

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ОШСКИЙ МЕЖОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ

*На правах рукописи*

УДК 618.146-006-07



**Ажимаматова Жылдыз Тыныбековна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ  
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ II-III СТАДИИ**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
14.01.12 - ОНКОЛОГИЯ**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Жумабаев А.Р.**

Бишкек 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2-3
Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5-12
<b>ГЛАВА I.</b>	
<b>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</b>	
<b>РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ</b>	
<b>МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ</b>	
<b>(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>13-35</b>
1.1 Эпидемиологические аспекты рака шейки матки.....	13-19
1.2 Диагностика местнораспространенного рака шейки матки.....	19-20
1.3 Лечение местнораспространенного рака шейки матки.....	21-31
1.4 Возможности использования мексидола в онкологической практике.....	31-35

## **ГЛАВА II.**

<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>36-47</b>
2.1. Общая характеристика материала исследования.....	36-38
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	38-39
2.2.2 Методика первичного клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов.....	39-40
2.2.3 Оценка токсического эффекта неoadьювантной полихимиотерапии.....	41-44
2.2.4 Методика проведения НПХТ с мексидолом.....	45
2.2.5 Методика исследования эндогенной интоксикации больных распространенным раком шейки матки.....	45-46
2.2.6 Статистические методы исследования.....	46-47

## **ГЛАВА III.**

<b>НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....</b>	<b>48-88</b>
--	--------------

3.1 Некоторые функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных местнораспространенным раком шейки матки, получивших неoadьювантную химиотерапию.....	48-61
3.2 Биохимические показатели крови у больных местнораспространенным раком шейки матки, получивших неoadьювантную химиотерапию .....	61-72
3.3 Результаты статуса эндогенной интоксикации в процессе лечения местнораспространенного рака шейки матки.....	72-88

## **ГЛАВА IV.**

<b>ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МЕСТНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ.....</b>	<b>89-107</b>
---	---------------

4.1 Выживаемость больных распространенным раком шейки матки в зависимости от стадии.....	89-93
4.2 Выживаемость больных местнораспространенным раком шейки матки в зависимости от методов лечения.....	93-107
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	108-115
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	116
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	117
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	118-138
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	139

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДИ – доверительный интервал

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

МАИР – Международное Агентство по изучению рака

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

НЦОГ МЗ КР – Национальный центр онкологии и гематологии Министерства  
Здравоохранения Кыргызской Республики

ОВ – общая выживаемость

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РШМ – рак шейки матки

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЭхоКГ - эхокардиограмма

CIN – cervical intreepethelial neoplasia

CIS – carcinoma in situ (рак на месте)

FIGO – International Federation of Gynaecology and Obstetrics

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В 2018 году в мире зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев заболевания (17,0 миллиона без учета немеланомы кожи) и 9,6 миллиона случаев смерти от рака. Почти половина случаев заболеваемости и более половины смертей от рака в мире произошло в Азии в 2018 году, отчасти потому, что там проживает около 60% мирового населения. На долю Европы приходится 23,4% от общего числа случаев рака и 20,3% случаев смерти от рака, хотя она составляет лишь 9% мирового населения, за ней следует Америка – 21% заболеваемости и 14,4% смертности во всем мире [Bray F. et al., 2018].

В 2018 году в мире было зарегистрировано 569 847 случаев заболеваемости раком шейки матки (РШМ), и умерло в том же году 311 365 женщин от данной патологии. Если рассмотреть всю структуру заболеваемости раком, то РШМ составляет 3,2%, а в структуре смертности – 3,3% [World Health Organization, 2018; Ferlay J. et al., 2018].

Статистика Российской Федерации (РФ) показывает медленный и неуклонный рост числа женщин, столкнувшихся с данной патологией: 2010 г. – 14 719 случаев, 2015 г. – 16 710; в 2020 г. – 15 172. В динамике удельный вес РШМ колебался от 19,3% в 2010 г. до 21,2% в 2020 г. Заболеваемость РШМ наиболее чаще регистрировалась среди женщин в возрасте 40-44 года [Каприн А. Д. и др., 2018; Каприн А. Д. и др., 2021].

В Казахстане РШМ также является частой формой злокачественных опухолей, занимающей 2-е место среди онкологических заболеваний у женщин [Кайрбаев М. Р. и др., 2013]. В 2016 году было выявлено 1732 случаев РШМ, по сравнению с 1224 случаев в 2007 г. Умерло в 2016 г. от РШМ 647 или почти половина заболевших больных. Заболеваемость (мировой стандарт) РШМ составила в 2016 г. 18,2 на 100 тысяч [Кайдарова Д. Р., 2017].

В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике 1 место занимает рак молочной железы – 19,2% 000, 2 место РШМ – 12,7% 000.

В 2019 году зарегистрировано всего 624 новых случаев рака молочной железы, 408 случаев рака шейки матки [Букуев Н.М. и др., 2019].

К сожалению, продолжает оставаться высокая запущенность при первичном поступлении больных РШМ. Так, удельный вес местнораспространенного РШМ в экономически неразвитых странах при первичном поступлении составляет от 38,0% до 70,0% [Абдылдаев Т. А. и др., 2015; Аксель Е.М. и др., 2015; Гарин А. М. и др., 2016; Barre S. et al., 2017; Arbyn M., et al., 2021; Anyasi H.I. et al., 2021].

Лучевая терапия (ЛТ) используется в качестве основного метода лечения более чем в 90% случаев, а у 75% больных РШМ – в форме монотерапии. Общие принципы ЛТ РШМ в настоящее время четко определены. Так, основные задачи дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) – воздействие на зоны регионарного метастазирования, краевые отделы первичной опухоли, и в некоторых клинических ситуациях – область первичного очага [Чуприк-Малиновская Т. П. и др., 2015; Хохлова С. В., 2019; Chuang L. et al., 2016; Klyuchko K.O. et al., 2020] Главная цель внутриполостной лучевой терапии – инактивация первичного опухолевого очага. Совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, применения радиомодификаторов, а также внедрение различных вариантов фракционирования доз – все это в настоящее время не приводит к значительному изменению результатов лечения РШМ [Султанбаева А. В. и др., 2014; Коротких Н. В. И др., 2017; Gupta S. et al., 2018]. Доля летальных исходов в течение первых лет по причине прогрессирования /метастазирования основного заболевания составляет 30-45% [Саевец В. В.и др., 2015; Mahantshetty U. et al., 2021].

Согласно проведенным исследованиям четко доказана эффективность предоперационной или неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) при местнораспространенном раке шейки матки. При этом значительно улучшались показатели, как безрецидивной, так и общей выживаемости больных. В качестве НАХТ эффективно используются многие лекарственные

средства. В их числе препараты платины и таксаны проявили хорошую безопасность, относительно низкую токсичность и высокую клиническую эффективность [Абдылдаев Т.А., 2014, 2015; Найзабекова С. Ш. и др., 2016; Duanes Gonzalez A. et al. 2012; Hashemi F.A. et al., 2013; Gadducci A. et al., 2020].

По последним опубликованным данным в отечественной и зарубежной литературе 5-ти летняя общая выживаемость у больных РШМ всех стадий составляет 65% (диапазон 15-80% в зависимости от распространения опухолевого процесса) [Motamedi M. et al., 2015; Qiu B. et al., 2016]. При этом пятилетняя выживаемость при стадии II составляет 48-63%, при IIIA или B стадии – 35-44% и 12-31,5%, соответственно [Obel J. et al., 2014; Sala P. et al., 2022].

Повышение эффективности лечения представляет важную задачу, для решения которой, прежде всего, необходимо изучение факторов прогноза. Среди последних, в качестве основных выделяют характер и степень распространения опухолевого процесса, и морфологическое строение опухоли. Влияние на исход заболевания оказывают также отягощенный наследственный анамнез, форма роста, вариант распространения и локализация опухоли, методы лечения [Saleh M. et al., 2020; Sharma S. et al., 2020]. В последнее время для прогнозирования эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) стали изучаться такие прогностические факторы, как фактор клеточных потерь, клеточная пролиферация по наличию экспрессии антигена Ki-67, наличие онкобелка p-53, объективные критерии по данным МРТ и ПЭТ [Болтенко А.И., 2008; Ковчур П. И., 2014; Shen S. et al., 2015, 2020].

Существенное влияние на прогноз заболевания оказывают также возрастные аспекты. Течение основного заболевания у женщин пожилого и старческого возраста усугубляется снижением функциональной активности жизненно важных органов и систем, прогрессирующими метаболическими нарушениями и иммуносупрессией, атрофическими процессами в половых органах, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. В результате



возникает необходимость ограничения проведения лечения по радикальной программе, которое осложняется или не всегда оказывается успешным по причине выявления заболеваний на поздних стадиях развития [Venkatesulu BP et al., 2017; Quick AM et al., 2020].

Клиницистами широко освещаются проблемы токсического действия специального лечения, в частности химиолучевой терапии у больных раком шейки матки. При этом нарушаются функции различных органов и систем: сердечнососудистой, гастроинтестинальной, кроветворной, мочеполовой и других [Моисеенко Т. И. и др., 2016; Рерберг А. Г. и др., 2017; Benson R. et al., 2019]. Побочное действие специальной терапии является причиной задержки или отсрочки лечения, что зачастую требует использования соответствующей коррекции [Ewer M.S. et al., 2015; Gadducci A., et al., 2020].

Российскими учеными показано, что мексидол является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии, поскольку влияет на различные звенья окислительного стресса: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов. Благодаря своему механизму действия, мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия. Опыт использования мексидола в клинической онкологии еще не такой обширный [Siprova A.V. et al., 2007; 2017]. Показано положительное воздействие мексидола в эксперименте, а также при раке молочной железы и раке желудка [Микуляк Н.И. и др., 2011; Siprova A.V. et al., 2021]. Однако, в практике онкогинекологии использование мексидола еще нигде не описано.

Таким образом, разработка комплексного подхода, направленного на оценку совокупности факторов, определяющих прогноз эффективности лечения местнораспространенного РШМ больных, с профилактикой

побочного действия специальной терапии, представляется актуальной проблемой современной клинической онкологии.

**Цель работы** – оптимизация комплексной терапии местнораспространенного рака шейки матки.

**Задачи исследования:**

1. Изучить эффективность неoadъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии больных местнораспространенным раком шейки матки.
2. Изучить функциональный статус больных местнораспространенным раком шейки матки.
3. Изучить возможность использования мексидола в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки.
4. Провести сравнительный анализ по изучению безрецидивной и общей выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки получивших неoadъювантную химиотерапию с лучевой терапией и полихимиотерапию с операцией + дистанционной лучевой терапией.

**Научная новизна**

1. Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией и операцией у больных с местнораспространенным раком шейки матки.
2. Впервые изучена возможность комбинированного использования мексидола в неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки.
3. Впервые изучены побочные влияния неoadъювантной полихимиотерапии при лечении местнораспространенного рака шейки матки в сочетании с мексидолом.
4. Впервые показано, что результаты общей и безрецидивной выживаемости местнораспространенного рака шейки матки после комбинированное терапии достоверно выше, чем при сочетанной лучевой терапии.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Больным с местнораспространенным раком шейки матки в плане комбинированной терапии показана неоадьювантная химиотерапия.
2. Неоадьювантная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки способствует достижению полной регрессии опухоли и созданию благоприятных условий для оперативного лечения.
3. Сочетанное использование мексидола и химиотерапии с препаратами платины с таксанами улучшает непосредственные результаты и снижает побочное действие полихимиотерапии.

### **Практическая значимость**

1. Непосредственные результаты лечения при местнораспространенном раке шейки матки с использованием неоадьювантной химиотерапии способствуют повышению безрецидивной и общей выживаемости.
2. Проведение предоперационной химиотерапии с последующей радикальной гистерэктомией улучшает результаты и эффективность комплексной терапии местнораспространенного рака шейки матки и может быть рекомендована в качестве терапии выбора в условиях недостаточного обеспечения аппаратами для лучевой терапии.
3. Использование антиоксиданта мексидол в комплексной терапии при местнораспространенном раке шейки матки способствует снижению токсического действия химиотерапии и повышает эффективность противоопухолевого лечения.

### **Личный вклад автора**

Набор научного и клинического материала, проведение патентного поиска, статистическая обработка проведены лично автором. Автор приняла активное участие в выполнении НАХТ и операций по поводу местнораспространенного рака шейки матки, все статистические исследования и расчеты выполнила самостоятельно.

## **Апробация результатов работы**

Основные результаты исследования обсуждены: на 9-ом съезде онкологов стран СНГ (2016, Казань); на 10-м съезде онкологов стран СНГ (2018, Сочи); на Международном конгрессе Кыргызско-Турецких и тюркоязычных стран по естественным и медицинским наукам, г. Ош, 2019 г.; на 11-м съезде онкологов стран СНГ (2020 г., Казань, он-лайн); на научной студенческой конференции «День науки» медицинского факультета ОшГУ КРСУ (г. Ош, 2021 г.); на Юбилейной конференции посвященной 80-летию ОшГУ, (г. Ош, 2020); на научной конференции медицинского факультета ОшГУ «Наука и технический прогресс» (г. Ош, 2021 г.); на ежегодной научно-практической конференции КРСУ «Проблемы и вызовы фундаментальной медицины» (г. Бишкек, 2022 г.); в завершённом виде – на расширенном заседании медицинского факультета ОшГУ; кафедр онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики Кыргызско-Российского Славянского университета, Кыргызской Государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Кыргызского Государственного Медицинского института повышения и переквалификации кадров им. С. Б. Даниярова, врачей и научных сотрудников Национального центра онкологии и гематологии (Бишкек, 2022 г.).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 в рекомендуемых НАК КР журналах. Количество баллов составляет 150, что является достаточным и соответствует критериям НАК КР.

## **Структура диссертации**

Диссертация изложена в классическом стиле и состоит из введения, 4 глав, в том числе 2 глав собственных исследований. Диссертация набрана в компьютерном наборе, изложена на 120 страницах, с интервалом в 1,5 строки шрифтом 14 Times New Romans. Работа завершается заключением и списком

литературы. Список литературы состоит из 170 источников, в том числе 84 на русском и 86 на английском языках.

**ГЛАВА I**  
**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**  
**РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1 Эпидемиологические аспекты рака шейки матки**

Неинфекционные заболевания в настоящее время ответственны за большинство глобальных смертей и рак, как ожидается, будет занимать ведущее место среди причин смерти и единственным наиболее важным барьером на пути увеличения продолжительности жизни в каждой стране мира в XXI веке [9,8,166]. Заболеваемость раком и смертность от него стремительно растут во всем мире [96]. Причины этого сложны, но отражают как старение и рост населения, так и изменения в распространенности и распределении основных факторов риска развития рака, некоторые из которых связаны с социально-экономическим развитием [7,8,31,163].

Сейчас происходит изменение профиля распространенных типов рака. Повторяющимся наблюдением является продолжающееся вытеснение связанных с инфекцией и нищетой видов рака теми видами опухолей, которые уже очень часто встречаются в наиболее развитых странах (например, в Европе, Северной Америке и странах с высоким уровнем дохода в Азии и Океании) [116,169,170].

В 2018 году в мире зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев заболевания (17,0 миллиона без учета немеланомы кожи) и 9,6 миллиона случаев смерти от рака (9,5 миллиона без учета немеланомы кожи). На рис. 1 представлено распределение заболеваемости и смертности от всех видов рака для обоих полов [110].

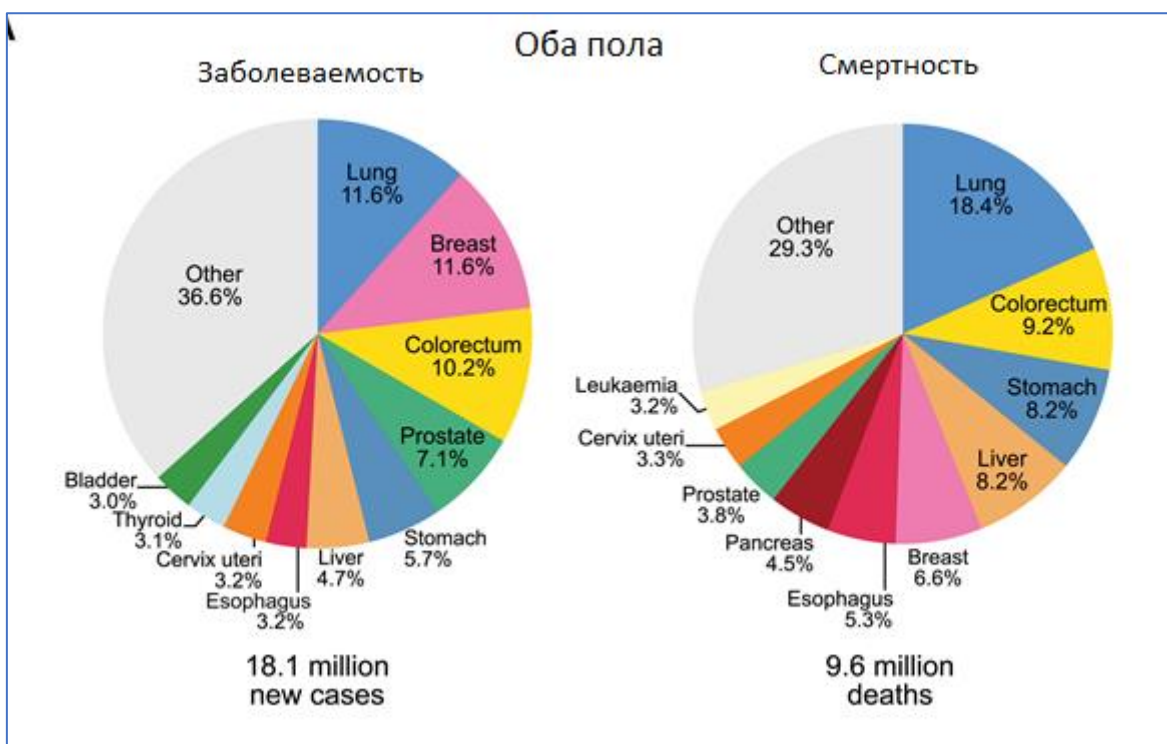


Рис.1. Заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях в мире (Globocan-2018).

Почти половина случаев заболеваемости и более половины смертей от рака в мире произошло в Азии в 2018 году, отчасти потому, что там проживает около 60% мирового населения. На долю Европы приходится 23,4% от общего числа случаев рака и 20,3% случаев смерти от рака, хотя она составляет лишь 9% мирового населения, за ней следует Америка – 21% заболеваемости и 14,4% смертности во всем мире. В отличие от других регионов, доля случаев смерти от рака в Азии (57,3%) и Африке (7,3%) выше, чем доля случаев смерти от рака (48,4% и 5,8% соответственно), что объясняется различным распределением типов рака и более высокими показателями летальности в этих регионах [94,104,110,115].

В 2018 году в мире было зарегистрировано 569 847 случаев заболеваемости РШМ, и умерло в том же году 311 365 женщин от данной патологии. Если рассмотреть всю структуру заболеваемости раком, то РШМ составляет 3,2%, а в структуре смертности – 3,3% [110].

Отмечен неуклонный рост заболеваемости у женщин молодого возраста [6,166], установлено также, что местнораспространенные формы патологии

среди впервые выявленных опухолей встречаются в 20-50% [113]. В мире РШМ по частоте причин смерти от злокачественных новообразований среди женщин уступает только раку молочной железы. По данным Международного Агентства по изучению рака (МАИР) в 2015 г. заболеваемость РШМ занимала второе место (16,2%), а смертность от данной патологии – третье (9%). Заболеваемость в разных странах колеблется в значительных пределах в зависимости от структуры населения, различий учета больных, социально-гигиенических условий, влияния внешних факторов [22,93,110]. Большинство заболеваний приходится на развивающиеся страны (52 случая на 100 тыс. женщин отмечается в Африке и Южной Америке) [91,161]. РШМ остается серьезной проблемой и для индустриально развитых стран. В Англии выявляется 13,7 на 100 тыс. женщин, а смертность равна 5,0 на 100 000. В США заболеваемость РШМ составляет 8,3 на 100 тыс. [158].

В общем по данным МАИР (2018) уровни заболеваемости РШМ в развитых странах мира зарегистрирована на уровне 4,1 на 100 тысяч женской популяции. В странах с низкой и средне развитой экономикой заболеваемость РШМ была в три раза выше и отмечена на уровне 12,0 на 100 тысяч соответствующей популяции [152].

Самая высокая частота заболеваемости РШМ зарегистрирована в Южной Африке, Свазиленде, где она отмечена на уровне 40,1 на 100 тысяч. Высокая смертность также отмечена в Африке (восточной части), а именно в Малави –30,0 на 100 тысяч [153].

Относительно средние уровни заболеваемости РШМ, которые зарегистрированы на уровне 15-17 на 100 тысяч отмечены в большинстве стран Восточной Америки, Карибского бассейна, Южной Америки, Юго-Восточной Азии [101].

На уровне 6-8 на 100 тысяч зарегистрированы показатели заболеваемости РШМ в Северной Америки, Западной и Южной Европы, Северной Африки и Австралии. В этих странах смертность колеблется на уровне 2-4 на 100 тысяч населения [118,122].



Самый низкий уровень заболеваемости РШМ зарегистрирован на уровне 4,0 на 100 тысяч в Западной Азии. Самый низкий уровень смертности зарегистрирован в Австралии и отмечен на уровне 1,7 на 100 тысяч популяции [120].

В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике 1 место занимает рак молочной железы – 19,2 ‰, 2 место рак шейки матки – 12,7 ‰. В 2019 году зарегистрировано всего 624 новых случаев рака молочной железы, 408 случаев рака шейки матки [22,34].

С 2001 по 2006 гг. абсолютное число вновь выявленных больных увеличилось на 8,9%, а число умерших на 100 заболевших составило 52 [41]. Максимальное (59,8%) количество случаев диагностируется в возрастной группе 60 лет и старше; из них 25,9% приходится на 70-79 лет [149].

В последние годы отмечается рост частоты РШМ и в молодом (до 30 лет) возрасте [32,149]. Удельный вес местнораспространенного РШМ в 2015 г. составил 38,9% [40]. При появлении симптомов заболевания не обращаются к врачу 36,4% женщин, а 15,3% лечатся самостоятельно. Наиболее достоверным и объективным показателем фактической запущенности опухолевого процесса, а также качества лечения является смертность на первом году с момента установления диагноза [57,66]. В России показатель одногодичной летальности РШМ в 2017 г. составил 14,5%, а в 2012 г. – 19,3% [76]. Это свидетельствует о том, что каждая 5-я женщина, заболевающая РШМ, фактически выявляется уже при наличии далеко зашедшего процесса. Статистически значимые связи с риском возникновения опухолей шейки матки установлены для таких факторов, как раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами-мужчинами, несоблюдение половой гигиены [86]. Особое внимание уделяется раннему началу половой жизни, так как в возрасте 14-16 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных и

коканцерогенных агентов. Выявлено также, что промискуитет мужа имеет примерно такое же значение, как частая смена сексуальных партнеров женщиной [63,97]. Относительный риск развития РШМ достигает 7,8% в случае, если муж имел более 15 внебрачных связей, по сравнению с контролем (моногамное супружество) [56,57].

Статистика Российской Федерации (РФ) показывает медленный и неуклонный рост числа женщин, столкнувшихся с данной патологией: 2010 г. – 14 719 случаев, 2015 г. – 16 710; в 2020 г. – 15 172. В динамике удельный вес РШМ колебался от 19,3% в 2010 г. до 21,2% в 2020 г. Заболеваемость РШМ наиболее чаще регистрировалась среди женщин в возрасте 40-44 года [41-43,76].

По данным Buskwofie A. и др. (2020) расовые и этнические меньшинства, социально-экономические бесправные и проживающие в сельской местности, имеют неодинаковые показатели вакцинации, скрининга и лечения РШМ, что приводит к худшим результатам [95]. Существуют также и этнические различия в распространенности РШМ. Так, в исследовании *Affar S.*, и др. (2021) было показано, что кумулятивный стандартизированный по возрасту показатель инвазивного рака был в 2,45 раза выше в белой этнической группе (125,45, 95% ДИ 121,2-129,8) на 1 000 000), по сравнению с небелыми этническими группами вместе взятыми (51,16, 95%, ДИ 31,05-77,36) на 1 000 000. Самые высокие показатели по возрасту среди белых пациентов были в возрастной группе 30-34 года (18,34 на 1 000 000), тогда как самые высокие показатели по возрасту среди небелых пациентов были в возрастной группе 60-64 года (9,59 на 1 000 000). Авторы сделали заключение о том, что у представителей этнических меньшинств в Шотландии в период с 2008 по 2017 год заболеваемость РШМ была ниже, чем у белого населения [85].

Необходимо отметить главные факторы риска, способствующие возникновению РШМ. Несмотря на успехи в изучении механизмов канцерогенеза и усилия по разработке методов ранней диагностики, РШМ

остаётся одной из важнейших проблем современной онкологии [88,121]. Известно, что ВПЧ высокого риска, в первую очередь ВПЧ 16 и 18 типов, являются наиболее значимыми факторами риска возникновения дисплазий различной степени тяжести (CIN I-III) и РШМ [112]. В подавляющем большинстве случаев инфекция ВПЧ проходит транзиторно, однако примерно у одной десятой части инфицированных женщин возникают дисплазии шейки матки и лишь 1-2% легких дисплазий переходит в РШМ [107].

Особенности иммунной системы организма хозяина, способствующие выживаемости HPV-инфицированных, а также неопластических клеток эпителия шейки матки, могут влиять на развитие РШМ [102]. Активная роль иммунной системы в канцерогенезе РШМ подтверждается тем, что больные с иммуносупрессивными состояниями, в частности, ВИЧ инфицированные, часто имеют HPV-ассоциированные дисплазии и РШМ.

Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкобелков инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки приобретают генетические и эпигенетические нарушения, способствующие опухолевой прогрессии [123].

В 2018 году были перечислены наиболее важные достижения, достигнутые в онкогинекологии. В отношении РШМ была рассмотрена важность тестирования только на вирус папилломы человека (ВПЧ) в качестве метода первичного скрининга РШМ и негативное влияние минимально инвазивной хирургии на выживаемость на ранних стадиях рака шейки матки. В области радиационной онкологии были представлены результаты химиолучевой терапии по сравнению с одной только химиотерапией при метастатическом РШМ, а также новые данные, касающиеся применения неoadъювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ [124].

