



(51) МПК  
*A61K 38/20* (2006.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 38/20 (2020.02); A61K 47/20 (2020.02); A61K 47/36 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02)*

(21)(22) Заявка: 2019121851, 11.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.07.2019

Дата регистрации:  
24.08.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.07.2019

(45) Опубликовано: 24.08.2020 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.  
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ им. Акад.  
А.М.Гранова", Корытовой Л.И.

(72) Автор(ы):

Корытов Олег Витальевич (RU),  
Корытова Луиза Ибрагимовна (RU),  
Ахтемзянов Артур Рамильевич (RU),  
Сокуренько Валентина Петровна (RU),  
Школьник Михаил Иосифович (RU),  
Олтаржевская Наталия Дмитриевна (RU),  
Коровина Мария Анатольевна (RU),  
Хлыстова Татьяна Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М.  
Гранова" Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2537031 C2, 27.12.2014. RU  
2599509 C1, 10.10.2016. RU 2557949 C1,  
27.07.2015. US 2018055822 A1, 01.03.2018.  
БОЙКО А.В. и др. Профилактика и лечение  
ранних лучевых осложнений гидрогелевым  
материалом с деринатом у больных со  
злокачественными новообразованиями  
женских половых органов. Онкология,  
Журнал им. П.А. Герцена, 2016, 5(6), с.5-11.

(54) Способ лечения и профилактики лучевого цистита

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к лучевой терапии, и предназначено для профилактики и лечения циститов при проведении лучевой терапии органов малого таза. Для лечения и профилактики лучевого цистита осуществляют инсталляции «Колегель-Гиал» и «Колегель-АДЛ» в процессе облучения. Дополнительно, выполняют инсталляции Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» и через 45-

60 минут «Колегель-Гиал» по 10 мл за 7-10 дней и за 1 день до начала курса облучения. При этом во время курса облучения под контролем показателей мочи осуществляют инсталляции «Колегель-Гиал» и через 45-60 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» по 10 мл 2-3 раза в неделю до момента регистрации значений лейкоцитов в моче 20 в поле зрения. При определении достижения или превышения этого

значения осуществляют инсталляции через мочевого катетер «Колегель-Гиал» и через 45-60 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл до окончания курса облучения. После завершения курса облучения под контролем показателей мочи вводят Салфетку гидрогелевую «Колетекс-бета» в объеме 20 мл 1-2 раза в неделю до определения количества лейкоцитов в моче не более 6 в поле зрения для женщин и не более 4 в поле зрения для мужчин. Использование изобретения позволяет повысить комфорт

пациента путем уменьшения болезненности процедур и риска травматизации мочеполовых путей, улучшить качество жизни пациентов, как на этапе проведения лучевой терапии, так и в постлучевом периоде, а также повысить эффективность лечения путем снижения вероятности и частоты перерывов в лечении и, как следствие, снизить риск возникновения постлучевого цистита и уменьшить время восстановительного периода пациентов и время нетрудоспособности. 4 пр.

R U 2 7 3 0 4 5 0 C 1

R U 2 7 3 0 4 5 0 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/20* (2006.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 38/20* (2020.02); *A61K 47/20* (2020.02); *A61K 47/36* (2020.02); *A61K 2121/00* (2020.02); *A61P 35/00* (2020.02)

(21)(22) Application: **2019121851, 11.07.2019**(24) Effective date for property rights:  
**11.07.2019**Registration date:  
**24.08.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **11.07.2019**(45) Date of publication: **24.08.2020 Bull. № 24**

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, pos. Pesochnyj, ul.  
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT im.  
Akad. A.M.Granova", Korytovoij L.I.**

(72) Inventor(s):

**Korytov Oleg Vitalevich (RU),  
Korytova Luiza Ibragimovna (RU),  
Akhtemzyanov Artur Ramilevich (RU),  
Sokurenko Valentina Petrovna (RU),  
Shkolnik Mikhail Iosifovich (RU),  
Oltarzhevskaya Nataliya Dmitrievna (RU),  
Korovina Mariya Anatolevna (RU),  
Khlystova Tatyana Sergeevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
uchrezhdenie "Rossijskij nauchnyj tsentr  
radiologii i khirurgicheskikh tekhnologij imeni  
akademika A.M. Granova" Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBU  
"RNTSRKHT im. ak. A.M. Granova" Minzdrava  
Rossii) (RU)**

