

Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы)

Сычева И.В., Пасов В.В.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск

Представлены данные о современных методах лечения рака предстательной железы. Проведён анализ причин и методов лечения поздних лучевых повреждений, возникающих после лучевого лечения ранних стадий рака предстательной железы. Лучевые повреждения подразделяются на местные и общие. Сделан акцент на консервативной терапии и затронуты результаты хирургического лечения. При консервативных методах лечения используются местная терапия и общая. Лечение поздних лучевых повреждений требует настойчивости, терпения, времени. Применение комплексного консервативного лечения позволяет значительно облегчить, а в ряде случаев и излечить больных, страдающих лучевыми повреждениями, тем самым улучшить качество жизни и увеличить социальную активность. Важно раннее начало и адекватность лечения, что позволяет повысить терапевтический эффект и предотвращает развитие серьёзных осложнений, таких, как стриктура уретры, стеноз кишки, профузные кровотечения, формирование свища. Необходимо отметить, что лечение поздних лучевых повреждений органов малого таза остаётся сложной задачей, решение которой требует дифференциального подхода. Результат обзора литературы свидетельствует об актуальности поиска новых и оптимизации существующих методов лечения лучевых повреждений.

Ключевые слова: лучевые повреждения, рак предстательной железы, брахитерапия, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, лучевой цистит, лучевой ректит, лучевой энтероколит, стриктура уретры, стеноз кишки, профузные кровотечения, свищ.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остаётся одним из самых распространённых злокачественных новообразований среди мужского населения большинства стран мира. Статистика свидетельствует о неуклонном росте частоты заболеваемости РПЖ и смертности от данной патологии, определяя социальную значимость этой проблемы. В структуре онкологических заболеваний РПЖ занимает 2-3 место после рака лёгких и желудка [1-3].

Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания (TNM-классификация), суммы баллов по Глиссону при биопсии из достаточного количества участков, исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА), возраста пациента, сопутствующих заболеваний, прогноза продолжительности и качества жизни. Обязательным условием является согласие пациента на лечение, основанное на полной информации о диагнозе, методе лечения и возможных осложнениях [1-3].

На ранних стадиях РПЖ существуют три различных подхода к лечебным мероприятиям, каждый из которых имеет свои показания и противопоказания: хирургический, лучевая терапия и наблюдение. Следует отметить, что в последнее время в силу доступности информации для пациента, открытости обсуждения диагноза и состояния больного решение о выборе лечения принимается совместно с пациентом. Задача врача – объективно оценить состояние больного и распространённость опухолевого процесса. Окончательное решение остаётся за пациентом.

Сычева И.В.* – научн. сотр.; Пасов В.В. – зав. отделением, д.м.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: 8(484) 399-33-39; e-mail: innas57@rambler.ru.

Существуют различные варианты лучевой терапии: дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия (БТ) и комбинация БТ с ДЛТ, такой метод называется сочетанной лучевой терапией (СЛТ). В настоящее время лучевая терапия занимает прочное место как один из основных методов лечения онкологических заболеваний, применяемый в комплексе с хирургическим методом, гормональной терапией и химиотерапией и т.д. Лучевая терапия является одним из ведущих методов консервативного лечения рака предстательной железы как при локализованном, так и при местнораспространённом процессе. В литературе последних лет утвердилось мнение о том, что лучевая терапия является хорошей альтернативой радикальной простатэктомии (РПЭ) при ранних стадиях (T1-T2) рака предстательной железы. При этом в подходах к лучевому лечению у различных авторов имеются существенные различия, касающиеся техники и технологии облучения, объёма лучевого воздействия и суммарных очаговых доз [2].

В настоящее время во многих странах для лечения злокачественных опухолей предстательной железы широко используется брахитерапия (контактная лучевая терапия). Преимущества метода лечения заключаются в том, что пациент переносит процедуру намного легче, чем операцию или ДЛТ, а на опухоль подводится доза облучения, которую невозможно достичь при ДЛТ. Кроме того, уменьшается негативное воздействие ионизирующего излучения на соседние органы (мочевой пузырь, уретру, прямую кишку, мягкие ткани, кости таза), а количество дней госпитализации сокращается до 1-4.

Причины развития лучевых повреждений обусловлены ошибками при планировании и проведении лучевой терапии, когда применяются высокие разовые и суммарные дозы, которые превышают толерантность здоровых тканей к ионизирующему излучению. Кроме того, часто не учитываются особенности распределения дозы в сопряжённых злокачественному новообразованию органах [4-10]. Перенесенные ранее заболевания органов брюшной полости (дизентерия, брюшной тиф, хронический колит, холецистопанкреатит), мочевыводящих путей, а также эндокринные и сопутствующие хронические заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь) являются предрасполагающими факторами возникновения такой реакции организма на облучение [4-10]. Различные авторы отмечают, что лучевые повреждения чаще возникают у больных с различными хроническими сопутствующими заболеваниями (70%), чем у больных, не имеющих таковых (18,1%) [6, 11].

В зависимости от проявлений, лучевые осложнения делятся на местные и общие. Общие лучевые осложнения – это ответ всего организма на воздействие ионизирующего излучения, проявляющийся повышенной температурой, нарушением функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой деятельности, изменением других систем. Местные осложнения характеризуются развитием изменений непосредственно в зоне облучения.

Большинство авторов местные лучевые повреждения подразделяют на ранние (лучевые реакции) и поздние. К ранним лучевым повреждениям относятся патологические изменения, которые развиваются в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие три месяца после её завершения. Они носят функциональный характер и часто бывают обратимыми. Большинство из них купируется в течение ближайших 4 месяцев [5, 6, 11, 12].

Частота ранних лучевых повреждений, по данным различных авторов, составляет 69-83,6% [6, 13, 14-16]. Поздние лучевые повреждения встречаются несколько реже ранних.

Под поздними лучевыми повреждениями подразумевают осложнения лучевой терапии, которые формируются в более поздние сроки, то есть не ранее 3-х месяцев после её окончания и, как правило, приобретают хроническое течение. Они встречаются реже ранних повреждений. В настоящее время в результате облучения онкоурологических больных в 30% случаев формируются лучевые повреждения органов малого таза [5, 17]. Возникновение данной патологии в какой-то степени закономерно и связано с применением высоких суммарных доз облучения, необходимых для купирования онкологического процесса. К сожалению, данные патологические процессы, как правило, необратимы, хотя нередко могут развиваться и компенсаторные механизмы. По данным разных авторов, ремиссия достигается лишь у 35-65% больных, а рецидивы наблюдаются у 30-80% пациентов [5, 6, 18].

