

П.И. Скопин¹, А.А. Ивашин¹, Ю.А. Скопина¹, Ю.В. Козина², Р.А. Зуков^{2,3}, А.В. Сипров¹, Е.В. Слепов²**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТЕЛА ИЛИ ШЕЙКИ МАТКИ**¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск³Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Контактное лицо: Артём Александрович Ивашин: a.iwashin2017@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных раком тела матки и шейки матки.

Материал и методы: Проведен анализ результатов лечения 60 больных раком тела матки (РТМ) и шейки матки (РШМ). В первой группе пациенты получали послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с внутримышечным введением радиопротектора Деринат® (дезоксирибонуклеат натрия), во второй – получали послеоперационный курс ДЛТ и стандартную терапию в случае развития лучевого цистита. Оценка степени выраженности лучевых реакций осуществлялась в соответствии с критериями EORTC QLQ-C30, влияние на гемопоэз – на основании исследования уровня лейкоцитов периферической крови, тяжесть постлучевого цистита – с учетом шкалы IPSS, изменений в анализе мочи, оценки цистоскопического исследования с применением разработанной шкалы РЦИ (результаты цистоскопического исследования).

Результаты: Оценка качества жизни у больных РШМ и РТМ на завершающем этапе лечения с использованием шкалы IPSS установила, что в группе пациентов, получавших дезоксирибонуклеат натрия, наблюдается снижение на 30,4 % ($p < 0,05$) симптоматики мочевых нарушений. Применение радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия также статистически достоверно снижало частоту развития лучевого цистита на 73 %. Согласно данным цистоскопии с оценкой по шкале РЦИ, суммарный балл повреждения мочевого пузыря при завершении лечения был ниже на 147 %. Количество лейкоцитов в общем анализе мочи в конце лечения было ниже на 116,3 % ($p \leq 0,01$) у пациентов, получавших деринат.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о радиопротекторной эффективности дезоксирибонуклеата натрия и позволяют рекомендовать его внутримышечное введение больным РТМ и РШМ на фоне дистанционной лучевой терапии для снижения частоты и выраженности острых лучевых циститов у пациентов, получающих ДЛТ.

Ключевые слова: лучевой цистит, рак тела матки, рак шейки матки, дезоксирибонуклеат натрия

Для цитирования: Скопин П.И., Ивашин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.33–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38

Введение:

Рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия).

В России ежегодно регистрируется более 24 тыс. больных РТМ. В структуре заболеваемости женского населения в России в 2019 г. РТМ занимал 3-е ранговое место (7,0 %). По отношению к 2009 г. прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 100 тыс. женского населения составил 40,1 %. Средний возраст заболевших РТМ в России составляет 63,0 года. В возрастной группе 55–59 лет заболеваемость РТМ была максимальной (11,8 %) по сравнению с другими возрастными группами. Более 80 % больных выявляется на ранних (I–II) стадиях заболевания [1].

РШМ в настоящее время остается одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний и занимает 5-ое место (4,7 %) в общей структуре заболеваемости женского населения России. В России ежегодно регистрируется более 16 тыс. больных РШМ. Средний возраст больных с впервые выявленным РШМ 52,2 года [1].

Роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении РТМ и РШМ хорошо известна. Лучевое лечение при РТМ рекомендуется в виде проведения дистанционного и/или внутривертебрального облучения. Следует заметить, что выбор такого объема лечения невозможен без вовлечения в поля облу-

чения критически важных органов, таких как мочевой пузырь и прямая кишка [2].

Симптомы острого лучевого цистита развиваются у 24–30 % пациентов, получающих ЛТ по поводу РТМ и РШМ, в среднем через 2–3 нед. после лучевой терапии [3,4]. Чаще всего клинические проявления лучевого цистита включают в себя: болезненное мочеиспускание, повышение количества мочеиспусканий в сутки, никтuriю, гематурию. Данные симптомы вносят значительный и определяющий вклад в ухудшение качества жизни пациентов [5]. Лечение пациентов с острым лучевым циститом носит симптоматический характер и до настоящего времени нет профилактических мер для снижения риска развития лучевого цистита. Кроме того, нет четких критериев по определению риска развития лучевого цистита, эффективных методов оценки поражений мочевого пузыря.

