



Поздний радиационно-индуцированный тотальный некроз половых путей у женщин. Парадигмы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения

А.Е. Червякова^{1✉}, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ a.chervyakova2014@yandex.ru

Аннотация

Химиолучевая терапия уже более 10 лет считается стандартом лечения прогрессирующего рака шейки матки, тела матки, вульвы и влагалища. До настоящего времени в литературе присутствует недостаточно информации о поздних лучевых осложнениях в целом и в особенности о таком тяжелом осложнении, как тотальный некроз влагалища, а также о его последствиях для пациентов.

Цель. Сравнение клинического течения и дифференциальной диагностики позднего лучевого тотального некроза и местного рецидива рака женских половых органов; определение на основании проведенного анализа полученных результатов необходимых и достаточных методов лечения.

Материалы и методы. В статье отражены методы комплексного обследования и дифференциальной диагностики позднего лучевого тотального некроза; подробно рассмотрен комплекс лечебных мероприятий; приведены данные динамического контроля результатов комплексного лечения 58 пациенток с радиационно-индуцированным (постлучевым) тотальным некрозом половых путей, оценены результаты проведенного комплексного лечения. Лечение пациенток осуществлялось поэтапно с учетом интегрального подхода и наличия мультиорганной патологии.

Заключение. Сделаны выводы о необходимости комплексного подхода в диагностике и лечении позднего лучевого тотального некроза и необходимости использования данного подхода в клинической практике, так как окончательный результат проведенного комплексного лечения – это купирование изнуряющих жалоб, лизис нежизнеспособных тканей и полное рубцевание дефектов мягких тканей. Это позволяет создать условия для регенерации тканей в местах, подвергшихся лучевому воздействию, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов. Рассмотрены неблагоприятные факторы, препятствующие нормальному функционированию соединительной ткани кожи. Отражены достигнутые результаты проведенного лечения, показаны безопасность и эффективность своевременного применения комплексного лечения позднего лучевого некроза.

Ключевые слова: рак женской половой сферы, лучевые осложнения, тотальный радиационно-индуцированный некроз, действие ионизирующего излучения, дефект мягких тканей, дифференциальная диагностика, комплексное лечение.

Для цитирования: Червякова А.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Поздний радиационно-индуцированный тотальный некроз половых путей у женщин. Парадигмы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (7): 39–48. DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00883

Late radiation-induced total necrosis the genital tract in women. Paradigms of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment

Alla E. Chervyakova^{1✉}, Sergey A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin

¹ Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

² Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

⁴ Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

✉ a.chervyakova2014@yandex.ru

Abstract

Chemoradiotherapy has been considered the standard treatment for advanced cancers of the cervix, uterus, vulva and vagina for more than 10 years. To date, there is insufficient information in the literature about late radiation complications in general and, in particular, about such severe ones as total vaginal necrosis, as well as about its consequences for patients.

Objective. To compare the clinical course and differential diagnosis of late total radiation necrosis and local recurrence of cancer of the female genital organs; based on the analysis of the results obtained, to determine the necessary and sufficient treatment methods.

Materials and methods. The article reflects the methods of comprehensive examination and differential diagnosis of late radiation total necrosis; reflects in detail the complex of therapeutic measures; provides data on dynamic monitoring of the results of complex treatment of 58 patients with radiation-induced (post-radiation) total necrosis of the genital tract, evaluates the results of complex treatment. The patients were treated in stages, taking into account the integrated approach and the presence of multiorgan pathology.

Conclusion. Conclusions are drawn about the need for an integrated approach in the diagnosis and treatment of late total radiation necrosis and the need to use this approach in clinical practice, since the final result of the complex treatment is the relief of debilitating complaints, lysis

of non-viable tissues and complete scarring of soft tissue defects. This makes it possible to create conditions for tissue regeneration in places exposed to radiation, improve the quality of life and social adaptation of patients. Adverse factors that hinder the normal functioning of the connective tissue of the skin are reflected. In conclusion, the achieved results of the treatment are summarized; the timely use of complex treatment of late radiation necrosis is safe and effective.

Keywords: cancer of the female genital area, radiation complications, total radiation-induced necrosis, ionizing radiation, soft tissue defect, differential diagnosis, comprehensive treatment.

For citation: Chervyakova A.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Late radiation-induced total necrosis the genital tract in women. Paradigms of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (7): 39–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00883