При лучевой терапии РПЖ в зону полей облучения попадают различные анатомические образования: мочевого пузыря, прямая кишка, внутритазовая клетчатка, сосудисто-нервные пучки и кости таза. Необходимо отметить, что изолированные повреждения одного органа встречаются редко и в большинстве случаев они носят сочетанный характер. Анатомическая близость органов определяет схожесть патологических процессов, вызванных проведением лучевой терапии. Побочное отрицательное действие ионизирующего излучения на органы малого таза считают суммой некоторых патологических эффектов. В результате проведения ЛТ в огромном количестве образуются свободные перекисные радикалы, которые оказывают крайне негативное влияние на восстановление повреждённых клеток. Кроме того, с течением времени нарастают явления нарушения микроциркуляции в облучённом органе, что приводит к возникновению тромбозов мелких сосудов, ишемии тканей, эрозиям и образованию лучевых язв. Типичным проявлением поздних лучевых повреждений является радиационно-индуцированный фиброз (РИФ), степень выраженности которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощённой дозы, режиму фракционирования и времени, прошедшему после лечения. Микроскопическое исследование тканей с РИФ показало, что его развитие сопровождается формированием своеобразного фиброзного «каркаса» в подслизистом слое мочевого пузыря или кишки с фиксацией в стенке мелких кровеносных сосудов, с последующим образованием телеангиоэктазий, аррозий и зиянием их просвета. Клинически это проявляется различной степенью гематурии, вплоть до профузного кровотечения. Дальнейшее прогрессирование лучевого фиброза и повреждение всей стенки органа значительно отягощают клиническую картину [4, 5, 8-10, 12, 18-21].

Наиболее часто повреждаются мочевой пузырь и прямая кишка. Существует несколько классификаций лучевых циститов и ректитов. В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы, разработанная совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORS).

Возникновение лучевых осложнений различной степени тяжести является возможным при проведении лучевого лечения. Важно, чтобы их частота не превышала допустимого уровня в 5%. При этом не должно быть повреждений IV степени тяжести, вызывающих инвалидизацию и даже смерть пациента.

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря

Около 75-90% больных, у которых диагностируют местные лучевые повреждения, – лица старше 50 лет, с продолжительным периодом течения патологического процесса. Как правило, это ослабленные пациенты с выраженной анемией, нарушением питания, подавленной регенерацией тканей и сниженным иммунитетом.

Лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки, несмотря на схожие патогенетические механизмы развития, отличаются большим клиническим разнообразием. Поэтому при выборе тактики лечебных мероприятий необходим индивидуальный подход к каждому больному и свой алгоритм действий в каждом конкретном случае.

Внутрипузырное введение лекарственных средств показано всем больным, которые страдают поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря, и направлены на регрессию патологического процесса. Кроме того, широко применяются препараты противовоспалительного действия, средства, улучшающие тканевую микроциркуляцию, препараты, стимулирующие иммунитет, антибиотики широкого спектра действия, препараты, влияющие на гемостатические свойства крови, а также средства, уменьшающие императивные позывы к мочеиспусканию и купирующие болевой синдром. Противопоказаниями к применению внутрипузырного введения лекарственных средств являются индивидуальная непереносимость любого из вышеперечисленных препаратов, профузное кровотечение из мочевого пузыря и множественный уролитиаз. Относительным противопоказанием считается наличие единичного камня.

Общая терапия. Терапия поздних лучевых повреждений органов малого таза предполагает комплексное применение общих и местных лечебных мероприятий, включая методы физиотерапии. Независимо от локализации патологического процесса (мочевыводящая система, кишечник), общее лечение предусматривает диету с исключением солёного, острого, пряностей, которые раздражают слизистую, способствуют воспалению и присоединению инфекции.

В литературе особое внимание уделяют купированию болевого синдрома и уменьшению болезненных позывов на мочеиспускание. Патогенетически обосновано назначение спазмолитических препаратов и нестероидных противовоспалительных средств: метамизол натрия (баралгин-М, спазмалгон), дротаверина (но-шпа), нимесулида (нимесил, найз), кетопрофена, диклофенака, кеторолака (кеторол) и др. При наличии выраженных болевых ощущений применяют наркотики. Эти мероприятия в большинстве случаев позволяют купировать болевой синдром и существенно улучшить самочувствие больных [7, 19, 23].

Для лечения атрофических форм используют дезагреганты: ацетилсалициловую кислоту (аспирин, тромбо АСС) и клопидогрель (плавикс) под контролем общего анализа мочи на скрытую кровь, а также общего анализа крови и коагулограммы. Длительность курса лечения составляет 4-5 месяцев [5, 18, 23]. Наличие атрофического цистита требует присоединения вазоактивной терапии, направленной на улучшение микроциркуляции стенки мочевого пузыря. С этой целью применяют пентоксифиллин (трентал), троксерутин (троксевазин), солкосерил, актовегин и декстран (реополиглюкин) длительными курсами и большими дозировками. Общая длительность лечения составляет от 10 дней до 1 месяца с повторными курсами через 3-6 месяцев [5, 7, 18, 24, 25].

Чуйкина Н.А. и Матякин Г.Г. (2002) в качестве лечебного средства лучевого цистита применяли актовегин в больших дозах (20% актовегин – 10 мл в/в 2 раза в день) и в течение первых трёх дней отметили уменьшение дизурических явлений. Кроме того, использование актовегина для инстилляций мочевого пузыря в сочетании с пероральными формами лечения позволило добиться полного заживления язвы мочевого пузыря в течение 4-х недель [24].

Современная научная литература располагает достаточным количеством работ, которые посвящены исследованиям эффективности иммуномодуляторов. Оказалось, что применение таких препаратов, как тактивин, тимоген, циклоферон, левамизол (декариз), неовир, интерфероны, интерлейкины, полиоксидоний, иммуномакс и т.д. способствует скорейшему заживлению лучевых повреждений независимо от их локализации [4, 5, 7, 12, 18, 23]. Длительность приёма данных лечебных средств составляет 3-4 недели. В качестве неспецифических стимуляторов иммунитета целесообразно использовать аскорбиновую кислоту (витамин С), ретинол (витамин А), витамины группы В (мильгамма), а также витамин Е (токоферола ацетат) в максимальных дозах, что способствует более быстрому разрешению воспаления и сокращению сроков лечения [5, 7, 8].

С противовоспалительной целью применяют глюкокортикостероиды, уросептики и антибактериальную терапию [5, 7-10, 12, 18]. Если количество лейкоцитов в общем анализе мочи повышено, но бактериурия не выявлена, то назначают уросептики. В качестве уросептиков используют фуразолидон, нитроксолин и палин в стандартных дозировках продолжительностью не менее 10 дней. В случаях, когда лейкоцитурия сопровождается бактериурией, необходимо проводить антибактериальную терапию с учётом чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам. В качестве профилактики инфекции используют канефрон, цистон, фитолизин и др.