При РТМ и РШМ может использоваться первичная или адъювантная ЛТ. Режим и выбор дозировки зависит от распространенности опухолевого процесса. Снижение дозы во время ЛТ при развитии осложнений таких как лучевой цистит, способно существенно снизить эффективность лечения [6]. Поскольку лучевой цистит является одним из частых осложнений у пациентов данной группы и вносит определяющий вклад в клиническую картину осложнений лучевой терапии, то поиск возможных методов коррекции лучевого цистита имеет большое

значение [7]. Это позволит не только улучшить качество жизни пациента, но и провести необходимый и запланированный объем лечения.

Патофизиология лучевых повреждений мочевого пузыря заключается в нарушении микроциркуляции в сосудах слизистой органа, образовании тромбов в мелких сосудах. Это приводит к появлению на слизистой мочевого пузыря участков ишемии, эрозий, язв – развивается радиационно-индуцированный фиброз. Также развивается гипотрофия эпителиальных клеток, гиперваскуляризация и полнокровие сосудов стенки мочевого пузыря, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек лейкоцитами, макрофагами и плазмócитами, отек и десквамация уротелия.

Нарушенная регенерация клеток уротелия приводит к недостаточной выработке гликозаминогликана, защищающего поверхностные клетки уротелия от раздражающего действия мочи, что дополнительно усиливает воспаление [8].

Учитывая патофизиологические процессы, возникающие при радиационном воздействии на тканевые структуры мочевого пузыря, целесообразным является изучение возможности применения как в сопроводительной терапии, так и в качестве профилактического лечения препаратов, обладающими радиопротективными, репаративными и противовоспалительными свойствами.

В лечении осложнений ЛТ в зависимости от конкретной клинической картины могут быть применены препараты противовоспалительного действия, улучшающие тканевую микроциркуляцию, стимулирующие иммунитет, антибиотики широкого спектра действия, препараты, влияющие на гемостатические свойства крови, а также средства, уменьшающие императивные позывы к мочеиспусканию и купирующие болевой синдром. Кроме того, опубликовано достаточное количество работ, по исследованию эффективности иммуномодуляторов, способствующих скорейшему заживлению лучевых повреждений независимо от их локализации [9–11].

В аспекте полноценного восстановления эпителия мочевого пузыря представляется перспективным применение веществ, стимулирующих регенерацию тканей. Одним из таких препаратов является дезоксирибонуклеат натрия, выпускаемый под торговой маркой «Деринат»® (ООО «ФармПак», Россия). Его высокая репаративная активность ранее была показана в хирургической и гинекологической практике [10, 12, 13].

Учитывая цитопротективный и регенераторный эффект дезоксирибонуклеата натрия при его системном применении как иммунорепаранта, так и агониста толл-подобных

рецепторов 9 (TLR9, CD289) [14], мы считаем обоснованным его использование для восстановления тканей мочевого пузыря, поврежденных от действия ДЛТ.

Целью нашего исследования явилась разработка способа ранней диагностики лучевого цистита на основании анализа комплекса данных, выявляемых при проведении цистоскопии, лабораторном анализе мочи и заполнении пациентом опросника, а также разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных РТМ и РШМ в процессе ЛТ.

Материал и методы

Исследование проведено у 60 больных РШМ и РТМ в возрасте от 30 до 79 лет (средний возраст $60,6 \pm 8,5$ лет), получавших лечение на базе Республиканского онкологического диспансера (Саранск). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при МГУ им. Н. П. Огарёва (протокол № 63 от 14.05.2018). Все пациенты должным образом информировались о преимуществах и рисках участия в данном исследовании, его этических и правовых аспектах, и после полного ознакомления с предоставленной информацией подписывали утвержденную форму информированного согласия (версия 1.0, одобрена ЛЭК 14.05.2020; версия 2.0 от 24.12.2018, одобрена ЛЭК 29.01.2019).

В исследование включались пациенты с морфологически подтвержденным раком тела матки C53 (IA–B, II, IIIA, IIIB, IIIC стадии по FIGO), и раком шейки матки C54 (IA–B, IIA, IIB стадии по FIGO), которым планировался курс ДЛТ в суммарной дозе не менее 40 Гр.

Всем пациентам проводился послеоперационный курс ДЛТ на ложе опухоли тела матки (шейки матки) и зоны регионарного лимфооттока на аппарате Theratron Equinox 100 в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр до СОД 45–50 Гр.