Введение

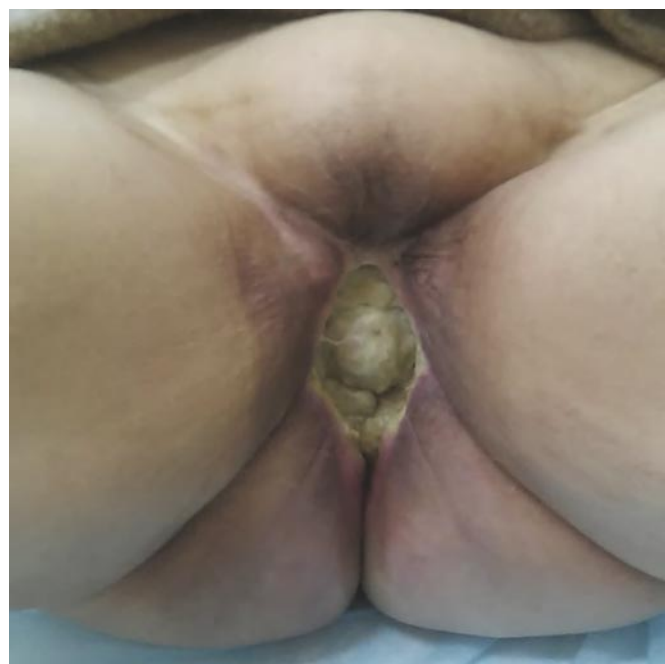
В последние 15 лет стандартом лечения распространенных форм рака шейки матки и рака влагалища является химиолучевое лечение, при котором лучевая терапия проводится на фоне применения платиносодержащих химиопрепаратов [1, 2]. Химиолучевое лечение применяется и при других локализациях злокачественных новообразований женской половой сферы, в том числе раке эндометрия, раке вульвы. Необходимость и достаточность такого метода лечения отражены во многих клинических исследованиях [2–6]. В этих исследованиях не отражены или отражены недостаточно поздние лучевые реакции или сочетанные поздние токсические реакции [2–6]. Кроме того, клинические проявления поздних токсических эффектов не были подробно описаны. Некоторые авторы отмечают занижение показателей поздних лучевых осложнений [2, 5]. Радиационно-индуцированный некроз (РИН) органов и тканей малого таза является редким и, как правило, поздним потенциальным осложнением, и данных по его лечению мало. Он представляет собой изменения 3–4-й степени по классификациям лучевых осложнений RTOG/EORTC [7].

В данной статье основное внимание обращено на такое серьезное позднее лучевое осложнение, как тотальный радиационно-индуцированный (постлучевой) некроз влагалища (ТРИН), в том числе с распространением на ткани вульвы и промежности (рис. 1). Проведено сравнение клинического течения и дифференциальной диагностики позднего лучевого некроза и местного рецидива рака женских половых органов; на основании проведенного анализа полученных результатов определены необходимые и достаточные методы лечения. Среднее время до развития некроза после лучевой терапии составляет, по данным разных источников, 9,3 мес (диапазон – 2,2–20,5 мес). В нашем исследовании рассмотрены аспекты, касающиеся только позднего РИН, развитие которого произошло через 3 мес и более после завершения химиолучевого лечения.

Поздние радиационно-индуцированные реакции (РИР) кожи и слизистых оболочек представляют собой симптомокомплекс патоморфологических, гистохимических и клинических реакций, формирующихся в коже и слизистых оболочках в ответ на воздействие ионизирующего излучения. Основными клиническими проявлениями служат эритема разной степени выраженности, отек, пигментация или депигментация, изъязвление, фиброз, субъективно проявляющиеся чувством боли, зуда или жжения в месте облучения, которые сопровождаются физическим и психологическим диском-

Рис. 1. Классический ТРИН влагалища с распространением на ткани вульвы и промежности.

Fig. 1. Classic TRIN of the vagina extending to vulvar and perineal tissues.



фортом. При нарушении целостности кожного покрова и слизистых оболочек возникает риск присоединения условно-патогенной и патогенной флоры и вторичного инфицирования, также влияющих на проведение и исход лечения [8].

Патофизиологические механизмы РИР в первую очередь связаны с разрушением базальных кератиноцитов и расширением сосудов, усилением проницаемости и повреждением сосудистой стенки, нарушением нормального функционирования соединительной ткани кожи. Последующее ремоделирование эпидермиса приводит к образованию телеангиэктазий – стойкого расширения мелких сосудов кожи и слизистых оболочек, а также формированию атипичных сосудистых сетей, формирующих основу патофизиологического хронического воспаления в очаге поражения [9].

Нарушение синтеза и функции фактора роста фибробластов (FGF) и эпидермального фактора роста (EGF) неизменно снижает пролиферацию меланоцитов и фибробластов, замедляя процесс эпителизации, формируя клинические симптомы гипопигментации, фиброза и атрофии кожи, обуславливая проявления отдаленных РИР [10].

Биологическое действие ионизирующего излучения реализуется за счет прямого повреждения структуры

нуклеиновых кислот генетического аппарата клеток. Принято считать, что основной объем повреждения тканей при лучевой терапии происходит в результате образования и накопления в дерме и базальных кератиноцитах свободных радикалов: активных форм кислорода и азота, являющихся основными источниками повреждения нормальных тканей после воздействия ионизирующего излучения [11].

Активность свободных радикалов приводит к повреждению макромолекул, что в свою очередь может привести к гибели здоровых клеток в результате апоптоза, митотической катастрофы и некроза. Апоптоз клеток вызывает высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста- β , в то время как некроз может вызвать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-33, фактор некроза опухоли- α , и других медиаторов воспаления. Цитокины замыкают порочный круг патогенеза РИР, поддерживая в очаге поражения хроническое воспаление, которое без подавления иммунной системой этих реакций может сохраняться длительное время после воздействия [12].

Дифференциальная диагностика рецидивной опухоли и тотального некроза влагалища, вульвы или промежности – процесса, сопровождающегося выраженным воспалением, как местным, так и системным, – представляет определенные трудности. Наиболее современные инструментальные методы диагностики имеют определенные достоинства и недостатки.

