

В.М. Ждан, М.В. Ткаченко, М.Ю. Бабашина, Г.В. Волченко, С.М. Кігура
ВІДІЗ «Українська медицина стоматологічна академія», Полтава

ОЦІНКА ВПЛИВУ АЛОПУРИНОЛУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК

E-mail: maksym.tkachenko@i.ua

Гіперурикемія асоціюється з розвитком подагри, артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Вплив алопуринолу та гіпоурикемічної терапії на функцію нирок недостатньо вивчений, особливо у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які мають підвищений ризик розвитку реакції гіперчутливості. Метою цього дослідження було визначення впливу алопуринолу на функціональну здатність нирок у пацієнтів з гіперурикемією. Це ретроспективне дослідження когорти пацієнтів, які проходили лікування на базі ревматологічного відділення та поліклініки Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з використанням клінічних, фармакологічних та лабораторних даних. Ретроспективний аналіз був проведений з жовтня 2015 року по вересень 2017 року. В дослідженні брали участь 40 пацієнтів з гіперурикемією, яка визначалась за підвищенням сироваткового рівня сечової кислоти вище 380 ммоль/л (в середньому ~ 500 ммоль/л), які нещодавно розпочали терапію алопуринолом з будь-якої причини, з верифікованою відповіддю на лікування. Група порівняння складалась із 40 пацієнтів з гіперурикемією без клінічної маніфестації, які не лікувались алопуринолом. Всі пацієнти були розподілені за віком, статтю та за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). У пацієнтів, які отримували алопуринол у середній дозі 250 мг на день (SD, 78), було відзначено збільшення рівню ШКФ на 11,8 мл/хв (95% довірчий інтервал, доза 4,7-11,8 мг на день, P=0,01), ніж в контрольній групі. Встановлено, що ефект лікування залежав від вихідного рівня ШКФ, про що свідчить більш значний терапевтичний ефект у пацієнтів з нижчим початковим рівнем ШКФ (P=0,004). У групі лікування алопуринолом був відзначений нижчий кінцевий рівень креатиніну на 0,12 мг/дл (95% довірчий інтервал, 0,003-0,20 мг/дл, P=0,04), ніж у групі контрольних пацієнтів, розподілених за початковим рівнем креатиніну і віком. Серед досліджуваних пацієнтів у двох було зареєстровано побічні явища. Лікування хворих на гіперурикемію алопуринолом середньою тривалістю 15 місяців призвело до значного покращення функції нирок в когорті чоловіків з гіперурикемією. Клініцистам слід враховувати потенційну користь алопуринолу при лікуванні хворих на гіперурикемію, особливо у тих, хто потребує підтримки і контролю функції нирок.

Ключові слова: гіперурикемія, функція нирок, алопуринол.

Дане дослідження є фрагментом НДР: «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (номер державної реєстрації 0118 У 004461).

На відміну від більшості тварин, людям не вистачає ферменту урикази, яка руйнує сечову кислоту (СК) до алантоїну [1]. Хронічно підвищений рівень СК може призвести до подагри, яка уражує приблизно 0,4% дорослого населення в Україні [2]. В Україні кількість пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти та подагрою за останні 4 роки збільшилася. Причини гіперурикемії різноманітні – підвищення рівня СК може бути внаслідок ураження нирок, частого вживання жирних сортів м'яса, морепродуктів, алкоголю, а також ожиріння, що в 3 рази підвищують ризик гіперурикемії. Багаточисленні лікарські препарати, зокрема, петлеві і тiazидні діуретики здатні змінювати і порушувати нирковий кліренс СК. У моделях досліджень з тваринами [3,4] та дослідженнях у людей [5,6] було виявлено, що хронічна гіперурикемія має шкідливий вплив на функцію нирок, в той же час вплив гіпоурикемічної терапії на функцію нирок у людей до кінця не вивчений. В даний час деякі лікарі використовують препарати, що знижують рівень сечової кислоти, такі як алопуринол, у пацієнтів з дуже високими рівнями СК, незалежно від подагричного анамнезу [7]. Хоча алопуринол добре переноситься більшістю пацієнтів, потенційно смертельні реакції гіперчутливості можуть виникати, особливо у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, тому переваги гіпоурикемічної терапії повинні бути протиставлені ризикам від цієї терапії [8]. Метою даного дослідження є визначення впливу алопуринолу на функціональну здатність нирок у пацієнтів з гіперурикемією.