(54) **METHOD OF TREATMENT AND PREVENTION OF RADIATION CYSTITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to radiation therapy, and aims at prevention and treatment of cystitis in pelvic radiation therapy. For the treatment and prevention of radiation cystitis Colegel-Gial and Colegel-ADL are installed during irradiation. Additionally, installation of Coletex-D hydrogel napkins and Colegel-Gial in 10–60 ml every 7–10 days and 1 day before the irradiation course are performed. During the irradiation course, under the control of the urine values, Colegel-Gial installations are performed, and 45–60 minutes later, Coletex-D hydrogel napkins 10 ml 2–3 times a week until the leucocytes in urine 20 are recorded in the visual field. If observing the achievement or exceeding of this value, the Colegel-Gial urine catheter is instilled and after 45–60 minutes, Coletex-ADL hydrogel napkins are taken 10 ml before

the irradiation course. After the irradiation course, the urine parameters are controlled by the Coletex-beta hydrogel tissue 20 ml 1–2 times a week before the urine leucocyte count is determined to be no more than 6 in the female vision field and not more than 4 in the male vision field.

EFFECT: use of the invention enables patient's comfort enhancement by reducing the soreness of procedures and the risk of urogenital tract injuries, improved quality of life of the patients both at the stage of radiotherapy and post-ray period, as well as higher clinical effectiveness by reducing the probability and frequency of interruptions in treatment and, consequently, reducing the risk of post-radial cystitis and reducing the recovery period of the patients and the time of disability.

1 cl, 4 ex

Изобретение относится к медицине, а именно, к способам профилактики и лечения циститов при проведении лучевой терапии органов малого таза.

Лучевой цистит является нежелательным осложнением лучевой терапии у онкологических больных с опухолями органов малого таза. Лучевой цистит развивается при облучении, связанном с опухолями прямой кишки (~60% случаев), предстательной железы (75%), гинекологического рака (90%), снижая качество жизни больных, требуя дополнительной сопроводительной терапии, приводя к остановке процесса облучения и удлиняя процесс лечения и госпитализации, снижая эффективность противоракового лечения.

Лучевой цистит развивается у 5-80% больных, начиная с 1 недели облучения при достижении дозы от 15 Гр.

Известен способ лечения лучевого цистита, заключающийся в применении препарата Уролайф (гиалуронат натрия). Используется как пер оральное применение капсул, так и внутрипузырные инсталляции. В первый месяц лечения хронического цистита инсталляции «Уролайфа» 50 мл выполняются 1-2 раза в неделю. В дальнейшем, инсталляции выполняются 1-2 раза в месяц на протяжении 4-6 месяцев (Миркин Я.Б., Пономаренко А.М., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита. Онкоурология. 2018; 14 (2):156-161. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-156-161>).

Однако данный метод имеет ряд ограничений: пероральное применение снижает местную эффективность препарата, а внутрипузырные инсталляции жидкого вещества сокращают время воздействия лекарственного препарата временем до 1-го мочеиспускания. Кроме того, гиалуронат натрия является моно- препаратом, воздействующим только на одну из причин, приводящих к формированию цистита - нарушение целостности гликозаминогликанового слоя слизистой мочевого пузыря.

Известен способ лечения цистита различной этиологии, включающий инстилляцию альгината натрия в виде геля «Колегель», содержащего терапевтически активные препараты диоксидин, лидокаин, дезоксирибонуклеат, гиалуронат натрия в терапевтически эффективном количестве, причем инсталляцию рекомендуется осуществлять по схеме, выбранной в зависимости от этиологии цистита. Так при лучевом цистите рекомендуется осуществлять инсталляцию гелевого препарата «Колегель-АДЛ» с 1 по 20 день лечения ежедневно, а «Колегель-ДНК-Л» и «Колегель-Гиал» - по 1 инстиляции 2 раза в неделю с 21-56 день, чередуя по дням (Патент РФ №2537031, МПК А61К 31/167, публ. 2014, прототип).

Недостатком этого способа является необходимость ежедневных инсталляций различных медицинских средств с 1 по 20 день, что может привести к повреждению слизистой уретры и мочевого пузыря, их бактериальному обсеменению, что в свою очередь приводит к нарушению мочеиспускания и существенному снижению качества жизни из-за манипуляций на фоне проводимой лучевой терапии. В крайних случаях, может развиваться стеноз уретры или формирование ложных мочевыводящих ходов, с необходимостью пластического хирургического вмешательства.