Ультразвуковая диагностика недостаточна для достоверной верификации диагноза и наблюдения с целью своевременного выявления рецидива, поскольку возможность выполнения зависит от конституции больной; низкое отношение сигнал/шум не дает представления о характере ткани. Сниженная экзогенность тканей, нарушение дифференцировки структур, выявленные в большом количестве патологически извитые кровеносные сосуды, хаотичная направленность их, множественные локусы кровотока могут встречаться при опухолевом процессе и при визуализации тканей, перенесших лучевую терапию, в состоянии выраженного воспаления, которое сопровождается тотальным некрозом [13].

При компьютерной томографии (КТ) точность диагностики и стадирования первичной опухоли составляет от 76 до 92%. Она позволяет выявить распространение рака, аденопатию, выполнить прицельную биопсию и планировать лучевую терапию. КТ характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике рецидивной опухоли. Воспалительный процесс может симулировать опухолевую инфильтрацию параметрия, парацервикальные связки и сосуды могут быть приняты за мягкотканые пучки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при раке шейки матки, вульвы, влагалища – идеальный метод для стадирования рака вследствие высокой контрастности мягких тканей. В связи с возможностью мультипланарной реконструкции изображения МРТ превосходит

другие методы визуализации в описании особенностей опухоли, имеющих значение для оценки прогноза и определения стадии опухоли, таких как размер опухоли, прорастание в параметрий, прорастание в стенку влагалища, распространение опухоли на боковые стенки таза. Точность оценки опухоли составляет 94%. Оценка ответа опухоли на лечение, диагностика рецидива опухоли после лучевой терапии или хирургического удаления, особенно при использовании внутривенного контрастирования, часто основаны в том числе на данных МРТ. Недостатки МРТ: трудно отличить рецидив опухоли от ранних изменений, обусловленных лучевой терапией, и от инфекции; при больших размерах опухоли возможна завышенная оценка глубины ее прорастания. Причина этого заключается в отеке окружающей стромы, возникающем из-за компрессии опухолью или воспалительного процесса.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), при раке органов малого таза является превосходным методом выявления лимфаденопатии и отдаленных метастазов. ПЭТ/КТ превосходит МРТ и КТ в выявлении лимфаденопатии, так как метаболические изменения могут предшествовать появлению морфологических. Ее можно использовать для оценки ответа на лечение через 3 мес после завершения химиолучевой терапии. Недостатки: более низкое пространственное разрешение по сравнению с КТ и МРТ не позволяет выявить микрометастазы, невозможно отличить злокачественную лимфаденопатию от реактивной, невозможно отличить друг от друга опухолевый, инфекционный и воспалительный процессы. Недостаточная точность анатомической диагностики ПЭТ компенсируется за счет ее совмещения с КТ [14].

Все пациентки с диагнозом рака женской половой сферы в анамнезе проходили химиолучевую терапию в отделениях онкологии, радиологии и радиотерапии различных медицинских учреждений на территории Российской Федерации.

Показаниями к хирургическому лечению органов малого таза являются осложнения, когда консервативное лечение неэффективно. Малоинвазивные вмешательства в объеме частичной или полной некрэктомии на фоне проведения комплексного консервативного лечения мы рассматриваем как дополнение к консервативному лечению для выполнения условий регенерации тканей, а также для реализации возможности проведения диагностических мероприятий и получения цитологического и/или гистологического материала для морфологического исследования с целью верификации диагноза.

Наличие ТРИН в ряде случаев приводит к тяжелым инфекционным осложнениям или обширному повреждению тканей. РИН, осложненный формированием свищей, свищей в смежные органы и разрушением тканей, а также признаки рецидива рака являются абсолютными показаниями к хирургическому лечению. Выбор метода хирургического лечения определяется тяжестью ослож-

нений. Реконструктивно-пластические вмешательства с резекцией части органа (участка кишки и/или мочевого пузыря) и одномоментной пластикой аутоканьями выполняют, при наличии технических возможностей, при отсутствии выраженного воспалительного процесса (фистулы, абсцессы, сепсис, обширное разрушение тканей). Наличие таких осложнений, а также рецидив рака с распространением опухоли на смежные органы являются показанием к хирургическому вмешательству в объеме экзентерации органов малого таза.

Целью настоящего исследования было оценить этот раздел поздних лучевых осложнений.

Материалы и методы

Проведен анализ динамики состояния 58 из 68 пациенток (табл. 1), обратившихся в отделение лечения лучевых повреждений в период с 2018 г. по апрель 2024 г. включительно, которые перенесли в анамнезе лучевую терапию или химиолучевое лечение рака шейки матки или влагалища. Был верифицирован диагноз «постлучевой эпителиит влагалища» 3–4-й степени по классификациям лучевых осложнений RTOG/EORTC, клинически представленный тотальным некрозом влагалища и/или вульвы, промежности. Пациентки были в возрасте от 37 до 80 лет (средний возраст – 58,5 года); ТРИН развился через 6–18 мес после завершения химиолучевой терапии.

Клиническая картина во всех случаях была сходной и складывалась из данных субъективного статуса и результатов объективного и инструментального обследования каждой пациентки.