Матеріали та методи дослідження. Це ретроспективне дослідження когорти пацієнтів, які проходили лікування на базі ревматологічного відділення та поліклініки Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з використанням клінічних, фармакологічних та лабораторних даних. Група пацієнтів, що отримували лікування складалась з 40 пацієнтів чоловічої статі з гіперурикемією, яка визначалась за підвищенням сироваткового рівня СК вище 380 ммоль/л, які нещодавно розпочали терапію алопуринолом з приводу гіперурикемії та з верифікованою відповіддю на лікування. Комплаєнс до лікування визначався за допомогою відміток в листах призначень та значного зменшення рівня СК. Більшість пацієнтів почала застосовувати алопуринол після встановленого діагнозу подагра (головним чином, клінічний діагноз); 6 пацієнтів отримували алопуринол для лікування уратного нефролітіазу, 2 пацієнта отримували алопуринол для терапії

безсимптомної гіперурикемії. Контрольними пацієнтами були 40 пацієнтів з гіперурикемією без клінічної маніфестації, які не отримували лікування алопуринолом. 7 пацієнтів з 40 пацієнтів контрольної групи мали анамнез подагри, але скарг не пред'являли та алопуринол не приймали. Пацієнтам досліджуваної групи лікування призначалося в залежності від статі, віку та показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Пацієнти, які знаходилися на гемодіалізі з анамнезом попередньої гіперурикемічної терапії та гострою нирковою недостатністю під час спостереження були виключені. Аналіз проводився з жовтня 2015 року по вересень 2017 року. Швидкість клубочкової фільтрації була розрахована за допомогою формули Модифікації дієти при захворюванні нирок, що враховує вік, стать і сироватковий креатинін. Тест використовувався для порівняння значень між групами, а тест Фішера та коефіцієнт кореляції Спірмена, за потребою, використовувались для оцінки кореляційного зв'язку.

Після лікування показники ШКФ, креатиніну та сечовини порівнювали між групою пролікованих та контрольною групою за допомогою аналізу коваріацій, розподілених відповідно даних до лікування та віку. Лінійна регресія з М-оцінкою була використана для корекції різко відхилених значень. Період взаємодії розглядався для кожного з результатів, щоб перевірити, чи ефект лікування залежав від попереднього рівня терапії. Всі аналізи проводились за допомогою SAS версії 9,3 (SAS Institute, Cary NC). $P < 0,05$ вважалось статистично значущим.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи отримані дані суттєвої різниці між контрольною та групою спостереження не було відносно середнього віку, початкового рівня артеріального тиску, сироваткової сечової кислоти або вихідного рівня ШКФ, хоча гіпертонічну хворобу було діагностовано частіше у групі, що отримувала алопуринол.