## **1.2 Диагностика местнораспространенного рака шейки матки**

Исторически сложилось так, что методы определения статуса ЛУ включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную

томографию (МРТ), лимфаденэктомию и лимфангиограмму [99]. По мнению *Saleh M.* и др. (2020) КТ и МРТ считаются предпочтительными инструментами для клинической оценки инвазивного РШМ [144]. Диффузионно-взвешенная МРТ стала новым методом выявления метастазов в области малого таза у пациентов с РШМ. Тем не менее, крупномасштабные высококачественные исследования (*Shen G.* и др., 2015) крайне необходимы для оценки его клинической ценности для различения метастатических и неметастатических тазовых поражений лимфатических узлов у пациентов с раком шейки матки [146].

Также *Панфилов С. А.* с соавт. (2000), *Вашакмадзе С. Л.* (2016) доказали возможности современной ультразвуковой диагностики в оценке эффекта неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного РШМ [24,69].

В последнее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) становится все более распространенной для предоперационного обследования и диагностики метастатического рака шейки матки. ПЭТ-КТ, при которой ПЭТ сочетается с компьютерными изображениями для повышения анатомической точности, также получила широкое распространение. У пациентов репродуктивного возраста  $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид-глюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) физиологически всасывается мочеточником.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ стала эффективным инструментом для оценки вне тазовых метастазов, включая LNS, с превосходной чувствительностью и специфичностью по сравнению с КТ или МРТ, и считается наиболее полезной среди неинвазивных методов диагностической визуализации [*Yen T.C., Lai C.H.,* и др., 2006] [167]. ФДГ-ПЭТ также может предложить максимальные преимущества, выбирая подходящих пациентов с рецидивирующим раком шейки матки для восстановительной терапии с точной информацией о повторной диагностике [*Yen T.C., See L.C.* и др., 2004] [168].

Кроме того, ПЭТ или ПЭТ-КТ улучшают планирование первичного лечения РШМ с подозрением на отдаленные узловые метастазы, определенные с помощью МРТ. В одном исследовании *Chao A.,* и др. (2008)

изучили 47 пациентов РШМ с подозрением на метастазирование в тазовые лимфоузлы с (n=8) или без (n=31) другого отдаленного узлового поражения, подвздошного поражения ЛУ (n= 6) или метастазирования (n=2). Дополнительная ПЭТ или ПЭТ-КТ оказала положительный клинический эффект у 21 (44,7%) из 47 пациентов. Положительные эффекты включали раскрытие дополнительных излечимых участков (n= 8), снижение стадии (n = 6) и предложение метаболической биопсии (n=4) или переход к паллиативной терапии (n=3) [98]. Повторная уточняющая диагностика, по данным *Qiu B.*, и др. (2016) была связана с лучшим прогнозом (p=0,006) [140]. Также по результатам исследований *Missò M.*, и др. существовали значительные корреляции между метаболическим объемом опухоли, общим гликолизом очага поражения и метастазированием ЛУ (p=0,017-0,032) [131].

В дополнение к ПЭТ-КТ, в последние годы ПЭТ-МРТ стала еще одним диагностическим инструментом. Диагностическая достоверность была значительно выше для ПЭТ-МРТ при злокачественных (p<0,01) и доброкачественных поражениях (p<0,05). Учитывая сниженную дозу облучения и превосходную распознавание очагов поражения, ПЭТ-МРТ может послужить мощной альтернативой ПЭТ-КТ в будущем [90]. Более того, ПЭТ-МРТ также выявила значительную и сильную корреляцию между метаболизмом опухоли и более высокой клеточностью при поражениях раком шейки матки [114].

Однако недавнее исследование *Grueneisen J.* и др. (2014) продемонстрировало, что эффективность ПЭТ или ПЭТ-КТ в выявлении метастазов ЛУ при РШМ ограничена областью ЛУ, размером поражения метастазами в ЛУ и патологическим типом первичной опухоли [114]. Из-за ограниченного пространственного разрешения ПЭТ или ПЭТ-КТ иногда они не подходят для выявления небольших поражений, скрининга на ранних стадиях и диагностики первичных поражений [*Nogami Y.*, и др., 2014] [136)]. Дальнейшие усовершенствования диагностических технологий, включая ПЭТ-МРТ, исследование новых позитронных индикаторов и анализ данных

различных комбинаций индикаторов, вероятно, сделают ПЭТ особенно полезным для диагностики и планирования терапевтической стратегии [135].

### **1.3 Лечение местнораспространенного рака**

Анализ данных специальной литературы свидетельствует о том, что проведены многолетние исследования по различным аспектам РШМ, но многие вопросы остаются малоизученными и даже спорными [68]. Согласно последним опубликованным данным даже в специализированных онко-радиологических клиниках 5-летняя выживаемость пациенток, больных РШМ, достигает 65% и колеблется от 15 до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса [12,51,119,134]. Выбор метода лечения больных местнораспространенным РШМ составляет предмет дискуссий между онкологами и гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [67]. Выживаемость больных РШМ IIВ-IIIВ стадий продолжает оставаться стабильно низкой, хотя заметны очевидные успехи лучевого и комбинированного методов лечения [11,29,49,80].

Стандартом лечения IVВ стадии РШМ является паллиативная лекарственная терапия в комплексе с циторедуктивными операциями при наличии резектабельных очагов. Основа противоопухолевой терапии — двухкомпонентные режимы с включением препаратов платины и таксанового ряда. Вирус-ассоциированный этиопатогенетический механизм развития рака шейки матки является предиктором высокой эффективности иммунотерапии, в связи с чем в 2018 году FDA одобрила применение анти-PD1 препарата в лечении больных данной группы. Орлова Р.В. и др. (2019) представили литературные сведения о методах лечения распространенного РШМ, и представлен клинический случай торпидного течения заболевания, в лечении которого применялись все существующие на сегодняшний день терапевтические опции, в том числе ингибиторы контрольных точек [66].

По данным Американского объединенного комитета по раку (AJCC), пациенты РШМ с опухолями I-IV стадии (любая стадия T), поражением лимфатических узлов (ЛУ) и M1 (отдаленные метастазы распространения брюшины и поражения надключичного лимфатического узла), ЛУ средостения или парааортального ЛУ, а также внутренних органов (легкие; печень; кости; или головного мозга) классифицируются, как пациенты с метастатическим РШМ. Тринадцать процентов больных РШМ в развитых странах диагностируются на поздних стадиях. Пятилетняя выживаемость при метастатическом РШМ составляет 16,5% по сравнению с 91,5% при локализованном РШМ [127]. В отличие от пациентов с РШМ на ранней стадии и местнораспространенным РШМ, которые имеют доступ к традиционным методам лечения, включая хирургию, химиотерапию или лучевую терапию (ЛТ), для пациентов с метастатическим РШМ не существует стандартного лечения из-за его гетерогенных проявлений. В настоящее время средняя продолжительность жизни составляет всего от 8 до 13 месяцев [143].

Для пациентов с метастатическим РШМ, если пораженные участки находятся за пределами органов малого таза, то этот тип метастазирования обозначается как лимфатический метастаз [126].

Преимущества хирургического лечения включают: диагностику распространения опухоли за пределы матки, удаление первично радиорезистентных опухолей и метастатических измененных лимфатических узлов [78]. Однако такой недостаток метода, как увеличение объема оперативного вмешательства при местнораспространенном раке повышает число осложнений, но не увеличивает выживаемость больных [20,84,109]. Адьювантная лучевая терапия либо химиолучевое лечение проводятся при наличии факторов высокого риска (метастазы в лимфатические узлы, инвазия в параметрит, опухолевый рост в резекционной линии) [53]. Новым подходом в терапии местнораспространенного РШМ является неоадьювантная химиотерапия [14-17,53,83]. Возможны варианты использования последней как

программы комбинированного химиолучевого лечения: неoadьювантная «нормодозная» многокомпонентная полихимиотерапия [18,30,72,81]. Например, применяется сочетание 3 и более цитостатиков, расщепленного курса радикальной сочетанной лучевой терапии с суммарными дозами на пределе толерантности, радиомодифицирующей цитостатической терапии сверхмалыми и малыми дозами в едином курсе, а также в комплексе с интенсивной ЛТ [19,92,97].

В настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения местнораспространенного РШМ. Выбор метода зависит от распространенности опухоли, гистологической структуры и других факторов. Не подлежит сомнению, что пожилые больные соматически более отягощены, чем пациентки среднего и молодого возраста [141,162].

На сегодняшний день считается доказанной позиция, что исходная иммунологическая компетентность организма, от которой зависит исход лечения, значительно угнетена у больных с запущенными стадиями рака. Функциональная способность и количественный состав клеток, обеспечивающих иммунный ответ, существенно модифицируются наличием злокачественной опухоли [5]. Ассоциированный с опухолью иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности процесса и поражением регионарных лимфатических узлов при различных локализациях рака, в том числе при РШМ [142]. В результате после проведения ЛТ у больных РШМ в 25-40% случаев возникают рецидивы заболевания, причиной которых является недолеченность первичной опухоли и зон регионарного лимфатического поражения [148].

Использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) в качестве первого этапа лечения показано больным с целью уменьшения объемов опухоли перед радикальной хирургической операцией (второй этап) [4,10,61,70,106]. Внедрение данного вида химиотерапии позволяет увеличить общую выживаемость до 25-70% пациенток [54,55]. НАХТ



предоставляет возможность определения *in vitro* чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, но имеет ряд ограничений, включающих возможное развитие резистентности опухоли и трудности в правильном стадировании опухолевого процесса [71].

Многочисленные клинические исследования показали, что проведение НАХТ на первом этапе с последующей гамматерапией в радикальных дозах показали преимущество данной схемы в плане выживаемости пациенток над применением последнего метода в виде монотерапии [14,75]. Применение НПХТ перед хирургическим лечением позволяет получить лучший лечебный эффект по сравнению с химиолучевым методом [1,35,74]. При лечении симптоматики количество курсов полихимиотерапии должно быть достаточным для устранения симптомов заболевания без вызывания токсического воздействия, ухудшающего качество жизни пациента. Требуется пристальное клиническое наблюдение с отслеживанием симптомов заболевания и уровня токсичности [17,21,48,68].

Одновременная химиотерапия и лучевая терапия на основе цисплатина плюс брахитерапия являются стандартным методом лечения местнораспространенного РШМ [3,36,47,104]. Неoadьювантная химиотерапия на основе платины с последующей радикальной гистерэктомией была предложена в качестве альтернативного подхода, особенно для пациентов со стадией заболевания Ib2-IIb [39,45,60]. По мнению Gadducci A. И др. (2020) комбинация паклитаксела плюс ифосфамид плюс цисплатин (режим T1P) обеспечивала самые высокие показатели оптимального патологического ответа, связанного с повышенной гематологической токсичностью. В недавнем исследовании II фазы режим с высокой дозой, состоящий из еженедельного паклитаксела плюс карбоплатина в течение 9 циклов, позволил достичь оптимальной частоты патологических реакций, аналогичной таковой у T1P с лучшим профилем токсичности. Настоятельно необходимы дальнейшие

исследования, чтобы лучше определить оптимальный режим для пациентов, отобранных для проведения НАХТ с последующим радикальным хирургическим вмешательством. Выживаемость при местнораспространенном раке шейки матки остается низкой [40,44,46].

Авторы (Benson R. и др. 2019) оценили роль НАХТ, ХЛТ с последующей поддержкой gefитинибом при местнораспространенном РШМ. Двадцать пять пациенток с местнораспространенной карциномой шейки матки были зарегистрированы в период с июля 2012 года по май 2013 года. Пациенты получали 6 еженедельных доз НАХТ паклитаксела (60 мг/м<sup>2</sup>) и карбоплатина (AUC 2), после чего проводились ХЛТ и брахитерапия. Анализ экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) был проведен методом иммуногистохимии. Gefитиниб (250 мг ежедневно) назначался в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года после завершения химиолучевой терапии. Было проведено сравнение экспрессии EGFR и результатов выживаемости. Двадцать четыре из 25 пациентов прошли НАХТ и сопутствующую ХЛТ. После ХЛТ всем пациентам была начата поддерживающая терапия gefитинибом, и двадцать пациентов завершили запланированную 1-летнюю поддерживающую терапию gefитинибом. Девятнадцать (76%) пациентов имели полный рентгенологический ответ на НАХТ. EGFR была умеренно или сильно выражена у 86,3% пациентов. 3-летняя общая выживаемость составила 69,8%, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 51,4%. Было установлено, что экспрессия EGFR не является существенным фактором, влияющим на общую выживаемость или выживаемость без прогрессирования. Авторы сделали заключение, что еженедельная НАХТ связана с хорошей частотой ответа при местнораспространенном РШМ. Неoadьювантная химиотерапия, химиолучевая терапия с последующей поддержкой gefитинибом дают хороший результат выживаемости у пациентов с местнораспространенным РШМ [92].

Целью работы Klyuchko K.O. и др. (2020) было изучение последствий

НАХЛТ при лечении местнораспространенного РШМ путем оценки морфологических изменений в опухолевой ткани. Данное исследование было основано на оценке изменений тканей в результате лечения пациентов с подтвержденным диагнозом РШМ T1b2-2bN0-1M0 в возрасте от 26 до 62 лет (средний возраст 33,7 года). Пациенты были разделены на 3 группы путем рандомизации. Первая основная группа состояла из 25 пациентов, которым на первом этапе перед операцией был проведен 1 курс ПХТ цисплатином и паклитакселом с последующей ЛТ. Вторую группу составили 30 пациентов, которым была проведена химиорадиомодификация (паклитаксел и карбоплатин) на первом этапе, вторичном по отношению к лучевой терапии (группа НАХЛТ). Третья группа была группой сравнения, в которой только 20 пациентов прошли ЛТ перед хирургическим лечением. Были исследованы гистологические изменения с экспрессией белков Ki-67, bcl2, VEGF, оценка которых основывалась на интенсивности окрашивания и распределении иммунопозитивных клеток. Результаты исследования комбинированного и комплексного лечения пациентов с местнораспространенным РШМ свидетельствуют о преимуществе предложенной схемы НАХЛТ, которая характеризуется значительным терапевтическим патоморфозом. Также они сделали выводы, что НАХЛТ изменяет процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза за счет экспрессии изученных белков, которые могут быть использованы в качестве благоприятных прогностических факторов и могут направлять терапевтические решения при выборе лечения пациентов с РШМ [125].

Среди наиболее важных достижений в онкогинекологии за 2018 г. Kim M. и др. (2018) были выбраны девятнадцать тем. В отношении РШМ была рассмотрена важность тестирования только на вирус папилломы человека (ВПЧ) в качестве метода первичного скрининга РШМ и негативное влияние минимально инвазивной хирургии на выживаемость на ранних стадиях РШМ [124].

Лечение РШМ за последние два десятилетия значительно усовершенствовалось. Так одновременная химиотерапия с цисплатиной и облучением в настоящее время является стандартным подходом к лечению пациентов с местнораспространенным заболеванием (стадия FIGO IIВ-IVА). Около 30%-40% таких пациентов не достигают полного ответа; для улучшения результатов для них необходимы альтернативные подходы. Лечение бевацизумабом (ингибитором фактора роста эндотелия сосудов) наряду с химиотерапией связано с улучшением выживаемости у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Kumar L. и др. (2018) проводили еженедельные введения паклитаксела и карбоплатина в течение 4-6 недель в качестве интенсивной химиотерапии до ЛТ. И в настоящее время эти результаты изучаются в рамках III фазы многоцентрового исследования. Авторы считают, что роль адьювантной химиотерапии после ЛТ у пациентов с положительными лимфатическими узлами, большим объемом опухоли и с болезнью III-IVА стадии требует дальнейшего изучения [127]. В настоящее время изучаются новые агенты, нацеленные на молекулярные пути. Недавняя разработка ингибиторов иммунных контрольных точек является захватывающей, результаты текущих исследований ожидаются с интересом.

Авторы Gupta S. et al. (2018) сравнили эффективность и токсичность неоадьювантной ХТ с последующей радикальной хирургией по сравнению со стандартной ХЛТ на основе цисплатина у пациенток с местнораспространенным плоскоклеточным РШМ. Это было одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы. Подходящие пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет и имели стадию IB2, IIA или IIB плоскоклеточного рака шейки матки. Они были случайным образом распределены, после стратификации по этапам, для получения либо трех циклов НАХТ с использованием паклитаксела и карбоплатина один раз каждые 3 недели с последующей радикальной гистерэктомией, либо стандартной ЛТ с сопутствующим введением цисплатины один раз в неделю

в течение 5 недель. Пациенты в неoadъювантной группе получали послеоперационное адъювантное облучение или сопутствующую ХТ и ЛТ, если это было показано. Первичной конечной точкой была выживаемость без событий, определяемая как выживаемость без рецидива или смерти, связанных с раком, а вторичные конечные точки включали общую выживаемость и токсичность. Таким образом, с сентября 2003 года по февраль 2015 года 635 пациентов были распределены случайным образом, из которых 633 (316 пациентов в группе неoadъювантной химиотерапии плюс хирургия и 317 пациентов в группе сопутствующей ХЛТ) были включены в окончательный анализ со средним временем наблюдения 58,5 месяцев. Пятилетняя безсобытийная выживаемость в группе НАХТ плюс хирургия составила 69,3%, по сравнению с 76,7% в группе сопутствующей ХЛТ (коэффициент риска = 1,38; 95% ДИ 1,02-1,87; P = 0,038), тогда как соответствующие 5-летние показатели общей выживаемости составили 75,4% и 74,7%, соответственно (коэффициент риска 1,025; 95% ДИ 0,752-1,398; P = 0,87). Отсроченная токсичность через 24 месяца или позже после завершения лечения в группе НАХТ плюс хирургия по сравнению с группой сопутствующей ХЛТ была со стороны кишечника (2,2% против 3,5% соответственно), мочевого пузыря (1,6% против 3,5% соответственно) и вагинальной (12,0% против 25,6%, соответственно). Авторы заключили, что сопутствующая ХЛТ на основе цисплатина привела к улучшению выживаемости по сравнению с НАХТ с последующей радикальной операцией при местнораспространенном РШМ [117].

Целью работы японских исследователей (Shibutani T и др., 2021) было определить оптимальное лечение местнораспространенного плоскоклеточного РШМ с клинически положительным метастазированием в лимфатические узлы малого таза (CN1). Они включили пациенток с плоскоклеточным РШМ со стадиями FIGO IB, IIA или IIB с диагнозом CN1, которые проходили лечение в Онкологическом центре Хего в период с апреля 2010 по декабрь 2016 года. Пациенты с метастазами в парааортальные

лимфатические узлы были исключены. Из 69 подходящих пациентов 24 прошли сопутствующую ХЛТ, 11 перенесли радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденоэктомией с адьювантной ЛТ или без нее, а 34 прошли НАХТ с последующей лимфаденоэктомией в качестве начального лечения. Режимы НАХТ включали схему ТС (паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 8, 15; и карбоплатин в 1-й день каждые 3 недели) и схему ТР (паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 15; и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели). Средний период наблюдения составил 57 (12-107) месяцев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группах ХЛТ, тазовой лимфаденоэктомии и НАХТ составила 78,7%, 63,6% и 88,2%, соответственно ( $p = 0,14$ ). Пятилетняя общая выживаемость в группах ХЛТ, тазовой лимфаденоэктомии и НАХТ составила 78,6%, 70,1% и 94,1%, соответственно ( $p = 0,11$ ). Они рекомендовали избегать радикальную лимфаденоэктомию в качестве основного метода лечения при местнораспространенном плоскоклеточном РШМ (CN1) [147].

Исследование Sala P. и др. (2022) было направлено на оценку онкологических исходов у женщин, страдающих местнораспространенным РШМ, получавших НАХТ до радикальной операции или одновременной ХЛТ. Это был многоцентровый ретроспективный анализ данных, касающихся женщин РШМ (стадия IB2-IVA по FIGO), которые лечились в период с ноября 2006 года по январь 2018 года. Первыми конечными точками были оценка безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ); были проведены однофакторные и многомерные анализы для выявления прогностических факторов, независимо связанных с этими онкологическими исходами. В целом, в анализ было включено 106 женщин; 55 из них (51,9%) прошли НАХТ + операцию и 51 (48,1%) ХЛТ, соответственно. Пациенты в группе НАХТ + операция имели значительно лучшую пятилетнюю БРВ и пятилетнюю ОВ, чем пациенты в группе ХЛТ (77,4% против 33,4%,  $p < 0,001$  и 93,8% против 56,5%,  $p = 0,003$ ). В многомерном анализе выбор лечения (НАХТ + операция или ХЛТ) был единственным независимым прогностическим фактором для прогнозирования как БРВ (ОР = 3,954; 95 ДИ

= 1,898 - 8,236;  $p < 0,001$ ), так и ОВ (OR = 5,330; 95 ДИ = 1,563-18,178;  $p = 0,008$ ). Это ретроспективное исследование продемонстрировало улучшение выживаемости пациентов, перенесших НАХТ + операцию, по сравнению с теми, кто проходил ХЛТ. Наши результаты, по-видимому, подтверждают использование НАХТ до операции в качестве эффективного альтернативного варианта стандартной терапии с ХЛТ [142].

Целью исследований Chuang L. и др. (2016) явилось обобщение литературы о вариантах ведения пациентов, получающих лечение по поводу местнораспространенного РШМ, с особым акцентом на условиях ограниченных ресурсов, где брахитерапия недоступна. Был проведен поиск в Medline для обобщения исследований о подходах к лечению, включая НАХТ, первичную хирургию и ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. Авторы установили, что недостаточно исследований, посвященных НАХТ в условиях ограниченных ресурсов. Первичная хирургия с последующей ХЛТ для отдельных пациентов является приемлемым вариантом. Недостатком является потенциальное увеличение числа осложнений при лечении. Было установлено, что ХЛТ без брахитерапии с последующим хирургическим вмешательством имеет эквивалентные результаты и связана с приемлемой заболеваемостью. Следовательно, в условиях ограниченных ресурсов, где брахитерапия недоступна, показано, что выполнение радикальной гистерэктомии после ХЛТ без брахитерапии дает эквивалентные результаты. Представляется разумным принять модифицированный терапевтический протокол ХЛТ с последующей экстрафасциальной гистерэктомией в качестве альтернативного варианта лечения в странах с низким уровнем ресурсов, где брахитерапия недоступна [100].

#### **1.4 Использование Мексидола в клинической практике онкологии**

Мексидол (2-этил -6- метил -3 -гидроксипидина сукцинат) – российский оригинальный антиоксидант и антигипоксант, создан в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов. Мексидол – препарат с поликомпонентным,

мультиагрегантным (mulni-targets) механизмом действия. При этом основными его механизмами являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [23]. Важным компонентом механизма действия мексидола является также его способность оказывать влияние на свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных процессов, принимающих участие в модифицирующем/ повреждающем действии на клеточные структуры центральной нервной системы и, другие органы и ткани. Среди известных антиоксидантов мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов, в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [25]. С одной стороны, мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов; снижает повышенный при патологии уровень азота в мозге, а с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода [26].

Таким образом, мексидол является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии, поскольку влияет на различные звенья окислительного стресса: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает уровень азота, повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов. Благодаря своему механизму действия, мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях



– нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия. Под влиянием мексидола наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции. Именно наличие у мексидола мощного антиоксидантного действия делает его предпочтительным перед препаратами, содержащими янтарную кислоту и не обладающими антиоксидантными свойствами [27].

Механизм противогипоксического действия мексидола связан также с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом янтарной кислоты, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, и выполняющих роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [26, 27, 39]. Установлено, что мексидол оказывает выраженное и оптимальное антиоксидантное, гиполипидемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное действие по сравнению с актовегином и инфезолом в условиях аллоксановой гипергликемии, холестериновой гипергликемии, холестериновой дислипидемии [36, 37]. Отмечается его выраженное профилактическое действие на динамику метаболических показателей в условиях сочетания нарушений липидного и углеводного обмена эксперименте и превосходит по этому эффекту эмоксипин, димефосфон и альфа – токоферол, оказывая гипогликемическое, гиполипидемическое

действие. Мексидол предотвращает нарушение белкового обмена и развитие Цитологического синдрома, оказывая антиоксидантный эффект, регистрируемый в сыворотке крови, и уменьшая рост маркеров электрической нестабильности миокарда, восстанавливая уровень малонового диальгида и активность каталазы до интактных значений в миокарде, печени и почках экспериментальных животных [33].

В доступной литературе очень мало исследований, посвященных использованию мексидола в клинической или экспериментальной онкологии.

В работе Siprov A.V. и др. (2007) показано, что терапия мексидолом ингибировала индуцированную циклофосфамидом миелосупрессию у мышей линии C57B1/6 с карциномой легкого Льюиса, не влияя на противоопухолевое действие последней. Мексидол плюс циклофосфамид оказались более эффективными в профилактике метастазирования по сравнению с одним цитостатиком [156].

В другом исследовании Siprov A.V. et al. (2007) изучено влияние мексидола и эмоксипина на некоторые показатели эндотоксикоза и взвешенные характеристики опухолевого носителя при экспериментальной неоплазии в условиях терапии антрациклиновым антибиотиком рубомицином [155].

Siprov A.V., Solovyova M.A. (2017) сравнили влияние ксимедона (100 мг/кг) и Мексидола (50 мг/кг) на морфометрические параметры эритроцитов и кислородтранспортную функцию гемоглобина у крыс с карциномой Walker-256, получавших доцетаксел (15 мг/кг однократно внутрибрюшинно на 11-й день после трансплантации опухолевых клеток). Ксимедон и Мексидол вводили внутримышечно в течение 10 дней, начиная с 11-го дня эксперимента. Исследуемые параметры оценивали на 14 и 22-е дни эксперимента. Подобно Мексидолу, ксимедон предотвращал изменения геометрических параметров эритроцитов, вызванные доцетакселом и опухолевым процессом, но увеличивал плотность упаковки гемоглобина в эритроцитах (на 32%) более эффективно, чем Мексидол. Оптимизация кислородтранспортующей

функции гемоглобина и нормализация его структурных и функциональных параметров, измененных при лечении доцетакселом (содержание оксигемоглобина, сродство гемоглобина к кислороду и его способность связывать и выделять кислород, интенсивность симметричных и асимметричных колебаний пирроловых колец) у крыс, получавших ксимедон, заняли больше времени, чем при лечении Мексидолом, но эффекты были аналогичными [155].