Субъективный статус пациенток определялся их жалобами. Все пациентки жаловались на сильную боль во влагалище, из-за которой было невозможно сидеть, нарушения сна, зловонные жидкие выделения из половых путей различной интенсивности. Объективные данные складывались из гинекологического осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ), МРТ и морфологического исследования. Как дополнительные методы обследования были использованы цитологическое исследование соскоба из влагалища, ПЭТ/КТ, определение маркера антигена плоскоклеточной карциномы – SCC (для пациенток с ранее выявленным ростом SCC

при плоскоклеточном раке в анамнезе). Цистоскопия и/или колоноскопия с фото- или видеовизуализацией для оценки состояния смежных органов, а также рентгеноконтрастное исследование в объеме цистографии или ректосигмографии проводились в случаях, подозрительных на наличие осложнений тотального некроза до 4-й степени поздних лучевых осложнений по RTOG/EORTC (формирование свищевых ходов в смежные органы), для их визуального объективного подтверждения. Данные методы объективного обследования имели значение для проведения дифференциальной диагностики истинно тотального некроза и рецидива рака.

Неоспоримым методом верификации диагноза является морфологическое исследование. В ряде случаев получение материала для его выполнения связано со значительными рисками развития таких грозных осложнений, как профузное кровотечение, формирование свищевых ходов в смежные органы (чаще прямая кишка и/или мочевого пузыря). Именно по этой причине можно считать достаточным для верификации диагноза выполнение цитологического исследования, проведенного после комплекса местных saniрующих и системных противовоспалительных мероприятий, направленных на лизис некротизированных тканей, уменьшение отека и других признаков выраженного воспаления. Результаты цитологического исследования необходимо сопоставлять с данными дополнительных инструментальных методов исследования: МРТ органов малого таза, КТ, УЗИ органов малого таза и регионарных лимфатических узлов с оценкой кровотока в них, а также данных ПЭТ/КТ и исследования онкомаркера крови – антигена плоскоклеточной карциномы – в динамике (от момента первичной верификации диагноза рака и на протяжении всего периода диспансерного наблюдения данной категории пациенток). Ни один из перечисленных методов диагностики не может считаться приоритетным.

Гинекологический и бимануальный осмотр выявил неравномерное утолщение стенок влагалища неправильной формы, обильные жидкие зловонные выделения из половых путей, не снимаемый тупым и острым путем некроз мягких тканей влагалища, который сплошь по-

Таблица 1. Распределение пациенток (n=68) по возрастным группам и нозологиям Table 1. Distribution of patients (n=68) by age groups and disease entities			
Возрастная группа	Методы лечения в зависимости от нозологии		
	ТРИН (комплексное консервативное лечение)	ТРИН, осложненный формированием свищевых ходов (комплексное консервативное лечение)	рецидив рака
37–45 лет	7	2	2
46–55 лет	9	2	3
56–65 лет	20	3+1 Комбинированный везико-вагинально-прямокишечный свищ (оперативное лечение)	1+1 Диссеминация рака (только специфическое лечение)
66–80 лет	14	1	3

Рис. 2. ТРИН влагалища с переходом на уретру или за пределы вульварного кольца.

Fig. 2. TRIN of the vagina extending to the urethra or beyond the vulvar ring.



крывал все стенки влагалища, часто с переходом на уретру или за пределы вульварного кольца (рис. 2). Наличие обильных водянистых выделений из влагалища требовало в обязательном порядке выполнения МРТ, КТ с урографией и уретрографией для исключения мочепузырно-вагинального свища.

Результаты УЗИ, МРТ при истинном некрозе представляют собой данные, сходные с признаками воспалительного процесса, частичного или полного нарушения целостности органа и ткани.

Данные цитологического и морфологического исследований показали признаки некроза без признаков рецидива рака – значительное количество детрита на фоне большого количества гиперкератозитов и элементов воспаления при отсутствии клеток с признаками злокачественности. При рецидивной опухоли были выявлены клетки плоскоклеточного рака цитологически или рост плоскоклеточного рака – морфологически. Таким образом, у части обратившихся пациенток диагноз рецидивной опухоли (рис. 3) подтвержден цитологически и морфологически, в ряде случаев – после консервативной некрэктомии.

Лечение пациенток осуществлялось поэтапно с учетом интегрального подхода и наличия мультиорганной патологии. Учитывая длительное наличие изнуряющих жалоб, все пациентки были эмоционально неустойчивы, страдали бессонницей, отсутствием аппетита, снижением массы тела. На этом фоне было выражено ухудшение по сопутствующим заболеваниям, таким как сахарный диабет (СД), гипертония, гипотиреоз и пр. При первичном обращении у пациенток была выявлена анемия разной степени тяжести, отмечались субфебрилитет, выраженные нарушения водно-электролитного ба-

Рис. 3. Рецидив рака вульвы у двух пациенток (а, б).

Fig. 3. Vulvar cancer relapse in two patients (a, b).

a



б



ланса. Витальные показатели были вне референсных значений. Данные состояния корректировались в индивидуальном порядке, в том числе с привлечением смежных специалистов.

Всем пациенткам на первом этапе проводили терапию, направленную на устранение основных жалоб и улучшение состояния кожи и слизистых оболочек вульвы и влагалища, а также лечение сочетанной постлучевой патологии – цистита, нарушения мочеиспускания,

проктита с нарушением стула. После верификации диагноза при наличии достоверных данных об отсутствии прогрессирования или рецидива рака все пациентки с тотальным некрозом влагалища и вульвы получали комплекс системного и местного лечения. Консервативные мероприятия по лечению тотального некроза половых путей имеют этиопатогенетический характер и направлены на устранение воспаления и его причины (инфекционный агент), улучшение микроциркуляции и регенерации тканей, а также симптоматическое лечение – антиангинальные, седативные препараты. Кроме того, консервативное лечение включает препараты, действие которых направлено на коррекцию сопутствующей патологии.