Лікування алопуринолом в середніх дозах 250 мг на день (SD, 95,8) було ефективним та призвело до зниження рівня сечової кислоти 6,3 мг/дл (SD, 1,5) у порівнянні з середнім значенням контрольної групи 8,8 мг/дл (SD, 1,8) (рис. 1). Різниця кінцевого рівня сечової кислоти між контрольною та пролікованою групою становила 2,6 мг/дл (95% довірчий інтервал, 2,0-3,1 мг/дл, $P < 0,0001$), після розподілення за початковим рівнем сечової кислоти та віком. Середній кінцевий рівень креатиніну становив 1,35 мг/дл (SD, 1,01) та 1,33 мг/дл (SD, 0,62) у групі лікування та контрольній групі, відповідно (мал. 2). У групі пацієнтів, які приймали алопуринол був відзначений нижчий кінцевий рівень креатиніну на 0,12 мг/дл (95% довірчий інтервал, 0,003-0,20 мг/дл, $P = 0,04$), ніж у групі контрольних пацієнтів, розподілених за початковим рівнем креатиніну і віком. Середні кінцеві рівні ШКФ становили у пролікованій групі 83,1 мл/хв (SD, 36,2) та 73,9 мл/хв (SD, 32,0) у контрольній групі (рис. 3). У групі пацієнтів, які приймали алопуринол відмічалось збільшення рівня ШКФ на 11,8 мл/хв (95% довірчий інтервал, доза 4,7-11,8 мг на день, $P = 0,01$), ніж в контрольній групі, після розподілення за рівнем початкової ШКФ і віком. Ефект лікування залежав від рівня ініціальної ШКФ, про що свідчить значний взаємозв'язок показника ШКФ до лікування та після ($P = 0,004$). Вплив лікування на ШКФ оцінювався відносно 3 різних початкових рівнів ШКФ і був найвагомим у групі з високим вихідним рівнем ШКФ. Пацієнти з ініціальною ШКФ 90 мл/хв, які отримували алопуринол, мали середнє покращення ШКФ в 21,5 мл/хв (95% довірчий інтервал, 11,6-31,7 мл/хв, $P < 0,0001$), тоді як при ініціальній ШКФ 75 мл/хв середнє підвищення ШКФ становило 14,6 мл/хв (95% довірчий інтервал, 7,5-22,6 мл/хв, $P = 0,0002$). При ініціальній ШКФ 45 мл/хв ефект лікування був незначним, з середнім підвищенням ШКФ 1 мл/хв (95% довірчий інтервал, 9,3-11,3 мл/хв, $P = 0,84$).

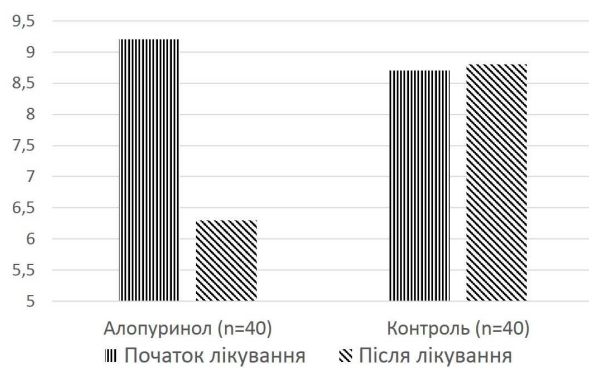


Рис. 1. Рівень сечової кислоти, мг/дл

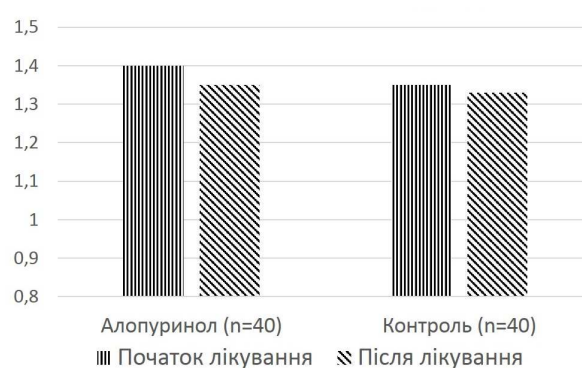


Рис. 2. Рівень креатиніну, мг/дл

На рис. 3 відображений розподіл пацієнтів на групу лікування алопуринолом та контрольну групу за початковим функціональним станом нирок. Коефіцієнт кореляції Спірмена для кінцевої