Все пациенты методом случайной выборки разделены в соотношении 1:1 на экспериментальную группу, в которой получали лучевую терапию и дезоксирибонуклеат натрия (по 75 мг внутримышечно через день, всего от 15 до 22 введений) и контрольную группу для получения стандартной ЛТ (рис. 1).

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинко-морфологическим и лабораторным характеристикам по результатам первого визита (перед началом лечения). Распределение пациентов по стадиям: в группе пациентов, получавших ДЛТ+деринат, РТМ – 21 пациент (70 %), РШМ – 9 пациентов (30 %); I стадия – 26 пациентов (87 %), II стадия – 4 пациента (13 %).

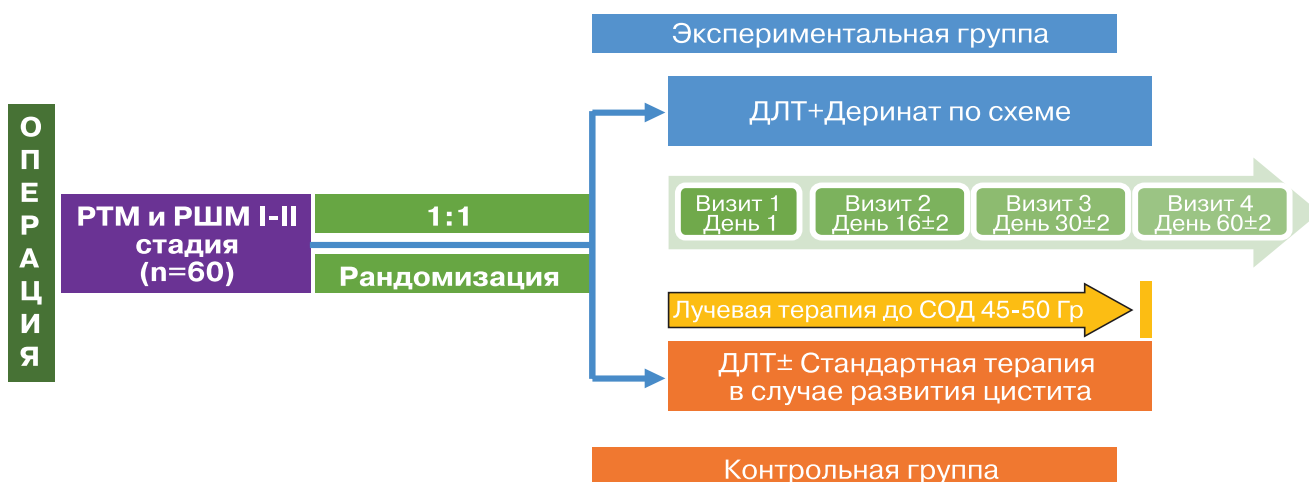


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. The scheme of the study

В группе пациентов, получавших только ДЛТ, рак тела матки – 23 пациента (77 %), рак шейки матки – 7 пациентов (23 %); I стадия – 24 пациента (80 %), II стадия – 6 пациентов (20 %).

Возраст больных в экспериментальной группе 37–79 лет, из них: 1 (3 %) больных в возрасте 30–40 лет; 41–50 лет – 4 (13 %) больных; 51–60 лет – 8 (27 %) больных; 61–70 лет – 14 (47 %) пациентов; 71–79 лет – 3 (10 %) больных. Средний возраст исследуемых составил 60,6±8,5 лет. Медиана возраста в экспериментальной группе – 61,0 лет.

Критериями оценки лучевых реакций служили жалобы пациентов, степень выраженности лучевых реакций, показатели уровня лейкоцитов периферической крови, характеристика клеточного осадка мочи, данные опросника по качеству жизни EORTC-QLQ30, IPSS, данные по результатам цистоскопии.

Оценка степени повреждения мочевого пузыря проводилась по разработанной нами (Скопин П.И., Альмяшев А.З., Ивашин А.А., Горган И.В. Авт. свидет. на рац. предложение МГУ им. Н.П. Огарёва №1183 от 28.11.2019) шкале количественной оценки результатов цистоскопического исследования (РЦИ). Шкала РЦИ позволяет оценить степень выраженности патологического процесса в слизистой оболочке мочевого пузыря. Шкала оценки учитывает основные и визуально определяемые изменения, наблюдаемые при проведении цистоскопии. Метод позволяет конкретизировать и систематизировать полученные при цистоскопии данные. В шкале учитываются следующие характеристики: 1) слизистая оболочка/активность воспалительного процесса (цвет, тургор); 2) состояние сосудов; 3) состояние поверхности слизистой оболочки и стенки МП; 4) размеры мочевого пузыря и его содержимое.