Комплексное (системное и местное) лечение в условиях стационара проводилось в ежедневном режиме в течение 8–10 дней. После выписки на амбулаторный этап лечения все пациентки получали подробные рекомендации о режимах, кратности, последовательности местного лечения. Курсы стационарного комплексного лечения пациентки получали с периодичностью не реже 1 раза в 3–5 мес в зависимости от различных (не только медицинских) факторов, в том числе региона проживания пациенток, семейных обстоятельств, транспортной доступности и пр.

С противовоспалительной и обезболивающей целью пациентки получали нестероидные противовоспалительные препараты (кеторолак, парацетамол, нимесулид и пр.), а также стероидные препараты (дексаметазон) в виде внутривенных и внутримышечных инъекций, с поддержкой при необходимости в таблетированной форме в течение суток. Внутривенно капельно пациентки получали дексаметазон в дозах 4–12 мг в сутки, парацетамол внутривенно в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Ожидаемый эффект был противовоспалительным, направленным на уменьшение отека и болевого синдрома. Дополнительно с целью обезболивания пациентки получали кеторолак в дозе 1–2 мл до 3 раз в сутки. В первое время у некоторых пациенток для обезболивания были назначены в том числе трамадол, пероральные и трансдермальные опиоиды. Это было связано с ранее начатым использованием данных групп препаратов по месту жительства. Для купирования панических атак требовались бензодиазепины и психологическая поддержка.

При комплексном лечении пациенток с тотальным некрозом используются все эффекты антигистаминных препаратов: седативные свойства, в связи с чем их используют в качестве успокаивающих; местноанестезирующее и болеутоляющее действие; кроме того, антигистаминные средства потенцируют эффект анальгетиков, местных анестетиков, снотворных, барбитуратов, транквилизаторов, наркотиков. Чаще других был использован препарат хлоропирамин с внутримышечным путем введения в дозе 2 мл с периодичностью использования 2 раза в сутки ежедневно.

Антибактериальные препараты подбирали с учетом микробиологического исследования отделяемого из

половых путей и чувствительности возбудителей к антибактериальному препарату. Полученные данные продемонстрировали показанный ранее в работах отечественных исследователей патоморфоз лидирующих возбудителей – доминирование анаэробной флоры над смешанной с присоединением кишечной группы (*Escherichia coli*), произошедший за последние годы на фоне социально-стрессовых воздействий [15], что диктует необходимость смены парадигмы лечебных технологий с расширением спектра антибактериального воздействия. Кроме того, при выборе антибиотика учитывали аллергоанамнез и наличие противопоказаний, таких как острая или хроническая почечная недостаточность в анамнезе, а также хроническая почечная недостаточность в случае длительного нарушения оттока мочи и развития гидроуретеронефроза. Таким пациенткам была проведена нефростомия на первом этапе лечения. В подавляющем большинстве случаев патогенная флора была чувствительна к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Чаще препаратами выбора были ципрофлоксацин или амикацин, метронидазол в среднетерапевтических дозах. В первые дни лечения антибактериальная терапия проводилась внутривенно капельно с возможным переходом на применение таблетированных форм в зависимости от степени тяжести общесоматического статуса и витальных показателей пациентки с учетом сопутствующих заболеваний.

С целью улучшения микроциркуляции и регенерации тканей все пациентки получали препарат Актовегин в среднетерапевтических дозах (5 мл в сутки) внутривенно и внутримышечно на протяжении всего курса консервативного лечения при отсутствии признаков кровотечения местно и в смежных органах (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка).

Смысл местной патогенетической терапии заключается в снижении концентрации гидроксид-ионов в очаге поражения, создании и сохранении условий для стимуляции пролиферативной активности клеток эпидермиса, протективном воздействии на базальные кератиноциты и эндотелиоциты, незамедлительной и стойкой констрикции сосудов, снижении проницаемости сосудистой стенки.

При использовании мазевых лекарственных аппликаций образуется тонкий водонепроницаемый защитный слой, который при этом проницаем для осуществления газообмена. Сформировавшийся тонкий мазевый слой защищает поврежденный эпидермис от агрессивного воздействия окружающей среды и вторичного инфицирования, а также препятствует трансэпидермальной потере жидкости, формируя оптимальные условия для заживления ран во влажной среде. Также, будучи частично проницаемой для газов, мазевая пленка создает область низкого напряжения кислорода на поверхности очага поражения, стимулируя ангиогенез и ускоряя рост грануляционной ткани. Это позволяет кератиноцитам пролиферировать, не реагируя на внешний стресс, ускоряя процессы регенерации эпидермиса.

Рис. 4. Пациентка с диагнозом ТРИН вульвы: а – до лечения; б – в процессе лечения; в – после лечения.
 Fig. 4. Patient diagnosed with TRIN of the vulva: a – before treatment; b – during treatment; c – after treatment.



Так реализуется местный уровень комплексного действия в отношении патогенеза РИР.