Далее, в недавнем исследовании Sirov A.V. с соавт. (2021) сравнили влияние Ксимедона (100 мг/кг), Мексидола (50 мг/кг) и их комбинации на показатели сперматогенеза и функциональное состояние сперматозоидов у крыс с карциномой Walker-256, получавших доксорубин (4 мг/кг) и циклофосфамид (45 мг/кг) (однократно внутрибрюшинно на 11-й день после трансплантации опухолевых клеток). Ксимедон и Мексидол вводили внутримышечно в течение 10 дней, начиная с 11-го дня эксперимента. Изученные параметры оценивали на 14 и 21-й дни эксперимента. Мы установили, что гонадопротекторный эффект Ксимедона развивался постепенно и сохранялся дольше, чем у Мексидола. Это проявилось в увеличении количества эпителиальных клеток сперматогенеза (сперматогоний в 3,2 раза, ранних сперматид в 2,2 раза, поздних сперматид в 2,9 раза и клеток Лейдига в 4 раза) в семенниках, а также доли жизнеспособных прогрессивно и непрогрессивно подвижных эпидидимальных сперматозоидов (в 2 раза). Комбинация Ксимедона и Мексидола стимулировала сперматогенез (с восстановлением исходного уровня сперматоцитов, увеличением количества ранних сперматид на 65,5 и 99% по сравнению с только Ксимедоном и только Мексидолом соответственно) и увеличивала количество жизнеспособных придаточных сперматозоидов более эффективно, чем только Ксимедон и Мексидол, на 54 и 60% соответственно [154].

Микуляк Н.И. и Русейкин Н.С. (2010) изучили влияние антиоксидантной терапии на гемостаз у больных раком молочной железы в послеоперационном

периоде. Показана роль функционального состояния свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы в возникновении послеоперационных осложнений и их коррекция при введении мексидола [59].

Микуляк Н.И. и др. (2009) показали, что нарушение реологических свойств крови у онкологических больных является одной из основных причин развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений и метастазов. В крови больных раком желудка подавляется функция противосвертывающей системы крови и фибринолиза при одновременном повышении функциональной активности свертывающей системы крови. Показано, что средства инфузионной терапии способны восстанавливать гемостатические свойства крови у больных раком желудка, начиная с третьих суток после операции. Показано, что комплексная адьювантная инфузионная терапия повышает эффективность операционного метода лечения злокачественных новообразований, предупреждая развитие тромбоэмболических осложнений и вторичных опухолей [58].

Все исследования, проводимые с мексидолом, не касались его использования в комбинированной терапии рака шейки матки. Это побудило нас заняться данной проблемой.

Таким образом, анализ имеющейся литературы демонстрирует продолжение поиска оптимальных комбинаций цитостатиков, а также режимов их сочетанного использования с другими лекарственными веществами для снижения побочного и токсического действия полихимиотерапии местнораспространенного РШМ.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика материала исследования

Материалом для данного клинического исследования послужили данные у 240 больных местнораспространенными формами рака шейки матки, получивших лечение в Ошском межобластном центре онкологии и Национальном центре онкологии и гематологии МЗ КР за период с 2010 по 2018 гг.

Основными критериями включения женщин в исследование были следующие:

- пациентки РШМ в возрасте от 34 до 66 лет (средний возраст – 46,5 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественного местнораспространенного процесса;
- стадия опухоли IIa – IIIb по классификации FIGO;
- с функциональным статусом по шкале Карновского от 60 до 100, по шкале ECOG 1-2;
- отсутствие выраженных клинических и функциональных изменений со стороны сердечнососудистой, желудочнокишечной, печеночной и почечной систем;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- отсутствие выраженных отклонений в гематологических, биохимических показателях крови.

Больным проводилось комплексное лечение, включающее неоадьювантную полихимиотерапию в режиме Цисплатин (75мг/м<sup>2</sup>) и Паклитаксел (175мг/м<sup>2</sup>) внутривенно.

Для снижения эндогенной интоксикации, использовали препарат Мексидол по 200 мг 2 раза в сутки за четыре дня до начала НАПХТ.

На рис.2.1 представлен дизайн исследования. Исследование ретроспективное, когортное. Все больные были распределены на три группы:

первая – 128 больных, получили курс полихимиотерапии по схеме Цисплатин + Паклитаксел (68 больных), в том числе мексидолом 60 больных; вторая группа – 42 больных, получили сочетанную лучевую терапию; третья группа – 70 больных получили оперативное лечение с дистанционной лучевой терапией.

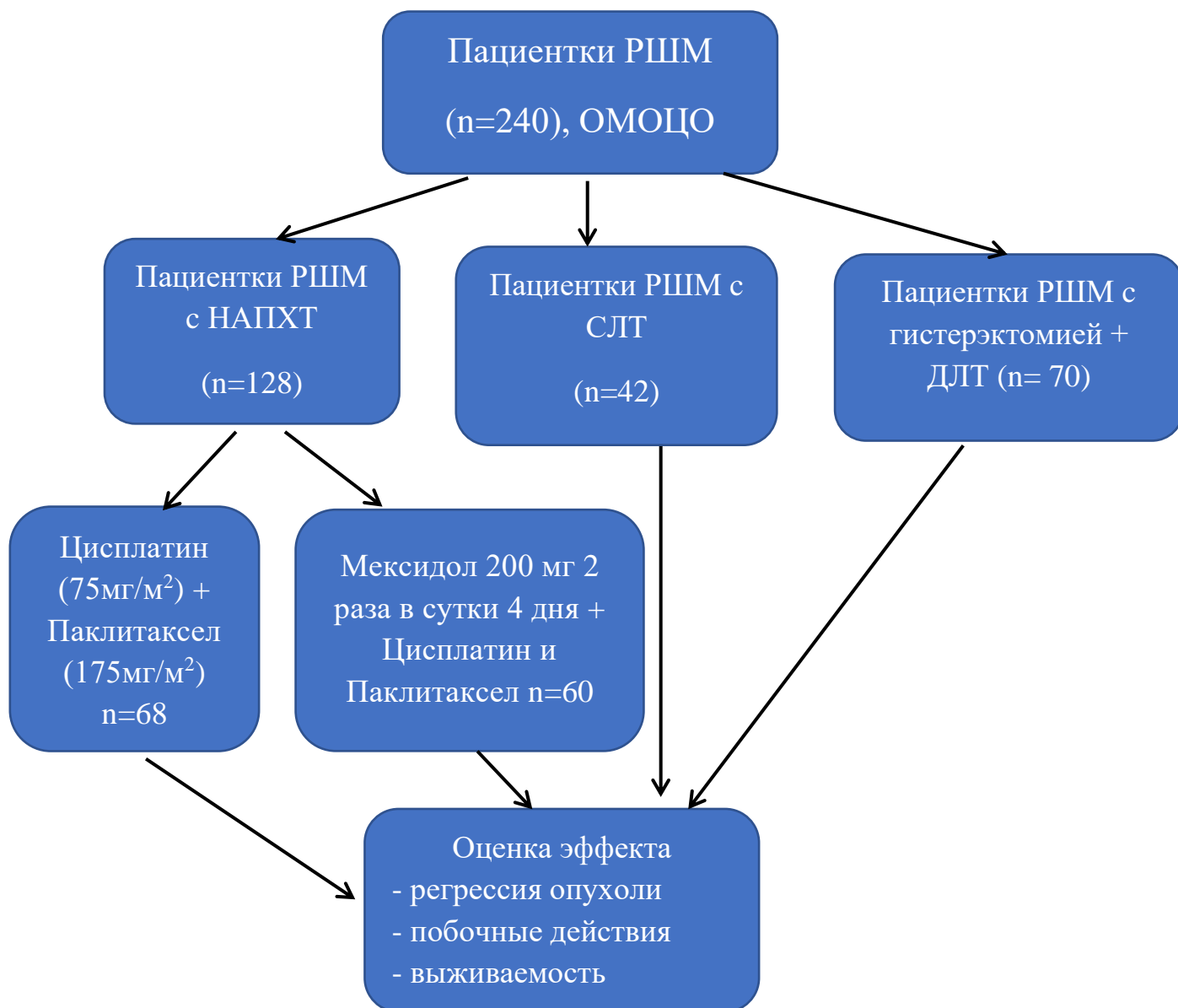


Рис.2.1. - Дизайн исследования в группах больных местнораспространенным раком шейки матки

## 2.2 Методы исследования больных

### 2.2.1. Общеклинические методы исследования

Объективная оценка клинического эффекта производилась

посредством гинекологического осмотра, ультразвукового исследования и компьютерной томографии до и после каждого курса полихимиотерапии (степень регрессии опухоли и инфильтратов в параметральных областях).

При этом эффективность терапии оценивалась согласно 4 градациям эффекта, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ:

- полная регрессия – исчезновение всех поражений;
- частичная регрессия – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация (без изменений) – уменьшение менее чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 25%;
- прогрессирование – большее или равное 25% увеличение размеров одной или более опухолей или появление новых поражений.

Необходимой минимальной продолжительностью лечебного эффекта считается 4 недели. Кроме изменений размеров опухоли для оценки эффективности проводимой терапии нами учитывались уменьшение или исчезновение болевого синдрома и ациклических кровянистых выделений из половых путей у больных в процессе лечения.

Выраженность побочных эффектов химиотерапии и оценивалась согласно критериям ВОЗ. Оценка побочных действий проводилась по данным клинического осмотра и учета жалоб больной, а также лабораторного исследования, включающего общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови.

Все пациентки с диагнозом местнораспространенный рак шейки матки подписывали информированное согласие на лечение на основе ознакомления плана и протокола лечения. Все больные проходили стационарное лечение и обследования в Ошском межобластном центре онкологии.

### **2.2.2 Методика первичного клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов**

На первом этапе всем больным была проведена ЭКГ.

**Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях по Вильсону, на**

**аппарате – ЭКТ-1/3-07 аксион.** В день проведения пациенты воздерживались от употребления кофе, чая и энергетических напитков. За два часа до процедуры не принимали тяжелую пищу. ЭКГ снимали в кабинете функциональной диагностики через 10-15 минут после покоя в горизонтальном положении. ЭКГ снимали с высотой 10 милливольт. Скорость движения ленты составила 50 мм/сек. Количества снятых 5-6 комплексов R. Изучали состояние зубцов: P, комплекса QRS и T, также интервалы PQ, QRS, QT и R-R в секундах.

**Эхокардиографическую (ЭхоКГ)** исследованию проводили на аппарате VIVID-P3GE в В-режиме с трансторакальным методом. Многие исследователи считают, что ЭхоКГ не требует специальной подготовки и при необходимости может проводиться несколько раз в день. ЭхоКГ – метод исследования функции сердца, при котором достигается непосредственная визуализация сердца, сердечных потоков крови, помогает оценить изменения сердечной мышцы, диагностировать сердечную недостаточность, дает полное представление о состоянии камер и клапанов, толщину стенок, давление в полостях сердца.

Изучали следующие показатели: размеры: левого предсердия, левого желудочка во время расслабления – конечный диастолический размер (КДР) и во время сокращения – конечный систолический размер (КСР), полость левого желудочка – конечный диастолический объем (КДО) в конце диастолы и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона, сердечный индекс – СИ легочной артерии (ла) мин/м<sup>2</sup>.

Ориентируясь на полученное изображение по КДР и КСР ЛЖ, рассчитывают его КДО и КСО, используя формулу Teicholtz: где V — объем ЛЖ, D — переднезадний размер ЛЖ:

$$\text{ФВ} = \text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО} \times 100$$

Современные эхокардиографы имеют возможность автоматического расчета показателей сократительной способности миокарда ЛЖ, среди которых следует выделить ФВ.



**Артериальное давление (АД)** измерялись троекратно с интервалом 5 минут в горизонтальном положении на обеих руках аускультативным методом Короткова. За конечное значение принимались среднее из 2 последних измерений. Уровень давления, при котором появляется 1 тон Короткова, принимали как систолический, исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова) за диастолическое давление.

Также, проводили 3-х часовое мониторирование за ЭКГ во 2-м стандартном отведении изучением числа сердечных сокращения (ЧСС) и артериального давления, числа дыхания и уровня насыщения  $O_2$  – с помощью прикроватного монитора **АРМЕД РС 900 F**.

**Методика МРТ обследования:** всем больным РШМ с целью оценки эффективности НАПХТ проводили МРТ исследования органов малого таза на МР – томографе MAGNETOM aera (SIEMENS, Германия с индукцией поля 1,5 тесла) до начала и через две недели после окончания курса лечения непосредственно перед хирургическим вмешательством).

### **2.2.3 Оценка токсического эффекта неoadьювантной полихимиотерапии**

Токсический профиль предоперационной полихимиотерапии оценивали с использованием общепринятых критериев NCIC-CTC (Canadian Cancer Society Research Institute - common toxicity criteria) или Национального института рака (общие терминологические критерии для нежелательных или побочных явлений) на протяжении всего процесса лечения. В табл.2.1 представлены степени гематологической токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC.

Таблица 2.1.- Степень гематологической токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC

Степень	Количество	Количество	Уровень	Количество
---------	------------	------------	---------	------------

токсичности	лейкоцитов в 1 мкл крови	нейтрофилов в 1 мкл крови	гемоглобина, г/л	тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л
I	3900–3000	2000–1500	N — 100 г/л	75-99
II	2900–2000	1500–1000	100–80 г/л;	50-74
III	1900–1000	1000–500	80–65 г/л;	25-49
IV	< 1000	< 500	< 65 г/л	< 25

В табл. 2.2 представлены степени печеночной токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC.

Таблица 2.2.- Оценка печеночной токсичности

Степень вид	0	1	2	3	4
Щелочная фосфатаза	ВПН	<2.5xвН	2.6-5.0xвН	5.1 -20.0 x вН	> 20.0 x вН
АЛТ	ВПН	<2.5xвН	2.6 - 5.0 x вН	5.1 -20.0 x вН	> 20.0 x вН
АСТ	ВПН	<2.5xвН	2.6 - 5.0 x вН	5.1 -20.0 x вН	> 20.0 x вН
билирубин	ВПН	-	< 1.5 x вН	1.5-3.0x вН	> 3.0 x вН
ЛДГ	ВПН	<2.5xвН	2.6 - 5.0 x вН	5.1 -20.0 x вН	> 20.0 x вН
Клиника/симптомы	нет	-	>	прекома	печеночная кома

Примечание: вН – верхняя норма

В табл.2.3 представлены степени гастроинтестинальной токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC.

Таблица 2.3.- Оценка гастроинтестинальной токсичности

Степень Вид	0	1	2	3	4
анорексия	нет	слабая	умеренная	сильная	-

ухудшение аппетита	нет	незначительное	существенное	-	-
диарея	нет	2-3 эпизода стула, слабое увеличение отделяемого колостомы	4-6 эпизодов или стул несколько раз ночью	7-9 эпизодов, недержание, с-м мальабсорбции	> 10 раз в день или обильная кровяная диарея, обезвоживание
эзофагит / дисфагия	нет	не требующие лечения или безболезненные язвы при ЭГС	требующие лечения	Продолжающиеся > 14 дней, несмотря на лечение	потеря веса тела, обезвоживание, требуется госпитализация
сухость рта/носа	нет	слабая	умеренная	сильная	-
изжога	нет	слабая	умеренная	сильная	-
тошнота	нет	ест умеренное количество пищи	количество пищи значительно уменьшено, но ест	практически не ест	
рвота	нет	1 раз в сутки	2-5 раз	6-10 раз	> 10 раз или требуется регидратация
боль в животе	нет	не требует лечения	контролируется анальгетиками	контролируется наркотиками	неконтролируемая боль
стоматит	нет	безболезненные язвы, гиперемия или слабое воспаление	болезненная гиперемия, отек или язвы, но питание возможно	требующие лечение гиперемия, отек или язвы, питание возможно	некроз слизистой, требуется энтеральная или парентеральная поддержка, обезвоживание
гастрит	нет	купируется антацидами	требует активного консервативного лечения	не контролируется консервативно	перфорация или кровотечение

В табл.2.4 представлены степени мочеполовой токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC.

Таблица 2.4.- Оценка мочеполовой токсичности

Степень вид	0	1	2	3	4
-------------	---	---	---	---	---

изменения мочевого пузыря	нет	легкая атрофия эпителия или незначительная телеангиоэктазии	распространенная телеангиоэктазии	субтотальная телеангиоэктазии, петехии или сокращение емкости < 15 мл	некроз, фиброз или сокращение емкости пузыря < 100 мл
креатинин	ВПН	<1.5x вН	1.5-3.0x вН	3.1 -6.0x вН	>6.0x вН
цистит (небактериальный)	нет	слабые симптомы	симптомы, поддающиеся лечению	неустраняемые симптомы	тяжелый, угрожающий жизни
учащенное мочеиспускание	нет	в 2 раза выше нормы	никтурия < ежедневного	чаще, чем 1 раз в час	-
гематурия	нет	только микро	макрогематурия без сгустков	макрогематурия со сгустками	требуется переливание
недержание мочи	нет	слабое	умеренное	выраженное	-
боль в мочеполовых органах (дизурия)	нет	не требует лечения	контроль ненаркотическими анальгетиками	контролируется наркотическими анальгетиками	неконтролируемая боль
протеинурия	без изменений в сравнении с исходной	1+ или < 0.3г/% или < 3 г/л	2-3 + или 0.3 - 1.0 г/% или 3 - 10 г/л	4 + или > 1.0 г/% или > 10 г/л	Нефротический синдром

Время до прогрессирования процесса (ВДП) или длительность ремиссии изучалось от начала цитотоксической терапии до первых признаков прогрессирования заболевания. Продолжительность полной и частичной регрессии (ремиссии) подсчитывали от даты, когда она впервые зарегистрирована, до даты, когда отмечено прогрессирование.

Оценку ответа опухоли проводили с помощью специального критерия - критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST от англ. Response evaluation criteria in solid tumours) это набор стандартизированных критериев используемых для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на

проводимую терапию. Впервые были предложены в 2000 году и дополнены в 2009. Были использованы данные полученные при компьютерной и магнитно-резонансной терапии и, в некоторых случаях, при традиционной рентгенографии.

Критерии оценки включали:

- полный ответ (регрессия): исчезновение всех маркерных очагов;
- частичный ответ (регрессия): >30% суммы наибольших размеров (длинных осей) очагов;
- стабилизация заболевания (отсутствие существенного уменьшения размеров очага, которое могло бы расцениваться как частичный ответ, либо существенного увеличения размеров очага, которое могло бы расцениваться как прогрессия заболевания (относительно наименьшей суммы наибольших диаметров, зарегистрированной с момента начала исследования);
- прогрессирование заболевания (появление нового очага или увеличение суммы наибольших размеров на 20% и более). Появление одного или более очагов. Метастазирование в головной мозг, даже если получен ответ на терапию в других областях.

#### **2.2.4. Методика проведения НАПХ с мексидолом**

Препарат мексидол вводился внутривенно по 200 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов на 200 мл 6% декстрозы. Мексидол пациентам назначался за четыре дня до начала комбинированной, неоадьювантной химиотерапии, затем в течение двух недель внутримышечное введение препарата в дозе 100 мг однократно в сутки за 2 часа перед химиотерапией.

Все пациенты в процессе проведения НАПХТ и последующие периоды находились под пристальным клиническим наблюдением врача. В дальнейшем, как и пациентам, которые получили только НАПХ, в группе больных с мексидолом, проводилась оценка побочных действий лечения и оценка выживаемости.

### **2.2.5 Методика исследования эндогенной интоксикации больных распространенным раком шейки матки**

Для изучения эндогенной интоксикации больных распространенным раком шейки матки были проведены альбуминовые тесты, которые основаны на изучении накопления и связывания токсинов. Значительная часть циркулирующих в крови токсических продуктов метаболизма находится не в свободном состоянии, а связана с альбумином, что снижает их токсичность. Интенсивная лигандная нагрузка молекул альбумина приводит к изменению их структуры и связывающей способности. О выраженности эндогенной интоксикации можно судить по эффективной концентрации альбумина, которая снижается после того, как токсины займут центры связывания в молекуле альбумина, что приводит к снижению его детоксикационных свойств.

Исследования альбуминовых тестов включали: (общая концентрация альбумина — ОКА, эффективная концентрация альбумина — ЭКА, связывающая способность альбумина — ССА, индекс токсичности — ИТ.

Лабораторные показатели интоксикационного синдрома изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам эндогенной интоксикации. О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови молекулы средней массы (МСМ) при длинах волн 254 и 280 нм (МСМ254, МСМ280), определяемых спектрофотометрическим методом. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивали, определяя ОКА и ЭКА флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ01 (Научно-исследовательский методический внедренческий центр ГМЦ «Зонд», Россия) с помощью набора Зонд—альбумин.

Рассчитывали индекс токсичности по формуле:

$$\text{ИТ} = (\text{ОКА} / \text{ЭКА}) - 1$$
 и связывающую способность альбумина: 
$$\text{ССА} = \text{ЭКА} / \text{ОКА} \times 100.$$

На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии

или коэффициент интоксикации (КИ):  $КИ1 = (MCM_{254} / ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ2 = (MCM_{280} / ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ3 = (MCM_{254} / ОКА) \times 1000$ .

### 2.2.6 Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для обработки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05-0,001$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  на уровне тенденции к статистической значимости.

Также был рассчитан z-коэффициент или z-критерий для значимости разницы между двумя независимыми пропорциями по компьютерной программе VassarStat,  $p_a$  и  $p_b$ . Для обозначения, используемого здесь примера,  $n_a$  и  $n_b$  представляют общее количество наблюдений в двух независимых выборках, А и В;  $k_a$  и  $k_b$  представляют количество наблюдений в каждой выборке, которые представляют особый интерес; и  $p_a$  и  $p_b$  представляют пропорции  $k_a / n_a$  и  $k_b / n_b$  соответственно. Таким образом, если выборка А показывает 23 выздоровления среди 60 пациентов,  $n_a = 60$ ,  $k_a = 23$ , а соотношение составляет  $p_a = 23/60 = 0,3833$ . Если в выборке В показано 18 выздоровлений среди 72 пациентов,  $n_b=72$ ,  $k_b =18$ , а соотношение  $p_b=18/72=0,2500$ . Разница между двумя пропорциями составляет  $diff=p_a - p_b = 0,3833 - 0,2500 = 0,1333$ . Чтобы выполнить расчет, вводили значения  $n$  и  $k$  для образцов А и В в указанных местах, затем нажимали кнопку «Рассчитать». Главное, что эта процедура может быть применена только в том случае, если обе выборки удовлетворяют стандартному биномиальному требованию:  $n(p)$  и  $n(1-p)$  должны быть равны или больше 5. Вероятности с одним и двумя хвостами (следы), связанные с результирующим значением  $z$ , были рассчитаны и отображены в соответствующих текстовых ячейках.

Для сравнения достоверности сравниваемых величин был использован

тест логранга, или логарифмический тест, представляет собой проверку гипотезы для сравнения распределений выживаемости двух выборок. Это непараметрический тест, который целесообразно использовать, когда данные искажены и подвергнуты цензуре (технически цензура должна быть неинформативной). Он широко используется в клинических испытаниях для установления эффективности нового лечения по сравнению с контрольным лечением, когда измеряется время до события. Событием может быть рецидив или смерть. Этот тест иногда называют тестом Мантела–Кокса, названным в честь Натана Мантела и Дэвида Кокса. Тест логранка также можно рассматривать как стратифицированный по времени тест Кокрана–Мантеля–Хенцеля.

### **ГЛАВА III**

## **НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

### **3.1. Некоторые функциональные особенности сердечнососудистой системы у больных местнораспространенным раком шейки матки, получивших неоадьювантную химиотерапию**

За 9 лет (2010-2018 годы) нами были изучены истории болезни у двести сорока пациенток с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли шейки матки. Всем больным заключение о данном диагнозе было установлено с помощью гистологического метода исследования. Рассмотренные стадии опухоли с первой Б до четвертой А стадии согласно классификации Международной Федерации акушеров и гинекологов. По шкале изучения общего статуса Европейского общества онкологии перед началом химиотерапии у всех пациентов отмечалось удовлетворительное состояние («0» баллов).



В качестве предоперационной полихимиотерапии были использованы известные схемы лечения, которые провели 128 пациенткам РШМ. В числе этих больных были пациентки получившие антиоксидант мексидол (n=60). Остальные 68 больных РШМ мексидол не использовали.

Ниже обозначенная таблица 3.1 представляет показатели электрокардиограммы у обследованных пациенток раком шейки матки. У большинства пациенток отмечалось незначительное увеличение верхнего артериального давления, примерно на 7 мм.рт. ст. от исходных значений. Нижнее артериальное давление также было несколько снижено, примерно на 6 мм.рт.ст. К концу первой недели у большинства больных сердцебиения участились, примерно до 90 ударов в одну минуту, особенно в первой группе пациенток.

В динамике показатели верхнего артериального давления (систолическое) постепенно снижались, причем практически до исходных значений, то есть тех, которые наблюдались непосредственно перед началом предоперационной полихимиотерапии. Но при сравнении с данными по периодам обследования было обнаружено, что изменения систолического АД были не выраженными, а статистической значимости не было выявлено, критерий достоверности  $p = 0,41$ .

Такая же динамика изменений была обнаружена при рассмотрении диастолического АД в соответствующие дни исследований. Но различия между сравниваемыми цифрами были незначительными, что подтвердилось при статистическом подсчете ( $p = 0,32$ , т.е.  $p$  менее 0,05).

Таблица 3.1.- Динамика САД, ДАД, уровня насыщения крови  $O_2$  и ЭКГ показателей у больных РШМ, получивших НАХТ

Показатель	Пациенты получившие НАХТ (n=68)			
	Исх.	21 день	42 день	63 день
ЧСС	78,4 ± 2,6	86,3 ± 4,3	82,1 ± 4,7	84,2 ± 4,6

САД мм.рт.ст	129,4 ± 4,7	136,2 ± 6,8	132,3 ± 4,9	130,9 ± 4,4
ДАД мм.рт.ст	78,5 ± 3,4	84,3 ± 4,8	82,3 ± 4,7	81,1 ± 4,9
P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01
QRS мм	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,01*
Уровень O <sub>2</sub>	98,1 ± 1,2	95,0 ± 0,9	96,1 ± 1,3	96,4 ± 1,4

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к исходному уровню

Что касалось сердечного комплекса P-Q в динамике обследования, то изменения были характерными, что проявилось в удлинении интервала. Однако они были незначительными или статистически не значимыми (критерий t был менее 2, что означало p менее 0,05). К концу второй недели расширение или удлинение данного комплекса было уже более выраженным или статистически значимым (критерий  $t = 2,24$ ;  $p = 0,026$  или  $p < 0,05$ ).