В настоящий момент в Европе используют новый противовоспалительный препарат WF 10, содержащий активный ингредиент ОХО-K993, который вводится внутривенно. Первоначально он был разработан в качестве дополнительной терапии для борьбы со СПИДом и был использован в комбинации с антиретровирусным препаратом. Препарат применяли для профилактики оппортунистических инфекций. Механизм его действия осуществляется по средствам регуляции клеточного иммунитета. Препарат назначался при лучевых циститах и ректитах. Контроль кровотечений наблюдался после одной дозы введения препарата (0,5 мл/кг массы тела в сутки). Средний период наблюдения 55 месяцев. У некоторых пациентов потребовалось повторное лечение. Данный препарат не одобрен для использования в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) [9].

Практически у всех пациентов, имеющих признаки длительного кровотечения, фиксируются те или иные нарушения гемостаза, связанные с истощением компенсаторных механизмов свертывающей системы крови. Поэтому в повседневной практике широко используют гемостатики: этамзилат (дицинон), викасол, хлорид кальция, аминокaproновую кислоту, транексамовую кислоту (транексам) [5-7, 12, 18, 22, 23]. При падении гемоглобина ниже 80 г/л больным с заместительной целью переливают одногруппную эритроцитарную массу и свежезамороженную плазму. Также активно применяют препараты железа (венофер, космофер, феррум ЛЕК, фенюльс и т.д.). Для стимуляции эритропоэза вводят препараты, стимулирующие эритропоэз (эритростим и эпрекс по 10000 ЕД 2-3 раза в неделю, аранесп и т.п.) [17].

В работах российских и зарубежных авторов получены положительные результаты лечения с применением гипербарической оксигенации (ГБО) при поздних лучевых циститах и ректитах, а также при формировании свищей [8-10, 26]. Гипербарическая оксигенация снижает выраженность воспалительных процессов в стенке мочевого пузыря и прямой кишки, улучшает регенерацию эпителия слизистой за счёт увеличения их пролиферативной активности. В составе комплексного лечения позволяет добиться стойкого купирования гематурии у больных лучевым циститом и ректитом, повышая результаты оперативного лечения у больных с постлучевыми везико-вагинальными и везико-ректальными свищами. ГБО в составе комплексного лечения способствует улучшению общего состояния пациентов, купированию или уменьшению болей и уменьшению императивных позывов к мочеиспусканию, увеличению среднего эффективного объёма мочевого пузыря уже после первого курса. Назначение повторных курсов ГБО с периодичностью 1 раз в 6-8 месяцев способствует более длительному сохранению положительных результатов проводимого комплексного лечения и уменьшает вероятность развития осложнений.

Местное лечение. Инстилляции с раствором диметилсульфоксида (димексид или ДМСО) и синтозоновой эмульсией (синтозон) показаны при любых формах цистита. ДМСО обладает выраженным противовоспалительным, противоотёчным, фибролитическим, обезболивающим действием и способствует проникновению других препаратов в ткани. В мочевой пузырь вводят по 20 мл 1 раз в сутки ежедневно, общим курсом 7-15 процедур. Синтозон – это многокомпонентная мазь, разработанная в МРНЦ г. Обнинска в отделении лечения лучевых повреждений.

У больных с явлениями микрогематурии добавляют 3% раствор колларгола с раствором новокаина. При неэффективности терапии колларголом для усиления гемостатического эффекта в схему лечения необходимо включать охлаждённую аминокaproновую кислоту в режиме чередования [5, 7, 12, 18, 23].

Колларгол обладает «прижигающим» и противовоспалительным действием. Поэтому данный препарат целесообразно применять у больных с буллезной гипертрофией слизистой мочевого пузыря и его шейки. У таких пациентов инстилляции мочевого пузыря проводят ежедневно, курс лечения продолжается от 3 дней до 2 недель. После купирования воспалительных явлений внутрипузырно вводят препараты, действие которых направлено на усиление репаративных процессов в стенке мочевого пузыря. С этой целью применяют синтозоновую эмульсию и облепиховое масло. Облепиховое масло разводят с другим растительным маслом 1:3, затем стерилизуют. Данные препараты обладают обволакивающим и обезболивающим действием. Их вводят в подогретом виде (30-40 °С) один раз в сутки в течение 7-15 дней. Инстилляции выполняют с помощью стерильного эластического катетера. Больные в течение 2 часов находятся в горизонтальном положении и каждые 15 мин меняют позу (лежат на спине, на животе или на боку), а также стоя (т.к. чаще всего изменения слизистой – в области дна мочевого пузыря).

Кроме того, при геморрагических циститах после отмывания мочевого пузыря от сгустков крови применяют инстилляции 0,5% раствора перекиси водорода, 5% раствора аминокaproновой кислоты и алюмонатриевых квасцов [7, 12, 15, 18].

В последние годы многие авторы отмечают эффективность внутрипузырного введения новых отечественных медикаментозных средств: L-лецитин серебряного геля, иммуномодуля-

торов гепон и иммуномакс, препаратов на основе супероксиддисмутаза – рексод и гиалуроновой кислоты – уро-гиал, колегель, а также среду, на которой выращивают мезенхимальные стволовые клетки [4, 7, 12, 15, 18, 23, 28].

Кроме того, в современной литературе широко обсуждается возможность местного применения физиотерапевтических методов лечения с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и локальной гипертермии, улучшающих микроциркуляцию и обладающих противовоспалительным, метаболическим, анальгетическим, иммуномоделирующим, десенсибилизирующим и бактерицидным действием. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л. и соавт. (2000) одними из первых определили показания и способы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении поздних лучевых циститов. На фоне лазерного воздействия более выражена пролиферафия элементов соединительной ткани и эпителия, усиление фибринолитической активности крови, более интенсивное заживление ран [29].

Особенностью больных с осложнёнными формами лучевого цистита является более глубокое и обширное поражение мочевого пузыря. Общее состояние и психологический статус таких больных страдают значительно чаще, чем у пациентов с неосложнёнными формами. Воспалительные процессы у данной категории лиц протекают более агрессивно, а репаративные процессы угнетены. В связи с этим местное лечение мочевого пузыря имеет целый ряд особенностей. Для инстилляций у таких больных применяют раствор димексида, с постепенным увеличением его концентрации с 10% до 15-20%. Учитывая, что димексид является органическим растворителем и поэтому легко проникает в ткани, в раствор добавляют антибиотики (гентамицин, амикацин), коллагенизирующие (лидаза) и противовоспалительные (преднизолон, дексаметазон и т.д.) средства. Инстилляции выполняют 1 раз в сутки в течение 15-20 дней. В последующем в мочевой пузырь вводят синтозоновую эмульсию и другие препараты, способствующие заживлению слизистой [4, 5, 7].