Основу местного лечения составляло локальное разрешение от некротизированных тканей и создание условий для эпителизации обширных дефектов. На первом этапе на фоне системного воздействия перечисленных групп препаратов 2–3 раза в сутки местно выполнялись лекарственные аппликации с мазью 10% диметилсульфоксида с анестезином (разработана в МРНЦ им. А.Ф. Цыба) в комбинации с протеолитическими ферментами: трипсином или химотрипсином. Протеолитические ферменты гидролизуют пептидные связи в молекуле белка, вызывая лизис нежизнеспособных тканей. Жизнеспособные ткани влиянию не поддаются, так как молекулы нативных белков стабилизированы рядом нековалентных связей, что сохраняет их структуру, делая недоступными пептидные связи для активного центра протеаз; кроме того, в жизнеспособных тканях имеются специфические ингибиторы протеолитических ферментов. Предварительно перед каждой лекарственной аппликацией был использован 1–3% раствор пероксида водорода с экспозицией до 10 мин. При контакте пероксида водорода с поврежденной кожей и слизистыми оболочками высвобождается активный кислород, при этом происходят механическое очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной). Пероксид водорода обладает также гемостатическим эффектом. Антисептическое действие пероксида водорода заключается во временном уменьшении количества микроорганизмов. Все эффекты пероксида водорода важны для местного лечения тотального некроза влагалища, вульвы и промежности.

По мере уменьшения плотности некротизированных тканей и с целью механического их удаления, а также для возможности доступа к подлежащим тканям на этом этапе с различной периодичностью выполнялась некрэктомия тупым и острым путем с использованием ножниц и ложки Фолькмана. Как правило, манипуляции некрэктомии выполнялись через

3–5 дней на фоне продолжающегося системного и местного воздействия.

После достижения эффекта лизиса некротизированных тканей основной задачей становится создание условий для эпителизации дефекта. При этом важно исключить риск повторного инфицирования раны, в том числе условно-патогенной и кишечной флорой. На этом этапе чаще используются мази и растворы, обладающие в том числе антибактериальными свойствами, – диоксометилтетрагидропиримидин (Левомеколь, Левометил), повидон-йод (Бетадин, Инодин), феноксиэтанол + октенидина дигидрохлорид (Октенисепт, Местамидин). Аппликации с этими лекарственными средствами также выполнялись как минимум 3 раза в день с экспозицией не менее 3 ч для каждой аппликации. Кроме того, в промежутках между аппликациями пациентки получали местно суппозиторий с адреналином (разработано в МРНЦ им. А.Ф. Цыба) до 2 раз в сутки. В случаях, когда дефект мягких тканей был распространен за пределы влагалища (вульва, промежность), требовалось предварительно размягчить суппозиторий до температуры тела и уложить в дефект на стерильной марлевой салфетке. Основу суппозитория составляет масло какао, имеющее температуру плавления, близкую к температуре тела человека, обладающее заживляющим и тонизирующим действием благодаря наличию в его составе метилксантина, танинов. Другим важным компонентом данных суппозитория является адреналина гидрохлорид, основной эффект которого заключается в том, что он вызывает сужение сосудов кожи и слизистых оболочек (тем самым уменьшая выраженность кровоточивости подлежащих тканей в месте лизиса некротических масс) и неизбежно – части чистых и относительно здоровых тканей по периферии некроза.

В дальнейшем при достижении желаемого эффекта – лизиса некротизированных тканей и начавшейся эпителизации раневого дефекта – пациенты получали рекомендации по профилактике рецидивов формирования

Рис. 5. Пациентка с диагнозом ТРИН влагалища и вульвы с распространением на промежность справа: а – до лечения; б – в процессе лечения; в – после лечения.

Fig. 5. Patient diagnosed with TRIN of the vagina and vulva extending to the perineum on the right: a – before treatment; b – during treatment; c – after treatment.



постлучевых дефектов мягких тканей, динамическому наблюдению и симптоматическому лечению (рис. 4–5).

Результаты

Оценка результатов комплексного лечения ТРИН проведена у основной группы пациенток, из общего числа обратившихся пациенток были исключены те, у кого был выявлен рецидив злокачественного новообразования ($n=9$), и одна пациентка, методом выбора лечения которой стала резекционная операция. Основная группа пациенток ($n=58$) получала систематически комплексное лечение и прослежена до июня 2025 г.

У 9 (15,51%) женщин развилось тяжелое позднее лучевое осложнение в виде формирования свищевых ходов в смежные органы. Несмотря на ухудшение степени лучевых повреждений тканей (4-я степень по EORTC) данная группа пациенток не была исключена из наблюдения и лечения. Распределение осложнений выглядит следующим образом. Осложнение в виде формирования свища в мочевого пузырь ($n=5$), прямую или сигмовидную кишку ($n=3$), комбинированного пузырно-вагинально-прямокишечного свища ($n=2$) развилось в течение первого полугодия консервативного лечения, в том числе в период амбулаторного лечения между курсами лечения в стационаре, у 7 пациенток. Среди 9 пациенток, у которых до или во время лечения тотального некроза развилось осложнение в виде формирования свищевых ходов в соседние органы или ткани, 8 человек получали тот же комплекс лечебных мероприятий, что и основная группа пациенток. Одна пациентка сделала для себя выбор в пользу радикального хирургического лечения. Отслеживать результаты радикальных мультирезекционных операций не было целью настоящего исследования.