Наибольшее число баллов по каждому из четырех оцениваемых параметров в нарастающей градации (от нуля до четырех) свидетельствует о выраженности/глубине поражения, что, по нашему мнению, позволяет более точно интерпретировать данные цистоскопии.

Пациенты выполняли следующие визиты:

- Скрининговый визит (Визит 1 День 1) перед началом ЛТ, на котором, после подписания пациентом информированного согласия, оценивались критерии включения/исключения пациентов, заполнялись опросники IPSS, EORTC QLQ-C30, шкала IPSS. Выполнялся общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопия и/или другие инструментальные исследования по показаниям. Оценка цистоскопии по шкале РЦИ.
- Визит 2 (День 16±2), проводился по достижении ½ дозы облучения в курсе ЛТ. До начала всех процедур пациентом заполнялись опросники IPSS, EORTC QLQ-C30. Проводился сбор жалоб. Выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопия и/или другие инструментальные исследования по показаниям. Оценка цистоскопии по шкале РЦИ. Регистрация возможных нежелательных явлений.
- Визит окончания лечения (Визит 3; День 30 ±2) – проводился сразу после завершения ЛТ. Структура и порядок выполнения процедур был аналогичен визиту 2.
- Визит последующего наблюдения – (Визит 4; День 60 ±2) через 30±2 дней после окончания лечения. На данном визите оценивались жалобы пациентов. Проводились анкетирование по опросникам IPSS, EORTC QLQ-C30, оценка нежелательных явлений.

Далее все испытуемые находятся под длительным наблюдением для оценки времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Excel, Primer of Biostatistics for Windows. Вычисляли среднюю арифметическую выборочную ($\bar{M}$), неопределенность средней арифметической (m) и стандартное отклонение. Значимость отличий средних величин выборок при нормальном распределении оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента, а при распределении признака, отличного от нормального, и при малых выборках – по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U -test). Значимость различий показателей до и после лечения – с использованием парного критерия Вилкоксона. При сравнении долей, выраженных в процентах, применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде $M \pm m, p$.

Результаты и обсуждение

Количество нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в опытной группе, было меньше по сравнению с группой контроля. НЯ, ассоциированных с терапией деринатом, у пациентов в опытной группе не выявлено. Частота ранних лучевых реакций в I группе составила 20 %, во II группе – 93,4 % (табл. 1.). Эритроцитурия и лейкопения встречалась на 6,6 % реже в группе ДЛТ+деринат. Лимфоцитопения на 7 % реже встречалась в группе ДЛТ+деринат. Общая слабость регистрировалась на 6,7 % реже в группе ДЛТ+деринат.

При выполнении цистоскопии выявлено, что в группе пациентов, получавших деринат, по сравнению с контрольной группой на Визите 2 выраженность цистита была достоверно ниже, исходя из данных шкалы РЦИ, при этом суммарный балл был ниже на 123,7 % ($p \leq 0,01$). На Визите 3 суммарный балл был ниже на 147 % ($p \leq 0,01$) (см. рис.2).

При исходно сопоставимом уровне лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови у пациентов анализируемых групп после проведения ЛТ более высокий уровень этих показателей отмечался в группе пациентов ДЛТ+деринат (табл. 2), что подтверждает информацию об иммуномодулирующем и цитопротективном свойстве дезоксирибонуклеата натрия [10].

В группе ДЛТ+деринат при оценке показателей лейкоцитов отмечен возврат к исходным значениям при внутригрупповом сравнении. Уровень лейкоцитов в экспериментальной группе восстановился к исходным значениям. На Визите 1 лейкоциты составили $5,83 \times 10^9/\text{л}$, в ходе Визита 3 – $5,38 \times 10^9/\text{л}$ различие с исходным уровнем составило 8 % и оказалось статистически незначимым ($p \geq 0,05$).