При язвенном цистите применяют инстилляции с добавлением анестетиков, гормонов и ферментов [5, 7, 12, 18, 23]. Положительное действие протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин) обусловлено их фибринолитическим и некролитическим действием [30].

При осложнённых формах лучевого цистита на фоне внутритазового лучевого фиброза (ВЛФ) в патологический процесс могут вовлекаться один или два мочеточника с развитием одно- или двухстороннего гидронефроза. В такой ситуации требуются различные варианты дренирования чашечно-лоханочной системы (нефростомия, стентирование мочеточников) в комплексе с пресакральными блокадами фибролитиками (лидаза, супероксиддисмутаза) на растворе 0,5% новокаина.

У пациентов с выраженной дизурией (частота ночного мочеиспускания достигает 6-7 раз на фоне болевого синдрома) устанавливают 3-ходовый уретральный катетер Фоллея и проводят ирригацию мочевого пузыря 0,02% раствором хлоргексидина (в среднем около 3 дней), после чего лечение продолжают по ранее описанной схеме [17].

Фибросклеротические процессы, возникающие в стенке мочевого пузыря, не позволяют адекватно сокращаться кровеносным сосудам в случае их повреждения, поэтому возникающие кровотечения не всегда поддаются консервативному лечению [18, 30, 34-41]. При повреждении более крупных сосудов развивается профузное кровотечение, основной опасностью которого является тампонада мочевого пузыря. В случаях развития тампонады мочевого пузыря необхо-

димо оперативное вмешательство. По возможности, операцию выполняют трансуретральным доступом с применением спинномозговой анестезии. При обнаружении конкрементов мочевого пузыря производят литотрипсию. Кроме того, определяют степень лучевого повреждения стенок мочевого пузыря. На фоне гиперемии слизистой визуализируются крупные расширенные вены, телеангиэктазии, буллезный отёк и возможно язвенные дефекты мочевого пузыря. Выполняют электро- или лазерную коагуляцию кровоточащих сосудов. В связи с высоким риском рецидива гематурии необходимо коагулировать не только кровоточащие сосуды, но и расширенные вены мочевого пузыря. По данным некоторых авторов, хирургическое лечение требуется менее чем 10% больных [18, 27, 31-38].

В случаях, когда по техническим причинам эндоскопические манипуляции невозможны или существует риск угрозы повторного кровотечения целесообразно сформировать эпицистостому. Постоянное промывание мочевого пузыря проводят в течение 2-3 дней антисептическими растворами. Катетер удаляют на следующие сутки после снятия ирригации. Главным критерием для удаления катетера является отсутствие видимой гематурии. В дальнейшем таким пациентам проводят традиционное местное и общее лечение.

Больным с мочевыми свищами выполняют лечение, направленное на уменьшение воспалительных процессов, а также удаления некротических тканей со стороны мочевого пузыря и прямой кишки. С этой целью, кроме инстилляций мочевого пузыря, используют микроклизмы с раствором димексида и синтозоновой эмульсией, а также ферментные препараты с последующей рекомендацией оперативного вмешательства, то есть пластики дефекта. В отдельных случаях при сочетании свищей с микроцистисом и внутритазовым лучевым фиброзом используют различные варианты хирургической деривации (отведения) мочи. При развитии стриктуры уретры выполняется трансуретральная уретротомия. При рецидивировании стриктуры уретры возможна постановка стента.

В кандидатской диссертации Твердохлебова Н.Е. (2010) описывается, что пластика дефекта может осуществляться с использованием различных трансплантатов для создания межсвищевых барьеров. Это способствует улучшению результатов лечения. При наличии выраженных лучевых изменений тканей в зоне фистулы во время оперативных вмешательств показано использование хорошо кровоснабжаемых мышечных лоскутов, у тех же больных, у которых ткани хорошо васкуляризованы, а также у пациентов с резервуарно-влагалищными свищами целесообразно использовать коллагеновый биоматериал. Коллагеновый биоматериал в зоне поврежденной стенки мочевого пузыря, с одной стороны, создает условия уплотнения тканей в данной зоне, с другой – стимулирует активность соединительной ткани переходного эпителия мочевого пузыря, а также стимулирует активность иммунокомпетентных клеток регионарных лимфатических узлов. В группе больных, которым применялись различные ауто- и гетерогенные трансплантаты, положительные результаты получены в 80% случаев; у пациентов, которым оперативное вмешательство проведено без использования каких-либо трансплантатов, заживление свищей имело место в 70,6% случаев [39].

Отдельно следует отметить, что хирургическое лечение местных лучевых повреждений мочевого пузыря, по данным большинства исследователей, сопровождается высокой частотой осложнений (15-80%), а смертность в послеоперационном периоде составляет 3-9% [8, 9, 40].

Поздние лучевые повреждения кишечника

При лучевой терапии рака предстательной железы чаще повреждается прямая кишка, реже сигмовидная, еще реже тонкая кишка [41]. Облучение таза не повреждает значительную часть тонкой кишки, т.к. она подвижна и перестальтирует. Однако если петли тонкой кишки неподвижны в результате спаек после предшествующих операций, они могут оказаться фиксированными на пути следования пучка излучения и по этой причине получить высокую дозу. Результат такого повреждения не проявляется в течение 6 месяцев и более после окончания ЛТ. Дополнительное назначение дистанционного облучения после брахитерапии является фактором риска повышения токсичности для прямой кишки.

Общая терапия лучевых повреждений кишечника очень похожа на комплекс лечебных мероприятий, которые применяются при реабилитации пациентов, страдающих лучевым циститом, а также имеет свои особенности и включает обезболивающие, противовоспалительные, гемостатические, иммуномодулирующие, антиоксидантные, вазоактивные препараты и т.д. Лечение этими группами препаратов было описано выше (в разделе «Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря»). Важным элементом комплексного лечения данной патологии остаётся регуляция акта дефекации, диета и парентеральное питание (частичное или полное). Для купирования запоров, кроме диеты, широко используют слабительные средства: сеннаде, фрутолакс, гутталакс, глицериновые свечи и другие препараты, при поносах – смекту, лоперамид, маалокс и т.д. [7-10, 12, 23]. Однако некоторые исследователи обращают внимание на необходимость ограничения применения слабительных препаратов, считая, что прохождение плотных каловых масс по кишечнику является своеобразным бужированием формирующихся лучевых стенозов [30].

Целью парентерального питания является обеспечение организма всеми необходимыми для жизнедеятельности веществами в тех же соотношениях, в каких они поступают в общее кровообращение при обычном приёме пищи. Белковые гидролизаты усиливают адаптацию к голоданию и оказывают протеинсберегающий эффект. Для больных с лучевыми язвами кишечника, выраженным болевым синдромом, кровотечениями показано проведение парентерального питания с целью предоставления функционального покоя кишечнику и обеспечения оптимальных условий для репарации лучевых повреждений [4, 6, 7].

