DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-107-118

УДК 616.62-006.6-085.849.1-06:616-002.17-085-073.432.19

Новый подход в лечении местных лучевых повреждений мочевого пузыря: внутритазовые блокады и ультразвуковая навигация

Жариков А.А., Пасов В.В., Паршин В.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

В предлагаемой работе обсуждаются проблемы постлучевых изменений мочевого пузыря, внутритазового лучевого фиброза и способы их лечения. Существующие методы консервативного лечения таких пациентов далеко не всегда эффективны и представляют собой довольно трудную задачу. Это связано с тем, что, как правило, для них характерны необратимые изменения, но, в то же время, могут развиваться и компенсаторные механизмы. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря подразделяют на местное и общее, выбор метода зависит от степени выраженности лучевых повреждений. Под местным лечением подразумевают введение лекарственных препаратов в полость мочевого пузыря. Однако, таким способом невозможно создать локальное воздействие на наиболее поражённую область пузыря, и, тем более, отсутствует возможность воздействия на окружающие фиброзоизменённые ткани. Мы предлагаем способ лечения, методика которого разработана на основе внутритазовых блокад под контролем ультразвуковой навигации. На сегодняшний день существуют эффективные фибролизитические препараты на основе супероксиддисмутазы. Их механизм действия в совокупности с ультразвуковой визуализацией даёт возможность нового подхода в тактике и эффективности лечения больных местными лучевыми повреждениями мочевого пузыря.

Ключевые слова: *лучевая терапия, осложнения, местные лучевые повреждения мочевого пузыря, стеноз устьев мочеточников, мочевой пузырь, почки, гидронефроз, ультразвуковая диагностика, внутритазовые блокады, супероксиддисмутаза, рексод.*

Введение

Одним из основных методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза является лучевая терапия. На поздних стадиях развития злокачественных опухолей органов малого таза лучевая терапия практически является единственным методом лечения, который позволяет продлить жизнь пациента и улучшить её качество [1-3]. В большинстве случаев в зону облучения попадают расположенные в непосредственной близости от новообразования здоровые органы и ткани [4-7]. Улучшение дозиметрического контроля, использование новых методик облучения и современной аппаратуры, а также адекватная подготовка больных привели к снижению частоты развития местных лучевых повреждений. Однако, в некоторых случаях необходимо применение суммарных очаговых доз облучения, которые значительно превышают толерантность здоровых тканей к ионизирующему излучению, или повторное облучение, что, как правило, является основной причиной развития поздних лучевых повреждений [8, 9].

В настоящее время результаты лечения лучевых повреждений мочевого пузыря остаются неудовлетворительными. Ситуация обусловлена частыми рецидивами патологического процесса и развитием отдалённых осложнений: язвенно-некротических форм мочевого пузыря, сморщенного мочевого пузыря, внутритазового лучевого фиброза (ВЛФ), сдавлением интрамурального и юкставезикального отделов мочеточников, формированием одно- или двустороннего гидронефроза с переходом в хроническую почечную недостаточность [10-12].

Жариков А.А.* – научн. сотр.; Пасов В.В. – в.н.с., д.м.н.; Паршин В.С. – зав. отд., д.м.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: +79109136155; e-mail: amea@mail.ru.

В настоящее время в клинической практике появились эффективные фармакологические препараты, обладающие выраженным фибролитическим действием. Однако, вследствие анатомических особенностей расположения мочевого пузыря возникают определённые сложности непосредственной доставки лекарственного средства к области патологического процесса [13, 14].

Для решения данной проблемы можно использовать способ внутритазовых блокад, который с помощью ультразвукового контроля позволяет безопасно и максимально точно доставить препарат в зону патологических изменений. На современном этапе развития ультразвуковая диагностика имеет широкие возможности для визуализации патологического процесса и выполнения малоинвазивных лечебных вмешательств в режиме реального времени [15-18].