Таблица 1

Регистрация нежелательных явлений
в экспериментальной и контрольной группе
Registration of adverse events in the experimental and control groups

Частота нежелательных явлений	Экспериментальная группа ДЛТ+деринат (n=30)		Контрольная группа ДЛТ (n=30)	
	n	%	n	%
Эритроцитурия	3	10	5	16,6
Лейкопения 1 степени	0	0	2	6,6
Нейтропения 1 степени	1	3,3	1	3,3
Лимфоцитопения 2 степени	10	33	12	40
Общая слабость	1	3,3	3	10
Лучевой цистит 1 степени	6	20	28	93,4

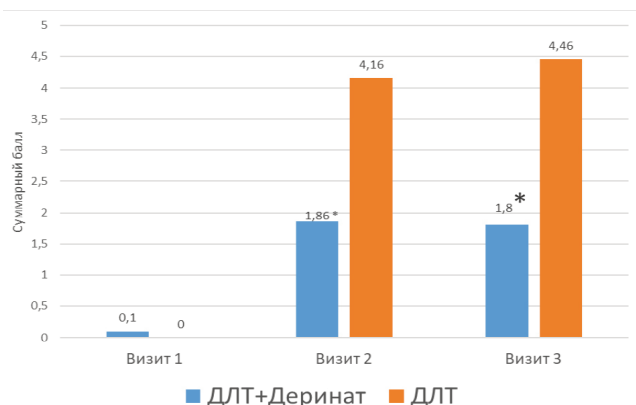


Рис. 2 Суммарный балл по шкале РЦИ.
Символом * отмечены статистически достоверные данные
Fig. 2 The total score on the RCI scale.
The symbol * indicates statistically reliable data

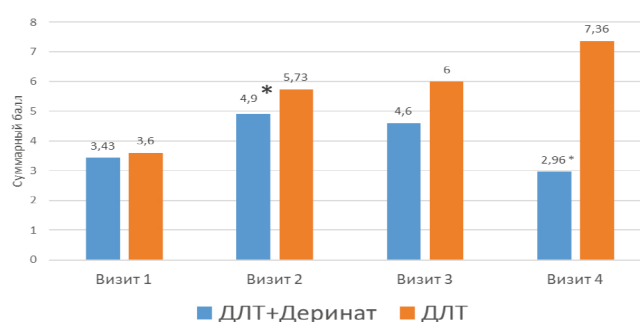


Рис. 3. Суммарный балл выраженности мочевых нарушений у исследуемых пациентов на фоне лучевой терапии по результатам опросника IPSS (* – статистически достоверное отличие с данными контрольной группы, $p \leq 0,05$)
Fig. 3. The total score of the severity of urinary disorders in the studied patients on the background of radiation therapy according to the results of the IPSS questionnaire (* – a statistically significant difference with the data of the control group, $p \leq 0,05$)

Таблица 2.

Влияние применения дерината на показатели периферической крови исследуемых пациентов на фоне лучевой терапии ($M \pm m$)
The effect of the use of Derinate on the peripheral blood parameters of the studied patients on the background of radiation therapy ($M \pm m$)

Параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	ДЛТ+Деринат	ДЛТ	ДЛТ+Деринат	ДЛТ	ДЛТ+Деринат	ДЛТ
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,83 \pm 1,52$ $p \geq 0,05$	$5,76 \pm 1,84$	$4,80 \pm 1,27$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	$4,60 \pm 1,40$ $p_1 \leq 0,05$	$5,38 \pm 1,35$ $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	$4,91 \pm 1,19$ $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$3,45 \pm 1,15$ $p \geq 0,05$	$3,31 \pm 1,43$	$3,07 \pm 1,06$ $p \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	$3,37 \pm 1,67$ $p_2 \geq 0,05$	$3,71 \pm 1,37$ $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	$3,45 \pm 1,43$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	$1,95 \pm 0,69$ $p \geq 0,05$	$1,95 \pm 0,70$ $p \geq 0,05$	$0,96 \pm 0,72$ $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,05$	$0,78 \pm 0,38$ $p_1 \leq 0,05$	$1,06 \pm 0,76$ $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,01$ $p_2 \leq 0,01$	$0,99 \pm 0,80$ $p_1 \leq 0,01$ $p_2 \leq 0,01$

Примечание: p – Достоверность отличия между контрольной и экспериментальной группой.
 p_1 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 1.
 p_2 – Достоверность отличия в сравнении с Визитом 2

В группе ДЛТ восстановление исходного уровня лейкоцитов не произошло. На Визите 1 уровень лейкоцитов составил $5,76 \times 10^9/\text{л}$, на Визите 3 – $4,91 \times 10^9/\text{л}$, отмечено снижение уровня лейкоцитов на 17 % ($p \leq 0,05$).