Частичное парентеральное питание показано больным с лучевыми повреждениями кишечника, не осложнёнными выраженными диспепсическими расстройствами и кровоточивостью, при отсутствии явных признаков истощения. Для парентерального питания используют растворы аминокислот, белковые гидролизаты, полиэлектролитные растворы.

Больным с тяжёлыми формами лучевого ректосигмоидита и энтероколита, выраженными диспепсическими расстройствами, кровоточивостью, болями и явными признаками истощения показано проведение полного парентерального питания с целью адекватного обеспечения потребностей организма в пластических веществах и энергии, а также предоставления функционального отдыха кишечнику. Перевод больных на обычное питание после курса парентерального питания осуществляют постепенно: в течение двух дней больной получает «стол № 0», в течение следующих двух дней – «1-й хирургический», парентеральное питание в эти дни продолжают, далее больных переводят на «стол № 4Б», и парентеральное питание прекращают [4, 6].

С учётом клинической картины и результатов лабораторных исследований назначают ферменты (вобэнзим, юниэнзим, мезим форте, панзинорм, панкреатин, фестал, дигестал и др.). Курс лечения продолжается 3-4 недели [5, 7, 12, 27]. Назначение бактериальных препаратов (колибактерин, бификол и т.д.), антибиотиков широкого спектра действия, сульфаниламидных препаратов – согласно показаниям. Курсы лечения сульфаниламидными препаратами, в частности, сульфасалазином, длительные и продолжаются 1,5-2 мес. Обычно эффект наблюдается через 1,5-2 недели [5-10, 12, 23, 42]. У больных со значительным содержанием крови в кале проводят корригирующую гемостаз терапию (викасол, ϵ -аминокапроновая кислота, дицинон, транексам и т.д.) с учётом коагулологических показателей. При выявлении дефицита сывороточного железа назначают препараты железа (в/в, в/м, внутрь) [5, 6, 26, 46].

По мнению зарубежных авторов, препаратом первой линии при поражении кишечника является производное 5-ацетилсалициловой кислоты – месалазин (5-АСК) [8-10, 44, 45], но они отмечают его низкую эффективность, даже в комбинации с глюкокортикоидами и антибактериальными препаратами [5-10, 12, 42, 46]. Если через 5 месяцев улучшения не наступает, требуется лечение сукральфатом [8-10] или полисульфатом пентозой (ПСП), что стимулирует заживление эпителия и формирует защитный барьерный слой, приводя к улучшению у 75% пациентов [8, 32]. Сукральфат принимают внутрь и местно, ПСП принимают в виде микроклизм. ПСП – синтетическое производное гликозаминогликана, используется для восстановления мукополисахаридного слоя. В норме слизистая мочевого пузыря и прямой кишки покрыта защитным слоем из гликозаминогликанов (ГАГ). В России с этой целью используется препарат уро-гиал.

В последние годы для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта широко используют препараты на основе жирных кислот, которые способствуют регенерации эпителия и поэтому должны использоваться на ранних стадиях патологического процесса (катаральные, геморрагические ректиты). Наиболее эффективны препараты масляной кислоты [8-10]. В России применяется препарат масляной кислоты с инулином закофальк [19].

Местное лечение лучевых повреждений кишечника зависит от эндоскопической картины и направлено на снижение воспалительного процесса и стимуляцию репаративных процессов. При всех формах лучевых ректитов показано применение микроклизм с 10-20% раствором ДМСО и синтозон.

По данным А.К. Курпешевой (1984), использование данных препаратов у больных катаральным ректитом позволило добиться выздоровления в 50% случаев, а в 25% – улучшения клинической симптоматики (75% положительного результата). Для инфильтративно-язвенных форм эти показатели были несколько ниже и составляли 22% и 33% соответственно. При язвенно-некротическом ректите хороший очищающий эффект оказывают свечи с трипсином с последующим назначением препаратов, направленных на улучшение репаративных процессов [5, 6, 18].

При ректосигмоидитах результаты даёт последовательное применение следующих медикаментозных лекарственных средств. В прямую кишку вводят 50-70 мл 10-15% раствора ДМСО в сочетании с 30 мг преднизолона. В последующем назначают микроклизмы с синтозоном, масла облепихи (30-50%), шиповника (30-50%).

С кровоостанавливающей целью используют аминокaproновую кислоту, свечи с адреналином, гемостатические губки и трубки, 0,5% раствор перекиси водорода, 3% колларгол с 0,5%

раствором новокаина. В случаях кровотечения из единичных сосудов стенки прямой кишки возможна их коагуляция [5, 7, 18, 23, 43, 47].

При выраженном болевом синдроме возможно назначение ректальных свечей с новокаином, анестезином, платифиллином, вольтареном и т.д. В некоторых случаях с целью обезболивания целесообразно применять пресакральные блокады с 0,5% раствором новокаина, учитывая временный эффект данной манипуляции.

При рубцовых изменениях в прямой кишке необходимы длительные повторные курсы лечения микроклизмами с ДМСО, постепенно поднимая его концентрацию до 20-25%, возможно лечение методом гипертермии, использование лазерно-магнитной терапии. При рубцовых стенозах прямой кишки возможно бужирование или установка стента.

При развитии ректо-везикальных свищей и профузном кровотечении некоторые авторы рекомендуют формировать колостому, что предупреждает развитие уросепсиса, снижает травму слизистой прямой кишки за счёт исключения механического фактора и значительно облегчает жизнь больных.

При анализе эффективности консервативного лечения лучевых повреждений кишечника необходимо учитывать частоту рецидивов и длительность клинической ремиссии. Тяжесть патологических проявлений во многом определяет необходимость повторного лечения в условиях стационара. В частности, при катаральном ректите частота госпитализаций составляет 1-2 раза в течение года, а при язвенно-некротических формах ректита доходит до 4-5 раз в год.

Заключение

Лечение поздних лучевых повреждений требует настойчивости, терпения, времени. Применение комплексного консервативного лечения позволяет значительно облегчить, а в ряде случаев и излечить больных, страдающих лучевыми повреждениями, тем самым улучшить качество жизни и повысить социальную активность. Превентивный подход – раннее и адекватное лечение – позволяет повысить терапевтический эффект и предотвратить развитие серьёзных осложнений, таких, как стеноз кишки, профузные кровотечения, малигнизация, формирование свища.

Необходимо отметить, что лечение поздних лучевых повреждений органов малого таза остаётся сложной задачей, решение которой требует дифференциального подхода.