При исследовании мочевого пузыря традиционное трансабдоминальное ультразвуковое сканирование не всегда достаточно информативно, поэтому выполняются внутривлагалищные исследования трансректальным (у мужчин) и трансвагинальным (у женщин) доступом. Именно такой вариант даёт наиболее чёткую и детальную визуализацию патологического очага, а также его локализацию. Одновременно с исследованием возможно выполнение малоинвазивных вмешательств с применением фибролитических препаратов.

Материалы и методы

В данном исследовании была сформирована группа больных поздними лучевыми циститами в количестве 42 человека (группа I), которым выполнили внутритазовые блокады препаратом супероксиддисмутаза. На основе исторического материала отделения лечения лучевых повреждений сформировали контрольную группу из 45 человек (группа II). Пациентам контрольной группы в качестве лечебных мероприятий выполняли инстилляции препаратом супероксиддисмутаза. На этапе обследования всем пациентам проводили ультразвуковое исследование для уточнения распространённости и характера патологического процесса, дополненное цистоскопией. Ультразвуковая картина различных патологических состояний данной анатомической области хорошо изучена, однако, в случаях поздних лучевых повреждений и, в частности, при их сочетании она имеет свои особенности. Неоспоримыми достоинствами метода являются простота выполнения, неинвазивность, высокая чёткость и детальность визуализации, отсутствие лучевой нагрузки на пациента, сравнительно низкая стоимость. Нами были определены основные ультразвуковые критерии, по которым оценивалось состояние мочевого пузыря. С помощью ультразвукового исследования достоверно можно оценить состояние стенок и полости мочевого пузыря, а также его объём.

С помощью УЗИ также было оценено и состояние мочеточников. У двух больных с ретенционными нарушениями функции почек на фоне гидронефротической трансформации полостных систем был обнаружен мегауретер.

Визуализация мочевого пузыря возможна как трансабдоминальным, так и внутривлагалищным (ректо-вагинальным) доступом (рис. 1).

Внутривлагалищное исследование даёт более чёткую эхографическую картину за счёт сокращения дистанции между датчиком и исследуемым органом, а также использования более высокой частоты ультразвукового излучения. На приведённом изображении представлен мочевой пузырь малого наполнения с резко выраженным утолщением стенок вследствие их отёка, переходящим на устья мочеточников. На слизистой оболочке отложения солей и фибрина. В

полости отмечается взвесь в виде мелких диффузно расположенных эхопозитивных включений. В комплексе полученные ультразвуковые данные трактуются как поздний постлучевой цистит с наличием ВЛФ, как следствие вызывающим расширение верхних мочевых путей.

Рис. 1. Эхограмма трансректального исследования мочевого пузыря.

В диагностике и мониторинге вторичных проявлений ВЛФ мы использовали ультразвуковое исследование почек. В наших наблюдениях с помощью данного обследования у всех больных, страдающих ВЛФ, удалось оценить первоначальную степень расширения чашечно-лоханочной системы, а также контролировать результаты лечения в динамике (рис. 2).

Рис. 2. Эхограмма левой почки. Пиелокаликоуретероэктазия.

Кроме того, с помощью УЗИ оценивали размеры почек и кортико-ренальный индекс – показатель степени поражения паренхимы почки и её чашечно-лоханочной системы. На основании этих данных можно было косвенно судить о функциональном состоянии почек. В частности, из 23% пациентов с ВЛФ значительное уменьшение кортикального слоя было отмечено у 12%, причём у 5% из них размеры почек были уменьшены.

На протяжении последних лет в Европе активно применяется препарат супероксиддисмутазы, получаемый из тканей крупного рогатого скота под торговым названием «Пероксинорм», фирмы «Грюненталь» (Германия), который зарекомендовал себя как мощный антиоксидант, обладающий противовоспалительными свойствами и способствующий регрессии радиационно-индуцированного фиброза.

