

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНГАРОН® (ИНТЕРФЕРОН ГАММА ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ) В ЛЕЧЕНИИ ЛУЧЕВЫХ ЦИСТИТОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГЕМАТУРИЕЙ

А.Д. Каприн, А.А. Костин, А.В. Семин, П.В. Нестеров  
Кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПКМР ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва  
Авторы для связи: А.А. Костин – д.м.н., проф. кафедры урологии с курсом онкоурологии ФПКМР РУДН; e-mail: andocrey@mail.ru  
А.Д. Каприн – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПКМР РУДН; тел. 8 (495) 945-19-35

Лучевая терапия органов малого таза может сопровождаться развитием лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря. Клиника лучевых циститов сходна с таковой банальных циститов. По данным ряда авторов, частота геморрагического цистита, индуцированного лучевой терапией, составляет от 5,7 до 11,5 % и может появляться от 2 месяцев до 10 лет после облучения. В настоящее время в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей, в т. ч. и радиоиндуцированных, применяются иммуномодулирующие препараты с многофункциональной активностью. Использование препарата интерферона-γ Ингарон® оказывает положительный терапевтический эффект при комплексном лечении геморрагической формы позднего лучевого цистита.

**Ключевые слова:** лучевой цистит, гематурия, иммунитет, интерферон гамма, Ингарон®

*Radiation therapy of the pelvic organs may be accompanied by the development of radiation reactions and bladder complications. Clinical manifestation of radiation cystitis is similar to that of banal cystitis. According to the data of some authors, the frequency of hemorrhagic cystitis induced by radiation therapy varies from 5,7 to 11,5 % and can appear from 2 months to 10 years after radiation exposure. Currently, immunomodulating drugs with multipurpose activity are widely used in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract, including radiation-induced disorders. The use of interferon-γ Ingaron® has a positive therapeutic effect in the treatment of complex forms of late hemorrhagic radiation cystitis.*

**Keywords:** radiation cystitis, hematuria, immunity, interferon gamma, Ingaron®

### Введение

Рост числа онкологических заболеваний неизбежно стимулирует возможности лабораторно-диагностических методов по выявлению последних. Вместе с этим развиваются и широко внедряются в практику новые методы лечения. Оптимизация подходов к лечению идет по направлению интеграции различных методов, т. е. комбинации лучевой и химиотерапии, хирургического лечения. Существенно возрастает роль лучевой терапии, что связано с усовершенствованием методик и накоплением опыта лечения онкологических заболеваний [1, 2]. В настоящее время частота применения лучевой терапии онкологических больных существенно возросла, повысились эффективность и безопасность этого вида лечения. Несмотря на совершенствование методик лучевой терапии, ее применение по-прежнему сопровождается осложнениями, иногда довольно тяжелыми, что вынуждает делать незапланированные перерывы в ходе

курса лучевой терапии и в ряде случаев отказываться от дальнейшего лечения. В зависимости от локализации злокачественного процесса и, соответственно, области облучения осложнения могут появляться со стороны различных органов и систем. Лучевые повреждения прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей составляют львиную долю лучевых осложнений у онкогинекологических и онкоурологических больных [3, 4].

Лучевая терапия органов малого таза может сопровождаться развитием лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря. Это связано с анатомической близостью органов малого таза, необходимостью подведения высоких доз ионизирующего излучения (70–80 Гр) к более резистентным органам. К ранним лучевым циститам относятся повреждения мочевого пузыря, развившиеся в процессе лечения или в ближайшие три месяца после окончания лучевой терапии. По данным литературы, ранние