При общем анализе мочи количество лейкоцитов было меньше в экспериментальной группе на всех визитах, но статистически достоверные результаты получены по результатам обследования проводимых на визите окончания лучевого лечения (Визит 3) (см. табл. 3). Количество лейкоцитов ниже на 116,3 % ($p \leq 0,01$). Особо примечательно, что показатели в экспериментальной группе в ходе Визита 1 и на Визите 3 сопоставимы, что

свидетельствует о нормализации показателей. В контрольной группе такой нормализации не наблюдалось.

При оценке качества жизни у больных РШМ и РТМ с использованием международной шкале IPSS установлено, что в группе пациентов, получавших деринат, наблюдается менее выраженная симптоматика мочевых нарушений. Так, на Визите 2 у пациентов экспериментальной группы отмечено снижение суммарного балла по опроснику IPSS на 16,9 % ($p > 0,05$), на Визите 3 – снижение на 30,4 % ($p > 0,05$), а на Визите 4 выраженность симптомов была уже в 2,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таблица 3.

Влияние применения дерината на показатели общего анализа мочи исследуемых больных на фоне лучевой терапии ($M \pm m$)
The effect of the use of Derinate on the indicators of the general urinalysis of the studied patients on the background of radiation therapy ($M \pm m$)

Параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	ДЛТ+деринат	ДЛТ	ДЛТ+деринат	ДЛТ	ДЛТ+деринат	ДЛТ
Лейкоциты, кол-во в п/зр.	$0,8 \pm 1,0$ $p \geq 0,05$	$1,2 \pm 1,06$	$1,1 \pm 1,15$ $p \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	$2,26 \pm 3,84$ $p_2 \geq 0,05$	$0,8 \pm 0,96$ $p \leq 0,01$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	$1,73 \pm 1,55$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$
Эритроциты, кол-во в п/зр.	$0,20 \pm 0,61$ $p \geq 0,05$	$0,1 \pm 0,40$	$0,43 \pm 1,00$ $p \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	$0,23 \pm 0,56$ $p_2 \geq 0,05$	$0,2 \pm 0,48$ $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	$0,5 \pm 0,86$ $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$

Примечание: p – достоверность отличия между контрольной и экспериментальной группой;
 p_1 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 1;
 p_2 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 2

При оценке качества жизни с использованием опросника EORTC-QLQ30 в группе пациентов получавших деринат, наблюдается менее выраженная симптоматика утомляемости. Менее выражены симптомы усталости на Визитах 2, 3, 4 в экспериментальной группе. Отмечается снижение суммарного балла усталости по опроснику EORTC QLQ-C30 на 33 % ($p \leq 0,05$), на Визите 3 на 25 % ($p < 0,05$), на Визите 4 – на 31 % ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших деринат, по сравнению с контрольной группой на этапе половины получаемой СОД общее состояние, исходя из данных опросников EORTC QLQ-C30, лучше на 15 % ($p \leq 0,05$), на Визите 4 через 30 дней после завершения лечения – лучше на 19 % ($p \leq 0,05$).

Заключение

Таким образом, клинически подтверждена репаративная и цитопротекторная эффективность курсового внутримышечного введения раствора препарата Деринат® 15 мг/мл при лечении лучевого цистита, возникающего на фоне дистанционной лучевой терапии рака тела и шейки матки. Применение дезоксирибонуклеата натрия достоверно ограничивает частоту развития и выраженность симптомов лучевого цистита, что улучшает переносимость лечения и качество жизни пациентов. Положительный опыт использования дезоксирибонуклеата натрия позволяет рекомендовать его при лучевой терапии рака тела матки и рака шейки матки.

Radiation therapy

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 33–38

Sodium Deoxyribonucleate Prevents Radiation Cystitis in Uterine or Cervical Cancer Patients

P.I. Skopin¹, A.A. Ivashin¹, Yu.A. Skopina¹, Yu.V. Kozina², R. A. Zukov^{2,3}, A.V. Siprov¹, E.V. Slepov²

¹N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia.