В нашем Центре у больных поздними лучевыми повреждениями органов малого таза широко используется препарат «Рексод», разработанный ФГУП «Государственный НИИ ОЧБ» ФМБА России (Санкт-Петербург), обладающий антиоксидантным, антицитолитическим и противовоспалительным действием. Основным веществом препарата является рекомбинантная супероксиддисмутаза человека, которую получают с помощью генно-инженерной технологии с использованием в качестве продуцента культуры дрожжей *Sacch. cerevisiae*, штамм Y2134.

Основные механизмы действия супероксиддисмутазы:

- прямая инаktivация свободных радикалов;
- блокирует реакцию перекисных радикалов с арахидоновой кислотой;
- ингибирует хемотаксис лейкоцитов;
- ослабляет активное действие лейкотриена В4;
- уменьшает синтез коллагена фибробластами;
- способствует регрессии радиационно-индуцированного фиброза.

При лечении неосложнённых и осложнённых форм циститов «Рексод» вводят внутрь мочевого пузыря в дозе 3,2 млн ЕД. Однако, в ряде ситуаций, например, при поражении области устьев мочеточников, возникает сложность в местном подведении препарата. Поэтому традиционные инстилляции не позволяют создать оптимально эффективную концентрацию препарата в области наиболее выраженных патологических изменений (например, в области язвы стенки мочевого пузыря).

С целью решения обозначенной проблемы мы применили метод внутритазового введения препарата на основе супероксиддисмутазы в область патологического процесса с использованием ультразвуковой визуализации, позволяющей контролировать эффективность и безопасность процедуры в режиме реального времени.

Всем больным в зависимости от локализации наиболее выраженных постлучевых изменений фармпрепарат вводили под стенки мочевого пузыря, юкставезикальных отделов мочеточников и их устьев. Непосредственно перед блокадой содержимое флакона растворяли в 10 мл стерильного 2% раствора новокаина. Курс лечения составлял от 3 до 5 инъекций через день, каждые 3 месяца в течение года с последующим решением вопроса об их продолжении. Для реализации процедуры игла проводилась сквозь ткани промежности непосредственно к области патологического процесса. Контроль траектории трассы обеспечивается применением адаптеров, в которых расположены каналы (от 1 до 9), по которым проводится игла (рис. 3, 4).

Рис. 3. Трансректальный ультразвуковой датчик в сборе с адаптером, игла расположена в одной из направляющих канавок.

Рис. 4. Трансвагинальный ультразвуковой датчик в сборе с адаптером.

Попадая в зону ультразвукового сканирования, игла отображается на мониторе сканера, что даёт возможность контролировать её ход в режиме реального времени вплоть до достижения цели. Завершающим этапом является введение препарата супероксиддисмутазы.

В зависимости от пола пациента существуют различия выполнения методики введения препарата. У мужчин применяется трансперинеальный доступ, у женщин – трансвагинальный.

Методика выполнения инъекционной блокады малого таза с применением трансперинеального доступа

Положение пациента – лёжа на спине с согнутыми, разведёнными коленями. Ультразвуковой сканер с подключённым трансректальным датчиком устанавливается около пациента, в пределах удобного доступа и визуализации. Контактная поверхность датчика защищается презервативом, предназначенным для выполнения внутриполостных ультразвуковых исследований. С целью соблюдения правил асептики поверхность датчика обрабатывается 70% спиртом. Затем на датчик фиксируется стерильный пункционный адаптер. На контактную поверхность датчика наносится необходимое количество контактного геля, обеспечивающего безвоздушную контактную среду, необходимую для качественной визуализации. Далее датчик вводится в прямую кишку на глубину ~ 5-7 см. Адаптер остаётся снаружи, контактируя с кожей промежности. В результате локализуется определённая ранее область патологического процесса и выполняется визуальный расчёт инъекционной трассы. Затем размечается точка инъекции, 0,5% раствором новокаина выполняется местная анестезия кожи промежности и расположенных глубже мягких тканей. Через выбранный канал адаптера под непрерывным визуальным контролем инъекционная игла с мандреном вводится на необходимую глубину. По достижении зоны интереса из иглы удаляется мандрен, подсоединяется шприц с фармпрепаратом. После полного введения препарата иглу эвакуируют, датчик извлекается из кишки. С целью профилактики кровотечения выполняется тампонада места инъекции. Время выполнения манипуляции, как правило, не превышает 5 мин (рис. 5).