Задачей предлагаемого изобретения является устранение указанных недостатков, профилактика лучевых реакций, снижение степени выраженности лучевого цистита у больных получающих лучевую терапию по поводу опухолей малого таза, повышение возможности проведения лучевой терапии в полном объеме без перерыва в лечении у данной категории больных, снижение вероятности осложнений и повышение качества жизни пациентов.

Для решения поставленной задачи, при лечении и профилактике лучевого цистита,

включающем инстилляциях «Колегель-АДЛ» и «Колегель-Гиал» в процессе облучения, предложено дополнительно осуществлять инстилляцию «Колегель-Гиал» и Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» с интервалом в 45-60 минут по 10 мл дважды до начала облучения: за 7-10 дней и за 1 день до облучения. Во время облучения под контролем показателей мочи осуществлять инстилляцию «Колегель-Гиал» и Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» с интервалом между введениями 45-60 минут по 10 мл 2-3 раза в неделю до момента регистрации значений лейкоцитов в моче 20 в поле зрения, а при достижении или превышении этого значения, переходить на другую схему, а именно: осуществлять одновременно инстилляцию «Колегель-Гиал» и Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл 2-3 раза в неделю до окончания облучения. После завершения облучения рекомендовано под контролем показателей мочи вводить Салфетку гидрогелевую «Колетекс-1-β» в объеме 20 мл 1-2 раза в неделю до определения количества лейкоцитов в моче не более 6 в поле зрения для женщин и не более 4 в поле зрения для мужчин.

Предлагаемая схема инсталляций позволяет воздействовать на слизистую мочевого пузыря и уретры, повышать радиопротекторные свойства здоровых тканей и улучшать их репаративные возможности, усиливать местный иммунитет, тем самым увеличивая срок до появления признаков лучевого цистита и сокращая длительность и интенсивность его существования. Введение через мочевого катетер «Колегель-Гиал» и «Колетекс-Д» с интервалом в 45-60 минут обеспечивает наибольшую эффективность введенных препаратов и отсутствие риска нежелательного потенцирования эффекта, способствует защите и восстановлению гликозамингликанового слоя мочевого пузыря, повреждающегося при проведении лучевой терапии от воздействия реактивной биологической жидкости.

Использование салфетки гидрогелевой «Колетекс-1-β» позволяет стимулировать постлучевую репарацию, местный иммунитет, включать механизмы местной неспецифической резистентности, уменьшать местную воспалительную реакцию, ограничивать распространение инфекции и элиминацию внедрившихся микроорганизмов, обеспечивать восстановление целостности поврежденных тканей, снижать формирование рубцовых изменений.

Осуществление способа показано на конкретных клинических примерах.

Пример 1.

Больной М., 72 года. Поступил в радиотерапевтическое отделение с диагнозом: рак среднеампулярного отдела прямой кишки.

Перед госпитализацией выполнен посев мочи - флора не высеяна. Отмечено наличие 1-2 лейкоцитов в поле зрения.

До начала облучения за 7 дней через мочевого катетер были проведены инстилляцией «Колегель-Гиал» в объеме 10 мл и через 50 минут после этого инсталляция Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» также в объеме 10 мл. Аналогичные инстилляций были проведены за 1 день до облучения.

Начата лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 54 Гр на область прямой кишки и 46 Гр на зоны регионарного метастазирования.

Во время облучения под контролем показателей мочи осуществлялись через мочевого катетер инстилляций «Колегель-Гиал» и через 50 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» по 10 мл 2 раза в неделю. Дискомфорта от процедур введения не отмечено.

По достижении 18 сеанса (36 Гр) отмечено присоединение жалоб на дискомфорт во время мочеиспускания - чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия до 3 раз за ночь. В анализе мочи - 25 лейкоцитов в поле зрения.

Произведена смена препаратов для инстилляций. В последующий период проведения лучевой терапии осуществлялись одновременно инстилляции через мочевого катетер «Колегель-Гиал» и через 50 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл 2 раза в неделю до окончания облучения. Отмечено улучшение самочувствия через 2  
5 дня. При контрольных анализах мочи количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 20. Курс лучевой терапии завершен в полном объеме.

После завершения облучения под контролем показателей мочи через мочевого катетер вводили в полость мочевого пузыря Салфетку гидрогелевую «Колетекс-1-β» в объеме 20 мл 1 раз в неделю до определения количества лейкоцитов в моче 4 в поле зрения.  
10 Проведение сопроводительной терапии потребовалось на протяжении 19 суток после окончания лучевого лечения (достигнуты показатели 3 лейкоцита в поле зрения).