²A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia

³V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Contact person: Artem Aleksandrovich Ivashin: a.iwashin2017@yandex.ru

ABSTRACT

Results: To develop a method for reducing the frequency and severity of early radiation reactions in patients with cancer of the uterus or cervix.

Material and methods: We analyzed the results of treatment of 60 patients with cancer of the uterus and cervix, patients received a postoperative course of external beam radiotherapy combined with the intramuscular administration of the Derinat® radioprotector (sodium deoxyribonucleate); in the second arm, they received a postoperative course of external beam radiotherapy and standard therapy in case of radiation cystitis. The assessment of radiation reactions severity was performed with the EORTC QLQ-C30 criteria, WBC count, IPSS scale, urine analysis and cystoscopic examination evaluated with the developed by us scale.

Results: Evaluation of the quality of life in patients with cervical or uterine cancer at the final stage of treatment using the IPSS scale showed that in the arm of patients with sodium deoxyribonucleate, there was a 30.4 % ($p > 0.05$) decrease in the symptoms of urinary disorders. The use of the radioprotector sodium deoxyribonucleate also statistically significantly reduced the incidence of radiation cystitis by 73 %. According to cystoscopy, the total bladder injury score at the end of treatment was 147 % lower. The number of leukocytes in the urine analysis at the end of treatment was 116.3 % lower ($p \leq 0.01$) in those who received sodium deoxyribonucleate.

Conclusion: The data obtained indicate the radioprotective efficacy of sodium deoxyribonucleate and make it possible to recommend its intramuscular administration to patients with cancer of the uterus and cervix against the background of external beam radiation therapy to reduce the frequency and severity of acute radiation cystitis in patients with cancer of the uterus or cervical cancer receiving external beam radiation therapy.

Key words: radiation cystitis, uterine cancer, cervical cancer, sodium deoxyribonucleate

For citation: Skopin P.I., Ivashin A.A., Skopina Yu.A., Kozina Yu.V., Zukov R.A., Siprov A.V., Slepov E.V. Sodium Deoxyribonucleate Prevents Radiation Cystitis in Uterine or Cervical Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):30-35.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2020. 239 с.
2. Bouchard M., Nadeau S., Gingras L., Raymond P., Beaulieu F., Beaulieu L., Germain I. Clinical Outcome of Adjuvant Treatment of Endometrial Cancer Using Aperture-Based Intensity-Modulated Radiotherapy // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2008. V.71, No. 5. P. 1343–1350. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.12.004.
3. Shakespeare T.P., Lim K.H., Lee K.M., Back M.F., Mukherjee R., Lu J.D. Phase II Study of the American Brachytherapy Society Guidelines for the Use of High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Cervical Carcinoma: Is 45–50.4 Gy Radiochemotherapy Plus 31.8 Gy in Six Fractions High-Dose Rate Brachytherapy Tolerable? // Int. J. Gynecol. Cancer. 2006. V.16, No. 1. P. 277–282.
4. Yalman D., Arican A., Ozsaran Z., Celik O.K., Yurut V., Esassolak M., et al. Evaluation of Morbidity after External Radiotherapy and Intracavitary Brachytherapy in 771 Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix or Endometrium // Eur. J. Gynecol. Oncol. 2002. V.23, No. 1. P. 58–62.
5. Coyne K.S., Sexton C.C., Irwin D.E., Kopp Z.S., Kelleher C.J., Milsom I. The Impact of Overactive Bladder, Incontinence and Other Lower Urinary Tract Symptoms on Quality of Life, Work Productivity, Sexuality and Emotional Well-Being in Men and Women: Results from the EPIC Study // BJU Int. 2008. V.101, No. 11. P.1388–1395.
6. Jereczek-Fossa B.A., Badzio A., Jassem J. Factors Determining Acute Normal Tissue Reactions During Postoperative Radiotherapy in Endometrial Cancer: Analysis of 317 Consecutive Cases // Radiother. Oncol. 2003. V.68, No. 1. P. 33–39.
7. Nordling J., Fall M., Hanno P. Global Concepts of Bladder Pain