Рис. 5. Ультразвуковое изображение момента выполнения трансперинеальной внутритазовой блокады (1 – стенка прямой кишки, 2 – игла, 3 – параректальная клетчатка, 4 – направляющие метки).

Методика выполнения инъекционной блокады малого таза с применением трансвагинального доступа

Методика выполнения трансвагинальной блокады полностью аналогична трансперинеальной за исключением трансвагинального доступа (рис. 6).

Рис. 6. Ультразвуковое изображение момента выполнения трансвагинальной внутритазовой блокады (1 – игла, 2 – стенка мочевого пузыря, 3 – полость мочевого пузыря, 4 – направляющая метка).

Результаты и обсуждение

Оценка результатов лечения выполнялась по истечении одного года с момента начала терапии. Все наши пациенты испытывали болевой синдром различной степени выраженности и, как следствие, ограничение физической активности.

Оценивая динамику интенсивности боли, мы пришли к выводу, что результаты лечения больных I-й группы были более высокими, чем у больных II-й группы (рис. 7).

Рис. 7. Оценка динамики изменения интенсивности боли в процессе лечения больных лучевыми циститами I и II групп.

По истечении года с момента начала лечения, анальгетиками в I группе перестали пользоваться 64% (27 человек), а во II группе – 31% (14 человек). В результате проведения курсов внутритазовых блокад через год произошло достоверное снижение доли больных с болевым синдромом ($p < 0,05$; $p = 0,002628$). (В качестве метода статистической обработки был использован критерий χ^2 Пирсона).

При сравнении динамики физической активности после проведения курсов внутритазовых блокад больные исследуемой группы достигли более высоких показателей (81%, 34 пациента), чем пациенты контрольной группы (47%, 21 пациент) – рис. 8.

Рис. 8. Оценка динамики изменения статуса активности в процессе лечения больных поздними циститами I и II групп.

На основании полученных данных мы пришли к выводу о наличии достоверной положительной динамики изменения статуса активности у больных I группы ($p < 0,05$; $p = 0,001633$).

В результате проведения курсов внутритазовых блокад значимых различий в оценке толщины стенок ($p > 0,05$; $p = 0,98$), наличия взвеси и других патологических примесей у больных не произошло ($p > 0,05$; $p = 0,70$). Однако, по наличию солевой инкрустации стенок наблюдалась тенденция к различной достоверности ($p > 0,05$; $p = 0,06$) – рис. 9.

Рис. 9. Динамика изменений ультразвуковых признаков лучевых циститов у больных I и II групп.

Достоверная положительная динамика у пациентов исследуемой группы присутствовала только в достижении нормального объема мочевого пузыря ($p < 0,05$; $p = 0,001813$).

Для оценки эффективности лечения ВЛФ мы сформировали группу больных с гидронефрозом в количестве 11 человек. Больные II-й группы не вошли в сравнительный анализ, так как выполнение инстилляций не подразумевает лечение фиброза за пределами мочевого пузыря. Для достижения положительного результата нам потребовалось несколько курсов обкалывания области устьев мочеточников препаратом супероксиддисмутазы, как правило, не менее пяти. После 1-го, 3-го и 5-го курса выполнялось контрольное ультразвуковое исследование на предмет состояния ЧЛС почек. После выполнения 1-го курса внутритазовых блокад положительной динамики со стороны ЧЛС у пациентов первой группы не наблюдалось. Сохранялось прежнее расширение лоханки, чашечек и мочеточника.