Работ, посвящённых данной проблеме, немного и, как правило, они носят описательный характер. Недостаточно изучены методы профилактики лучевых повреждений, вопросы реабилитации и качества жизни таких лиц в отдалённый период после окончания курса лечения. Результаты существующих методов консервативной терапии лучевых повреждений органов малого таза, до настоящего времени, остаются неутешительными, сопровождаются частыми рецидивами патологического процесса и не могут удовлетворять ни пациентов, ни врачей. Данные процессы, как правило, носят необратимый характер, однако на фоне интенсивных лечебных мероприятий возможно развитие компенсаторных механизмов. В частности, временный эффект лечебных мероприятий фиксируется лишь у 35-65% больных, а случаи обострения заболевания наблюдаются у 30-80% пациентов. Следовательно, поиск и внедрение в повседневную практику эффективных методов лечения местных лучевых повреждений органов малого таза остаётся актуальной задачей.

Литература

1. **Денисов И.Н., Каприн А.Д., Панышин Г.А., Харченко Н.В., Добровольская Н.Ю., Костин А.А., Ситников Н.В., Кочетов А.Г., Фомин Д.К., Нестеров П.В., Гамидов М.И.** Лекции цикла «Онкоурология»: Пособие. М.: Книга, 2008. 176 с.
2. **Иванов С.А.** Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 281 с.
3. **Koutrouvelis P.G.** A Breakthrough in Prostate Cancer Treatment: What Every Man Should Know – 3-D Stereotaxis. URPI Press, 2006. 114 p.
4. **Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Пасов В.В., Курпешева А.К.** Иммуноterapia при поздних лучевых повреждениях прямой кишки. М.: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2012. 17 с.
5. **Бардычев М.С., Цыб А.Ф.** Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с.
6. **Курпешева А.К.** Поздние лучевые повреждения кишечника (особенности клинического течения и лечение): дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 1984. 158 с.
7. **Пасов В.В., Курпешева А.К.** Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии //Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство /гл. ред. тома акад. РАМН С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. С. 962-990.
8. **Kennedy G.D., Heise C.P.** Radiation colitis and proctitis //Clin. Colon Rectal Surg. 2007. V. 20, N 1. P. 64-72.
9. **Do N.L., Nagle D., Poylin V.Y.** Radiation proctitis: current strategies in management //Gastroenterol. Res. Pract. 2011. ID: 917941.
10. **Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L., Frank S.J.** Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management //Cancer. 2009. V. 115, N 9. P. 1827-1839.
11. **Павлов А.С., Костромина К.Н.** Рак шейки матки (лучевая терапия). М.: Медицина, 1983. 158 с.
12. **Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В.** Местные лучевые повреждения у онкологических больных (консервативное лечение) //Терапевтическая радиология: руководство для врачей /Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского: Глава 15. М.: Медицинская книга, 2010. С. 505-550.
13. **Жолкивер И.И.** Прогнозирование ранних и поздних местных осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей //Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений: тез. докл. всесоюз. совещания. Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1988. С. 20-22.
14. **Каприн А.Д., Амосов Ф.Р., Ананьев А.П., Гафанов Р.А.** Нарушение уродинамики нижних мочевых путей у больных, перенёвших лучевую терапию //Методология флуометрии. 1997. С. 35-44.
15. **Терехов О.В.** Поздние лучевые повреждения мочевого пузыря (клиника, диагностика, лечение): дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2004.
16. **Marks L., Carroll P., Dugan T., Anscher M.** The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. V. 31, N 5. P. 1257-1280.
17. **Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Пасов В.В., Курпешева А.К.** Иммуноterapia лучевых повреждений мочевого пузыря. М.: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2012. 18 с.
18. **Пасов В.В., Бардычев М.С., Терехов О.В., Курпешева А.К., Королев С.В.** Лечение поздних лучевых циститов у онкологических больных: пособие для врачей. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2007. 20 с.
19. **Бердов Б.А., Пасов В.В., Курпешева А.К., Рухадзе Г.О.** Опыт применения препарата Закофальк в комплексном лечении больных ранним и поздним лучевым ректитом //Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии: сб. научно-практических работ /под ред. М.Д. Арбатской. М., 2013. С. 51-56.
20. **Дубровская В.Ф.** Патогенез радиоиндуцированных склерозов //Медицинская радиология. 1991. № 11. С. 53-57.

21. **Коноплянников А.Г.** Молекулярные и клеточные механизмы поздних лучевых повреждений //Радиц. биология и радиоэкология. 1997. Т. 37, № 4. С. 621-628.
22. **Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А.** Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 2003. 320 с.
23. **Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К.** Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы //Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5. С. 57-60.
24. **Чуйкина Н.А., Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П.** Актонегин в профилактике и лечении лучевых реакций и осложнений у онкологических больных //Практическая онкология. 2002. Т. 1, № 2. С. 26-31.
25. **Aygenç E., Celikkanat S., Bilgili H., Aksaray F., Orhun S., Kaymakci M., Ozdem C.** Pentoxifylline effects on acute and late complications after radiotherapy in rabbit //Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001. V. 124, N 6. P. 669-673.
26. **Плесовский А.М.** Лучевые повреждения мочевого пузыря и интерстициальный цистит (клинико-морфологическое обоснование роли ГБО): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 81 с.
27. **Терехов О.В., Пасов В.В., Постнов Ю.Г., Сычева И.В.** Использование полимерных гелей для лечения поздних лучевых повреждений //Актуальные вопросы лучевой диагностики и онкологии: материалы научно-практической конференции. М., 2008. С. 63-64.
28. **Королев С.В.** Лучевая диагностика и комплексное лечение лучевых циститов у онкологических больных: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 23 с.
29. **Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В.** Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки //Мир медицины. 2000. № 7. С. 8-11.
30. **Коган А.С., Микоян А.Г., Коренная Н.А.** Пролонгированная эндовезикальная энзимотерапия при цистите //Урология и нефрология. 1983. № 4. С. 11-14.
31. **Терехов О.В., Бардычев М.С., Карякин О.Б., Сафиуллин К.Н., Пасов В.В.** Принципы лечения поздних лучевых геморрагических циститов //Материалы VII Ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2003. С. 178.
32. **Buchi K., Dixon J.** Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis //Gastrointest. Endosc. 1987. V. 33, N 1. P. 27-30.
33. **Chapuis P., Dent O., Vokey E., Galt E., Zelas P., Nicholls M., Yuile P., Mameghan H.** The development of a treatment protocol for patients with chronic radiationinduced rectal bleeding //Aust. N. Z. J. Surg. 1996. V. 66, N 10. P. 680-685.
34. **Hong J., Park W., Ehrenpreis E.** Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy //Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. V. 15, N 9. P. 1253-1262.
35. **Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Galbreath R.W., Blatt H., Lief J.H.** Rectal function following prostate brachytherapy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48, N 3. P. 667-74.
36. **Taylor J., Disario J., Buchi K.** Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis: long-term results //Gastrointest. Endosc. 1993. V. 39, N 5. P. 641-644.
37. **Theodorescu D., Gillenwater J.Y., Koutrouvelis P.G.** Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy: incidence and Risk Factors //Cancer. 2000. V. 89, N 10. P. 2085-2091.
38. **Wilson S.A., Rex D.K.** Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy //Curr. Opin. Gastroenterol. 2006. V. 22, N 5. P. 536-540.
39. **Твердохлебов Н.Е.** Оперативное лечение больных со сложными мочевыми свищами (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 81 с.
40. **Харченко В.П., Каприн А.Д., Костин А.А.** Эндоскопические урологические пособия на верхних и нижних мочевых путях в онкохирургии //Достижения в лечении заболеваний верхних мочевых путей и