В процессе предоперационной лекарственной терапии у больных РШМ отмечались определенные патологические изменения в виде синусовой аритмии (у 12 случаев). Другие нарушения ритма сердечной деятельности проявлялись в виде единичных или групповых экстрасистол (18 и 9 случаев, соответственно). У части больных (у 17 из первой группы и 12 – второй) отмечались нарушения сердечной деятельности в виде патологий реполяризации. Пациенткам проводилась симптоматическая и корригирующая терапия, что способствовало улучшению сердечной функции.

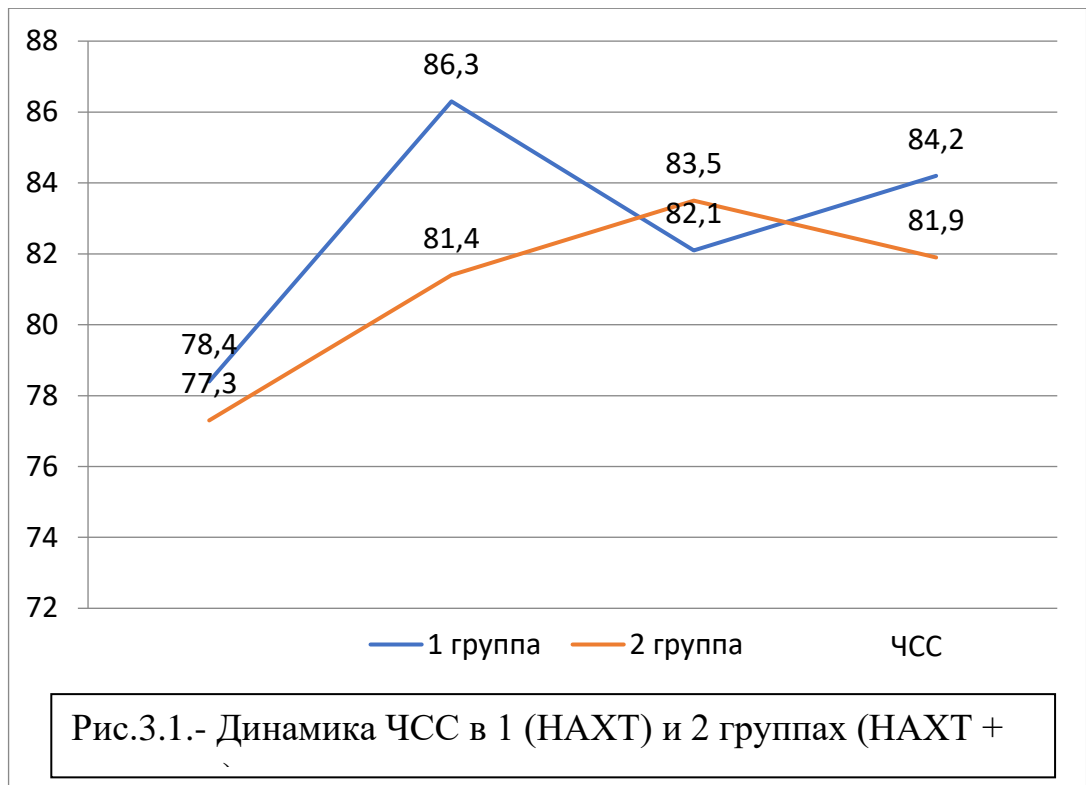
В следующей таблице 3.2 демонстрированы изменения сердечной системы в контрольной группе больных, т.е. с когортой пациентов получивших как лекарственную терапию, так и мексидол.

Таблица 3.2.- Динамика АД сист. АД диаст., уровень насыщения крови O<sub>2</sub> и ЭКГ показателей получившие НАХТ + Мексидол

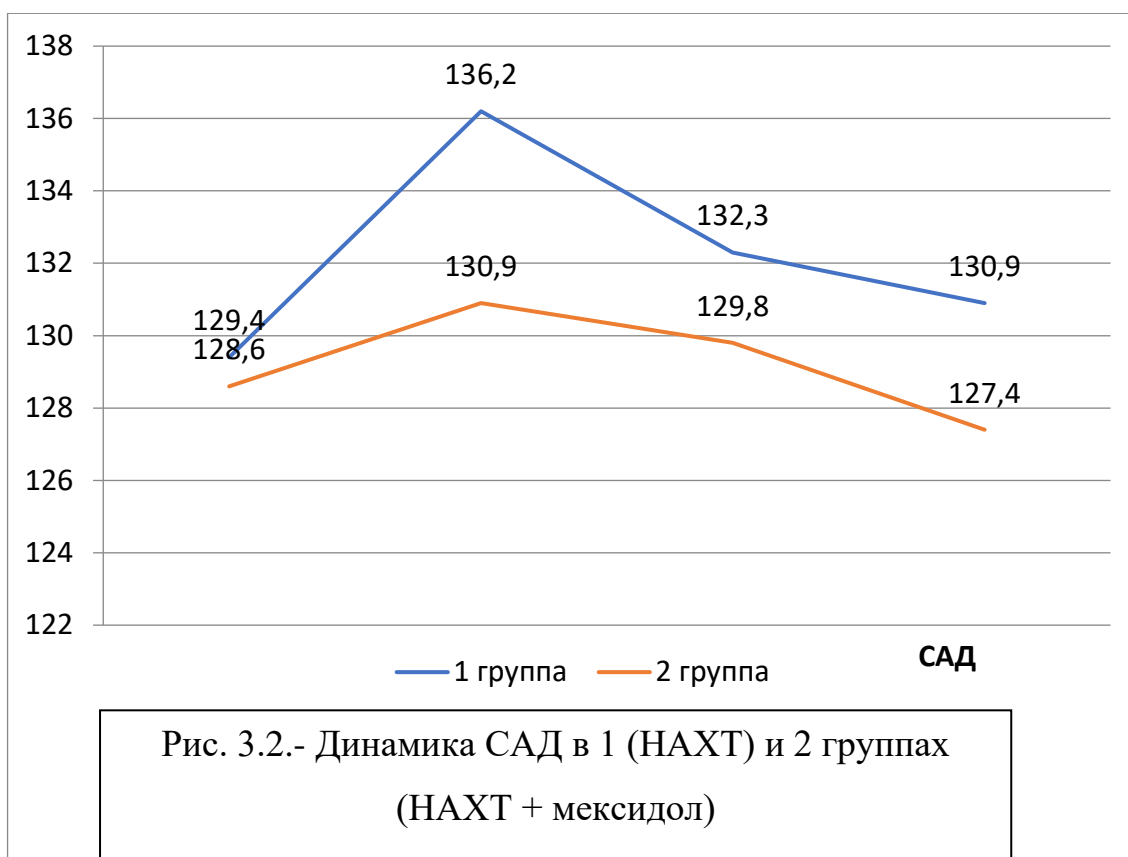
Показатель	Пациенты получившие НАХТ + мексидол (n=60)			
	Исх.	21 день	42 день	63 день
ЧСС	77,3 ± 2,7	81,4 ± 4,2	83,5 ± 4,5	81,9 ± 4,1
САД мм.рт.ст	128,6 ± 4,1	130,9 ± 4,7	129,8 ± 4,1	127,4 ± 4,6
ДАД мм.рт.ст	83,5 ± 4,3	80,6 ± 4,9	81,3 ± 2,1	81,8 ± 2,4
P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02
QRS мм	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,02
Уровень O <sub>2</sub>	97,9 ± 1,3	96,4 ± 1,2	96,6 ± 0,9	96,08 ± 1,3

Можно заметить по представленным данным в динамике, что изменения были не очень выраженными. Об этом свидетельствовали полученные результаты после подсчета статистической значимости.

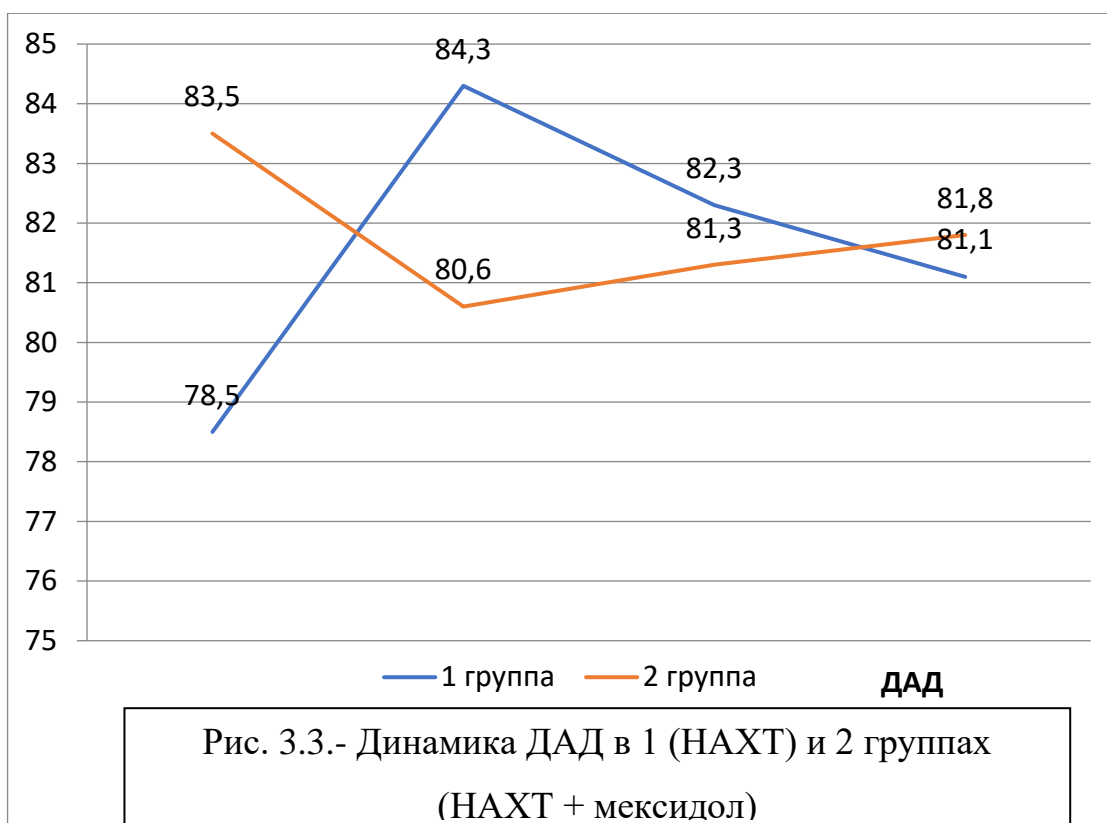
Далее мы сравнили полученные данные в двух группах между собой. Эти сравнения представлены на рис.3.1-3.5. При этом получены довольно интересные сравнительные результаты. Так, по частоте сердечных сокращений довольно значимые значения получены к концу третьей недели лекарственной терапии. Подтверждение тому, что учащение сердцебиений больше наблюдалось в группе больных получивших только лекарственную терапию или химиотерапию без мексидола. Но при статистическом подсчете разница достоверная не была обнаружена (значение t-критерия Стьюдента было менее 2 (0,82), а различия статистически не значимы ( $p = 0,41$ ) – рис.3.1.



На следующей диаграмме (рис.3.2) показаны изменения верхнего или систолического АД в двух сравниваемых группах. Интересно, что в когорте пациенток раком шейки получивших лекарственную терапию с мексидолом средние значения данного показателя были более низкими, чем у больных получивших полихимиотерапию без мексидола. При этом заметные изменения были отмечены к концу третьей недели обследования. Однако значение t-критерия Стьюдента было равно 0,64, что означало, что различия статистически не значимы ( $p = 0,522$ ).



На рис.3.3 продемонстрирована динамика ДАД у больных РШМ. Примечательно, что ДАД у пациенток, получивших лекарственную терапию без антиоксиданта мексидол, была заметно выше, чем у группы больных, которым проводилось стандартное химиотерапевтическое лечение. Особенно это заметно на втором этапе исследования (84 и 80 мм.рт.ст., соответственно). Вначале у пациентов пошел подъем показателя, а затем снижение. И в конце или на последнем этапе исследования значения в двух группах больных практически сравнялись.



Результаты относительно показателей электрокардиограммы в двух изучаемых группах средние значения интервала P-Q практически не отличались от здоровых лиц и между собой. Однако, обнаруженные нами некоторые изменения показывали, что в группе больных с антиоксидантом показатели сердечно-сосудистой системы были более приближенными к нормальным значениям (рис.3.4). Как в первой группе больных с распространенным раком шейки матки, так и во второй соответствующей когорте, значения между собой были фактически одинаковыми и статистически не различались. И вначале исследования и в конце изучения интервал P-Q был равен 0,07 и 0,08 мм., соответственно. Это свидетельствовало об отсутствии каких-либо различий в рассматриваемых когортах больных.

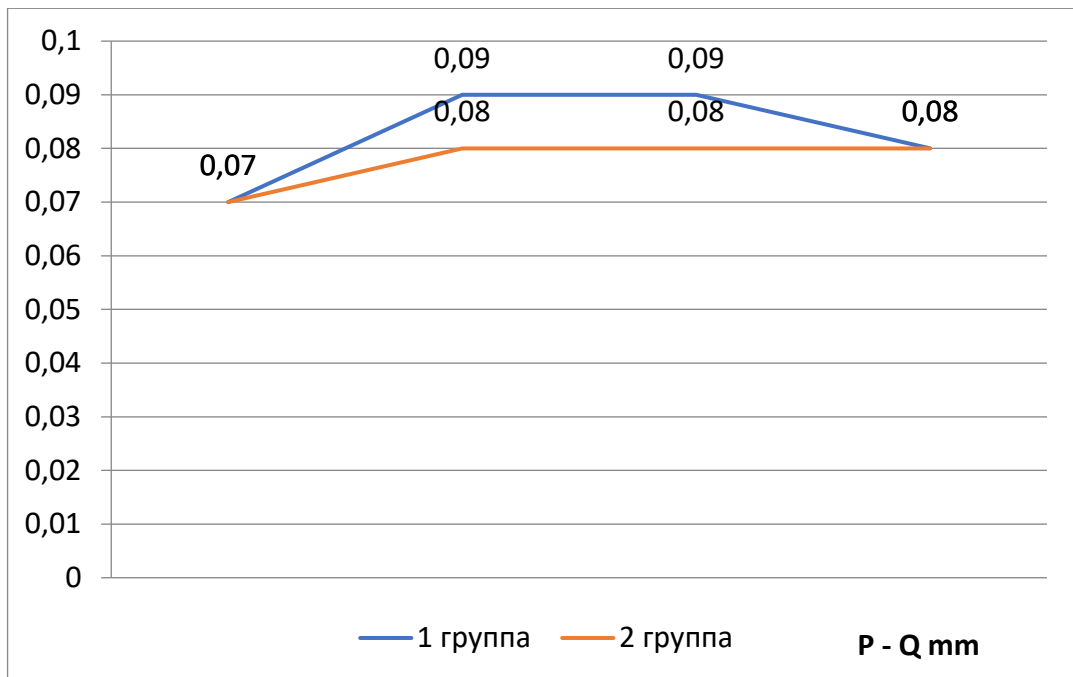


Рис.3.4.- Изменения средних значений интервала P - Q (mm) в 1 (НАХТ) и 2 группах (НАХТ + мексидол)

Изучив средние значения сердечного комплекса QRS

мы получили следующие исходы (рисунок б)

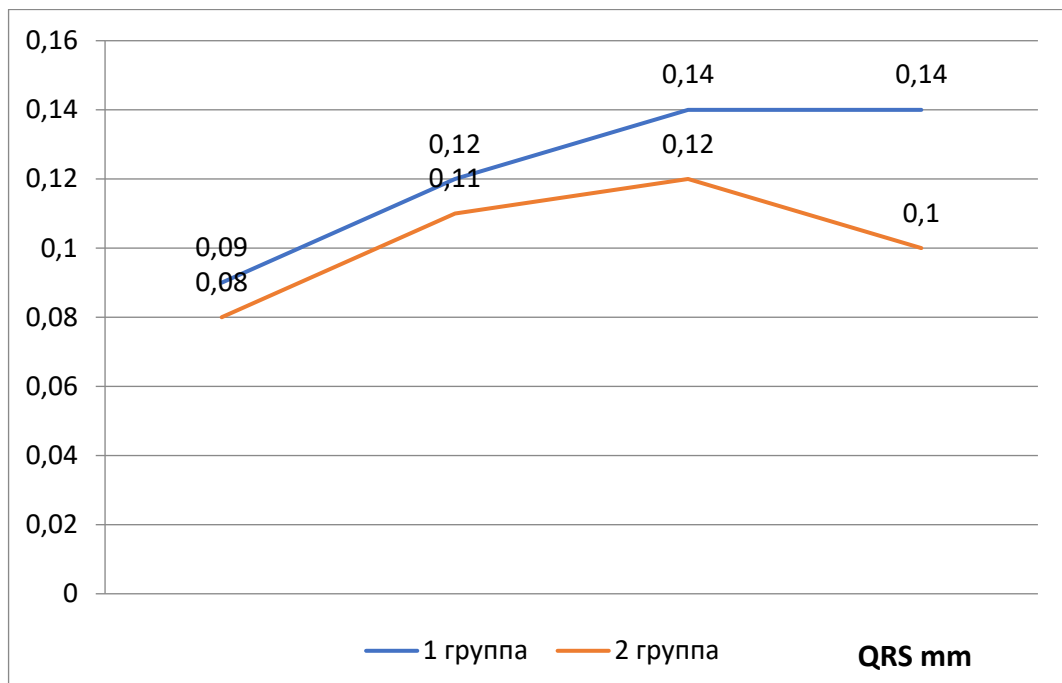


Рис. 3.5.- Изменения средних значений QRS (mm) в 1 (НАХТ) и 2 группах (НАХТ + мексидол)

Если посмотреть в динамическом плане, то средние значения QRS в двух группах по ходу исследования увеличивались, причем увеличение шло параллельно. На третьем и четвертом этапах исследования в первой группе значения достигли максимума (0,14 мм.), причем оставаясь в этом положении. А во второй группе на четвертом этапе исследования среднее значение QRS уменьшилось до 0,1 мм. Сравнение показало, что статистической значимости различий не существует ( $p = 0,15$ ).

Средние показатели уровня насыщения кислородом в обеих группах пациентов были одинаковыми.

Следующими звеньями при изучении показателей сердечной деятельности были данные эхокардиограммы: КДР, КСР, КСО, СИ. Таблицы с восьмой по девятую демонстрируют изменения на ЭхоКГ. В первой группе больных (без антиоксиданта мексидола) на 2-ом, 3-ем и 4-ом этапе обследования (21, 42 и 63 дни, соответственно) было отмечено увеличение КДР левого желудочка с 54 до 58 мм на 8-ой день. На 42-й день увеличение КДР было до 57,9 мм., а на 63-й день – до 56,6 мм.

Касательно КСР левого желудочка на 21-й день показатель увеличился с 28 до 31 мм, а на 42-й и 63-й дни до 31 мм., соответственно.

При анализе КСО изменения были более заметными – с 120 до 154 на 21-й день ( $t = 5,08$ ,  $p = 0,0001$ ). Необходимо отметить, что на 42-й день изменения были еще более выраженными, а значение КСО составило при этом 163 мм (статистическая значимость высокая). На 63-й день среднее значение КСО несколько уменьшилась, но это уменьшение было статистически не значимым ( $t = 0,76$ ,  $p = 0,44$ ).

При тщательном и конкретном анализе этих же показателей во второй группе исследованных пациентов было обнаружено, что КСО, КДР, КСР также подверглись определенным колебаниям, но эти изменения на различных этапах обследования были менее выраженными.



Таблица 3.3.- Динамика ЭхоКГ показателей у больных РШМ, получивших НПХТ

Показатель	Пациенты получившие НАХТ (n=68)			
	Исх.	21 день	42 день	63 день
КДР Мм	54,3 ± 3,3	58,3 ± 3,5	57,9 ± 3,4	56,6 ± 3,4
КСР Мм	28,6 ± 2,9	31,4 ± 3,2	30,9 ± 3,1	31,1 ± 3,2
КСО Мл	120,6 ± 4,9	154,4 ± 3,7*	162,9 ± 3,7	125,1 ± 3,3
КСО, м	51,1 ± 2,3	59,6 ± 3,1*	58,7 ± 3,3	56,6 ± 3,4
СИ л/мин/м2	3,9 ± 0,6	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Таблица 3.4. демонстрирует изменения некоторых показателей эхокардиограммы во второй группе больных.

Таблица 3.4.- Динамика ЭхоКГ показателей у больных РШМ, получивших НАХТ + мексидол

Показатель	Пациенты получившие НАХТ + мексидол (n=60)			
	Исх.	21 день	42 день	63 день
КДР Мм	55,1 ± 3,4	57,1 ± 3,1	56,1 ± 3,2	57,3 ± 3,1
КСР Мм	28,4 ± 2,7	30,2 ± 2,8	29,4 ± 2,8	28,8 ± 2,9
КСО Мл	121,1 ± 4,4	124,3 ± 4,1	125,1 ± 3,8	124,9 ± 3,5
КСО, м	51,3 ± 2,3	54,4 ± 2,4	53,9 ± 2,5	53,8 ± 2,4
СИ ла/мин/м2	3,8 ± 0,7	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,8	3,4 ± 0,9

Некоторые параметры эхокардиографии, такие как КДР, КСР, КСО и другие, были подвержены сравнительным исследованиям. При рассмотрении КДР на начальном этапе обследования было видно, что в первой и во второй группе больных РШМ его значения были примерно одинаковыми. К концу третьей недели обследования было продемонстрировано что КДР увеличился до 57,1 и во второй группе – до 58,3. К шестой неделе обследования или изучения

КДР в 1-й когорте уменьшилось, тогда как во 2-ой когорте она увеличилась. Такая же динамика наблюдалась к 63-му дню, то есть в виде увеличения. Незначительные колебания в двух группах не позволили нам констатировать статистические различия в исследуемых группах больных. То есть в обеих группах изменения КДР шли параллельным образом (рис.3.6).

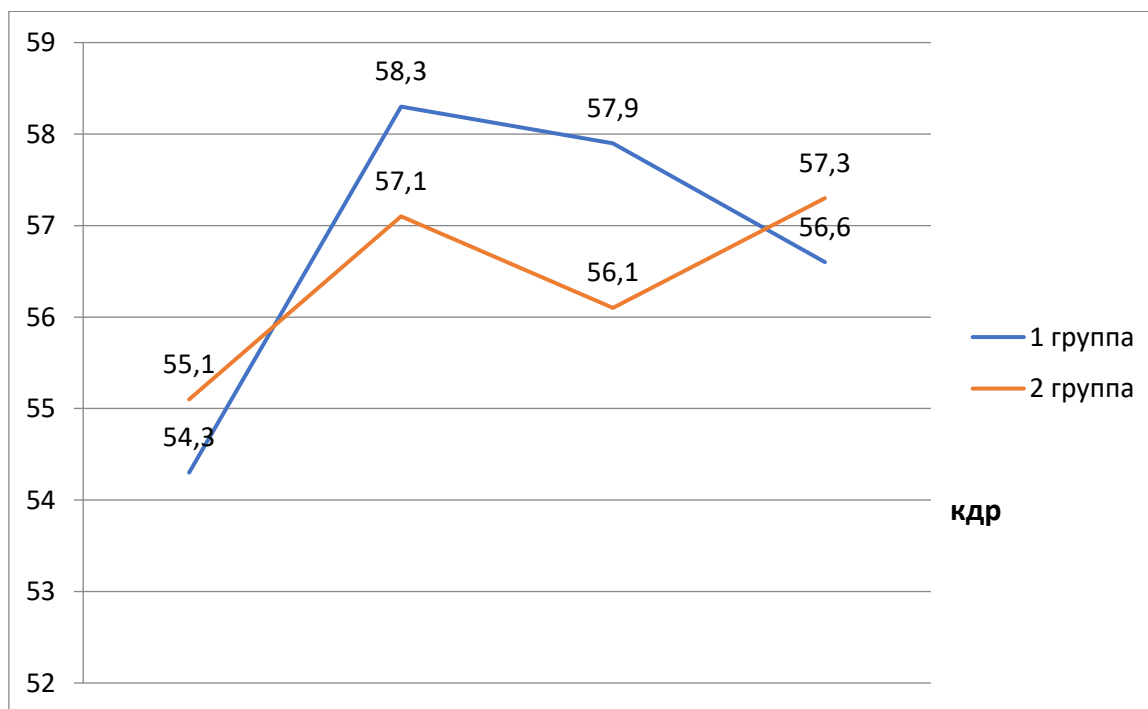


Рис.3.6- Изменения КДР по данным ЭхоКГ в двух группах больных со злокачественными новообразованиями шейки матки

Следующий рис. 3.7 или соответствующая диаграмма демонстрирует изменения другого эхокардиографического показателя, как КСР. Изучение в динамике этого показателя показало, что практическое совпадение на этапах исследования. Единственное, чтобы хотелось отобразить, на последнем этапе исследования были отмечены определенные различия: в первой группе КСР равнялся 31,1 мм, а во второй 28,8 мм. (рис.3.7). Рассчитанный критерий  $t$  был равен 0,53, что было значительно меньше 2, необходимого для статистической значимости ( $p = 0,59$ ).