После выполнения 3-го курса расширение ЧЛС почек сократилось в два раза у 3 пациентов. После выполнения 5-ти курсов обкалывания устьев мочеточников контрольные исследования показали, что у 5 пациентов отмечено сокращение степени расширения ЧЛС почек в два раза. Из них у 2-х расширение исчезло полностью, что позволило у одной больной удалить установленный ранее стент мочеточника, а у другой удалить нефростому (табл. 1).

Таблица 1

Динамическое ультразвуковое наблюдение состояния верхних мочевых путей до и после лечения внутритазового лучевого фиброза

Ультразвуковые признаки	До лечения		Через год	
	n	%	n	%
Расширение чашечно-лоханочной системы	11	100%	6	58%
Расширение мочеточников	8	75%	5	44%

Учитывая свойства и механизм действия препарата «Рексод», а также возможность непосредственной доставки лекарственного средства к наиболее значимым патологическим изменениям, мы определили показания к выполнению внутритазовых блокад:

- постлучевой цистит (II-III ст. по RTOG/EORTC),
- стеноз устьев, юкставезикальных отделов мочеточников при ВЛФ,
- болевой синдром.

Необходимо отметить, что в процессе выполнения блокад под УЗ-контролем мы не получили каких-либо осложнений.

Заключение

Коррекция местных лучевых повреждений мочевого пузыря и сопутствующего внутритазового лучевого фиброза является трудной задачей, которую далеко не всегда удаётся решить в полном объёме. Возможности современной диагностической аппаратуры, тщательное обследование пациентов, внедрение в практику новых методов лечения позволяют приблизить решение этой проблемы. Представленный способ лечения поздних лучевых циститов является эффективным дополнением традиционных инстилляций мочевого пузыря, и не имеющий аналогов в лечении стеноза мочеточников при внутритазовом лучевом фиброзе [19].

Литература

1. **Голдобенко Г.В., Костылев В.А.** Проблемы радиационной онкологии. М.: МАКС Пресс, 2002. 126 с.
2. **Гранов А.М., Винокуров В.Л.** Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: ФОЛИАНТ, 2002. 342 с.
3. Терапевтическая радиология. Национальное руководство /под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
4. **Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гуменецкая Ю.В., Корякин О.Б.** Паллиативная лучевая терапия у больных раком мочевого пузыря //Паллиативная медицина и реабилитация. 2009. № 3. С. 54-57.
5. **Карякин О.Б.** Неоадъювантная и адъювантная терапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря //Мат. VI Российской ежегодной онкологической конференции. М., 2001. С. 103-105.
6. **Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б.** Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. 243 с.
7. **Сычева И.В.** Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы //Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17, № 3. С. 64-71.
8. **Бардычев М.С.** Лечение местных лучевых повреждений //Лечащий врач. 2003. № 5. С. 78-79.
9. **Etstathiou J.A., Zietman A.L., Coen J.J., Shipley W.U.** Bladder cancer //Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. /Eds.: L.L. Gunderson, J.E. Tepper. Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2012. P. 1099-1123.
10. **Терехов О.В., Бардычев М.С., Пасов В.В.** Принципы лечения поздних лучевых повреждений мочевыводящей системы //Мат. IV ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2002. С. 206-207.
11. **Терехов О.В., Пасов В.В.** Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря //Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2014. Т. 32, № 3. С. 26-31.
12. **Киселёва М.В.** Внутритазовый лучевой фиброз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 1990. 22 с.
13. **Sommariva M., Lazzeri M., Abrate A., Guazzoni G., Sandri S., Montorsi F.** Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate improve symptoms and quality of life in patients with late radiation tissue cystitis: an investigative pilot study //Eur. J. Inflamm. 2014. V. 12, N 1. P. 177-185.
14. **Shao Y., Lu G.L., Shen Z.J.** Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis //BJU Int. 2012. V. 109, N 5. P. 691-694.
15. **Бардычев М.С., Белая Н.С., Гунько О.И., Курпешева А.К., Терехов О.В.** Поздние лучевые повреждения после комплексного лечения рака шейки и тела матки //Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Обнинск, 2002. С. 31.
16. **Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Титова В.А., Ивашин А.В., Шафир И.И.** Возможности органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря //Мат. IV Российской ежегодной онкологической конференции. М., 2000. С. 96-99.
17. **Зубарева М.В.** Ультразвуковая диагностика лучевых циститов //Радиология-2000: тезисы докладов. М., 2000. С. 62-63.
18. **Мухамеджанов И.Х.** Комплексная ультразвуковая, томографическая и радионуклидная диагностика поздних лучевых повреждений и их осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1992. 31 с.
19. **Жариков А.А., Терехов О.В., Пасов В.В.** Способ лечения лучевых повреждений органов малого таза. Патент на изобретение № 2647423. Российская Федерация, 2018.