ШКФ та кінцевого рівня сечової кислоти був незначним у групі, що отримували алопуринол ($r = -0,12$; $P = 0,48$), в той час як в контрольній групі спостерігалася негативна слабка кореляція ($r = -0,28$; $P = 0,046$). Кореляція Спірмена з приводу зміни рівня ШКФ та зміни сечової кислоти була незначною у групі лікування алопуринолом ($r = 0,12$; $P = 0,47$), але мала помірно негативну кореляцію в контрольній групі ($r = -0,45$; $P = 0,002$). Таким чином, покращення рівня ШКФ після лікування алопуринолом мало незначну кореляцію з падінням рівня сечової кислоти, у той же час чим вище рівень ШКФ, тим нижчий рівень сечової кислоти у контрольній групі.

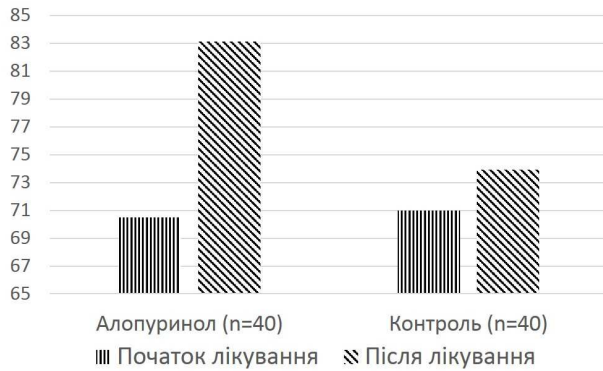


Рис. 3. ШКФ, мл/хв.

До того часу як була розроблена гіпоурикемічна терапія, у 40% пацієнтів із подагрою відзначалося погіршення функції нирок, а смерть від ниркової недостатності спостерігалась у 25% хворих на подагру [10,11]. "Подагрична нефропатія" виявляється при аутопсії у майже всіх пацієнтів із подагрою. Серед змін, які виявляються: склероз артеріол та клубочків, інтерстиціальний фіброз та відкладення депозитів кристалів урату в мозковому прошарку нирки [10]. Багато великих епідеміологічних досліджень [5,9] показали зв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти та погіршенням функції нирок у пацієнтів з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок.

Є багато гіпотез, щодо механізму виникнення ниркової недостатності при гіперурикемії, включаючи пряму асоціацію між гіперурикемією та майбутнім розвитком артеріальної гіпертензії та відкладенням уратів в нирках [13]. У Національному дослідженні оцінки здоров'я та харчування (США) було виявлено, що рівень сироваткової сечової кислоти, який перевищував 5,5 мг/дл, був чітко пов'язаний з виникненням артеріальної гіпертензії. Цікаво, що уратна нефропатія (гломерулярний артеріолосклероз) не відрізняється від такої при гіпертонічній хворобі. При індукції гіперурикемії у досліджуваних тварин, виявлялося ураження нирок шляхом ниркової вазоконстрикції та активації ниркової ренін-ангіотензинової системи з наступною проліферацією прегломерулярної гладкої мускулатури, інтерстиціальний фіброз та клубочкова гіпертензія [3,4]. Навіть після належного контролю артеріального тиску у цих тварин продовжував розвиватись класичний артеріолосклероз у нирках, що дозволяє припустити, що гіперурикемія може викликати мікросудинні ураження, незалежно від гіпертензії [3].

У нашому дослідженні у пацієнтів з переважно легким та середнім ступенем хронічної хвороби нирок, лікування алопуринолом призвело до поліпшення ниркової функції особливо у пацієнтів з вищим вихідним рівнем ШКФ. Відсутність кореляції між зниженням рівня сечової кислоти та поліпшенням функції нирок, свідчить про те, що алопуринол може сприяти поліпшенню функції нирок за допомогою інших механізмів, окрім прямого гіпоурикемічного ефекту. Можливо, лікування алопуринолом у пацієнтів з гіперурикемією до моменту ураження нирок призводить до кращих результатів, оскільки після реноваскулярних та гломерулярних змін, таких як фіброз, пошкодження нирок може прогресувати незалежно від рівня сечової кислоти в крові та контролю артеріального тиску.