- стриктуры уретры: материалы Пленума правления Российского общества урологов. Екатеринбург, 2006. С. 163-184.
41. **Gelblum D.Y., Potters L.** Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48. P. 119-124.
 42. **Goldstein F., Khoury J., Thornton J.** Treatment of chronic radiation enteritis and colitis with salicylazosulfapyridine and systemic corticosteroids //Am. J. Gastroenterol. 1976. V. 65, N 3. P. 201-208.
 43. **Boyko I., Pasov V., Sycheva I., Kurpesheva A.** Radiation injuries in patients with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed I-125-sources and concurrent radiation therapy //Annals of Oncology. 2010. V. 21, Suppl. 8. P. 303.
 44. **Baum C.A., Biddle W.L., Miner .P.B.Jr.** Failure of 5-aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis //Dig. Dis. Sci. 1989. V. 34, N 5. P. 758-760.
 45. **Cotti G., Seid V., Araujo S., Souza A.H.Jr., Kiss D.R., Habr-Gama A.** Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review //Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo. 2003. V. 58, N 5. P. 284-292.
 46. **Tagkalidis P.P., Tjandra J.J.** Chronic radiation proctitis //Aust. N. Z. J. Surg. 2001. V. 71, N 1. P. 230-237.
 47. **Курпешева А.К., Пасов В.В., Терехов О.В., Белая Н.С., Червякова А.Е., Сычева И.В.** Применение гемостатических трубок у больных поздними лучевыми геморрагическими ректитами //Материалы XIII онкологического конгресса. М., 2009. С. 350-351.

Treatment of radiation-induced damage to pelvic organs following radiation therapy of early-stage prostate cancer (literature review)

Sycheva I.V., Pasov V.V.

A. Tsyb MRRC of A. Hertsen FMRC MH RF, Obninsk, Russia

The paper reviews literature data on factors that influence the development of late radiation-induced adverse effects and modalities used for treatment of injuries to pelvic organs resulted from radiotherapy of early-stage prostate cancer. Radiation induces development of local and general complications. Effectiveness of conservative treatment techniques and surgical interventions for management of the injuries is discussed in the paper. The use of complex medical treatment allows achievement of complete symptoms control or complete remission of the disease, thereby improvement of patients' quality of life and social activity. Evidence suggests that early and adequate treatment results in a better outcome and prevents the development of severe complications, such as urethral stricture, colon stenosis, profuse bleeding, fistula formation. Though application of new treatment strategies gives patients with radiation-induced injuries improve significantly outcome, management of late radiation damage to the pelvic organs is still a complex problem. Further study of mechanisms of development of late radiation effects, clinical research into new approaches to both mitigation and treatment of radiation-induced injuries could result in new more effective treatment modalities, which would allow improvement in survival and quality of life for radiotherapy patients.

Key words: *radiation-induced injuries, prostate cancer, brachytherapy, combination radiation therapy, external beam radiation therapy, radiation cystitis, radiation rectitis, radiation enterocolitis, urethral stricture, stenosis of the colon, profuse bleeding, fistula.*

Sycheva I.V. – Researcher Assistant; **Pasov V.V.** – Head of Dep., MD. MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: 8(484) 399-33-39; e-mail: innas57@rambler.ru.

References

1. Denisov I.N., Kaprin A.D., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Dobrovol'skaya N.Y., Kostin A.A., Sitnikov N.V., Kochetov A.G., Fomin D.K., Nesterov P.V., Hamidov M.I. *Lectures Cycle «Oncourology». Guide.* Moscow, Book, 2008. 176 p. (In Russian).
2. Ivanov S.A. *Brachytherapy as a method of radical treatment for prostate cancer.* Dr. med. sci. diss. Moscow, 2011. 281 p. (In Russian).
3. Koutrouvelis P.G. *A Breakthrough in Prostate Cancer Treatment: What Every Man Should Know – 3-D Stereotaxis.* URPI Press, 2006. 114 p.
4. Ataulakhanov R.I., Pichugin A.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. *Immunotherapy for late radiation injuries of the rectum.* Moscow, State Organization «Institute of Immunology» FMBA of Russia, 2012. 17 p. (In Russian).
5. Bardychev M.S., Tsyb A.F. *Local radiation injuries.* Moscow, Medicine, 1985. 240 p. (In Russian).
6. Kurpesheva A.K. *Late radiation damage to the intestine (clinical features and treatment).* Cand. med. sci. diss. Obninsk, 1984. 158 p. (In Russian).
7. Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Complications and damage to organs and tissues during radiation therapy. In the book «*Fundamentals of radiation diagnosis and therapy: national leadership*». Ed.: Ternov S.K. Moscow, GEOTAR Media, 2012, pp. 962-990. (In Russian).
8. Kennedy G.D., Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. *Clin. Colon Rectal Surg.*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 64-72.
9. Do N.L., Nagle D., Poylin V.Y. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2011. ID: 917941.
10. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L., Frank S.J. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. *Cancer*, 2009, vol. 115, no. 9, pp. 1827-1839.
11. Pavlov A.S., Kostromina K.N. *Cervical cancer (radiation therapy).* Moscow, Medicine, 1983. 158 p. (In Russian).
12. Pasov V.V., Kurpesheva A.K., Terekhov O.V. Local radiation damage in cancer patients (conservative treatment). *Therapeutic Radiology. Guide for physicians.* Ed.: Tsyb A.F., Mardynsky Y.S. Chapter 15. Moscow, Medical books, 2010, pp. 505-550. (In Russian).
13. Zholkiver I. Prediction of early and late complications of local radiation therapy of malignant tumors. *Proc. rep. All-Union meeting «Diagnosis and treatment of late local radiation injuries».* Obninsk, NIIMR AMS USSR, 1988, pp. 20-22. (In Russian).
14. Kaprin A.D., Amosov F.R., Ananyev A.P., Gafanov R.A. Urodynamics of lower urinary tract in patients who underwent radiotherapy. *Methodology flowmetry*, 1997, pp. 35-44. (In Russian).
15. Terekhov O.V. *Late radiation damage to the bladder (clinical features, diagnosis, treatment).* Cand. med. sci. diss. Obninsk, 2004. (In Russian).
16. Marks L., Carroll P., Dugan T., Anscher M. The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, Vol. 31, no. 5, pp. 1257-1280.
17. Ataulakhanov R.I., Pichugin A.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. *Immunotherapy for radiation damage of the bladder.* Moscow, State Organization «Institute of Immunology» FMBA of Russia, 2012. 18 p. (In Russian).