Все 58 пациенток, проходивших лечение РИН в виде комплекса системного и местного лечения, прослежены до июня 2025 г. У 9 (15,5%) из них для облегчения симптомов потребовалась хирургическая обработка ра-

ны в виде некрэктомии нежизнеспособных тканей под местной анестезией.

Важным моментом своевременного проведения комплекса лечебных мероприятий у этих пациенток было морфологическое и/или цитологическое подтверждение при спорных или сомнительных данных инструментального обследования. Это позволило пациенткам начать специфическое лечение рецидива рака (химиотерапию, иммунотерапию или хирургическое лечение) при отсутствии его распространения.

В 9 клинических случаях на фоне начатого комплексного лечения на этапе лизиса некротизированных тканей при дообследовании выявлен рецидив рака. Несмотря на подтвержденный диагноз рецидива рака, все пациентки получали полное комплексное лечение, за исключением регенеративно-репаративных препаратов, которые при наличии данных, свидетельствующих о наличии злокачественного образования, мы не используем. Но результат в данном случае был неполным, поскольку этап эпителизации тканей не наступал, и кратковременным – на фоне явного лизиса некротизированных тканей наступало ухудшение в виде появления вновь некроза за счет распада и гнойного расплавления опухоли. Эти пациентки продолжали систематическое лечение ТРИН на фоне специфической терапии, в промежутках между курсами химиотерапии или иммунотерапии препаратом пембролизумаб. Одна пациентка после подтверждения данных о прогрессировании злокачественного новообразования получала только специализированное противоопухолевое лечение. Это связано с распространением опухолевого процесса.

Консервативное лечение дало отличные результаты у основной группы пациенток.

Лизис некроза полностью реализован в пределах интервала от 8 дней до 4 мес у всех 58 пациенток. Период эпителизации и полного замещения дефекта тканей на месте тотального некроза всегда длительный, в нашем исследовании он составил от 2 до 14 мес от начала лече-

Таблица 2. Зависимость результатов лечения от наличия неблагоприятных факторов
Table 2. Treatment outcomes depending on adverse factors

Результат лечения	Неблагоприятные факторы				
	нет	СД	гипертоническая болезнь	курение	ожирение
Лизис некроза:					
до 10 дней (n=13)	5	2	1	1	3
до 2 мес (n=21)	–	5	5	5	6
до 4 мес (n=24)	–	6	8	4	6

ния. Неблагоприятными факторами, которые способствуют развитию и пролонгированному течению болезни, являются курение, СД и другая сосудистая патология (табл. 2).

На фоне проведенного этиопатогенетически обоснованного комплексного лечения тотального некроза все пациентки продемонстрировали хорошее восстановление, возвращение к прежнему образу жизни и стабилизацию общего состояния.

Интервал динамического наблюдения 58 пациенток, которые получили полный курс комплексного лечения ТРИН, до июня 2025 г. составил от 7 мес до 3 лет. Все пациентки на момент контрольного осмотра были живы, клинических проявлений заболевания не было выявлено.

Обсуждение

Химиолучевая терапия, при которой платиносодержащая химиотерапия проводится одновременно с лучевой терапией, в течение последних 10 лет считается стандартом лечения прогрессирующего рака шейки матки. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали целесообразность и эффективность этой стратегии лечения (обзор в статье «Химиолучевая терапия при раке шейки матки: метаанализ» [2], работы J. Green и соавт. [3, 4], J.M. Kirwan и соавт. [5], H. Lukka и соавт. [6]). Однако авторы метаанализов, в которых оценивались эти исследования, единогласно пришли к выводу, что имеющихся данных недостаточно для оценки частоты серьезных поздних токсических эффектов, связанных с химиолучевой терапией [2–6]. Данные о поздних токсических эффектах не были зафиксированы в большинстве исследований, а там, где они были включены, отсутствовала существенная информация; кроме того, клинические проявления поздних токсических эффектов не были подробно описаны. Некоторые авторы подчеркивают, что низкая частота поздних осложнений (1–3%) в части исследований может быть связана с занижением показателей [2, 5].

При этом ряд авторов считают, что приблизительно у 95% пациентов, получающих лучевую терапию, во время лечения или после его окончания развиваются нежелательные явления, связанные с воздействием радиации [5, 16].

До настоящего времени в современной медицинской литературе присутствует недостаточно информации о поздних лучевых осложнениях, в особенности таком тяжелом, как тотальный некроз влагалища, а также о его последствиях для пациентов. В данном исследовании

мы уделяем особое внимание поздним токсическим реакциям после химиолучевой терапии, в частности ТРИН влагалища, вульвы и промежности – серьезной форме позднего токсического эффекта, которая недостаточно описана в литературе. Мы описали клиническое течение, диагностику и лечение этого осложнения. Обращаем внимание на недостаток информации об этой проблеме в онкологической литературе.

Патофизиологическую основу РИР формирует радиационное поражение стволовых и пролиферирующих клеток эпидермиса, а также повреждение эндотелия, эластической и мышечной оболочек сосудов, которое сопровождается разрушением базальных кератиноцитов и расширением сосудов, усилением проницаемости и повреждением сосудистой стенки, нарушением нормального функционирования соединительной ткани кожи. Последующее ремоделирование эпидермиса приводит к образованию телеангиэктазий – стойкого расширения мелких сосудов кожи и слизистых оболочек, а также формированию атипичных сосудистых сетей, составляющих основу патофизиологического хронического воспаления в очаге поражения [9].