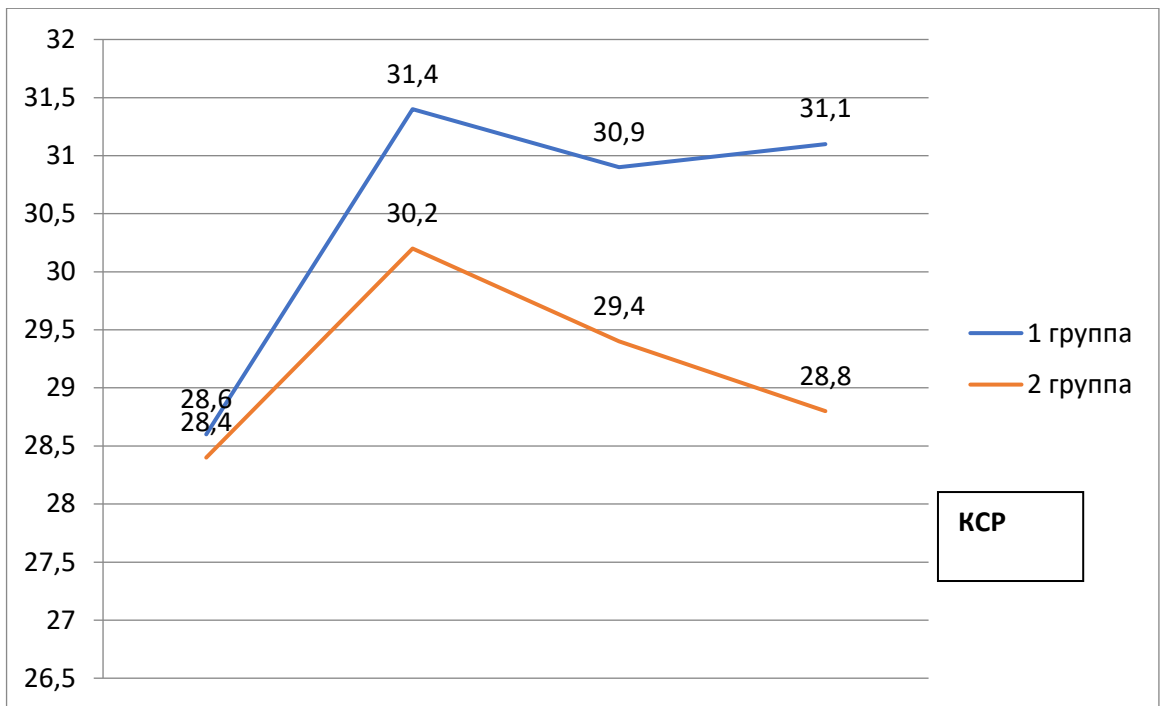


Рис.3.7. - Изменения КСР при эхокардиографическом исследовании в двух когортах больных РШМ

Другой показатель эхокардиографического исследования был КСО, который также подвергся изменениям и соответственно изучению. Особо изменения наступили на 21 и 42-й дни исследования. При этом очень характерными были различия на 21-й день, когда статистическая значимость показала выраженную разность ( $P$  менее 0,0001).

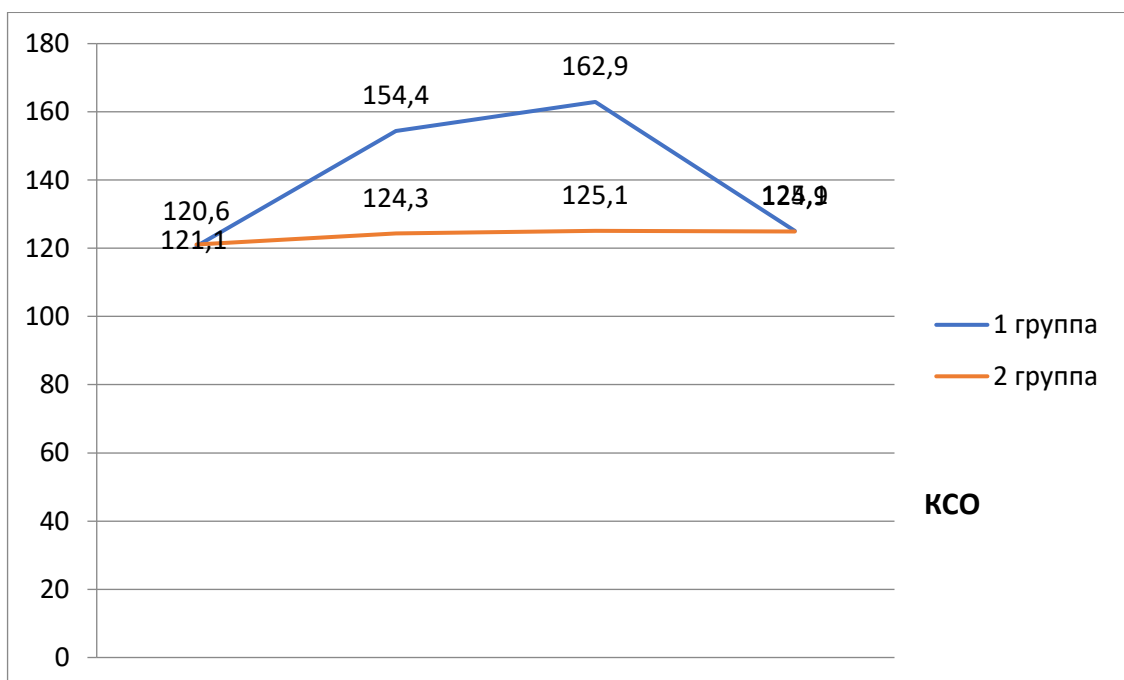


Рис.3.8. - Динамика КСО по данным ЭхоКГ в двух группах больных

Характеристика сердечного индекса и подсчет показателя показали, что в динамике в обеих группах они не претерпели особых изменений (3,9 и 3,8 ла/мин/м<sup>2</sup>). То есть значения особо сильно не отличались.

На третьей неделе исследования сердечный индекс в обеих группах наступило снижение сердечного индекса, которое было более выраженным в первой группе, по сравнению со второй. Но различия были статистически не достоверными.

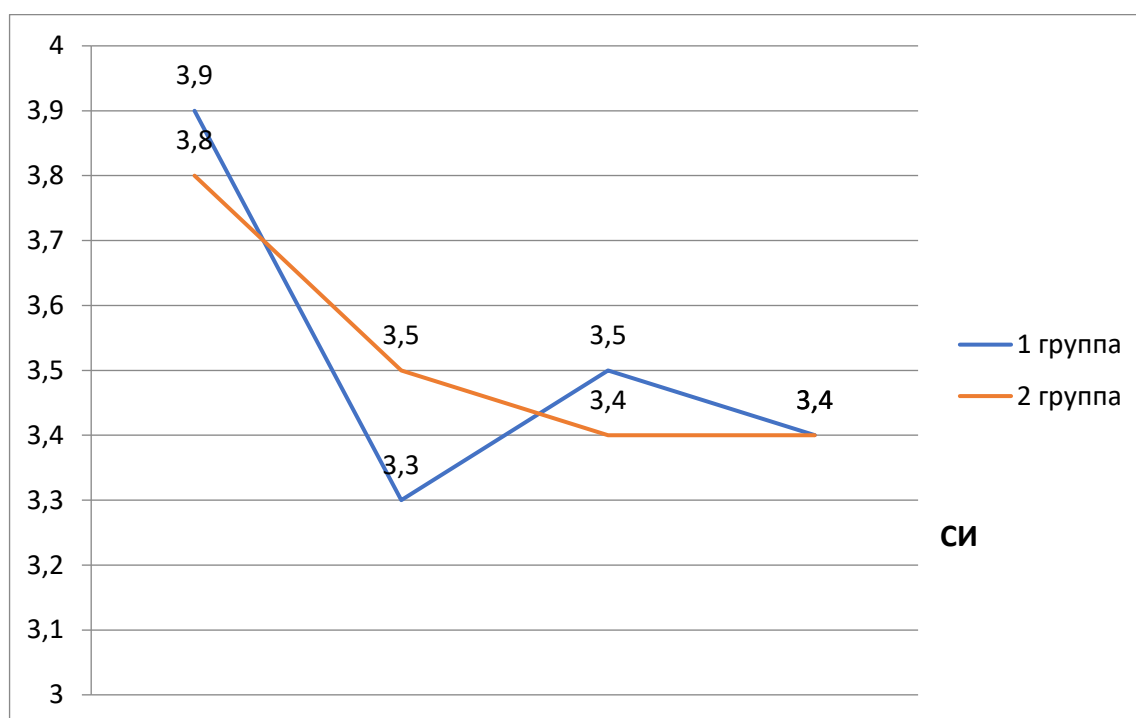


Рис.3.9. - Изменения сердечного индекса по данным ЭхоКГ в двух группах больных РШМ

Функционирование сердечно-сосудистой системы было оценено по величине функции выброса (ФВ), который также был одним из показателей эхокардиографии. Диаграмма 3.10 демонстрирует некоторые колебания, произошедшие в величине функции выброса, которая обозначается как процентная часть доли крови в большой камере насоса, которым является сердце. Она учитывается как выброс части крови за определенный ритм сердца.

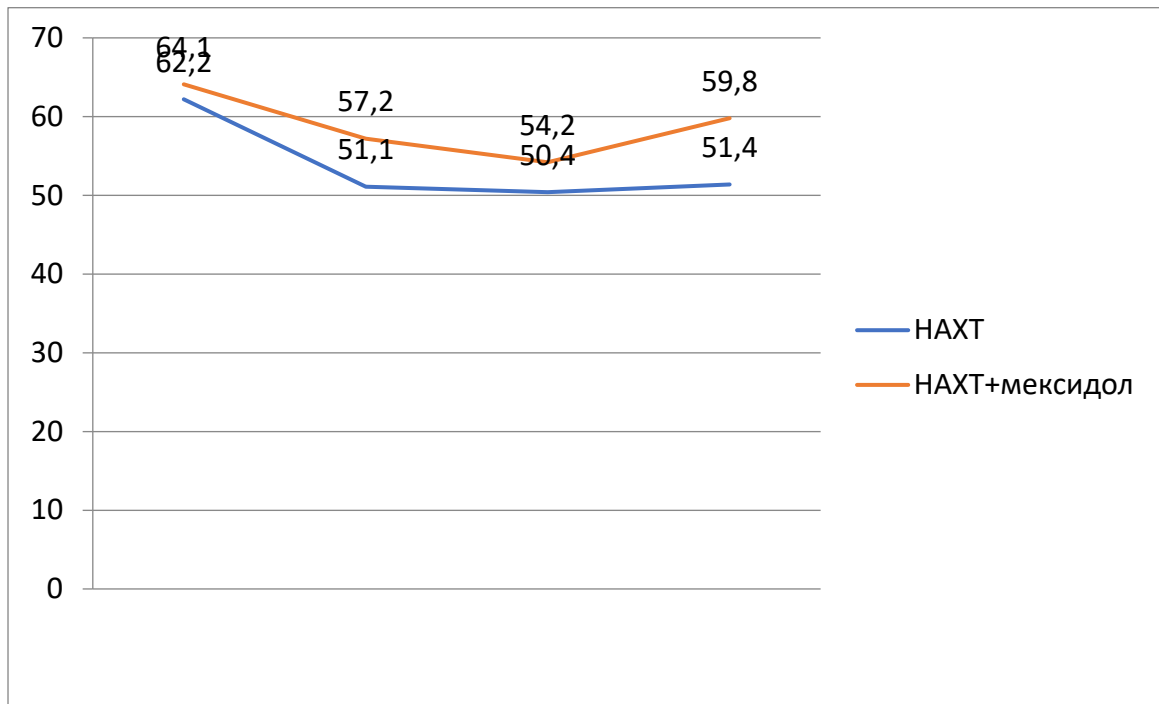


Рис. 3.10. - Изменение функции выброса сердца по данным ЭхоКГ в двух группах больных

В начальном положении функция выброса принципиально не отличались между собой в двух группах и их значения составили 62,2% и 64,1%, соответственно. Во время лекарственного лечения, ФВ сопровождалась снижением ее значений. Например, если проследить в динамике, то можно заметить, что данная функция уменьшилась к концу третьей недели до 57,2% в первой группе. Что касается второй группы, эта функция уменьшилась до 57,1%. То есть в двух группах особых различий не было по функции выброса. Но дальнейший анализ результатов исследования показал, что на более поздние сроки, например, на 63-й день величина ФВ составила 59,8 и 51,4 в соответствующих когортах. Разность между этими значениями в когортах была существенной или статистически значимой. Это демонстрировало небольшое заключение о том, что состояние функции выброса долевой крови сердца было более устойчивым в группе больных получавших мексидол, чем в когорте не принимавших данный антиоксидант.

Данный раздел проведенного нашего исследования, а именно полученные результаты, нам убедительно показали, что лекарственная терапия у больных местнораспространенным раком шейки матки сопровождается определенными изменениями в функционировании сердечно-сосудистой системы и настоятельно требуется соответствующая коррекция и лечение.

В этом аспекте и в разрезе также полученных результатов, мы можем твердо говорить о том, препарат антиоксидант мексидол может уменьшить негативные последствия полихимиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки, способные вызвать аномальные процессы в сердечной деятельности. Возможно, мексидол может иметь более долгосрочные последствия, например, будут способствовать профилактике различных грозных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркты, ишемические инсульты или тромбоэмболии. Поэтому необходимо продолжить определенные и целенаправленные изыскания в этом ракурсе и изучить долгосрочные воздействия любых способов, которые могут максимально снизить побочные действия полихимиотерапии или лучевого лечения. Это является основой сопроводительной терапии при злокачественных опухолях независимо от их локализации.

### **3.2. Биохимические показатели крови у больных местнораспространенным раком шейки матки, получивших неоадьювантную химиотерапию**

Нами были изучены функциональное состояние печени и почек по биохимическим показателям крови. Динамика изменений средних значений некоторых показателей, характеризующих статус данных органов представлена в табл. 3.5.

Таблица 3.5.- Биохимические показатели крови в процессе лечения НАХТ

Показатель	Пациенты получившие НАХТ (n=68)		
	Исх.	21 день	63-й день
Глюкоза, ммоль/л	4,17 ± 1,3	5,29 ± 1,7	5,31 ± 1,6
Прямой билирубин, ммоль/л	5,37 ± 1,7	5,43 ± 1,9	5,51 ± 1,8
Непрямой билирубин, ммоль/л	4,91 ± 0,9	4,03 ± 1,1	4,04 ± 1,2
АСТ, ед/л	29,1 ± 2,9	33,4 ± 2,4	34,1 ± 2,3
АЛТ, ед/л	28,8 ± 2,3	34,9 ± 2,7	38,2 ± 2,4*
ГГТ, ед/л	30,0 ± 2,5	24,5 ± 3,8	39,6 ± 2,9*
Креатинин, мл моль/л	66,4 ± 3,1	92,3 ± 3,4*	91,6 ± 3,6*
Мочевая кислота, мл моль/л	206,4 ± 3,8	360,6 ± 4,1**	370,4 ± 4,2**
Мочевина, мл моль/л	4,6 ± 1,2	7,3 ± 1,4	7,4 ± 1,7

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ;

\*\* -  $p < 0,001$

В табл.3.5. представлены биохимические показатели крови в процессе лечения больных РШМ, получивших НАХТ без мексидола. Глюкоза крови на 21-й день повысилась с  $4,17 \pm 1,3$  ммоль/л до  $5,29 \pm 1,7$  на 42-день и  $5,51 \pm 1,6$  на 63-й, однако это увеличение было не достоверным ( $t = 0,52$  и  $p = 0,601$  и  $t = 0,55$  и  $p = 0,580$ , соответственно). Следовательно, в первой группе, произошли изменения, соответствующие о наличии умеренной гипергликемии во время проведения ПХТ в предоперационном периоде.

Общий билирубин увеличивался в первой когорте; от начального  $5,3$  ммоль/л до  $5,4$  на 21-й день и до  $5,5$  на 63-й день (все изменения были статистически не значимыми).

Изменения непрямого билирубина также статистически не достоверными или не значимыми, например снижение показателя на 21-й день выявил критерий  $t = 0,92$ ,  $p > 0,05$ .

Со стороны печеночных тестов, таких как, АСТ и АЛТ, отмечались изменения в виде повышения показателей. Так уровень АЛТ на 21-й день и 63-й день увеличился до  $34,9 \pm 2,7$  и  $38,2 \pm 2,4$ , соответственно, причем статистически достоверно ( $t = 2,83$ ,  $p = 0,0051$ ). Повышение уровня АСТ было незначительным, не достоверным.

Гамма-глутамилтранспептидаза или ГГТ составил  $30,0 \pm 2,5$ , затем на 21-й день произошло снижение показателя, но на 63-й он повысился до  $39,6 \pm 2,9$ , причем статистически достоверно ( $t = 2,51$  и  $p = 0,0129$ ).

Креатинин повысился во время проведения НАХТ на 14-й день и перед операцией, с высокой статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ).

Средние значения мочевой кислоты увеличились с  $206,4 \pm 3,8$  до  $360,6 \pm 4,1$  и  $370,4 \pm 4,2$ , соответственно на 21-й дни и непосредственно на 63-й день ( $p < 0,001$ ).

Изменения мочевины в динамике исследования были незначительными, но имела тенденция к повышению показателей ( $t = 1,46$  и  $p = 0,1446$  и  $t = 1,35$  и  $p = 0,1799$ , соответственно на 21-й день и на 63-й день).

На следующей таблице представлены биохимические показатели крови в процессе лечения НАХТ + мексидол (табл.3.6).

При рассмотрении уровня сахара в нашем исследовании в двух группах больных особых отклонений от нормы не наблюдалось. Между группами также не было различий, хотя отмечалось небольшое увеличение уровня глюкозы на протяжении проведения химиотерапии.

Во второй когорте пациентов уровень креатинина, мочевой кислоты и мочевины имели стремление к увеличению. При этом, значительное увеличение (статистически значимое) уровня мочевой кислоты наблюдалось на всех этапах исследования ( $p < 0,001$ ).



Таблица 3.6.- Биохимические показатели крови в процессе лечения НАХТ + мексидол

Показатель	Пациенты получившие НАХТ + мексидол (n=60)		
	Исх.	21 день	63-й день
Глюкоза, моль/л	4,19 ± 1,4	4,23 ± 1,7	5,31 ± 1,8
Прямой билирубин, ммоль/л	5,41 ± 1,7	5,71 ± 1,9	5,65 ± 1,9
Непрямой билирубин, ммоль/л	4,69 ± 1,3	4,96 ± 1,2	4,91 ± 1,3
АСТ, ед/л	30,1 ± 2,9	31,4 ± 2,1	31,3 ± 2,2
АЛТ, ед/л	39,1 ± 2,1	31,3 ± 2,3	31,3 ± 2,4
ГГТ, ед/л	29,8 ± 2,7	31,7 ± 2,4	31,6 ± 2,7
Креатинин, мл моль/л	65,9 ± 3,5	72,1 ± 3,2	74,3 ± 3,3
Мочевая кислота, мл моль/л	215,6 ± 3,9	261,3 ± 3,61**	263,4 ± 3,8**
Мочевина, мл моль/л	4,4 ± 1,3	5,6 ± 1,4	5,9 ± 1,3

Примечание: \*\* -  $p < 0,001$

Проводимые нами режимы полихимиотерапии, в том числе с антиоксидантом (мексидолом) сопровождались побочными явлениями со стороны ЖКТ (тошнотой, рвотой) различной степени тяжести. В большинстве случаев, у больных эти побочные действия были не очень выраженными, в основном легкой и средней степени тяжести (табл.3.7-3.8). С помощью компьютерной программы VassarStat был подсчитан z-критерий и соответственно одно- и двухследовая вероятности. Критерий z был равен 3,05, то есть значение значительно превышало 2, что означало высокую статистическую значимость и вероятность сравниваемых значений. Односледовая вероятность была равна  $p < 0,0011$  и двухследовая  $p < 0,0023$ .

Рвота 1-2 степени наблюдалась у 43 (54,4%) больных первой и 44 (34,3%) больных из второй группы (табл.3.7).

Таблица 3.7.- Сравнение долей пациенток РШМ в двух группах, имевших побочные действия в виде тошноты 1-2 степени

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	58	$k_b =$	37
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0.8529	$p_b =$	0.6167
$p_a - p_b =$	0,4451		$z = 3,05$

Таблица 3.8.- Сравнение долей пациенток РШМ в двух группах, имевших побочные действия в виде рвоты

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	43	$k_b =$	27
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0,6324	$p_b =$	0,45
$p_a - p_b =$	0,1824		$z = 2,068$

Односледовая вероятность  $p = 0,0193$  и двухследовая  $p < 0,0386$ .

Относительно другой гастроинтестинальной токсичности у когорты с изучаемой патологией шейки матки, получивших неoadьювантную химиотерапию было обнаружено, что у 23 из первой и 29 больных из второй группы зафиксировали диарею (табл.3.9). Сравнение пропорций или частоты рвоты в двух группах показало их незначительную разность. Критерий  $z$  был равен 1,09, односледовая и двухследовая вероятности составили 0,1379 и 0,2757, соответственно.

Таблица 3.9.- Диарея у пациенток местнораспространенным раком шейки матки в двух группах

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	23	$k_b =$	15
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0,3382	$p_b =$	0,25
$p_a - p_b =$	0,0882		$z = 1,09$

При изучении гематологической токсичности были получены следующие результаты (табл.3.10-3.11). Сведения были представлены после второго курса химиотерапии. Анемия легкой или первой степени выраженности во время НАПХТ была зарегистрирована у 20 пациенток РШМ, что составило примерно четверть от всей исследуемой группы. Анемия 2-й и 3-ей степени выраженности были отмечены в 13,2% и 5,0% случаев, соответственно. Четвертая степень гематологической токсичности в этой группе пациенток не определялась.

Нейтропения первой степени токсичности была отмечена в 27,0% случаев. Вторая степень нейтропении была выявлена в 18,0% случаев. Еще реже выявлялась нейтропения третьей степени токсичности – в 2,5% случаев.

При анализе количества тромбоцитов выраженной тромбоцитопении не отмечалось. Была выявлена только легкой степени тромбоцитопения – в 7 или 9,0% случаев.

Таблица 3.10.- Частота гематологической токсичности у больных РШМ в группе с НАПХТ

Побочные эффекты	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Анемия	20 (25,3 ± 3,4%)	11 (13,2 ± 3,8%)	4 (5,0 ± 2,1%)	-

Нейтропения	21 (26,6 ± 2,8%)	14 (17,7 ± 2,9%)	2 (2,5 ± 1,7%)	-
Тромбоцитопения	7 (8,9 ± 2,1%)	-	-	-

Анемия легкой или первой степени выраженности во время НАПХТ с мексидолом была зарегистрирована у 28 пациенток РШМ, что составило примерно пятую часть от всей исследуемой группы. Анемия 2-й и 3-ей степени выраженности были отмечены в 11,0% и 5,0% случаев, соответственно. Четвертая степень гематологической токсичности в этой группе пациенток не определялась.

Нейтропения первой степени токсичности была отмечена в 23,0% случаев. Вторая степень нейтропении была выявлена в 12,0% случаев. Нейтропения третьей степени токсичности не выявлялась.

При анализе количества тромбоцитов выраженной тромбоцитопении не отмечалось. Была выявлена только легкой степени тромбоцитопения – в 9 или 7,0% случаев.

Таблица 3.11.- Частота гематологической токсичности у больных РШМ в группе с НАПХТ + мексидол

Побочные эффекты	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Анемия	28 (21,8 ± 2,4%)	14 (10,9 ± 2,8%)	6 (4,6 ± 2,1%)	-
Нейтропения	29 (22,6 ± 2,9%)	15 (11,7 ± 2,6%)	-	-
Тромбоцитопения	9 (7,0 ± 1,9%)	-	-	-

При сравнении гематологической токсичности в двух группах больных РШМ были получены следующие результаты. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения были менее характерными в группе больных, получивших предоперационную полихимиотерапию с мексидолом, по сравнению с аналогичной группой, но не получивших антиоксидант. Однако при сравнении статистически значимой разницы не обнаружено.

Важной задачей нашего исследования, запланированной ранее, было изучение клинического ответа после проведенной лекарственной терапии. В дооперационном периоде у больных со злокачественными опухолями шейки матки полный регресс новообразования был продемонстрирован у 9 пациенток в первой группе и у 7 во второй группе. Данные эти отражены в табл. 3.12.

Таблица 3.12.- Полный эффект терапии у пациенток местнораспространенным раком шейки матки в двух группах

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	8	$k_b =$	7
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0,1176	$p_b =$	0,1167
$p_a - p_b =$	0,001		$z = 0,017$

Из данного расчета статистической значимости в двух независимых пропорциях видно, что критерий  $z$  был равен 0,017, что было меньше двух. При этом односледовая и двухследовая вероятности, фактически означающие значение  $P$ , были равны 0,4932 и 0,9864, соответственно. Это означало, что эффективность при местнораспространенной опухоли шейки матки только с НАХТ и предоперационной химиотерапии с мексидолом была примерно одинаковой, несмотря на то, что в процентном отношении значения были несколько выше.

По критерию RECIST нами был также оценен частичный эффект от проводимого лечения рака шейки матки в стадии местного распространения. Пациентки согласно дизайну исследования получили неоадьювантную химиотерапию в одной группе и такое же лечение в другой.

Частичный ответ был выявлен у 38 (55,9%) из 68 больных в первой группе и у 32 (53,3%) больных из 60 во второй группе исследованных (табл. 3.13).

Таблица 3.13.- Частичный эффект терапии у пациенток местнораспространенным раком шейки матки в двух группах

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	38	$k_b =$	32
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0,5588	$p_b =$	0,5333
$p_a - p_b =$	0,0255		$z = 0,289$

Статистический критерий  $z$  был равен 0,289, что было значительно ниже значения 2. Односледовая и двухследовая вероятности, фактически означающие значение  $P$ , были равны 0,3863 и 0,7726, соответственно. Это означало, что эффективность только НАХТ и предоперационной химиотерапии с мексидолом была одинаковой, о чем свидетельствовали примерно одинаковые значения в процентном отношении.

При дальнейшем рассмотрении и анализе данных, полученных в двух изучаемых когортах пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, был оценен еще один ответ, который характеризовал стабилизацию процесса (табл.3.14). Стабилизация опухоли была отмечена в 23 (33,9%) случаях в I-й группе пациенток и в 19 (31,7%) случаях во второй группе больных. Определенная разница в пропорциях, полученная при сравнении двух групп, нами отмечалась. Однако, критерий  $z$  был равен 0,259.