18. **Pasov V.V., Bardychev M.S., Terekhov O.V., Kurpesheva A.K., Korolev S.V.** *Treatment of late radiation cystitis in patients with cancer.* Manual for physicians. Obninsk, GU «RIHMI-WDC», 2007. 20 p. (In Russian).
19. **Berdov B.A., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Rukhadze G.O.** Experience with the drug Zakofalk in complex treatment of patients with early and late radiation rectitis. *Collection of scientific and practical works.* Ed.: Arbatova M.D. Moscow, 2013. pp. 51-56. (In Russian).
20. **Dubrovskaya V.F.** The pathogenesis of radiation-induced sclerosis. *Meditsinskaya radiologiya – Medical Radiology*, 1991, no. 11, pp. 53-57. (In Russian).
21. **Konoplyannikov A.G.** Molecular and cellular mechanisms of late radiation damage. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 1997, vol. 37, no. 4, pp. 621-628. (In Russian).
22. **Yarmonenko S.P., Konoplyannikov A.G., Vaynson A.A.** *Clinical radiobiology.* Moscow, Medicine, 2003. 320 p. (In Russian).
23. **Sycheva I.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K.** Conservative treatment of local radiation injuries that were formed as a result of combined radiotherapy and brachytherapy for prostate cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2012, no. 5, pp. 57-60. (In Russian).
24. **Tchouikina N.A., Matyakin G.G., Chuprik-Malinovskaya T.P.** Aktovegin in the prevention and treatment of radiation reactions and complications in cancer patients. *Prakticheskaja onkologija – Practical Oncology*, 2002, vol. 1, no. 2, pp. 26-31. (In Russian).
25. **Aygenç E., Celikkanat S., Bilgili H., Aksaray F., Orhun S., Kaymakci M., Ozdem C.** Pentoxifylline effects on acute and late complications after radiotherapy in rabbit. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2001, vol. 124, no. 6, pp. 669-673.
26. **Plesovsky A.M.** *Radiation damage to the bladder and interstitial cystitis (clinical and morphological study the role of HBO).* Cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow, 2013. 81 p. (In Russian).
27. **Terekhov O.V., Pasov V.V., Postnov Y.G., Sycheva I.V.** The use of polymer gels for the treatment of late radiation damage. *Materials of scientific and practical conference «Actual problems of radiation diagnosis and oncology».* Moscow, 2008, pp. 63-64. (In Russian).
28. **Korolev S.V.** *Radiological diagnosis and comprehensive treatment of the radial cystitis in patients with cancer.* Cand. med. sci. diss. Moscow, 2009. 23 p. (In Russian).
29. **Zharinov G.M., Vinokurov V.L., Zaikin G.V.** Radiation damage to the rectum and the bladder in patients with cervical cancer. *Mir mediciny – The World of Medicine*, 2000, no. 7, pp. 8-11. (In Russian).
30. **Kogan A.S., Mikoian A.G., Korennaia N.A.** Prolonged endovesical enzyme therapy in cystitis. *Urologija i nefrologija – Urology and Nephrology*, 1983, no. 4, pp. 11-14. (In Russian).
31. **Terekhov O.V., Bardychev M.S., Karyakin O.B., Safiulin K.N., Pasov V.V.** Principles of treatment of late radiation hemorrhagic cystitis. *Mat. VII Annual Russian oncology conference.* Moscow, 2003, p. 178. (In Russian).
32. **Buchi K., Dixon J.** Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Gastrointest. Endosc.*, 1987, vol. 33, no. 1, pp. 27-30.
33. **Chapuis P., Dent O., Bokey E., Galt E., Zelas P., Nicholls M., Yuile P., Mameghan H.** The development of a treatment protocol for patients with chronic radiation-induced rectal bleeding. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 1996, vol. 66, no. 10, pp. 680-685.
34. **Hong J., Park W., Ehrenpreis E.** Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, vol. 15, no. 9, pp. 1253-1262.

35. **Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Galbreath R.W., Blatt H., Lief J.H.** Rectal function following prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, vol. 48, no. 3, pp. 667-674.
36. **Taylor J., Disario J., Buchi K.** Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis: long-term results. *Gastrointest Endosc.*, 1993, vol. 39, no. 5, pp. 641-644.
37. **Theodorescu D., Gillenwater J.Y., Koutrouvelis P.G.** Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer*, 2000, vol. 89, no. 10, pp. 2085-2091.
38. **Wilson S.A., Rex D.K.** Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2006, vol. 22, no. 5, pp. 536-540.
39. **Tverdohlebov N.E.** *Surgical treatment of patients with complicated urinary fistula (an experimental and clinical research)*. Cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow, 2010. 81 p. (In Russian).
40. **Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Kostin A.A.** Endoscopic urological aids on the upper and lower urinary tract in oncology. *Materials of the Plenum of the Russian Society of Urologists «Developments in the treatment of upper urinary tract and urethral stricture»*. Ekaterinburg, 2006, pp. 163-184. (In Russian).
41. **Gelblum D.Y., Potters L.** Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, vol. 48, pp. 119-124.
42. **Goldstein F., Khoury J., Thornton J.** Treatment of chronic radiation enteritis and colitis with salicylazosulfapyridine and systemic corticosteroids. *Am. J. Gastroenterol.*, 1976, vol. 65, no. 3, pp. 201-208.
43. **Boyko I., Pasov V., Sycheva I., Kurpesheva A.** Radiation injures in patients with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed I-125-sources and concurrent radiation therapy. *Annals of Oncology*, 2010, vol. 21 (suppl 8), pp. 303.
44. **Baum C.A., Biddle W.L., Miner P.B.Jr.** Failure of 5-aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, vol. 34, no. 5, pp. 758-760.
45. **Cotti G., Seid V., Araujo S., Souza A.H.Jr, Kiss D.R., Habr-Gama A.** Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 2003, vol. 58, no. 5, pp. 284-292.
46. **Tagkalidis P.P., Tjandra J.J.** Chronic radiation proctitis. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 2001, vol. 71, no. 1, pp. 230-237.
47. **Kurpesheva A.K., Pasov V.V., Terekhov O.V., Belaya N.S., Chervyakova A.E., Sycheva I.V.** The use of hemostatic tubes in patients with late radiation hemorrhagic rectitis. *Mat. XIII Cancer Congress*. Moscow, 2009, pp. 350-351. (In Russian).