лучевые повреждения мочевого пузыря развиваются при суммарной очаговой дозе (СОД) 40–60 Гр и составляют от 6,9 до 83,6 %, что зависит от силы воздействия СОД на мочевой пузырь в процессе лучевой терапии, состояния слизистой оболочки мочевого пузыря в предшествующий облучению период, часто являясь лимитирующим фактором при проведении радикальной лучевой терапии [5–8]. Клиника лучевых циститов сходна с таковой банальных циститов и субъективно выражается дизурией, а клинически – микрогематурией, пиурией, увеличением количества эпителия мочевого пузыря, альбуминурией. При цистоскопии отмечаются гиперемия слизистой оболочки с инъекцией расширенных сосудов – преимущественно в области его задней стенки, отек устьев мочеточников. Из-за отека нижних отделов мочеточников нарушается их перистальтика и замедляется выделение мочи у больных с нормальной экскреторной функцией почек. Одним из

проявлений лучевого цистита является макрогематурия, или геморрагический цистит. Это патологическое состояние, которое характеризуется повторяющейся гематурией, частыми, болезненными позывами к мочеиспусканию и болью в надлобковой области. По данным ряда авторов, частота геморрагического цистита, индуцированного лучевой терапией, составляет от 5,7 до 11,5 % и может появляться от 2 месяцев до 10 лет после облучения [9].

В основе радиационного повреждения тканей лежит цитотоксичность, вызывающая сублетальные клеточные повреждения, прогрессирующий облитерирующий эндартериит, ишемию тканей, потерю коллагена и фиброз. Гиповаскуляризация вызывает гипоксию тканей. В таких условиях поврежденные фибробласты не в состоянии вырабатывать коллаген. При биопсии мочевого пузыря после облучения можно увидеть выраженный отек слизистой оболочки, сосудистые «звездочки», петехиальные кровоизлияния в слизистой оболочке, облитерирующий эндартериит и фиброз гладкой муску-

латуры [10]. К традиционным методам лечения относят внутрисосудистое введение нитратов и простагландина, местное применение формалина и растворов серебра, системное применение стероидов и аминокaproновой кислоты, антибиотиков, а также прижигание кровоточащих сосудов. В крайних случаях применяют двустороннюю подчревную перевязку артерий [11]. Лучевая терапия может также изменять регенеративные способности тканей, так что повреждения, как правило, не заживают. По данным Kaplan и Wolf, в группе из 33 пациентов, которым потребовалось сложное хирургическое вмешательство, 39 % больных была проведена более чем одна процедура цистоскопии и промывания мочевого пузыря, 12 % – выполнена цистэктомия [12, 13]. В настоящее время в литературе появились данные об успешном применении гипербарической оксигенации в лечении геморрагического лучевого цистита [14, 15]. Применение гипербарической оксигенации активизирует ангиогенез, тем самым усиливает реге-

нерацию тканей и ускоряет заживление.

Достоверно известно, что в 98 % случаев развитие лучевого цистита было сопряжено с инфицированием нижних мочевых путей. Основными являлись возбудители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*). Последние два микроба выявлены в основном у больных сахарным диабетом, иммунодефицитом и пациентов, перенесших различные инструментальные вмешательства на мочевых путях, получавших длительную антибактериальную терапию [16].

В настоящее время в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей, в т. ч. и радиационных, применяются иммуномодулирующие препараты с многофункциональной активностью.

В основе иммунокорректирующей терапии лежит использование препаратов рекомбинантных интерферонов (ИФН), в их числе и интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), – современных

## Достижения молекулярной биологии и генетики врачам для здоровья пациентов

ЛС-000924 от 27.08.2010



### Ингарон – интерферон гамма человеческий рекомбинантный

- хронический вирусный гепатит В
- хронический вирусный гепатит С
- ВМЧ/СПИД инфекция
- туберкулез легких
- онкология
- генитальная герпесвирусная инфекция
- опоясывающий лишай
- урогенитальный хламидиоз
- лечение хронического простатита в комплексной терапии
- лечение аногенитальных бородавок (вирус папилломы человека) и предотвращение рецидива заболевания