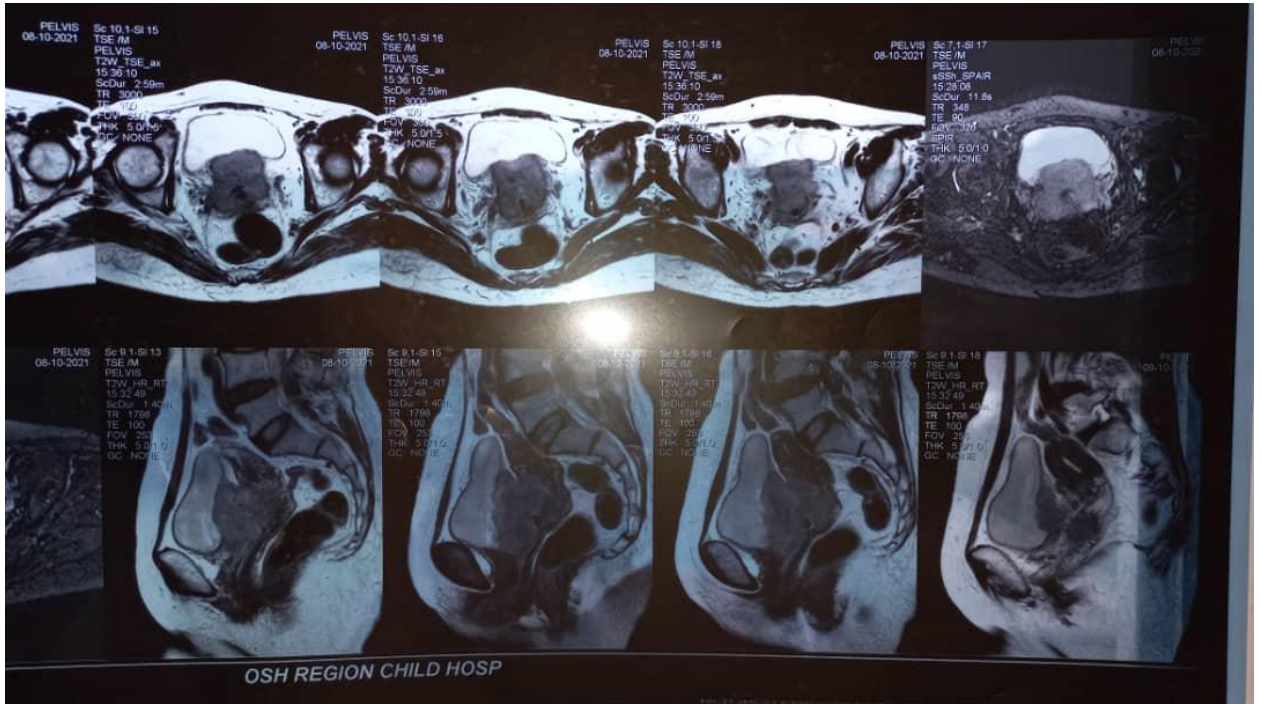
Односледовая вероятность составила  $p = 0,3978$ , а двухследовая вероятность –  $0,7956$ .

Таким образом, процент больных имевших полный и частичный регресс опухоли в обеих группах был примерно одинаковым и значения статистически не различались. Это свидетельствовало о том, что неоадьювантная полихимиотерапия, как с мексидолом, так и без него, имела примерно одинаковый эффект на проводимое лечение.

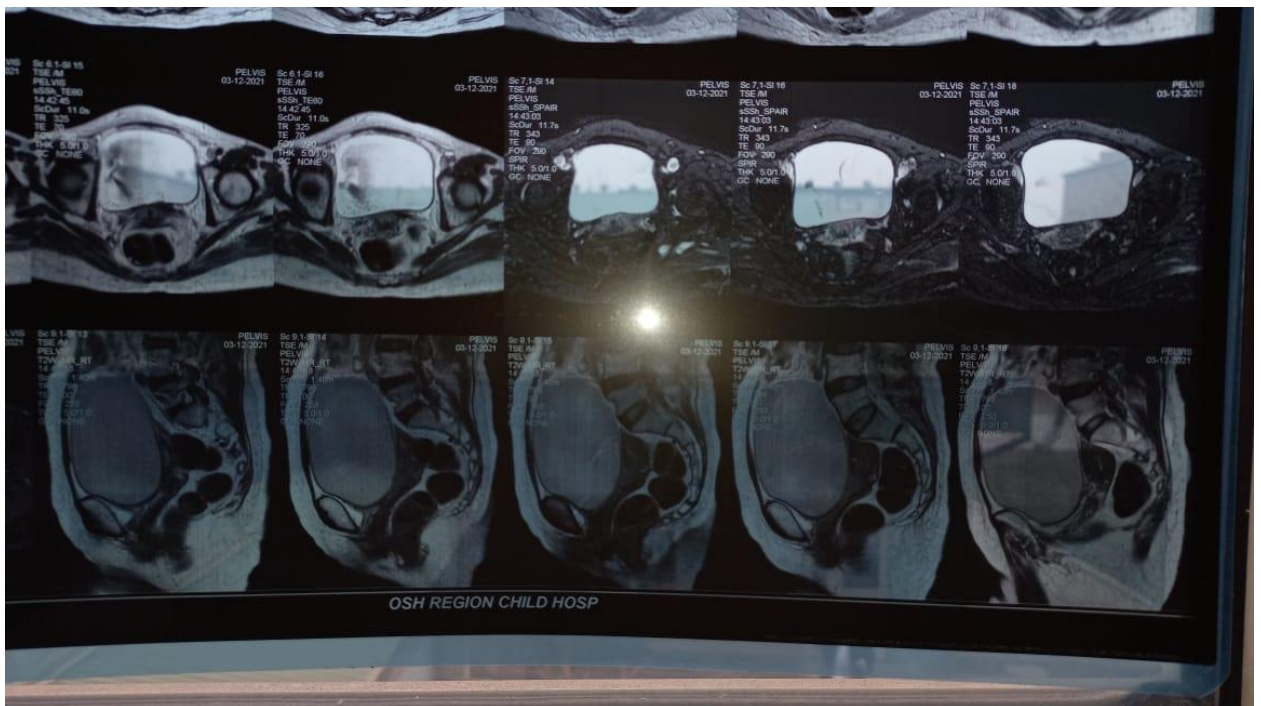
Таблица 3.14.- Стабилизация процесса после терапии у пациенток местнораспространенным раком шейки матки в двух группах

Группа НАХТ	РШМ	Группа НАХТ + мексидол	РШМ
$k_a =$	23	$k_b =$	19
$n_a =$	68	$n_b =$	60
$p_a =$	0,3382	$p_b =$	0,3167
$p_a - p_b =$	0,0216		$z = 0,259$

На следующих рисунках 3.11 и 3.12 видна динамика изменения размеров опухоли шейки матки в результате проведения неоадьювантной полихимиотерапии в качестве примера. Компьютерная томография органов малого таза. (до – А и после - Б).



A



Б

Таким образом, у основной части пациенток РШМ наблюдались хорошие непосредственные клинические результаты в виде уменьшения размеров опухоли или стабилизации роста опухоли. При этом отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии было зарегистрировано у



небольшого числа больных. Однако, любое лечение, в том числе химиотерапевтическое, может вызвать неблагоприятные эффекты на функционирование различных органов и систем. Наши полученные исходы лечения и добавления мексидола в практику и режимы терапии позволили получить довольно хорошие результаты, вполне сопоставимые с другими результатами зарубежных исследователей.

### **3.3. Результаты статуса эндогенной интоксикации в процессе лечения местнораспространенного рака шейки матки**

Опухолевая интоксикация или эндотоксикоз – это патологический процесс, который развивается в организме ракового пациента в результате распада злокачественной опухоли. Однако такое состояние опухолевой интоксикации может вызвать и активная противораковая терапия. Имеются специфические признаки отравления пациента различными продуктами распада. К ним относят разнообразные клинические симптомы и синдромы, которые могут быть в виде таких проявлений, как желудочно-кишечные расстройства, общие симптомы, костно-суставные расстройства, неврологические нарушения и другие. В механизме развития подобного патологического состояния могут быть различные биохимические процессы. Упомянутые выше вещества образуются при отмирании тканей злокачественных новообразований, затем эти распадающиеся ткани попадают в кровеносное русло. Усугубляет данный процесс раковая кахексия и возникают осложнения.

Данные, полученные в процессе проведения только неоадьювантной полихимиотерапии и НАПХТ с мексидолом у больных местнораспространенным РШМ исходные и на 21-й день, представлены в табл. 3.15-3.16.

Показатели эндогенной интоксикации у больных с местнораспространенным РШМ до начала НАПХТ мало отличалась от общепринятых нормальных величин. После первого (21-й день), второго (43-

й день) и третьего (63-й день) курсов НАПХТ в обеих изучаемых группах больных отмечалась снижение общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и связывающей способности альбумина (ССА). Такая же картина наблюдалась при анализе уровня молекул средней массы (МСМ).

При рассмотрении ОКА в динамике на 21-й день наступило снижение средних значений до  $38,3 \pm 1,01$ , причем статистически достоверно (значение t-критерия Стьюдента: 3,12, различия статистически значимы,  $p = 0,002151$ ). После 3-его курса ХТ также отмечено, что снижение ОКА достигло до  $36,8 \pm 1,04$  г/л (значение t-критерия Стьюдента составило 4,27, что также было статистически значимо с высокой вероятностью ( $p = 0,000035$ )).

Таблица 3.15.- Показатели эндогенной интоксикации (альбуминовые тесты) в плазме крови у больных местнораспространенным РШМ до лечения и в течение НАПХТ

Группа НАПХТ	Альбумин		
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА, %
До лечения	$42,1 \pm 0,68$	$40,3 \pm 0,85$	$88,3 \pm 2,19$
21-й день	$38,3 \pm 1,01^*$	$37,7 \pm 1,32$	$80,2 \pm 2,31$
63-й день	$36,8 \pm 1,04^*$	$32,4 \pm 1,63^*$	$69,4 \pm 3,44$

Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) в исходном состоянии была равна  $40,3 \pm 0,86$  г/л. На 21-й день произошло незначительное не достоверное снижение концентрации до  $37,7 \pm 1,32$  г/л. Однако это снижение было статистически не значимым (значение t-критерия Стьюдента = 1,65, различия статистически не значимы ( $p = 0,100899$ )). Но в дальнейшем или на 3-ем этапе обследования ЭКА снизилось до статистически достоверно значимых величин ( $32,4 \pm 1,63$ ) или значение t-критерия Стьюдента: 4,29, различия статистически значимы ( $p = 0,000032$ )).

Значения связывающей способности альбумина также имели тенденцию к снижению, причем на всех этапах обследования разница была статистически значимой (на 21- день t-критерий Стьюдента = 2,54,  $p=0,011915$  и 63-й день t-критерий Стьюдента = 4,63 и  $p = 0,000008$ , соответственно). Эти изменения свидетельствовали о наличии эндогенной интоксикации организма у пациенток РШМ, получающих НАХТ.

У больных местнораспространенным РШМ до лечения и в течение НАПХТ с мексидолом были обнаружены следующие изменения средних величин ОКА:  $39,1 \pm 1,02$  на 21-й день и  $37,9 \pm 1,06$  на 63-й день ( $t = 2,91$ ,  $p = 0,0039$  и  $t = 3,82$ ,  $p = 0,0001$ , соответственно). Следовательно, все изменения в динамике были статистически значимыми.

Таблица 3.16.- Показатели эндогенной интоксикации (альбуминовые тесты) в плазме крови у больных местнораспространенным РШМ до лечения и в течение НАПХТ с мексидолом

Группа НАПХТ	Альбумин		
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА, %
До лечения	$42,5 \pm 0,57$	$40,3 \pm 0,86$	$88,3 \pm 2,19$
21-й день	$39,1 \pm 1,02^*$	$38,8 \pm 1,33$	$83,3 \pm 2,41$
63-й день	$37,9 \pm 1,06^*$	$36,4 \pm 1,73$	$78,3 \pm 3,24$

При исследовании другого альбуминового теста (ЭКА) до лечения и в течение НАПХТ с мексидолом были обнаружены следующие изменения средних величин:  $38,8 \pm 1,33$  на 21-й день  $36,4 \pm 1,73$  на 63-й день, соответственно. Изменения были статистически не значимыми (значение t-критерия Стьюдента:  $t = 0,95$ , различия статистически не значимы ( $p = 0,344504$ ) и значение t-критерия Стьюдента: 2,02 и различия статистически значимы ( $p = 0,044$ ), соответственно.

Усредненные величины ССА уменьшились к 3-ей неделе исследования с  $88,3 \pm 2,19\%$  до  $83,3 \pm 2,41\%$  (значение t-критерия Стьюдента было равно

1.54, а различия статистически были не значимы,  $p=0,125927$ ). На 63-й день НАПХТ или после 3-го курса лечения эти значения ССА снизились до  $78,3 \pm 3,24\%$  (значение t-критерия Стьюдента составило 2,56, а различия статистически значимы,  $p=0,011140$ ). В табл.3.17 представлена сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ОКА) у больных РШМ получавших только НПХТ и НПХТ с мексидолом.

Значения ОКА в двух группах были примерно одинаковыми в соответствующие дни исследования, но несколько ниже в группе с только НПХТ, по сравнению с НПХТ + мексидол. Значения статистически достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.17.- Сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ОКА) у больных РШМ получавших только НАПХ и НАПХ с мексидолом

ОКА	НАПХТ	НАПХ + мексидол	Значение Р
До лечения	$42,1 \pm 0,68$	$42,5 \pm 0,57$	$P = 0,652608$
21-й день	$38,3 \pm 1,01$	$39,1 \pm 1,02$	$P = 0,577921$
63-й день	$36,8 \pm 1,04$	$37,9 \pm 1,06$	$P = 0,459700$

В табл.3.18 представлена сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ЭКА) у больных РШМ получавших только предоперационную полихимиотерапию и неоадьювантную полихимиотерапию с антиоксидантом мексидолом.

Таблица 3.18.- Сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ЭКА) у больных РШМ получавших только НАПХТ и НАПХТ с мексидолом

ЭКА	НАПХТ	НАПХ + мексидол	Значение Р
До лечения	$40,3 \pm 0,85$	$40,3 \pm 0,86$	$P = 1,000000$

21-й день	37,7 ± 1,32	38,8 ± 1,33	P = 0,557834
63-й день	32,4 ± 1,63	36,4 ± 1,73	P = 0,093935

Анализ данных, приведенный в табл.3.18 показал, что значения ЭКА в исследуемых группах были приблизительно одинаковыми. Ближе к статистически достоверной тенденции были сравнения данного показателя на 63-й день лечения, где  $p = 0,09$ .

Таблица 3.19.- Сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ССА) у больных РШМ получавших только НАПХ и НАПХ с мексидолом

ССА	НАПХТ	НАПХ + мексидол	Значение P
До лечения	88,3 ± 2,19	88,3 ± 2,19	P = 1,000000
21-й день	80,2 ± 2,31	83,3 ± 2,41	P = 0,354184
63-й день	69,4 ± 3,44	78,3 ± 3,24	P = 0,061074

Сравнение ССА у больных РШМ получавших только НПХТ и НПХТ с мексидолом показало, что в динамике данный показатель в двух группах имел примерно одинаковые значения. Ближе к статистически достоверной тенденции были сравнения данного показателя на 63-й день лечения, где  $p = 0,06$ . Следовательно, у больных в группе с мексидолом признаки эндотоксикоза были выражены меньше, чем в группе, получивших только НПХТ без использования антиоксиданта.

Таблица 3.20.- Средние значения молекулы средней массы (МСМ) в динамике НПХТ больных РШМ

Группа НАПХТ	МСМ, усл.ед.экс	
	254 нм	280 нм
До лечения	0,274 ± 0,003	0,209 ± 0,004

21-й день	0,312 ± 0,011	0,314 ± 0,012
63-й день	0,304 ± 0,012	0,306 ± 0,013

Средние значения молекулы средней массы в динамике НПХТ + мексидол больных РШМ представлены в табл. 3.21. При этом МСМ<sub>254</sub> повысилось с 0,276 ± 0,004 усл. ед. экс. до 0,287 ± 0,013 усл. ед. экс. на 21-й день (t = 0,81, p = 0,419) и до 0,296 ± 0,009 усл. ед. экс. на 63-й день (t = 2,03, p = 0,043). То есть на 63-й день изменения были статистически достоверны.

Относительно значения молекулы средней массы МСМ<sub>280</sub> на 21-й день отмечено повышение до 0,284 ± 0,012 усл. ед. экс. (t = 5,93, p < 0,001). Затем произошло заметное снижение данного показателя до 0,246 ± 0,013 усл. д. экс. (t = 2,72, p = 0,0069 или p < 0,05).

Таблица 3.21.- Средние значения молекулы средней массы (МСМ) в динамике НАПХТ + мексидол больных РШМ

Группа НАПХТ	МСМ, усл. ед. экс	
	254 нм	280 нм
До лечения	0,276 ± 0,004	0,209 ± 0,004
21-й день	0,287 ± 0,013	0,294 ± 0,012**
63-й день	0,296 ± 0,009*	0,246 ± 0,013*

Примечание: \* - p < 0,001, \*\* - p < 0,05

Сравнительные данные о средних значениях молекулы средней массы у больных в двух группах больных представлены на рис. 3.13-3.14. Из рис. 3.13. видно, что МСМ<sub>254</sub> статистически достоверно различались на 21-й день лечения (0,312 в группе без мексидола и 0,287 в группе с мексидолом). На 63-й день эта разница несколько уменьшилась.

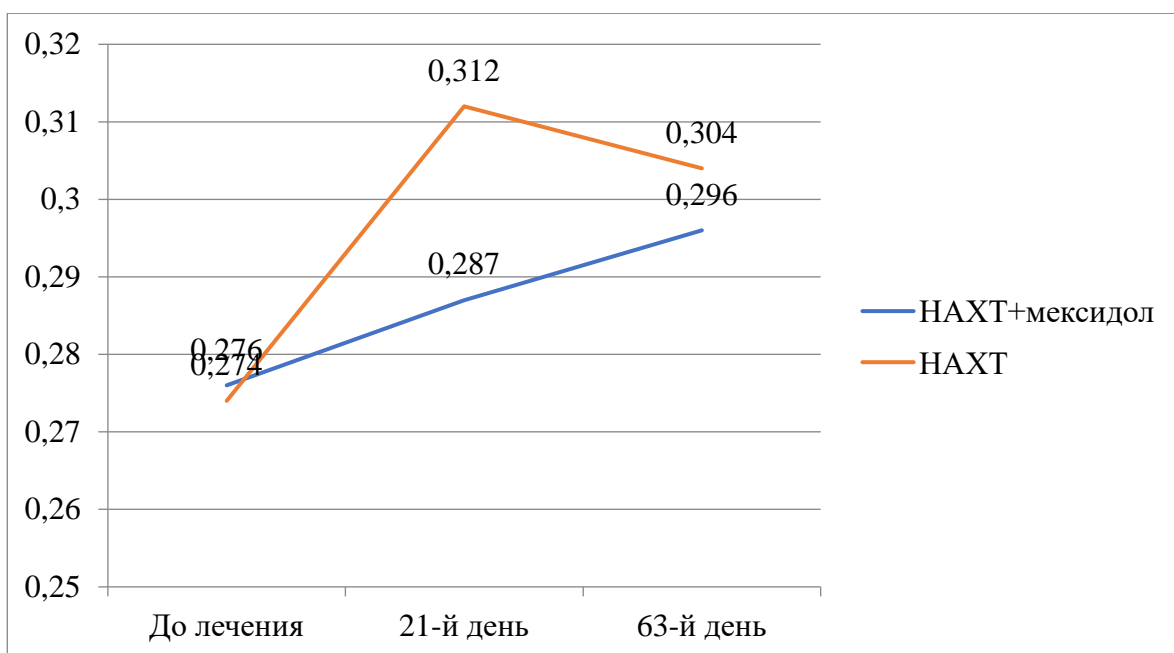


Рис.3.13.- Молекула средней массы ( $MCM_{254}$ ) у больных РШМ

Далее при сравнении значений молекулы средней массы ( $MCM_{280}$ ) в двух группах на 21-й день отмечалось повышение показателей, что свидетельствовало о повышении интоксикационного синдрома у больных распространенной опухолью шейки матки и нарастании распада опухолевых клеток. На 63-й день уровень МСМ у больных в группе без мексидола продолжал оставаться относительно высоким, по сравнению с исходными данными и данными полученными у больных второй группы (НАПХТ с мексидолом). Разность была статистически достоверной ( $t = 3,26$ ,  $p = 0,0013$ ).

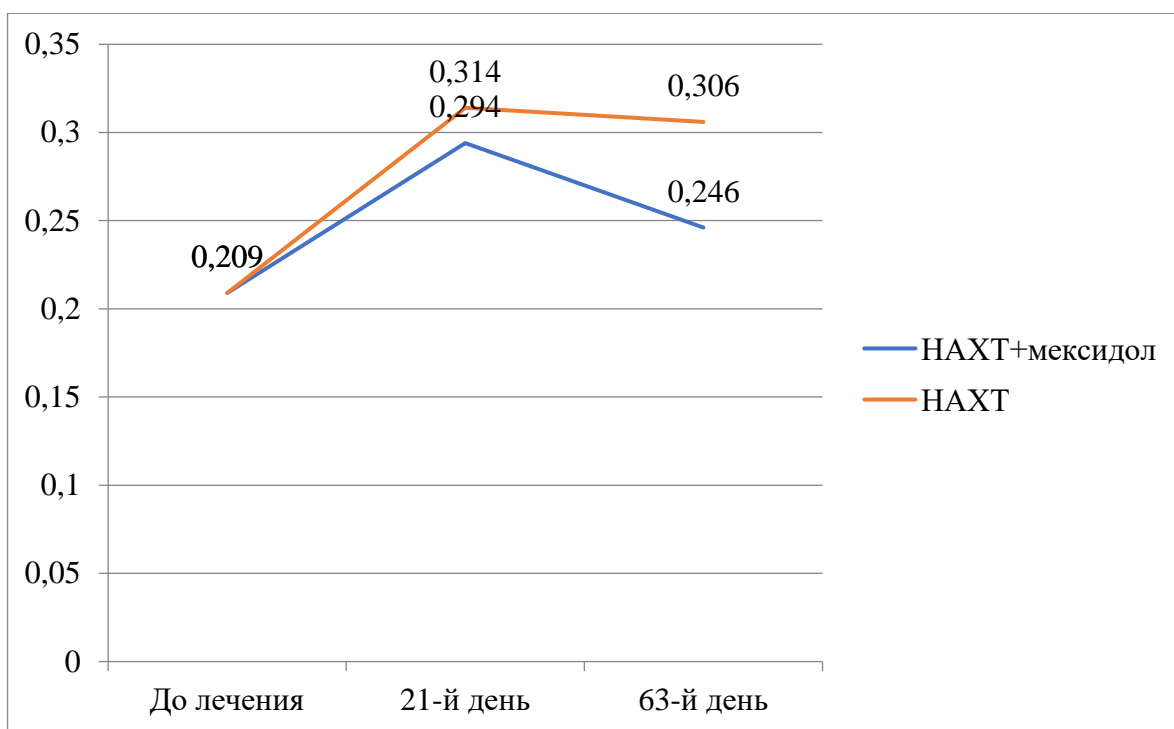


Рис.3.14.- Молекула средней массы ( $M_{CM280}$ ) у больных РШМ в двух группах больных

Далее мы анализировали индекс токсичности (ИТ) по специальной формуле, указанной во второй главе диссертационного исследования.

Индекс токсичности у больных местнораспространенным РШМ до лечения и в течение НАПХТ составил 0,0159 ( $38,3/37,7 - 1$ ) на 21-й день и 0,1358 ( $36,8/32,4 - 1$ ) на 63-й день.

Индекс токсичности у больных местнораспространенным РШМ до лечения и в течение НАПХТ с мексидолом составил 0,0077 ( $39,1/38,8 - 1$ ) на 21-й день и 0,0412 ( $37,9/36,4 - 1$ ) на 63-й день.

При сравнении индекса токсичности в двух группах были получены следующие результаты (рис.3.15). На 21-й день разница ИТ между двумя группами была статистически достоверно значимой ( $p < 0,001$ ). Вертикальными линиями показаны стандартные ошибки указанных величин индекса токсичности в соответствующих группах и в динамике лечения.



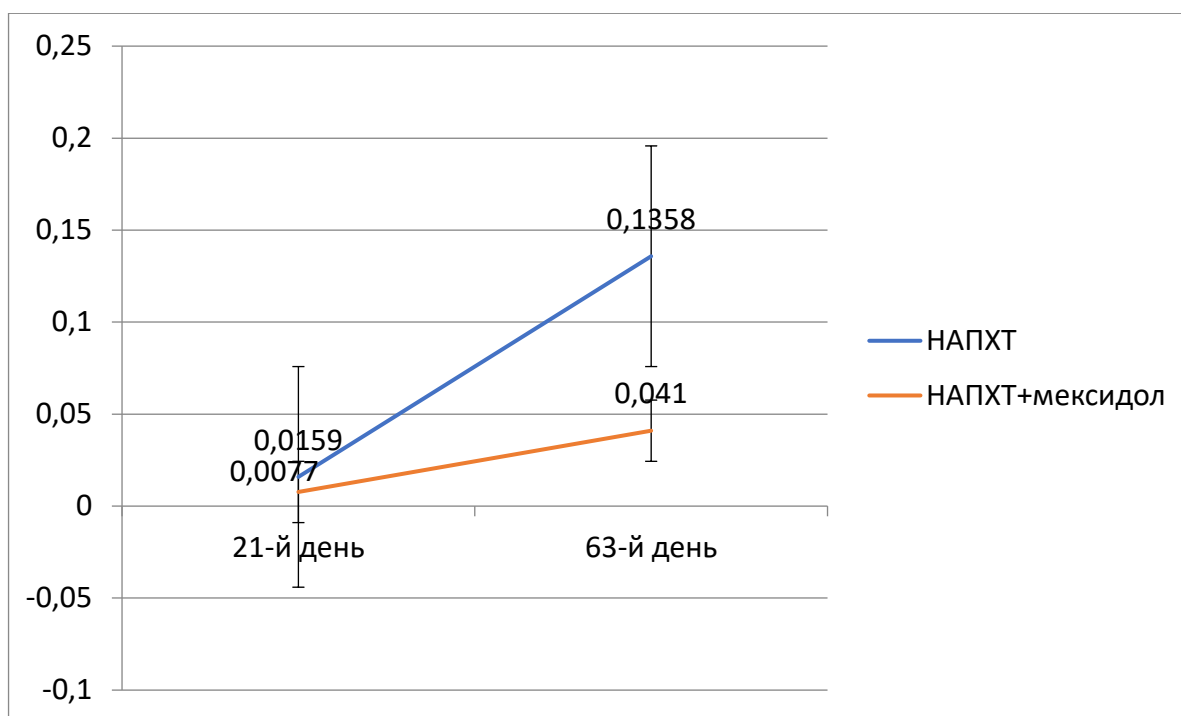


Рис.3.15.- Индекс токсичности у больных в группах больных с НАПХТ и НАПХ+ мексидол

Таким образом, индекс токсичности оставался довольно высоким в группе пациенток РШМ, получивших НАПХТ, тогда как в группе больных с НАПХТ + мексидол ИТ оставался относительно стабильным. Это свидетельствовало о благоприятном влиянии мексидола во время проведения химиотерапии и снижении токсичности.

