostics12112594.
112. Quantitative assessment of radiation-induced changes of bladder and rectum collagen structure using optical methods / M. Kochueva, V. Dudenkova,

- S. Kuznetsov [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2018. – Vol. 23, № 09. – P. 1. – doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091417.
113. Radiation and chemotherapy induced cystitis / T. Radswiki, J. Yap, J. Jones [et al.] // *Radiopaedia*. – 2022. – URL: <https://doi.org/10.53347/rID-12138>.
114. Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management / S. Mallick, R. Madan, P.K. Julka, G.K. Rath // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 14. – P. 5589-5594. – doi: 10.7314/APJCP.2015.16.14.5589.
115. Radiogen bedingte Zystitis : Pathophysiologie und Therapie [Radiation cystitis : Pathophysiology and treatment] / S. Mühlstädt, N. Mohammed, K. Weigand [et al.] // *Urologe A*. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 301-305. German. – doi: 10.1007/s00120-017-0319-2.
116. Ramalingam, K. Urodynamics: The Practical Aspects / K. Ramalingam // *Principles and Practice of Urogynaecology* / A. Tamilselvi, A. Rane (eds). – Springer, New Delhi. 2015. – URL: https://doi.org/10.1007/978-81-322-1692-6_5.
117. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms / D. Mukherjee, P.J. Coates, S.A. Lorimore, E.G. Wright // *J. Pathol.* – 2014. – Vol. 232, № 3. – P. 289-299. – doi: 10.1002/path.4299.
118. Revolutionizing Radiotoxicity Management with Mesenchymal Stem Cells and Their Derivatives: A Focus on Radiation-Induced Cystitis / C. Helissey, S. Cavallero, N. Guitard [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 9068. – doi: 10.3390/ijms24109068.
119. Risk of Late Urinary Complications Following Image Guided Adaptive Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Refining Bladder Dose-Volume Parameters / E. Manea, A. Escande, S. Bockel [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 101. – P. 411-420. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.004.
120. Shao, Y. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis / Y. Shao, G.L. Lu, Z.J. Shen // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109, № 5. – P. 691-694. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x.

121. Sidyanathan, A. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications / A. Sidyanathan // *Clinical Radiology*. – 2015. – Vol. 70, Iss. 7. – P. 787-800. – doi: 10.1016/j.crad.2015.03.0.
122. Smit, S.G. Management of radiation cystitis / S.G. Smit, C.F. Heyns // *Nat. Rev. Urol.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 206-214. – doi: 10.1038/nrurol.2010.23.
123. Spectrum of Physiologic and Pathologic Skeletal Muscle 18F-FDG Uptake on PET/CT / S. Karunanithi, R. Soundararajan, P. Sharma [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 205, № 2. – P. W141-9. – doi: 10.2214/AJR.14.13457.
124. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study / K. Hamilton, N.C. Bennett, G. Purdie, P.M. Herst // *Supportive Care in Cancer*. – 2014. – Vol. 23, № 1. – doi: 10.1007/s00520-014-2335-8.
125. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies / W.C. Jackson, J. Silva, H.E. Hartman [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2019. – Vol. 104, № 4. – P. 778-789. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
126. The Association between Urinary Fluucose and Renal Uric Acid Excretion in Non – diabetic Patients with Stage 1-2 Chronic Kidney Disease / X. Feng, Y. Zheng, H. Guan [et al.] // *Endocr. Rec.* – 2021. – Vol. 46, № 1. – P. 28-36. – doi: 10.1080/07435800.2020.1850760.
127. The diagnostic value of [18F]-FDG-PET/CT in assessment of radiation renal injury in Tibet minipigs model / Y.G. Yu-Guana, M. Yue, B. Nashun [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 16. – P. 257. – doi: 10.1186/s12967-018-1626.
128. The impact of prostate cancer treatment on quality of life: a narrative review with a focus on randomized data / J.M. Taylor, V.E. Chen, R.C. Miller, B.A. Greenberger // *RRU*. – 2020. – Vol. 12. – P. 533-546. – doi: 10.2147/rru.s243088.
129. Treatment of radiation-induced late effects: What's new? / C. Chargari, S. Supiot, C. Hennequin [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2020. – Vol. 24, № 6-7. – P. 602-611. – doi: 10.1016/j.canrad.2020.06.007.S1278-3218(20)30177-3.