Мочевого катетер удаляли после завершения введения препаратов, при двухкомпонентном этапе - после второго препарата, при однокомпонентном этапе - сразу после введения.

15 По результатам наблюдения через 1, 5, 3 и 6 месяцев признаков рецидива цистита нет.

#### Пример 2.

Больной Т., 69 лет. Поступил в радиотерапевтическое отделение с диагнозом: рак предстательной железы. Перед госпитализацией выполнен посев мочи - флора не  
20 высеяна. Отмечено наличие 0-1-2 лейкоцитов в поле зрения. Отмечал жалобы на никтурию до 4 раз за ночь.

Аналогично описанию в примере 1 были проведены инстилляции препаратов за 10 и 1 день до начала проведения лучевой терапии.

Начата лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 74 Гр на предстательную железу и 46 Гр на  
25 зоны регионарного метастазирования с сопроводительной терапией по предлагаемому способу по 3 раза в неделю. По достижении 24 сеанса (48 Гр) отмечено присоединение новых жалоб на дискомфорт во время мочеиспускания - усиление никтурии до 5-6 раз за ночь, чувство сдавления в проксимальной уретре, вялость струи. В анализе мочи - 31 лейкоцит в поле зрения.

30 Произведена смена препаратов по предложенной схеме. Отмечено улучшение самочувствия через сутки. При контрольных анализах мочи количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 20. Курс лучевой терапии завершен в полном объеме.

Инстилляции препаратов осуществляли с перерывом между введениями 45 минут.

Проведение сопроводительной терапии инстилляцией Салфетки гидрогелевой  
35 «Колетекс-1-β» в объеме 20 мл 1 раз в неделю потребовалось на протяжении 28 суток после окончания лучевого лечения (достигнуты показатели 4 лейкоцита в поле зрения).

При контрольных обследованиях через 3, 6 и 9 месяцев признаков рецидива цистита нет.

#### Пример 3.

40 Пациентка С. 51 год. Поступила в радиотерапевтическое отделение с диагнозом: рак шейки матки. Перед госпитализацией выполнен посев мочи - высеяна е. Coli. Проведена санация. Повторный посев мочи - стерилен. Отмечено наличие 0-1 лейкоцитов в поле зрения. До начала облучения за 8 дней были проведены инсталляция «Колегель-Гиал» в объеме 10 Мл и через 55 минут после этого инсталляция Салфетки гидрогелевой  
45 «Колетекс-Д» также в объеме 10 мл. Аналогичные инстилляции были проведены за 1 день до облучения.

Начата лучевая терапия I этап РОД 2 Гр, СОД 30 Гр на область малого таза, II этап РОД 2 Гр, СОД 20 Гр на область регионарного метастазирования, III этап брахитерапия

РОД 7 Гр 1 раз в неделю × 3 раза 21 Гр с сопроводительной терапией по предлагаемому способу.

Во время облучения под контролем показателей мочи осуществлялись инстилляци  
«Колегель-Гиал» и Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» по 10 мл 3 раза в неделю с  
5 перерывом между введениями 55 минут. Дискомфорта от процедур лучевой терапии  
не отмечено.

По достижении 25 сеанса (50 Гр) отмечено присоединение жалоб на чувство  
препятствия в уретре, учащение мочеиспускания во время мочеиспускания. В анализе  
мочи - 27 лейкоцитов в поле зрения.

10 Произведена смена препаратов для инстилляции. В последующий период проведения  
лучевой терапии осуществлялись одновременно инстилляци «Колегель-Гиал» и  
Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл с интервалом между введениями 55  
минут, так же по 3 раза в неделю и до окончания облучения.

Отмечено улучшение самочувствия через 3 дня - уменьшение дискомфорта при  
15 отсутствии его нарастания. При контрольных анализах мочи количество лейкоцитов  
в поле зрения не превышало 20. Курс лучевой терапии завершен в полном объеме.

После завершения облучения под контролем показателей мочи вводили в мочево  
пузырь Салфетку гидрогелевую «Колетекс-1-β» в объеме 20 мл 2 раза в неделю до  
определения количества лейкоцитов в моче 3-3-4 в поле зрения. Проведение  
20 сопроводительной терапии потребовалось на протяжении 16 суток после окончания  
лучевого лечения.

По результатам наблюдения осуществляемого с периодичностью 6 недель в течение  
8 месяцев признаков рецидива цистита нет.