Коэффициент интоксикации высчитывался нами, как было указано ранее во 2-й главе работы, в виде соотношения молекулы средней массы к ЭКА и ОКА, умноженного на 1000.

На следующих рисунках представлены коэффициенты интоксикации на 21й и 63-й дни у больных РШМ получивших разные виды или комбинации лечения – НАПХТ и НАПХТ + мексидол.

Так, КИ1:  $0,312/37,7 \times 1000 = 8,275$  на 21-й день и  $0,312/32,4 \times 1000 = 9,629$  на 63-й день группе неoadьювантной полихимиотерапии. На 21-й день НАПХТ в группе с мексидолом КИ1 составил  $7,396 (0,287/38,8 \times 1000)$  и  $8,131 (0,296/36,4 \times 1000)$  на 63-й день.

Сравнение средних величин  $7,396 \pm 0,375$  и  $8,275 \pm 0,688$  на 21-й день, а также  $8,131 \pm 0,354$  и  $9,629 \pm 0,667$  показали следующие значения  $t$  и  $p$ : Значение  $t$ -критерия Стьюдента: 1,12, различия статистически не значимы ( $p=0,263266$ ) и Значение  $t$ -критерия Стьюдента: 1,98, различия статистически значимы ( $p=0,048620$ ), соответственно.

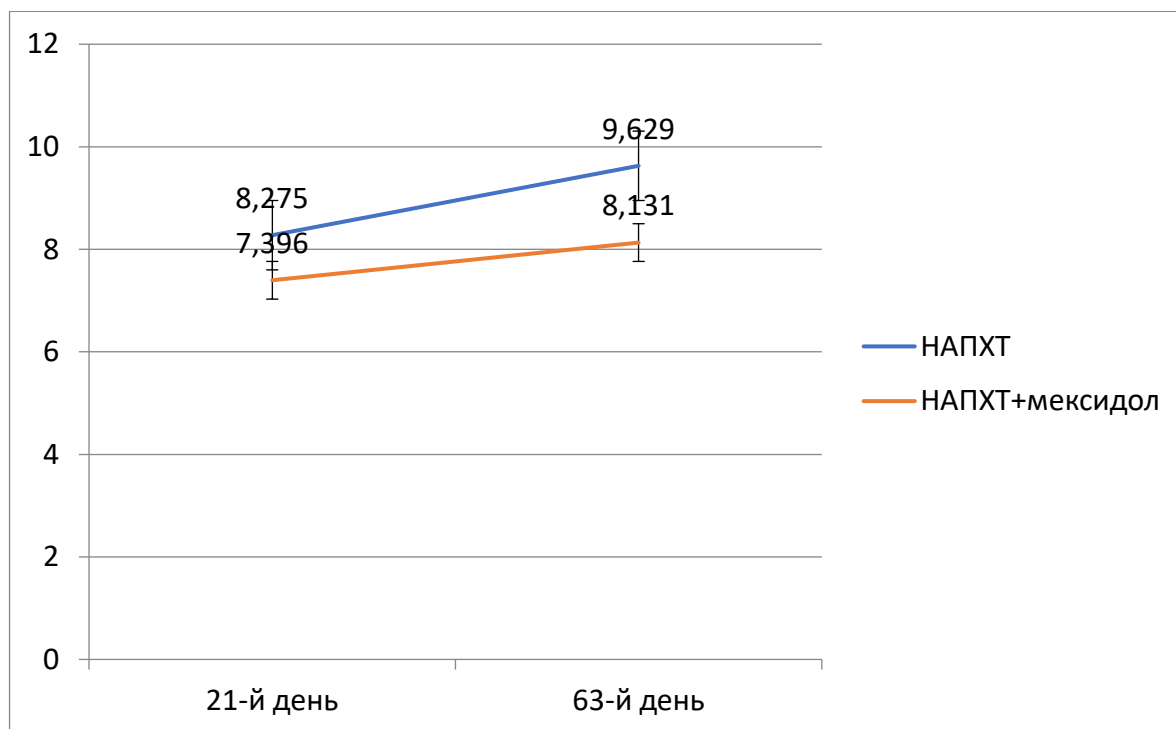


Рис. 3.16.- Коэффициент интоксикации КИ1 у больных местнораспространенным РШМ в двух группах (НАПХТ и НАПХ + мексидол)

Коэффициент интоксикации 2 высчитывался далее, как  $0,312/37,7 \times 1000 = 8,328$  на 21-й день и  $0,306/32,4 \times 1000 = 9,444$  в группе больных получивших только НАПХТ.

В группе пациентов с НАПХТ + мексидол КИ2 был равен 7,577 ( $0,294/38,8 \times 1000$ ) на 21-й день и 6,758 ( $0,246/36,4 \times 1000$ ) – на 63-й день. Сравнение полученных данных представлено на рис.3.17. Видна разница в полученных результатах – КИ2 был меньше в группе с НАПХТ + мексидол, по сравнению с группой пациенток РШМ, получившим химиотерапию без мексидола, которая была более выражена на 63-й день химиотерапии.

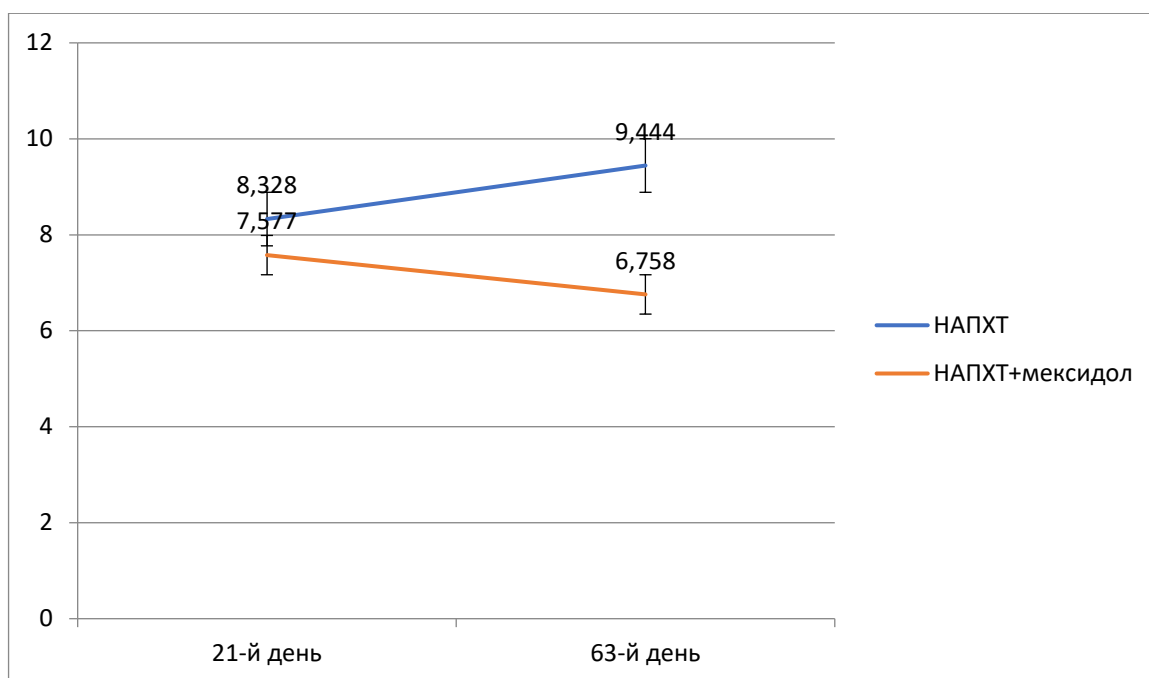


Рис.3.17.- Коэффициент интоксикации КИ2 у больных местнораспространенным РШМ в двух группах (НАПХТ и НАПХ + мексидол)

При анализе следующего критерия интоксикации, как коэффициент интоксикации КИЗ было показано, что КИЗ в группе больных с предоперационной химиотерапией равнялся 8,146 на 21-й день и 8,260 – на 63-й день. В другой группе пациенток РШМ, получивших ХТ с мексидолом КИЗ равнялся 7,340 на 21-й день и 7,810 – на 63-й день лечения. Сравнение показателей КИЗ в двух анализируемых группах и в динамике показало статистически достоверное снижение КИЗ в группе больных с антиоксидантом мексидолом.

Следовательно, на 21-й и 63-й дни лекарственной терапии у пациенток изучаемой когорты продолжали наблюдаться симптомы эндотоксикоза, даже они увеличились к третьему курсу лечения, что в принципе закономерно. Мексидол способствовал снижению эндотоксикоза, о чем свидетельствовали данные, полученные при анализе динамике индекса токсичности и коэффициента интоксикации.

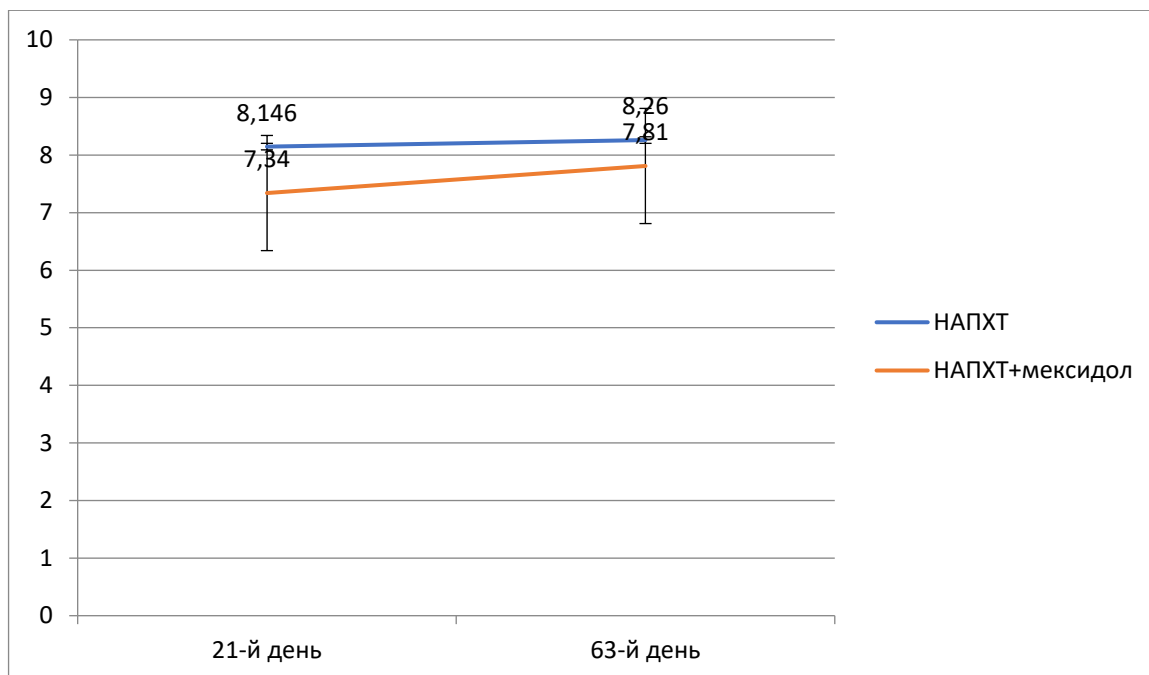


Рис.3.18.- Коэффициент интоксикации КИЗ у больных местнораспространенным РШМ в двух группах (НАПХТ и НАПХ + мексидол)

Таким образом, нами были изучены возможности использования детоксикационных характеристик препарата мексидол при проведении неoadьювантной полихимиотерапии у больных с изучаемой и анализируемой когортой.

Демонстрировано, что проведение НПХТ у больных, всегда сопровождается развитием лекарственной и опухолевой интоксикации, которые могут наблюдаться в 73-75% случаев.

Использование препарата мексидол в схемах и режимах лекарственной терапии злокачественных опухолей шейки матки статистически достоверно уменьшают внутреннюю интоксикацию. Это подтверждалось снижением содержания и насыщения молекул средней массы, улучшении качественных и количественных характеристик альбумина. Так отмечалось снижение эффективного содержания белка альбумина и его способности связывать у больных, получивших предоперационные курсы химиотерапии. Данный факт, позволяет считать, что проведение НПХТ является проявлением токсического

действия. Использование мексидола позволило снизить концентрацию токсических веществ, которые могут растворяться в воде и плазме крови.

Введение мексидола в организм пациентки, получающей лекарственную терапию по поводу злокачественной опухоли, способствует увеличению общей реактивности организма, снижает внутреннюю интоксикацию органов и систем.

### **Резюме по 3-й главе диссертации.**

Таким образом, анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что стандартная НПХТ является высокоэффективным методом в лечении местнораспространенного РШМ.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация комплексной терапии местнораспространенного рака шейки матки. Для выполнения и реализации данной цели была поставлена одна из задач: изучить функциональный статус больных местнораспространенным раком шейки матки; изучить эффективность неoadьювантной полихимиотерапии в режиме (Цисплатин + Паклитаксел).

Необходимость поиска симптоматической терапии при проведении лекарственного лечения при раке шейки матки была обусловлена тем, что во время лечения страдали функции определенных жизненно важных органов и систем. Функционирование органов усиливалось после использования химиотерапии и лучевой терапии. Научные разработки в этом направлении, которые могли бы снизить негативные последствия химиотерапии, до сих пор до конца не разработаны, хотя имеются определенные наработки. Так, например, при лечении некоторых видов рака, особенно онкогематологического профиля, высокодозная химиотерапия вызывает резкое угнетение кроветворения – гипоплазию и аплазию костного мозга. И врачам приходится использовать стимуляторы гемопоэза: эритропоэза, лейкопоэза и тромбоцитопоэза.

Поиск средств, которые могли бы уменьшить последствия химиотерапии продолжается, и российскими учеными был разработан новый

препарат мексидол, который показал свою эффективность в эксперименте и при некоторых солидных опухолях. Однако, в литературе мы не встретили данных о том, что мексидол был использован в практике онкогинекологии. Поэтому нами было решено использовать данный антиоксидант во время неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки. Это явилось научной новизной нашего исследования.

Противоопухолевая химиотерапия практически действует на все органы и ткани организма, вызывая патологии сердечно-сосудистой, почечной, кроветворной, печеночной, гастроинтестинальной и других систем. Так, используемые схемы химиотерапии при раке шейки матки включали противоопухолевые средства, которые являются кардиотоксичными. Например, из алкилирующих агентов при терапии рака шейки матки используется цисплатин и его аналоги. В литературе описаны случаи о том, что другие агенты, например, паклитаксел, этопозид, тенипозид, алкалоиды барвинка, фторурацил, цитарабин, амсакрин, кладрибин могут вызвать даже сердечные приступы. По разным сведениям, кардиотоксичность может встречаться почти у 20% больных во время проведения химиотерапии.

Сердечные события могут включать легкие изменения артериального давления, тромбоз, электрокардиографические изменения, аритмии, миокардит, перикардит, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, сердечную недостаточность (левожелудочковую недостаточность) и застойную сердечную недостаточность. Они могут возникать вовремя или вскоре после лечения, в течение нескольких дней или недель после лечения или могут не проявляться в течение нескольких месяцев, а иногда и лет после завершения химиотерапии. К сожалению, многие клиницисты не учитывают данные таких проявлений и зачастую химиотерапию проводят без предварительного изучения состояния сердечно-сосудистой системы, без выполнения элементарных ЭКГ, ЭхоКГ или функциональных тестов. Перед началом терапии следует признать возможность кардиотоксичности. Пациенты должны быть обследованы на наличие факторов риска и должны быть

предприняты попытки изменить их. Мониторинг сердечных событий и их лечение обычно зависят от ожидаемых и выявленных признаков и симптомов. Проявления у пациентов могут протекать бессимптомно, единственным проявлением являются электрокардиографические изменения. Непрерывный кардиомониторинг, исходные и регулярные электрокардиографические и эхокардиографические исследования, радионуклидная ангиография и измерение электролитов и сердечных ферментов в сыворотке могут быть рассмотрены у пациентов с факторами риска или с кардиотоксичностью в анамнезе. Лечение большинства сердечных событий, вызванных химиотерапией, является симптоматическим. Агентов, которые можно использовать в профилактических целях, немного, хотя дексразоксан, кардиозащитный агент, специфичный для химиотерапии антрациклинами, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Кардиотоксичность можно предотвратить путем скрининга и изменения факторов риска, тщательного мониторинга признаков и симптомов во время проведения химиотерапии и продолжения последующего наблюдения после завершения курса или всего лечения. Немедленные меры, такие как прекращение или модификация химиотерапии или использование соответствующей лекарственной терапии, должны быть инициированы на основании изменений параметров мониторинга до того, как у пациента появятся признаки и симптомы кардиотоксичности.

В литературе имеются сообщения о антиоксидантной и кардиозащитной активности неочищенного экстракта и растворяющих фракций листьев *Urtica simensis* in vivo при повреждении миокарда, вызванном циклофосфамидом. Препарат значительно предотвращал вредное влияние циклофосфамида на массу тела ( $P < 0,001$ ), отношение массы сердца к массе тела ( $P < 0,01$ ), сердечные биомаркеры, включая тропонин I ( $P < 0,01$ ), аланинтрансаминазу, аспаратаминотрансферазу (AST) ( $P < 0,01$ ) и профили липидов, включая триглицериды ( $P < 0,001$ ) и общий холестерин ( $P < 0,01$ ). Гистопатологическое исследование подтвердило наличие некрозов, отека и кровоизлияний в

группах, получавших только циклофосфамид, в то время как в группах, получавших 200 мг/кг и 400 мг/кг неочищенного экстракта и водной фракции, были обнаружены нормальные кардиоциты. Антиоксидантный анализ растения *Urtica simensis* продемонстрировал поглощающую свободные радикалы активность ингибирующей концентрации 50% (IC50) для неочищенного экстракта со значениями 63,27 мкг/мл, водной фракции со значениями 136,38 мкг/мл и гексановой фракции со значениями 258,70 мкг/мл.

Поэтому нами впервые была разработана схема использования неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки совместно с мексидолом. В дальнейшем, результаты исследования показали, что мы находились в верном направлении.

При включении сопроводительной терапии препаратом Мексидол, наблюдалась статистически значимое снижение токсичности химиопрепаратов. Лечебного использования Мексидола, перед НПХТ в условиях развития опухолевой и полихимио-лекарственной интоксикации, на фоне снижения общей реактивности организма и нестабильности гомеостаза, предполагающих возможность развития органных и системных нарушений, способствует оптимизации состояния больных, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и стабильности гомеостаза. Это позволяет предупредить развитие органной и системной дисфункции при проведении НПХТ. Следовательно, согласно полученным данным, проведение в комплексе сопроводительной терапии с Мексидолом перед предоперационной полихимиотерапией снижает частоту осложнений и препятствует усугублению эндотоксикоза в отличие от только химиотерапевтического воздействия.

В заключение, непосредственные результаты исследования неоадьювантной комбинированной химиотерапии и использования Мексидола в качестве сопроводительного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки дает основание рассматривать этот вариант как перспективный в плане дальнейших научных разработок.



Полученный опыт определяет основные направления совершенствования методики – мультидисциплинарный поиск наилучших комбинаций и режимов неoadьювантной химиотерапии. Совершенствование методик мониторинга осложнений, их коррекция и предупреждение, значимо улучшить результаты лечения больных с местнораспространенным раком шейки матки.

Следовательно, согласно полученным результатам, использование мексидола больным с местнораспространенным РШМ при проведении НПХТ, препятствует усугублению эндотоксикоза в отличие от только чисто полихимиотерапевтического воздействия.

## ГЛАВА IV

### ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МЕСТНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ

#### 4.1 Выживаемость больных распространенным раком шейки матки в зависимости от стадии

Нами была изучена безсобытийная и общая выживаемость местнораспространенным РШМ, где событием явились рецидив заболевания или смерть от данного заболевания. В табл. 27 представлены результаты исследования выживаемости у больных РШМ в зависимости от 2а или 2б стадии.

Таблица 4.1.- Безрецидивная выживаемость у больных местнораспространенным РШМ IIa и IIb стадии

Краткое описание данных				
Фактор	Всего N	Событие N	Цензурированные	
			N	В %
Стадия IIa	28	5	23	82,1%
Стадия IIb	26	10	16	61,5%
Среднее	54	15	39	72,2%

Из приведенной табл.4.1 видно, что больных со второй стадиями РШМ было 54, в том числе 28 с IIa и 26 с IIb стадиями опухоли. Событие (рецидив) наступило в 5 случаях при IIa стадии, а при IIb стадии – в два раза больше (10 случаев). Таким образом, в 23 случаях при IIa стадии пациентки на момент наблюдения оставались без рецидива, а безрецидивная выживаемость составила 82,1%. При стадии IIb пациенток без рецидива находилось 16 женщин, следовательно, безрецидивная выживаемость составила 61,5%.

В табл.4.2 представлены значения и медиана выживаемости у больных местнораспространенным РШМ Па и Пб стадий рака шейки матки. Медиана времени выживания составила при Па стадии РШМ  $109,9 \pm 8,2$  мес. (95% ДИ 93,7 – 125,9). При П б стадии РШМ медиана для времени выживания была меньше и равна  $87,7 \pm 7,9$  мес. (72,1 – 103,3). Сравнение значений с использованием коэффициента Стьюдента показало, что данные статистически не значимы: значение t-критерия Стьюдента: 1,95

Различия статистически не значимы ( $p=0,056721$ ). Однако, можно заметить, что значение 1,95 очень близко к 2,0, при которой наблюдается статистическая значимость. Следовательно, можно твердо говорить о заметной тенденции к увеличению медианы времени выживания больных РШМ Па стадии по сравнению с пациентками П б стадии.

Общее время выживания для обеих групп (Па и Пб стадии) была равна  $101,2 \pm 6,3$  мес. (95% ДИ 88,8 – 113,6).

Таблица 4.2.- Медиана выживаемости у больных местнораспространенным РШМ Па и Пб стадий

Значения и Медианы для времени выживания								
Фактор	Значения <sup>а</sup>				Median			
	Оценка	Станд. ошибка	95% ДИ		Оценка	Станд. ошибка	95% ДИ	
			Нижний предел	Верхний предел			Нижний предел	Верхний предел
Стадия Па	109,923	8,195	93,861	125,985	.	.	.	.
Стадия Пб	87,703	7,984	72,055	103,351	96,000	.	.	.
Общая	101,221	6,307	88,859	113,583	.	.	.	.

Сравнение по наиболее распространенным тестам в статистических научных исследованиях, показало следующее (табл.4.3).

Таблица 4.3.- Статистическая достоверность в показателях безрецидивной выживаемости больных РШМ IIa и IIb стадий

Общие сравнения			
	Chi-Square	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,036	1	,154
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,753	1	,386
Tarone-Ware	1,258	1	,262
Проверка равенства распределений выживаемости для разных уровней (стадия)			

Согласно тесту Лог-Ранк (Мантел-Кокса) или логарифмическому тесту, была проведена проверка гипотезы для сравнения распределений выживаемости двух выборок, между заболеваниями IIa и IIb стадии. В данном случае между раком шейки матки IIa и IIb стадий. Тест показал статистическую значимость равную 0,154. Это означало, что сравниваемые величины в показателях безрецидивной выживаемости были статистически не значимы.

Следующий тест Breslow (Generalized Wilcoxon) был равен 0,386, что также оказалось статистически не достоверным.

Довольно часто в статистических исследованиях при сравнении используется тест Tarone-Ware. Тест Tarone-Ware – это вариант теста логарифмического ранга. Он используется в анализе выживаемости для сравнения двух различных распределений выживаемости. В нашем случае, тест Tarone-Ware был равен 0,262, что демонстрировало факт, что сравниваемые величины выживаемости были статистически не значимы, т.е. не достоверны.

Сравнительные данные о показателях безрецидивной выживаемости больных местнораспространенным РШМ изучаемых стадии представлены на следующей диаграмме (рис.4.1).