130. Triplitt, C.L. Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation / C.L. Triplitt // *Am. J. Manag Care.* – 2012. – Vol. 18, № 1, suppl. – P. S11-16.
131. Understanding Molecular Mechanisms and Identifying Key Processes in Chronic Radiation Cystitis / C. Brossard, A.C. Lefranc, J.M. Simon [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1836. – doi: 10.3390/ijms23031836.
132. Urinary infection or radiation cystitis? A prospective evaluation of urinary symptoms in patients submitted to pelvic radiotherapy / V.F. Xavier, F.C.G. Gabrielli, K.Y. Ibrahim [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2019. – Vol. 74. – P. e1388. – doi: 10.6061/clinics/2019/1388.
133. Vogin, G. Description and Management of Radiotherapy-Induced Long-Term Effects / G. Vogin // *Survivorship Care for Cancer Patients* / S. Rauh (eds). – Springer, Cham, 2021. – doi: 10.1007/978-3-030-78648-9_13.
134. Wang, Q., Xiong, G., Liu, G. et al. Barrier function urothelium differentiated from human urine-derived stem cells for potential use in urinary tract reconstruction. *Stem Cell Resource* 9, 304 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1035-6>
135. Zeman, E.M. Basics of Radiation Therapy / E.M. Zeman, E.C. Schreiber, J.E. Tepper // *Abeloff's Clinical Oncology* // J.E. Niederhuber, J.O. Armitage, J.H. Doroshow [et al.] editors. – Sixth Edition. – Philadelphia, – 2020. – P. 431-460.e3. – doi: 10.1016/B978-1-4557-2865-
136. Zupančič, D. Immunohistochemistry as a paramount tool in research of normal urothelium, bladder cancer and bladder pain syndrome / D. Zupančič, R. Romih // *Eur. J. Histochem.* – 2021. – Vol. 65, № 2. – P. 3242. – doi: 10.4081/ejh.2021. 3242.
137. Jiang Zhao, Qixiang Song, Liang Wang, Xingyou Dong Detrusor Myocyte Autophagy Protects the Bladder Function via Inhibiting the Inflammation in Cyclophosphamide-Induced Cystitis in Rats Xingliang Published: April 1, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122597> 11C-choline PET/CT and bladder cancer: lymph node metastasis assessment with pathological specimens as reference standard / F. Ceci, L. Bianchi, T. Graziani [et al.] // *Clinical nuclear medicine.* – 2015. – T. 40, № 2. – P. e124-e128. – doi: 10.1097/RLU.000000000000060.

138. 11C-choline PET/CT for restaging of bladder cancer / T. Graziani, F. Ceci, F.L. Lopes [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2015. – Vol. 40, № 1. – P. e1-5. – doi: 10.1097/RLU.0000000000000573.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА**Демографические данные:**

Номер пациента	Фамилия Имя Отчество	Возраст (в годах)	Пол	Дата визита	Диагноз

Диагноз развернутый:

от _____ г.

Критерии включения/не включения в исследование:

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ		
Женский пол в возрасте с 25 до 60 лет	ДА	НЕТ
Получающие лучевую терапию по поводу онкологической патологии органов малого таза	ДА	НЕТ
Установленный диагноз острого и хронического лучевого цистита	ДА	НЕТ
Подписанное информированное согласие на участие в исследовании	ДА	НЕТ
КРИТЕРИИ НЕ ВКЛЮЧЕНИЯ		
Противопоказания к применению гиалоурановой кислоты, гепарина, лидокаина	ДА	НЕТ
Психическое заболевание, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии	ДА	НЕТ
Алкоголизм и наркомания в анамнезе	ДА	НЕТ
Активный туберкулез	ДА	НЕТ
Хронические соматические заболевания в стадии обострения	ДА	НЕТ
Возраст пациентов старше 60 лет и моложе 25 лет	ДА	НЕТ
Системные заболевания соединительной ткани	ДА	НЕТ
Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента	ДА	НЕТ

Пациент соответствует всем критериям включения/не включения ДА НЕТ

Пациент включен в исследование.

Подпись исследователя _____ Дата _ _ _ _ _

Анамнез жизни

Наименование	Есть(+)/ нет (-)	Терапия заболевания в данный момент (есть/нет)
Артериальная гипертензия		
Злокачественные новообразования в анамнезе		
ОНМК в анамнезе		
ИБС, стенокардия напряжения		
Инфаркт миокарда в анамнезе		
Мерцательная аритмия		
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей		
Эпилепсия		
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки		
Эрозивный гастрит		
Печеночная недостаточность		
Почечная недостаточность		
Болезнь Паркинсона		
Травмы позвоночника		
Диффузные заболевания соединительной ткани		

Операции, травмы:

Аллергоанамнез:

Объективно:

состояние _____ сознание _____ положение _____

окружность

талии _____ вес _____ рост _____ к/покровы _____ ВИДИМ

ые

слизистые _____

л/у _____ молочные(грудные)железы _____ Щ/ж _____

Дыхание _____ хрипы _____ ЧДД _____

_____ Живот _____

Почки _____

_____ Симтом поколачивания _____ Мочевой

пузырь _____

НПО _____

Ректально _____

_____ Дизурия _____ Стул со

слов _____