ЛС-000924 от 27.08.2010



Новая дозировка

ЛС-001040 от 27.08.2010



Интерферон альфа-2b по доступной цене

**ФАРМАКЛОН®**  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

E-mail: info@pharmaclon.ru; www.pharmaclon.ru

Реклама

иммунобиологических препаратов, являющихся генноинженерной копией человеческих регуляторных белков иммунной системы. Эффективность иммунотерапии основана на уникальных биологических свойствах ИФН. Интерфероны являются медиаторами иммунитета, специалистами выделяются в отдельную систему – нуклеинового гомеостаза, т. е. систему, защищающую генетическую информацию человека от неблагоприятных воздействий окружающей среды, таких как вирусные и микробные агенты, разнообразные мутагены и токсические вещества. Эта система глубоко интегрирована в основные системы организма, прежде всего иммунную, где все типы интерферонов играют важную роль. Интерфероны регулируют развитие адекватного иммунного ответа; в частности ИФН- $\gamma$ , играет ключевую роль в формировании клеточной защиты.

На сегодняшний день препараты ИФН успешно применяются в урологической практике – в комплексном лечении хронического простатита [17]. Кроме того, большое значение продукция эндогенных ИФН и фармакотерапия рекомбинантными формами ИФН имеют в практической онкологии. Широко известно, что ежедневно образуется до миллиона онкологических клеток по всему организму, но противоопухолевый иммунитет ежедневно противостоит этому процессу и ИФН как система, противостоящая мутациям и активирующая иммунocyты, играет в этой работе важнейшую роль. Интерфероны способны тормозить развитие опухолевых клеток, делать их «видимыми» для иммунных клеток, организовывать вокруг опухолевых очагов лейкоцитарный вал (что изолирует опухоль от организма, лишает ее питания и способности к метастазированию).

### Материалы и методы

Цель настоящей работы – осветить опыт применения препаратов ИФН- $\gamma$  в комплексной терапии геморрагических форм цистита. Учитывая тот факт, что наиболее часто в стационары общепрофильного профиля попадают пациенты с крайними формами

лучевого цистита, нам кажется целесообразным остановиться именно на поздних лучевых осложнениях, сопровождающихся гематурией.

Применение препарата ИФН- $\gamma$  было рассмотрено в группе из 12 пациентов ( $n = 12$ ) с поздними лучевыми осложнениями со стороны нижних мочевых путей. Среди них были 4 пациентки, перенесшие сочетанную лучевую терапию по поводу рака шейки матки, 2 пациента после радикальной лучевой терапии рака мочевого пузыря (СОД 50 Гр) и 6 пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака предстательной железы, пятерым из которых выполнена брахитерапия в дозах 140–160 Гр и дистанционная лучевая терапия СОД 72 Гр одному больному. Контрольную группу составили также 12 пациентов, 6 из которых перенесли сочетанную лучевую терапию рака шейки матки, 4 – брахитерапию рака предстательной железы и 2 – дистанционную лучевую терапию рака простаты. Все пациенты получали стандартную терапию, включившую антибактериальные препараты,  $\alpha$ -адреноблокаторы, препараты транексамовой кислоты, местную терапию в виде инстилляций в мочевой пузырь димексида. Гемо- и плазматрансфузии проводились по показаниям в зависимости от степени тяжести анемии. Средний возраст больных составил  $65,5 \pm 17,0$  лет в основной и  $67,0 \pm 14,0$  – в контрольной группах соответственно. Время с момента окончания лучевой терапии составило 2,7 и 3,1 года. Группы достоверно не различались по антропометрическим данным. Применяемый в основной группе препарат Ингарон® представляет собой человеческий рекомбинантный ИФН- $\gamma$ , состоящий из 144 аминокислотных остатков, близкий к природному ИФН- $\gamma$ . В одном флаконе содержится 500 000 МЕ препарата. Препарат вводился в дозе 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки через день в течение 20 дней (всего 10 инъекций). Непосредственно перед употреблением во флакон добавляют 2 мл воды для инъекций. После разведения препарат вводят подкожно в наружную поверхность плеча или бедра.