A new approach to the treatment of local radiation injuries to the urinary bladder: ultrasound-guided intrapelvic blockade

Zharikov A.A., Pasov V.V., Parshin V.S.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The paper deals with the treatment of radiation-induced bladder changes, radiation-induced pelvic fibrosis, ultimately leading to the upper urinary tract injury. Conservative treatment of the disorders is not always beneficial. The developed treatment approach includes ultrasound-guided intrapelvic blockade with fibrinolytic agents containing superoxide dismutase administered under ultrasound guidance. The use of ultrasound imaging makes possible precise administration of the agents, as well as implementation of minimally invasive interventions using fibrinolytic agents. The developed approach enables improving management and treatment strategy for local radiation injuries to the urinary bladder.

Keywords: radiation therapy, complications, local radiation injuries of the bladder, ureteral stenosis, urinary bladder, kidneys, hydronephrosis, ultrasound diagnostics, intrapelvic blockade, superoxide dismutase, rebox.

References

1. **Goldobenko G.V., Kostylev V.A.** Problemy radiatsionnoi onkologii [Problems of radiation oncology]. Moscow, MAKS Press, 2002. 126 p.
2. **Granov A.M., Vinokurov V.L.** Luchevaya terapiya v onkoginekologii i onkourologii [Radiation therapy in oncogynecology and oncurology]. St. Petersburg, FOLIANT, 2002. 342 p.
3. Terapevticheskaya radiologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Therapeutic guidance. National leadership]. Eds.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow, GEOTAR-Media, 2018. 704 p.
4. **Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Gumenetskaya Yu.V., Karyakin O.B.** Palliativnaya luchevaya terapiya u bol'nyh rakom mochevogo puzrya [Palliative radiation therapy in patients with bladder cancer]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya – Palliative Care and Rehabilitation*, 2009, no. 3, pp. 54-57.
5. **Karyakin O.B.** Neoad'yuvantnaya i ad'yuvantnaya terapiya pri organosohranyauyshem lechenii raka mochevogo puzrya [Neoadjuvant and adjuvant therapy for organ-preserving treatment of bladder cancer]. *Mat. VI Rossijskoi ezhegodnoi onkologicheskoi konferentsii – Proc. 6th annual Russian Oncology Conference*. Moscow, 2001, pp. 103-105.
6. **Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B.** Rak mochevogo puzrya [Bladder cancer]. Moscow, Verdana, 2001. 243 p.
7. **Sycheva I.V.** Lechenie luchevykh povrezhdeniy organov malogo taza posle luchevoi terapii predstatel'noi zhelezy [Treatment of radiation injuries of pelvic organs after radiation therapy of prostate cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 64-71.
8. **Bardychev M.S.** Lechenie mestnykh luchevykh povrezhdeniy [Treatment of local radiation injuries]. *Lechaschiy vrach – Attending Physician*, 2003, no. 5, pp. 78-79.
9. **Etstathiou J.A., Zietman A.L., Coen J.J., Shipley W.U.** Bladder cancer. In: Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Eds.: L.L. Gunderson, J.E. Tepper. Philadelphia, Elsevier; Saunders, 2012, pp. 1099-1123.
10. **Terehov O.V., Bardychev M.S., Pasov V.V.** Printzypy lecheniya pozdnykh luchevykh povrezhdeniy mochevyvodyashei sistemy [Principles of treatment of late radiation damage to the urinary system]