У новітніх рекомендаціях Американського коледжу ревматології рекомендовано призначати урикозуричну терапію для досягнення мінімального вмісту сечової кислоти менш ніж 6 мг/дл для пацієнтів із подагрою з будь-яким з наступних: тофус/тофуси, більше 2 нападів подагри на рік, нефролітиаз в анамнезі, або стадія 2, або вища стадія хронічної хвороби нирок. Попередні "рекомендації" включають лікування пацієнтів з гіперурикемією щонайменше 12 або 13 мг/дл вмісту сечової кислоти незалежно від анамнезу подагри [7]. У цьому дослідженні лікування пацієнтів з ще нижчими середніми рівнями сечової кислоти призвело до покращення функції нирок, найбільш значуще у тих, у кого була збережена ниркова функція. Залишається з'ясувати, чи є більш агресивне лікування алопуринолом додатково обґрунтованим за даними функції нирок.

Висновок

Можлива перевага дії алопуринолу на функцію нирок повинна бути співставлені з ризиком розвитку синдрому гіперчутливості до алопуринолу – потенційно смертельної реакції на алопуринол, що, може спостерігатися у 0,1% пролікованих пацієнтів [8]. Суттєвих побічних реакцій на алопуринол не спостерігалось, порівняно з пацієнтами з кількома супутніми захворюваннями. Це говорить про те, що переваги терапії можуть бути вищі за ризики лікування алопуринолом у певних підгрупах пацієнтів.

Це дослідження має обмеження. Ретроспективне дослідження методом «випадок-контроль» може включати помилку вибірки, яка була зменшена шляхом використання вибірки підряд взятих пацієнтів з бази даних. Непрямим показником ефективності алопуринолу було зниження рівня сироваткової сечової кислоти; оцінка повторного призначення препарату; а також використання препарату в інших ретроспективних дослідженнях. Пацієнти не розподілялися відносно медикаментозного лікування чи історій хвороб, хоча не було суттєвої різниці між двома групами за наявності супутніх захворювань, які можуть впливати на функцію нирок, такі як цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. Наші результати отримані у пацієнтів одного лікувального закладу. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи можливо результати узагальнити для інших груп населення. Важливість дослідження полягає в тому, що воно відображає результати в реальних клінічних умовах зі звичайною терапією.

Список літератури

1. Zhdan VM, Kitura OYe, Kitura YeM, Babanina MYu, Tkachenko MV. Hiperurykemiya i arterialna hipertenziya u zahalnoликarskiy praktytisi. Simeyna medytsyna. 2015;4 (60):48-50. [in Ukrainian]
2. Kondratyuk VYe, Tarasenko OM. Hiperurykemiya ta podahra: suchasnyy stan problemy. Ukrayinskyy revmatolohichnyy zhurnal. 2016;65(3):30-37. [in Ukrainian]
3. Tkachenko MV. Hipourykemichna terapiya dlya profilaktyky ta likuvannya podahry: aktualnyy stan problemy. Svit medytyny ta biolohiyi. 2017;4(62):197-203. [in Ukrainian]
4. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chiou MJ, Luo SF. Significance of serum uric acid levels on the risk of all cause and cardiovascular mortality. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 127-134.
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sabnabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76:29-42.
6. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. J Rheumatol. 2017; <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>.
7. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum. 2011;63:412-421.
8. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. Arthritis Rheum. 2012;64:2529-2536.
9. Wright DF, Doogue MP, Barclay ML, Chapman PT, Cross NB, Irvine JH, et al. A population pharmacokinetic model to predict oxypurinol exposure in patients on haemodialysis. Eur J Clin Pharmacol. 2016;73:71-78. [PubMed]
10. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, Dalbeth N, Barclay ML, Stamp LK. Predicting allopurinol response in patients with gout. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:277-289.
11. Zandman-Goddard G, Amital H, Shamrayevsky N, Raz R, Shalev V, Chodick G. Rates of adherence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israel. Rheumatology (Oxford). 2013;52:1126-1131.