### Результаты исследования

Эффективность лечения оценивалась на основании динамики данных шкалы IPSS (Международная шкала оценки простатических симптомов), степени болевого синдрома, времени купирования гематурии, восстановления стерильности мочи. Кроме того, исследовались такие показатели, как урофлоуметрия, ультразвуковое исследование нижних мочевых путей.

Согласно полученным данным, отмечена положительная динамика по всем перечисленным выше показателям в обеих группах после лечения. Сравнительный межгрупповой анализ выявил улучшение динамики показателей пациентов, получавших препарат ИФН- $\gamma$  (Ингарон®) в сочетании со стандартной терапией, и тех, которые его не получали, однако эта разница не была статистически значимой. Следует отметить, что применение ИФН- $\gamma$  (Ингарона®) позволило повысить эффективность противовоспалительного лечения больных лучевым циститом: стерильность мочи была восстановлена в 65 % случаев, удовлетворительные показатели общего анализа мочи были отмечены у 31 % больных, гематурия на фоне лечения была купирована на 4,5 дня раньше, чем в контрольной группе. Таким образом, применение препарата ИФН- $\gamma$  (Ингарона®) в комплексном лечении геморрагической формы позднего лучевого цистита показало свою клиническую эффективность, тем не менее необходимо расширять доказательную базу, продолжая исследование препарата человеческого рекомбинантного ИФН- $\gamma$  (Ингарона®) с вовлечением большего числа пациентов, подвергшихся лучевой терапии.

### Заключение

Использование препарата ИФН- $\gamma$  Ингарон® в дозировке 500 000 МЕ курсом 10 подкожных инъекций, выполняемых через день, оказывает стойкий положительный терапевтический эффект при комплексном лечении геморрагической формы позднего лучевого цистита. Препарат ИФН- $\gamma$  Ингарон® следует рекомендовать к применению врачам урологиче-

ских стационаров в качестве высокоэффективного компонента комплекс-

ного лечения пациентов со сложной патологией, такой как поздний луче-

вой цистит, сопровождающийся гематурией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. К., 1989. 174 с.
2. Бардычев М.С., Белая И.С., Гунько О.И., и др. Поздние лучевые повреждения после комплексного лечения рака шейки и тела матки / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск, 2002. С. 31.
3. Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А. Уроантисептическая терапия в лечении лучевого цистита у женщин. М., 2005.
4. Shiels RA, Nissenbaum MM, Mark SR, Browde S. Late radiation cystitis after treatment for carcinoma of the bladder. *S Afr Med* 1986; 70:727–28.
5. Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Kooijman R. Radionecrosis. *Handbook of hyperbaric medicine*. Berlin, 1996:396–97.
6. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2005;96:107–9.
7. *Radiotherapy in Cancer Management. A practical manual*. Chapman & Hall medical, 1997:160–61.
8. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаева С.В. и др. М., 1996. С. 437–445, 457.
9. Caeiro Munoz M, Calderon Gonzalez A, Mojon Ojea Apapela. Oxigenoterapia hiperbarica en el tratamiento de las complicaciones cronicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cancer. *Bases fisicas, tecnicas y clinicas*. *Oncologia* 2005;28:20–9.
10. Galalae M, Kovacs G, Schultz J, et al. Long term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *int J radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:81–90.
11. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *int J radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:935–39.
12. Kaplan JR, Wolf JS. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 2009;181:641–46.
13. Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth K. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346:803–05.
14. Weiss J, Mattei D, Neville E, Hanno P. Primary treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151:1514–17.
15. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Br J Urol Int* 2005;96:107–09.
16. Галил-Оглы Г.А., Каприн А.Д., Титова В.А., и др. Функциональные и морфологические изменения нижних мочевых путей в процессе лучевой терапии на органы малого таза. М., 2004.
17. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Новое в лечении хронического простатита: интерферон-гамма // Фарматека 2012. № 4. С. 1–3.