- Syndrome (Interstitial Cystitis). *World Journal of Urology*. 2011. V.30, No. 4. P. 457–464. doi:10.1007/s00345-011-0785-x.
8. Pavlidakey P.G., MacLennan G.T. Radiation Cystitis. *The Journal of Urology*. 2009. V.182, No. 3. P. 1172–1173. doi:10.1016/j.juro.2009.06.034.
 9. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2012. Т. 53, № 5. С. 57–60.
 10. Кулаев М.Т., Альмяшев А.З., Мельцаев Г.Г., Щукин С.А. Наружное применение Дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций // *Креативная хирургия и онкология*. 2009. № 1. С. 35–39.
 11. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 2. С. 100–105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105.
 12. Минаев Н.Н., Иванова М.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2016. № 5. С. 101–112. DOI: 10.17816/JOWD655101-112.
 13. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // *Российский иммунологический журнал*. 2013. Т.7, № 16. С. 385–390.
 14. Каплина Э.Н. Деринат-отечественный природный иммуномодулятор // *Успехи современного естествознания*. 2003. № 5. С. 63–64.

REFERENCES

1. Eds. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO. The Status of Cancer Care for the Population of Russia in 2019. Moscow, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) Publ., 2020. 239 p. (In Russian).
2. Bouchard M, Nadeau S, Gingras L, Raymond P, Beaulieu F, Beaulieu L, Germain I. Clinical Outcome of Adjuvant Treatment of Endometrial Cancer Using Aperture-Based Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;71;5:1343–1350. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.12.004.
3. Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD. Phase II Study of the American Brachytherapy Society Guidelines for the Use of High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Cervical Carcinoma: Is 45–50.4 Gy Radiochemotherapy Plus 31.8 Gy in Six Fractions High-Dose Rate Brachytherapy Tolerable? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006;16;1:277–282.
4. Yalman D, Arican A, Ozsaran Z, Celik OK, Yurut V, Esassolak M., et al. Evaluation of Morbidity after External Radiotherapy and Intracavitary Brachytherapy in 771 Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix or Endometrium. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002;23;1:58–62.
5. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The Impact of Overactive Bladder, Incontinence and Other Lower Urinary Tract Symptoms on Quality of Life, Work Productivity, Sexuality and Emotional Well-Being in Men and Women: Results from the EPIC Study. *BJU Int.* 2008;101;11:1388–1395.
6. Jerezek-Fossa BA, Badzio A, Jassem J. Factors Determining Acute Normal Tissue Reactions During Postoperative Radiotherapy in Endometrial Cancer: Analysis of 317 Consecutive Cases. *Radiother. Oncol.* 2003;68;1:33–39.
7. Nordling J, Fall M, Hanno P. Global Concepts of Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis). *World Journal of Urology*. 2011;30;4:457–464. doi:10.1007/s00345-011-0785-x.
8. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. *The Journal of Urology*. 2009;182;3:1172–1173. doi:10.1016/j.juro.2009.06.034.
9. Sycheva IV, Pasov VV, Kurpesheva AK. Conservative Methods of Treatment of Local Radiation Injuries Formed as a Result of Combined Radiotherapy and Brachytherapy of Prostate Cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;53;5:57–60 (In Russian).
10. Kulaev MT, Almyashev AZ, Meltsaeve GG, Shchukin S.A. External1. Application of Derinat in the Treatment of Radiation Ulcers and Malignant Tumors of Visible Localizations. *Creative Surgery and Oncology*. 2009;1:35–39 (In Russian).
11. Zukov RA, Kozina YV, Kozin VA, Slepov EV. Optimization of Radiation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *Siberian Medical Review*. 2018;2:110–105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105 (In Russian).
12. Minaev NN, Ivanova MN, Bugrimov DY, Klimovich AA. Clinical Efficacy of Agonist Toll-Like Receptor 9 on the Process of Reparations after Loop Conization (LEEP) of the Cervix. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;5:101–112. DOI: 10.17816/JOWD655101-112 (In Russian).
13. Filatov OY, Kashaeva OV, Bugrimov DY., Klimovich AA. Morphophysiological Principles of the Immunological Action of Eukaryotic DNA. *Russian Journal of Immunology*. 2013;7;16:385–390 (In Russian).
14. Kaplina EN. Derinat is a Domestic Natural Immunomodulator. *Advances in Current Natural Science*. 2003;5:63–64 (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.02.2021. Принята к публикации: 20.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 17.02.2021. Accepted for publication: 20.04.2021.