Zharikov A.A.* – Researcher; Pasov V.V. – Lead. Researcher., MD; Parshin V.S. – Head Dep., MD, Prof. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia. Tel.: +79109136155; e-mail: amea@mail.ru.

- Mat. IV ezhegodnaya Rossiiskaya onkologicheskaya konferentsiya – Proc. 4th annual Russian Oncology Conference. Moscow, 2002, pp. 206-207.*
11. **Terehov O.V., Pasov V.V.** Lechenie pozdnykh luchevykh povrezhdeniy mochevogo puzrya [Treatment of late radiation damage to the bladder]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya – Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*, 2014, vol. 32, no 3. pp. 26-31.
 12. **Kiseleva M.V.** Vnutritazovyi luchevoi fibroz: Aftoref. dis. ... kand. med. nauk [Intrapelvic radiation fibrosis: Abstract. diss. cand. of medical sciences]. Obninsk, 1990. 22 p.
 13. **Sommariva M., Lazzeri M., Abrate A., Guazzoni G., Sandri S., Montorsi F.** Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate improve symptoms and quality of life in patients with late radiation tissue cystitis: an investigative pilot study. *Eur. J. Inflamm.*, 2014, vol. 12, no. 1, pp. 177-185.
 14. **Shao Y., Lu G.L., Shen Z.J.** Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.*, 2012, vol. 109, no. 5. pp. 691-694.
 15. **Bardychev M.S., Belaya N.S., Gun'ko O.I., Kurpesheva A.K., Terehov O.V.** Pozdnie luchevye povrezhdeniya posle kompleksnogo lecheniya raka sheiki I tela matki [Late radiation damage after an integrated treatment of cancer of the cervix and uterus]. *Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Rol' luchevoi terapii v ginekologicheskoi onkologii" – Proc. of the all-Russian scientific-practical conference "The role of radiation therapy in gynecologic Oncology"*. Obninsk, 2002, p. 31.
 16. **Kaprin A.D., Pan'shin G.A., Titova V.A., Ivashin A.V., Shafir I.I.** Vozmozhnosti organosohranyayushogo lecheniya bol'nykh mysheno-invazivnym rakom mochevogo puzrya [Possibilities of organ-preserving treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer]. *Mat. IV Rossiiskoi ezhegodnoi onkologicheskoi konferentsii – Proc. 4th Russian Annual Cancer Conference. Moscow, 2000, pp. 96-99.*
 17. **Zubareva M.V.** Ul'trazvukovaya diagnostika luchevykh tsistitov [Ultrasound diagnostics of radiation cystitis]. *Radiologiya-2000 – Radiology-2000. Thesis. Moscow, 2000, pp. 62-63.*
 18. **Muhamedzhanov I.H.** Kompleksnaya ul'trazvukovaya, tomograficheskaya I radionuklidnaya diagnostika pozdnykh luchevykh povrezhdeniy i ih oslozhneniy: Aftoref. dis. d-ra med. nauk [Complex ultrasound, tomographic and radionuclide diagnostics of late radiation injuries and their complications: Abstract. Diss. Dr. med. sci. Obninsk, 1992. 31 p.
 19. **Zharikov A.A., Terehov O.V., Pasov V.V.** Sposob lecheniya luchevykh povrezhdeniy oranov malogo taza. Patent na izobretenie № 2647423. Rossiiskaya Federatsiya [A method of treating radiation damage to the pelvic organs. The patent for the invention № 2647423. Russian Federation], 2018.