ТРИН проявляется клиническими реакциями, формирующимися в коже и слизистых оболочках в ответ на воздействие ионизирующего излучения в виде эритемы различной степени выраженности, отека, пигментации или депигментации, изъязвления, фиброза, субъективно сопровождается чувством боли, зуда или жжения в месте облучения, что вызывает физический и психологический дискомфорт. Нарушение целостности покровных тканей создает условия для присоединения условно-патогенной и патогенной флоры и вторичного инфицирования, также влияющих на проведение и исход лечения [8].

Достоверное подтверждение диагноза ТРИН и исключение рецидива опухоли принципиально важны для определения тактики лечения пациентов и прогноза.

Клиническая картина во всех случаях была сходной: вагинальные выделения, сопровождающиеся болью. Для исключения рецидива рака было проведено стандартное обследование: биопсия с морфологическим исследованием и/или цитологическое исследование, а также лучевая диагностика, в том числе рентгенологическая визуализация.

Учитывая трудности дифференциальной диагностики рецидивной опухоли и ТРИН, необходимо применять современные инструментальные методы диагностики, учитывая их достоинства и недостатки. По данным УЗИ, МРТ истинный некроз сходен с воспалитель-

Таблица 3. Наличие неблагоприятных факторов в разных возрастных группах
 Table 3. Presence of adverse factors in various age groups

Возрастная группа	Неблагоприятные факторы*				
	нет	СД	гипертоническая болезнь	курение	ожирение
37–45 лет	5	–	–	4	2
46–55 лет	–	2	4	4	6
56–65 лет	–	3	11	3	10
66–80 лет	–	2	12	–	9

*Во многих клинических случаях число неблагоприятных факторов превышало 1.

ным процессом с признаками частичного или полного нарушения целостности органа и ткани, а выраженное воспаление, как местное, так и системное, присутствует в обоих случаях.

Полученные данные инструментальных методов диагностики следует оценивать и соотносить с клиническими проявлениями и результатами лабораторного обследования – цитологического, гистологического исследования, динамики показателей антигена плоскоклеточной карциномы в крови (SCC).

Комплекс лечебных мероприятий при ТРИН направлен на то, чтобы, с одной стороны, нивелировать мультиорганный патологию в органах и тканях, которые подверглись лучевой нагрузке, а с другой – устранить последствия лучевого и химиолучевого лечения, осложнения его на уровне организма в целом (нарушения эмоциональной сферы, анемизация, ухудшение статуса сопутствующей патологии – артериальной гипертензии, СД и пр.).

Заключение

Тотальный некроз влагалища, вульвы и промежности – редкое, но серьезное осложнение, возникающее на поздних сроках после химиолучевой терапии и приводящее к развитию хронических заболеваний. Для исключения рецидива заболевания необходимы рентгенологические исследования и морфологическое исследование биопсийного материала. Повреждение микрососудов в результате облучения в сочетании с интенсивным курением, СД и другой сосудистой патологией, вероятно, является ключевым этиологическим фактором в развитии тотального некроза половых путей (табл. 3).

Чтобы поздние РИР перестали быть «серым пятном» в онкологической литературе, необходимо более по-

дробно описывать клиническую картину, проводить дифференциальную диагностику с рецидивом рака. Разработка шкалы токсичности, которая объединяла бы существующие объективные системы оценки с субъективными оценками качества жизни, может оказаться перспективным подходом.

Понимание патогенетических механизмов повреждения тканей вследствие воздействия ионизирующего излучения может способствовать разработке стратегий лечения и купирования ТРИН.

Применение комплексного поэтапного воздействия для лечения позднего лучевого некроза способствует достижению сразу нескольких терапевтических эффектов: снижению воспалительного фона, купированию болевого синдрома, созданию условий для регенерации тканей в месте лучевых повреждений.

Использование различных групп лекарственных препаратов с учетом этиопатогенетических особенностей развития ТРИН необходимо, чтобы создать условия для регенерации тканей в месте лучевых повреждений, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Вклад авторов:

А.Е. Червякова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;
 С.А. Иванов – редактирование;
 А.Д. Каприн – редактирование.

Authors' contribution:

Alla E. Chervyakova – study concept and design, data acquisition and processing, statistical analysis, manuscript writing;
 Sergey A. Ivanov – editing;
 Andrey D. Kaprin – editing.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
 The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Червякова Алла Евгеньевна – врач-радиолог, врач акушер-гинеколог отделения лечения лучевых повреждений МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: a.chervyakova2014@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0264-2099

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «РUDН им. Патриса Лумумбы», дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «РUDN им. Патриса Лумумбы», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Поступила в редакцию: 30.01.2026
 Поступила после рецензирования: 11.02.2026
 Принята к публикации: 19.02.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alla E. Chervyakova – radiologist, obstetrician-gynecologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: a.chervyakova2014@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0264-2099

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University); Director, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., RUDN University, Director of Hertsen Moscow Oncology Research Institute, General Director of National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Received: 30.01.2026
 Revised: 11.02.2026
 Accepted: 19.02.2026