Реферати**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛЛОПУРИНОЛА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК**

Ждан В.Н., Ткаченко М.В., Бабанина М.Ю., Волченко Г.В., Китура Е.М.

Гиперурикемия ассоциируется с развитием подагры, артериальной гипертензии и хронической болезни почек. Влияние аллопуринола и гипоурикемической терапии на функцию почек недостаточно изучен, особенно у пациентов с хронической болезнью почек, которые имеют повышенный риск развития реакции гиперчувствительности. Целью данного исследования было определение влияния аллопуринола на функциональные возможности почек у пациентов с гиперурикемией. Это ретроспективное исследование когорты пациентов, проходивших лечение на базе ревматологического отделения и поликлиники Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского с использованием клинических, фармакологических и лабораторных данных. Ретроспективный анализ был проведен с октября 2015 по сентябрь 2017 года. В исследовании участвовали 40 пациентов с гиперурикемией, которая определялась по повышению

ASSESSMENT OF THE ALOPURINOL EFFECT ON THE RENAL FUNCTION

Zhdan V.N., Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Volchenko G.V., Kitura Ye.M.

Hyperuricemia is associated with the development of gout, arterial hypertension and chronic kidney disease. The influence of allopurinol and hypo-uremic therapy on renal function has not been adequately studied, especially in patients with chronic kidney disease who are at increased risk of developing hypersensitivity reactions. The purpose of this study was to determine the effect of allopurinol on the functional capacity of the kidneys in patients with hyperuricemia. This is a retrospective study of a cohort of patients undergoing treatment on the basis of the rheumatologic department and the polyclinics of the Poltava Regional Clinical Hospital. M.V. Sklifosovsky using clinical, pharmacological and laboratory data. Retrospective analysis was conducted from October 2015 to September 2017. The study involved 40 patients with hyperuricemia, which was determined by an increasing in

сывороточного уровня мочевой кислоты выше 380 ммоль/л (в среднем ~ 500 ммоль/л), которые недавно начали терапию аллопурином по любой причине, с верифицированным ответом на лечение. Группа сравнения состояла из 40 пациентов с гиперурикемией без клинической манифестации, которые не лечились аллопурином. Все пациенты были распределены по возрасту, полу и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов, получавших аллопурином в средней дозе 250 мг в день (SD, 78), было отмечено увеличение уровня СКФ на 11,8 мл/мин. (95% доверительный интервал, доза 4,7-11,8 мг в день, P=0,01), по сравнению с контрольной группой. Установлено, что эффект лечения зависел от исходного уровня СКФ, о чем свидетельствует более значительный терапевтический эффект у пациентов с низким начальным уровнем СКФ (P=0,004). В группе лечения аллопурином был отмечено снижение конечного уровня креатинина на 0,12 мг/дл (95% доверительный интервал, 0,003-0,20 мг/дл, P= 0,04), по сравнению с группой контрольных пациентов, распределенных по начальным уровням креатинина и возрасту. Среди исследуемых пациентов у двух были зарегистрированы побочные явления. Лечение больных гиперурикемией аллопурином средней продолжительностью 15 месяцев привело к значительному улучшению функции почек в когорте мужчин с гиперурикемией. Клиницистам следует учитывать потенциальную пользу аллопуринола при лечении больных гиперурикемией, особенно у тех, кто нуждается в поддержке и контроле функции почек.

Ключевые слова: гиперурикемия, функция почек, аллопурином.