Пример 4.

25 Пациентка Х. 71 год. Поступила в радиотерапевтическое отделение с диагнозом: рак  
мочевого пузыря. Перед госпитализацией выполнен посев мочи - стерилен. Отмечено  
наличие 0-1 лейкоцитов в поле зрения. До начала облучения за 10 дней были проведены  
инсталляция «Колегель-Гиал» в объеме 10 Мл и через 60 минут после этого инсталляция  
Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» также в объеме 10 мл. Аналогичные инстилляци  
30 были проведены за 1 день до облучения.

Начата лучевая терапия РОД 1,8 Гр, СОД 66 Гр на область опухоли мочевого пузыря,  
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на область регионарного метастазирования.

Во время облучения под контролем показателей мочи осуществлялись инстилляци  
«Колегель-Гиал» и через 60 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» по 10 мл 2  
35 раза в неделю. Дискомфорта от процедур лучевой терапии не отмечено.

По достижении 24 сеанса (48 Гр) отмечено присоединение жалоб на чувство  
препятствия в уретре, учащение мочеиспускания во время мочеиспускания. В анализе  
мочи - 36 лейкоцитов в поле зрения.

40 Произведена смена препаратов для инстилляции. В последующий период проведения  
лучевой терапии осуществлялись одновременно инстилляци «Колегель-Гиал» и через  
45 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл по 2 раза в неделю до  
окончания облучения. Отмечено улучшение самочувствия через 3 дня - уменьшение  
дискомфорта при отсутствии его нарастания. При контрольных анализах мочи  
количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 20. Курс лучевой терапии завершен  
45 в полном объеме.

После завершения облучения под контролем показателей мочи вводили в мочево  
пузырь Салфетку гидрогелевую «Колетекс-1-β» в объеме 20 мл 2 раза в неделю до  
определения количества лейкоцитов в моче 6 в поле зрения. Проведение

сопроводительной терапии потребовалось на протяжении 17 суток после окончания лучевого лечения.

По результатам наблюдения через 3, 6, 12 месяцев - признаков рецидива цистита нет.

5 За время использования по данной схеме пролечено пациентов страдающих от: рака прямой кишки - 12 пациентов; рака предстательной железы - 19; рака шейки матки - 7; рака мочевого пузыря - 3. У всех пациентов отмечено более позднее начало цистита во время проведения лучевой терапии, снижение интенсивности до 1 степени, с окончанием лучевой терапии клинические проявления цистита исчезали полностью в течение от 7 до 10 дней.

10 Таким образом, предлагаемый способ позволяет: уменьшить количество и частоту манипуляций и катетеризаций, повысить комфорт пациента путем уменьшения болезненности процедур и риска травматизации мочеполовых путей. Значительно улучшает качество жизни пациентов как на этапе проведения лучевой терапии, так и в постлучевом периоде. Повышает эффективность лечения путем снижения вероятности и частоты перерывов в лечении. Уменьшает время восстановительного периода  
15 пациентов и время нетрудоспособности. Снижает риск возникновения постлучевого цистита. Использование способа позволяет раньше вернуть пациента к активной социальной и трудовой жизни, сокращает инвалидизацию пациентов, значительно повышая социальный эффект предлагаемого способа сопроводительной терапии.

20

#### (57) Формула изобретения

Способ лечения и профилактики лучевого цистита, включающий инсталляции «Колегель-Гиал» и «Колегель-АДЛ» в процессе облучения, отличающийся тем, что дополнительно осуществляют инсталляции Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» и  
25 через 45-60 минут «Колегель-Гиал» по 10 мл за 7-10 дней и за 1 день до начала курса облучения, а во время курса облучения под контролем показателей мочи осуществляют инсталляции «Колегель-Гиал» и через 45-60 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-Д» по 10 мл 2-3 раза в неделю до момента регистрации значений лейкоцитов в моче 20 в поле зрения, а при определении достижения или превышения этого значения  
30 осуществляют инсталляции через мочевого катетер «Колегель-Гиал» и через 45-60 минут Салфетки гидрогелевой «Колетекс-АДЛ» по 10 мл до окончания курса облучения, а после завершения курса облучения под контролем показателей мочи вводят Салфетку гидрогелевую «Колетекс-бета» в объеме 20 мл 1-2 раза в неделю до определения количества лейкоцитов в моче не более 6 в поле зрения для женщин и не более 4 в поле  
35 зрения для мужчин.

40

45