Стаття надійшла 1.09.18 р.

serum uric acid levels higher than 380 mmol / l (an average of ~ 500 mmol / l) who had recently begun therapy with allopurinol for any reason with a verified response to treatment. The comparison group consisted of 40 patients with hyperuricemia without a clinical manifestation who were not treated with allopurinol. All patients were divided by age, sex and glomerular filtration rate (GFR). Patients receiving allopurinol at an average dose of 250 mg / day (SD, 78) showed an increase in GFR of 11.8 ml / min (95% confidence interval, a dose of 4.7-11.8 mg / day , P = 0.01) than in the control group. It was found that the treatment effect depended on the baseline level of GFR, which is evidenced by a more significant therapeutic effect in patients with lower baseline GFR (P = 0.004). In the allopurinol treatment group, the lower endpoint of creatinine was 0.12 mg / dL (95% confidence interval, 0.003-0.20 mg / dl, P = 0.04) than in the control group of patients at baseline creatinine and age. Among the patients studied, two cases of adverse events were reported. Treatment of patients with hyperuricemia with allopurinol with an average duration of 15 months has led to a significant improvement in renal function in a cohort of men with hyperuricemia. Clinicians should take into account the potential benefits of allopurinol in the treatment of patients with hyperuricemia, especially those who need support and control of kidney function.

Key words: hyperuricemia, renal function, allopurinol.

Рецензент Скрипник І.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-55

UDC 616.62:615.849.1

T.A. Zhukova, L.N. Vasko, V.F. Pocherniyayeva, N.A. Sokolova, O.V. Korniyevyev
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

OPTION TO PREVENT RADIATION CYSTITIS

E-mail: zctym2012@gmail.com

External Beam Radiation Therapy (EBRT) is an efficient method of treatment for many types of tumors. But with different approaches, fields, and combinations of doses, the bladder lesions are inevitable. Therefore, one of the priority unsolved issues in the present day radiology is the issue of prevention and control of radiation reactions and injuries. The purpose of the present study was to develop a method for the prevention and treatment of radiation reactions in the treatment of patients with bladder cancer receiving gamma-ray teletherapy (GRT) and to substantiate the antioxidant and reparative role of the Emoxypin drug in this pathology. The severity of radiation reactions in patients receiving radiation therapy in the usual fractionation mode and with multi-fractionation of dose was under study. The total of 27 patients participated in the observation, those with bladder cancer diagnosed and subjected to the EBRT on the definitive treatment program. Analyzing the results obtained, it can be noted that the use of EBRT in the mode of the daily dose multifraction reliably (p = 0.05) reduces the reaction of the bladder mucosa. Thus, the reactions of the 3rd degree (ulcerative) differ by 4.31 times in favor of group II (experimental) where the mode of multifraction and the Emoxypin drug was used. Reactions of the 2nd degree (erosive-desquamated) differ by 1.24 times and also favor group II, but this indicator is unreliable. Reactions of 1 degree (catarrhal) differ by 3.72 times, which has a sufficient reliability in favor of the treatment performed in the patients of group II. The effect of bladder installations in patients with radiation cystitis, complicated with an infectious process, compared with the traditional methods of therapy, permitted to reduce the term of patients' stay in hospital by 6-7 days.

Key words: bladder cancer, antioxidants, remote gamma therapy, radiation reactions, radiation injury, cystitis

The present study is a fragment of the scientific research project (SRP): "Development of methods for treatment and prevention of medicamentally-induced injuries of visceral organs" (state registration number 0115U001087). Term of the Project performance: from 02.2015 to 02.2020.

External Beam Radiation Therapy (EBRT) is an efficient method of treatment for many types of tumors. In addition, it provides long-term survival without relapses and other manifestations of the disease. The purpose of performing radiation therapy is to bring a dose having a destructive effect to the tumor cell. At the same time, it is necessary to ensure the protection of healthy tissues, to the extent possible, in accordance with the laws of radiobiology and radiation physics [15]. The severe effects of irradiation, distant radiation injuries, are, unfortunately, part of the EBRT. Effective treatment can be