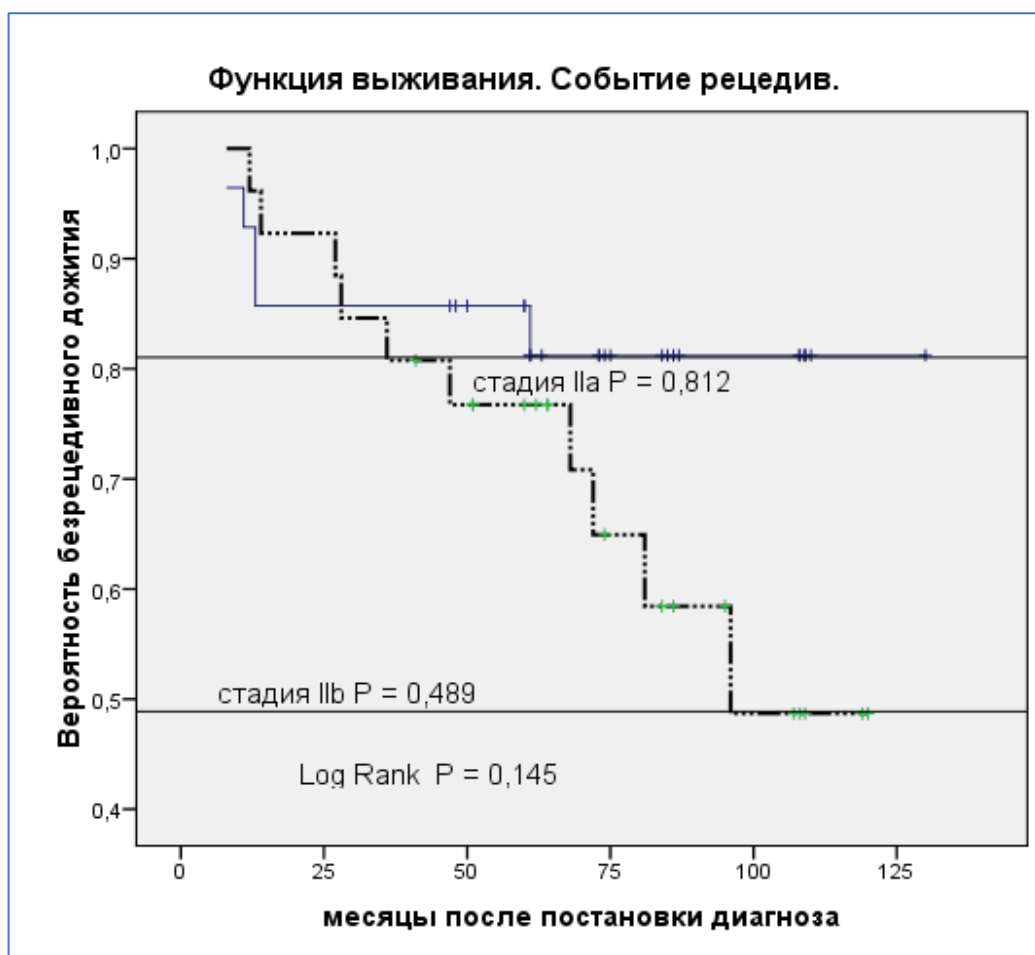


Рис.4.1. - Безрецидивная выживаемость при местнораспространенном РШМ IIa и IIb стадий

Далее нами была изучена общая выживаемость местнораспространенного РШМ, где событием явились смерть от данного заболевания в зависимости от 3a или 3b стадии (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Сводные данные по выживаемости пр РШМ 3a и 3b стадий

Case Processing Summary				
factor	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
стадия 3a	32	16	16	50,0%
стадия 3b	43	17	26	60,5%
Overall	75	33	42	56,0%

На следующей диаграмме представлена выживаемость РШМ, где показано, что при 3a стадии 70 месячная выживаемость была равна 60%, а при 3b стадии 47,4%. Однако, по прошествии времени, через 82 мес. выживаемость

при 3а стадии уменьшается до 50,3%, а при 3в стадии линия остается на прежнем месте (рис.4.2).

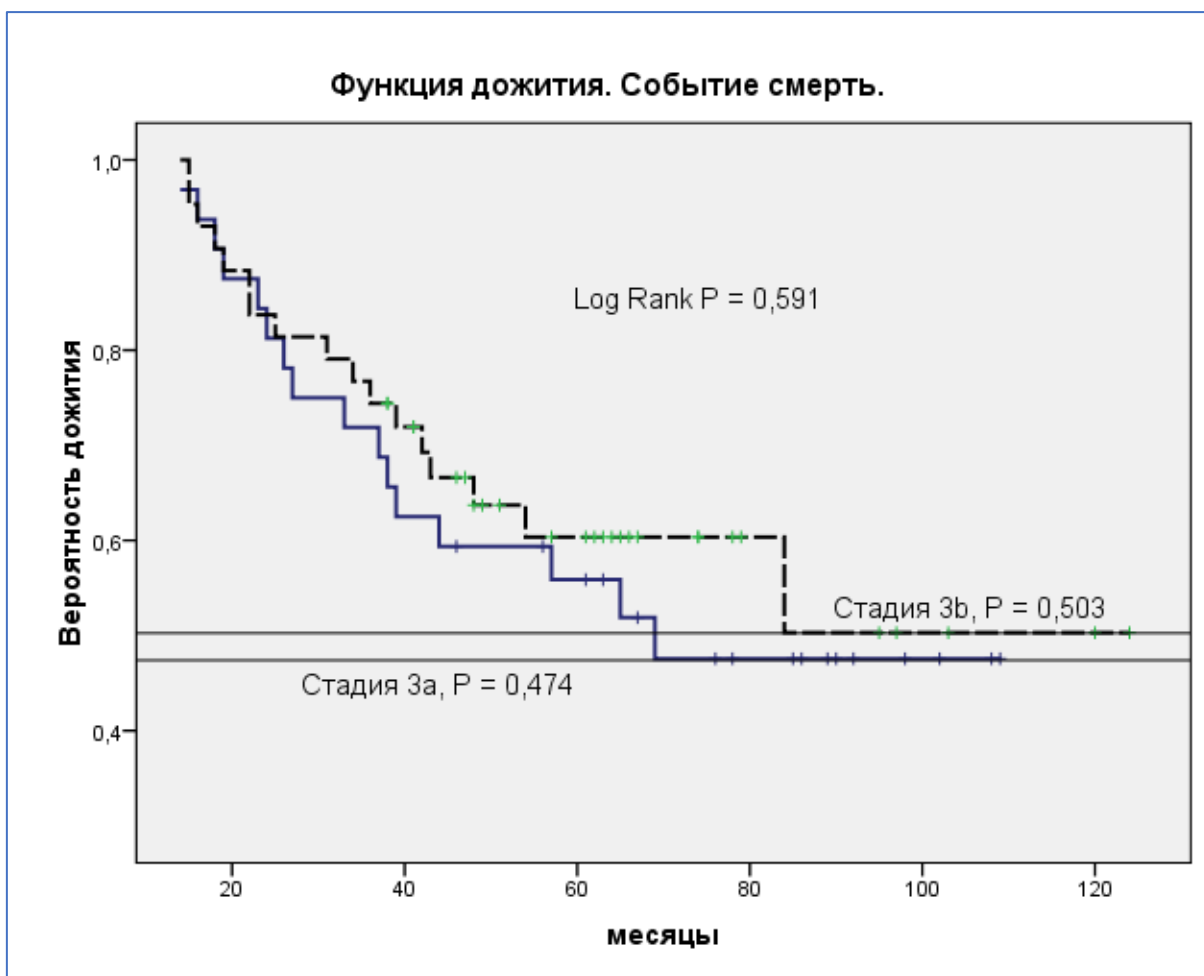


Рис. 4.2. - Безсобытийная (смерть) выживаемость РШМ (3а и 3в стадий)

Сравнение по статистической значимости достоверности не выявило Log Rank (Mantel-Cox) (0,591), Breslow (Generalized Wilcoxon) – 0,586, Tarone-Ware (0,577)

#### 4.2 Показатели выживаемости больных цервикальным раком в зависимости от методов лечения

В табл. 4.5 представлено число случаев рецидива у больных с цервикальным раком шейки матки в стадии местного распространения в

зависимости от вида лечения – комбинации терапии и радиотерапии (сочетанная).

Из 70 пациенток получивших комбинированное лечение у 33 наступил рецидив, тогда как из 42 получивших сочетанную лучевую терапию релапс был выявлен в 19 случаях. В цензурированных значениях это составило 52,8 и 54,8%, соответственно.

Таблица 4.5. Безрецидивная выживаемость у больных местнораспространенным РШМ получивших комбинированное и сочетанное лучевое лечение

Краткое описание данных				
Событие N	Событие N	Событие N	Событие N	
			Абс.	В %
Комбинированное лечение	70	33	37	52,8%
Сочетанная лучевая терапия (СЛТ)	42	19	23	54,8%
Overall	112	52	60	53,2%

В табл. 4.6 представлены значения и медиана выживаемости у больных местнораспространенным РШМ в группах с разными видами терапии (комбинированная терапия или сочетанная лучевая терапия). Из приведенных данных видно, что медиана времени выживания составила при комбинированной терапии РШМ  $87,243 \pm 5,462$  мес. (95% ДИ 76,537–97,950). При сочетанной лучевой терапии местнораспространенного РШМ медиана для времени выживания была меньше и равна  $84,214 \pm 8,323$  мес. (67,902 – 100,527). Сравнение значений с использованием коэффициента Стьюдента показало, что данные статистически не значимы:  $p > 0,05$ .

Полученные результаты исследования показали, что различия статистически были не значимы. Следовательно, можно твердо говорить о

отсутствии тенденции к увеличению медианы времени выживания больных в двух исследуемых группах.

Таблица 4.6.-Медиана выживаемости у больных местнораспространенным РШМ с комбинированной и сочетанной лучевой терапией

Значения и Медианы для времени выживания								
Фактор	Значения <sup>а</sup>				Медиана			
	Оценка	Станд. ошибка	95% ДИ		Оценка	Станд. ошибка	95% ДИ	
			Нижний предел	Верхний предел			Нижний предел	Верхний предел
Комбинированное лечение	87,243	5,462	76,537	97,950	81,000	12,138	57,209	104,791
СЛТ	84,214	8,323	67,902	100,527	.	.	.	.
Общее	87,016	4,655	77,892	96,139	94,000	.	.	.
а. Оценка ограничивается наибольшим временем выживания, если она подвергается цензуре								

Нами также были проведены сравнения по следующим тестам, такими, как Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware (табл.4.7).

Таблица 4.7.- Статистическая достоверность в показателях безрецидивной выживаемости больных с комбинированным лечением и сочетанной лучевой терапией

Общие сравнения			
Тесты	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,004	1	,947
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,677	1	,411
Tarone-Ware	,176	1	,675



Проверка равенства распределений выживаемости для разных уровней фактора.

Согласно тесту Log Rank (Mantel-Cox) или логарифмическому тесту, была проведена проверка гипотезы для сравнения распределений выживаемости двух выборок. В данном случае между раком шейки матки с комбинированной терапией и сочетанной лучевой терапией (СЛТ). Тест показал статистическую не значимость равную 0,947. Это означало, что сравниваемые величины в показателях безрецидивной выживаемости были статистически не значимы. Следовательно, отдаленные результаты лечения в двух когортах (комбинация терапии в виде ХТ и ЛТ, операции и сочетанная радиотерапия) с распространенным раком шейки матки была практически одинаковой.

Следующий тест Breslow (Generalized Wilcoxon) был равен 0,411, что также оказалось статистически не достоверным.

Довольно часто в статистических исследованиях при сравнении используется тест Tarone-Ware. Тест Tarone-Ware – это вариант теста логарифмического ранга. Он используется в анализе выживаемости для сравнения двух различных распределений выживаемости. В нашем случае, тест Tarone-Ware был равен 0,675, что говорило о том, что сравниваемые величины выживаемости были статистически не значимы, т.е. не достоверны.

Сравнительные данные о показателях безрецидивной выживаемости больных местнораспространенным РШМ изучаемых групп больных (комбинированная терапия и сочетанная лучевая терапия) представлены на следующей диаграмме (рис.4.3). Примерно до 60 месячного наблюдения безрецидивная выживаемость в группе больных с комбинированной терапией была выше, чем в группе пациенток, получивших сочетанную лучевую терапию. Ожидаемая безрецидивная выживаемость в группе с

комбинированной терапией была выше примерно 10%. Однако, на 75 месяцев наблюдения ожидаемая безрецидивная выживаемость в двух группах сравнивалась, в последующем даже она была в группе с сочетанной лучевой терапией.

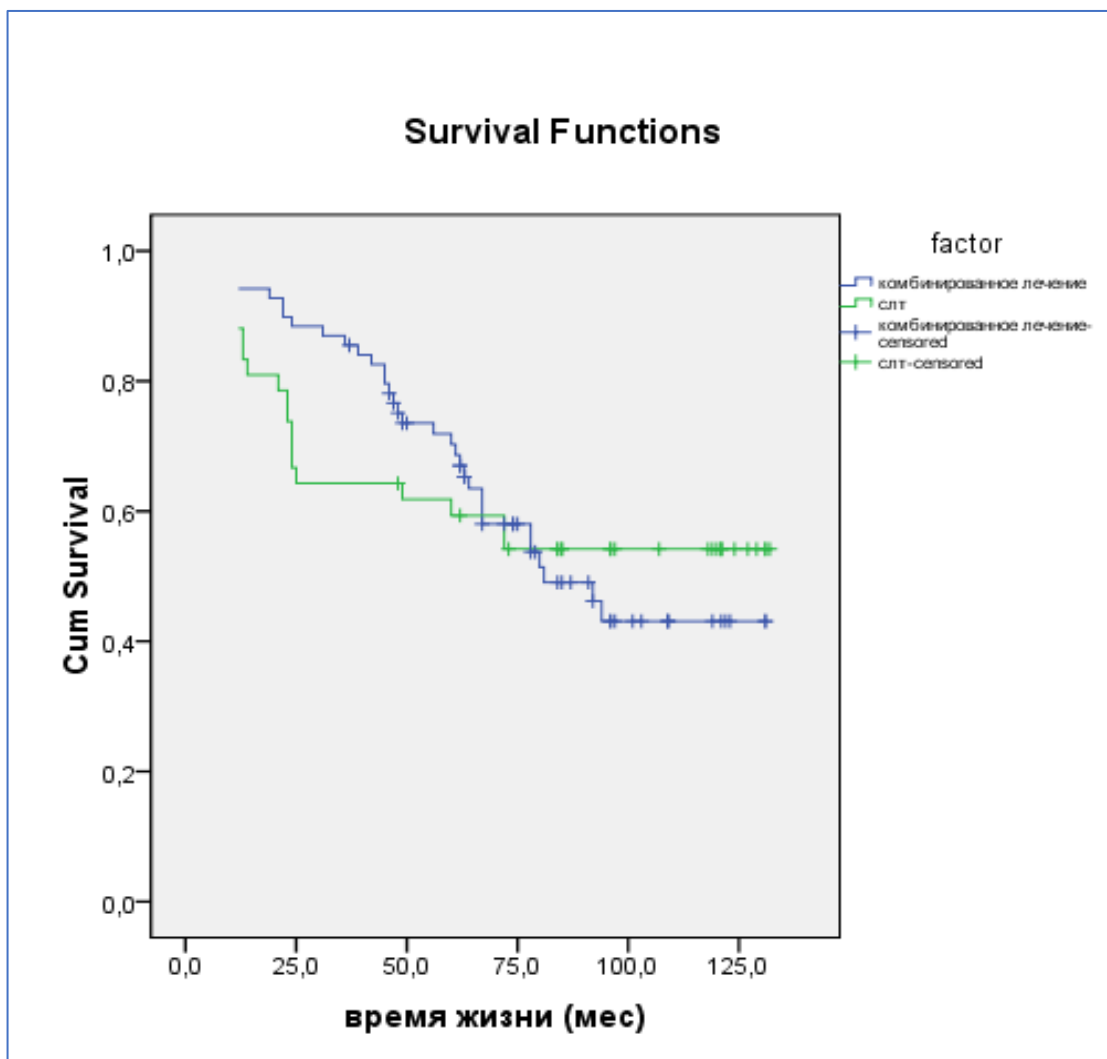


Рис.4.3. - Безрецидивная выживаемость при РШМ получивших комбинированную и сочетанную лучевую терапию.

Таким образом, ожидаемая вероятность выживания в группе с комбинированной терапией составила 40%, а в группе больных с сочетанной лучевой терапией 55%. При статистическом сравнении изучаемых величин значимость была не значимой.

Единица минус функция выживания (т.е. дополнение функции выживания),  $F(t) = 1 - S(t) = \Pr(T \leq t)$  описывает частоту события в течение

периода наблюдения. Данная функция представлена на следующем рисунке (рис.4.4). Соответственно, функция выживания  $S(t) = 1 - F(t)$  равна вероятности того, что событие (рецидив в данном случае) не состоится ранее, чем по истечении времени  $t$ .

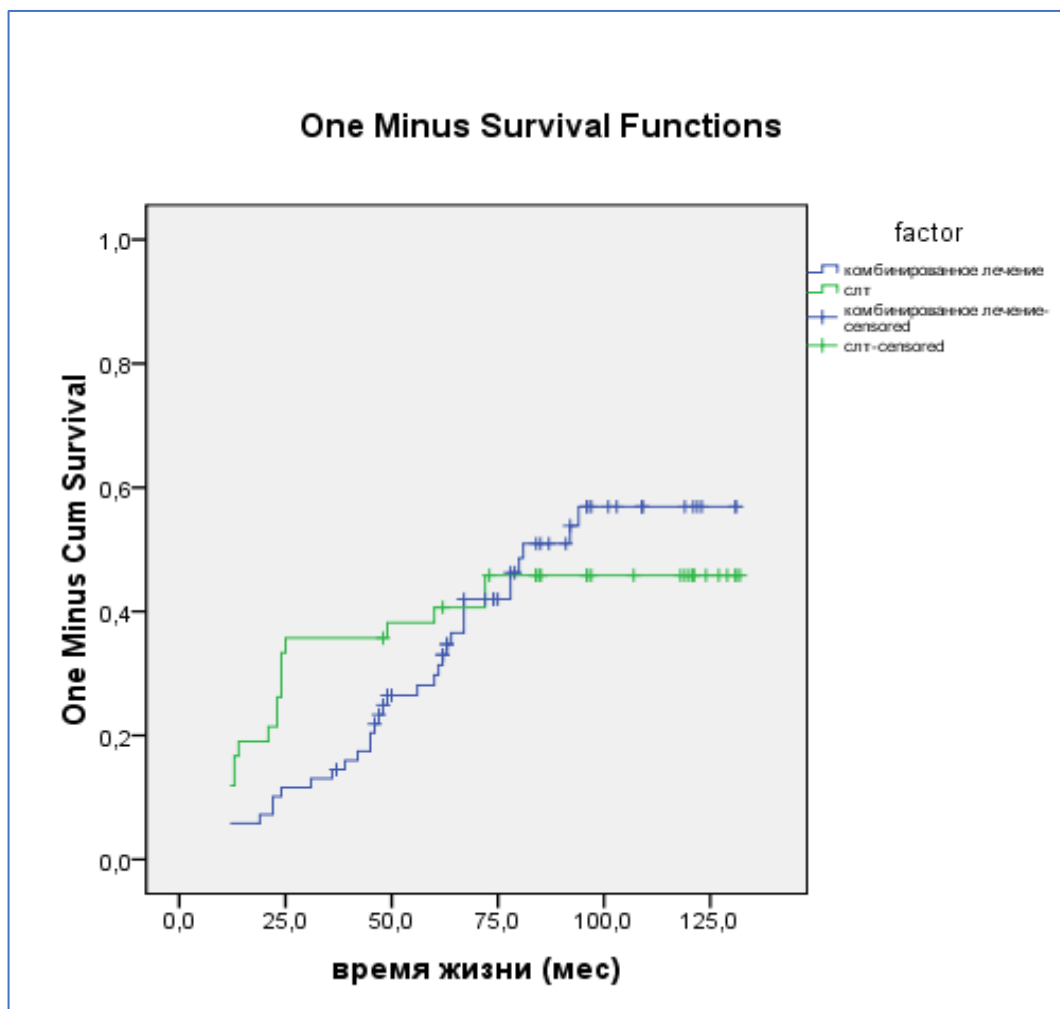


Рис.4.4. Единица минус функция выживания больных цервикальным раком в стадии местногораспространения получивших комбинированную и сочетанную лучевую терапию

Кумулятивная функция распределения  $F(t)$  времён ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события (в рассматриваемом случае это рецидив) меньше  $t$ .

В отличие от функции выживания, которая фокусируется на том, чтобы не потерпеть неудачу, функция опасности фокусируется на неудаче, то есть на происходящем событии (рецидиве РШМ). Таким образом, в некотором смысле

функцию опасности можно рассматривать как дающую противоположную сторону информации, предоставляемой функцией выжившего (рис.4.5).

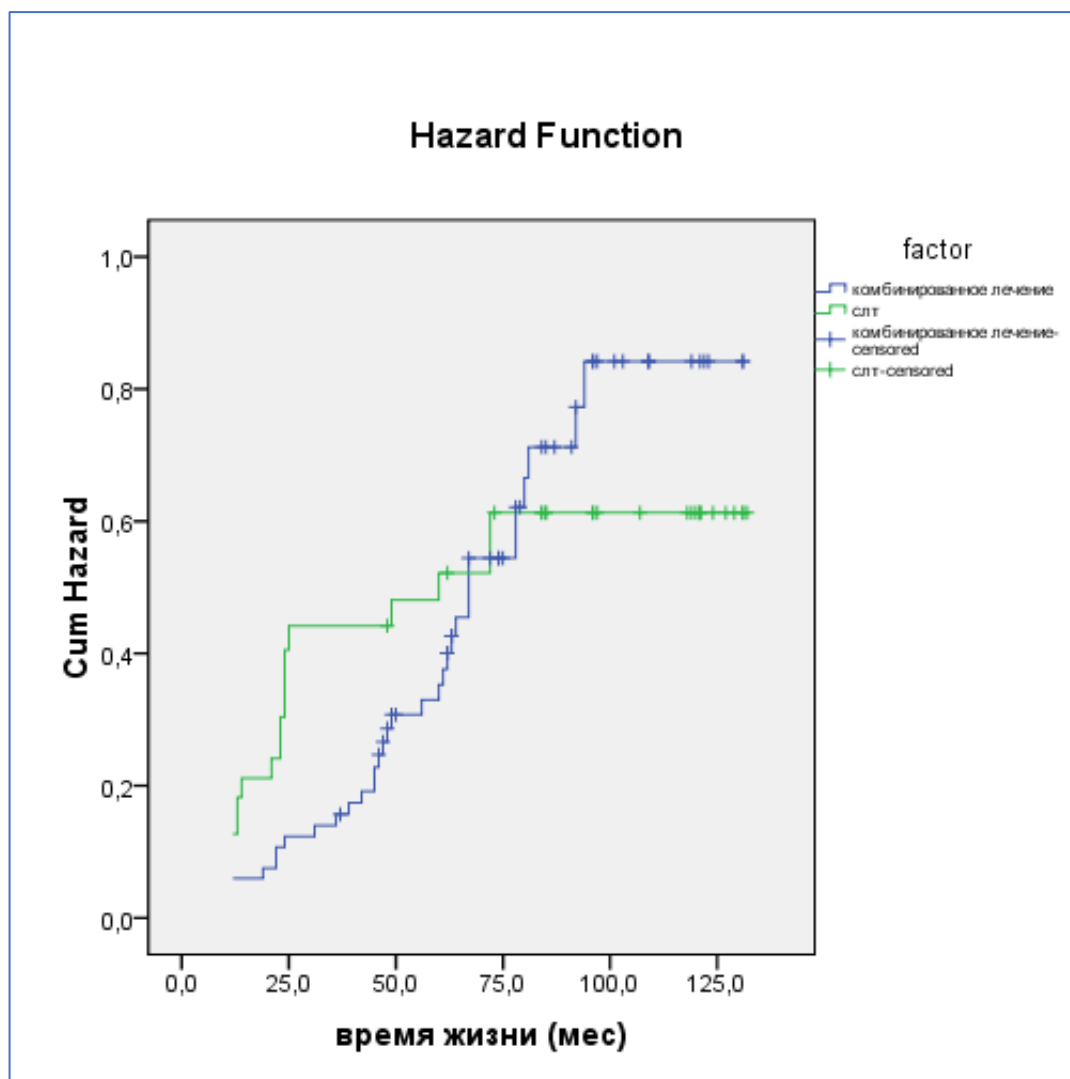


Рис.4.5. - Функция опасности в группах больных местнораспространенным РШМ получившим разное лечение

В следующей таблице 4.8 представлены данные по выживаемости у больных местнораспространенным РШМ получивших комбинированное и сочетанное лучевое лечение, где событием явилась смерть. Из 70 больных с местнораспространенным РШМ получивших комбинированное лечение в 18 случаях (25,7%) наступил смертельный исход. Смерть наступила в основном из-за прогрессирования основного заболевания и развития метастазов.

Далее, из 42 больных РШМ, получивших сочетанную лучевую терапию, у 16 или 38,0% наступило событие в виде смерти. Смертельный исход также

наступил в результате прогрессирования основного заболевания и развития различных осложнений.

Таблица 4.8.- Выживаемость у больных местнораспространенным

РШМ получившим комбинированное и сочетанное лучевое лечение, где событием явилась смерть

Краткое описание данных				
factor	Всего N	Событие N	Цензурированные	
			N	Процент
Комбинированное лечение	70	18	52	74,2%
СЛТ	42	16	26	61,9%
Overall	112	34	78	69,6%

Таблица 4.9.- Медиана выживаемости у больных местнораспространенным РШМ с комбинированной и сочетанной лучевой терапией, где событием явилась смерть больного

Значения и Медианы для времени выживания								
Фактор	Значения <sup>а</sup>				Медиана			
	Оценка	Станд. ошибка	95% ДИ		Оценка	Станд. Ошибка	95% ДИ	
			Нижний предел	Верхний предел			Нижний предел	Верхний предел
Комбинированное лечение	107,686	4,572	98,725	116,648	.	.	.	.
СЛТ	95,077	7,444	80,485	109,668	.	.	.	.
Общая	103,562	4,070	95,586	111,539	.	.	.	.
а. Оценка ограничивается наибольшим временем выживания, если она подвергается цензуре								

Показано, что медиана времени выживания составила при комбинированной терапии РШМ  $107,686 \pm 4,572$  мес. (95% ДИ 98,725 – 116,648). При сочетанной лучевой терапии местнораспространенного РШМ медиана для времени выживания была меньше и равна  $95,077 \pm 7,444$  мес. (80,485– 109,668). Сравнение значений с использованем коэффициента Стьюдента показало, что данные статистически не значимы:  $p > 0,05$ : значение t-критерия Стьюдента: 1.44, различия статистически не значимы ( $p=0,151$ ).

Нами также были проведены сравнения по следующим тестам, такими, как Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware (табл.4.9).

Таблица 4.10.- Статистическая достоверность в показателях безсобытийной (смерть) выживаемости больных с комбинированным лечением и сочетанной лучевой терапией

Общие сравнения			
Тесты	Chi-Square	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,725	1	,189
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,932	1	,026
Tarone-Ware	3,365	1	,067
Проверка равенства распределений выживаемости для разных уровней фактора.			

Согласно тесту Log Rank (Mantel-Cox) или логарифмическому тесту, была проведена проверка гипотезы для сравнения распределений выживаемости двух выборок. В данном случае между раком шейки матки с комбинированной терапией и СЛТ. Тест показал статистическую не значимость равную 0,189. Это означало, что сравниваемые величины в показателях безсобытийной выживаемости были статистически не значимы.

Следующий тест Breslow (Generalized Wilcoxon) был равен 0,026, что было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).

Тест Tarone-Ware был равен 0,067, что демонстрировало том, что сравниваемые величины выживаемости были статистически не значимы, т.е. не достоверны.

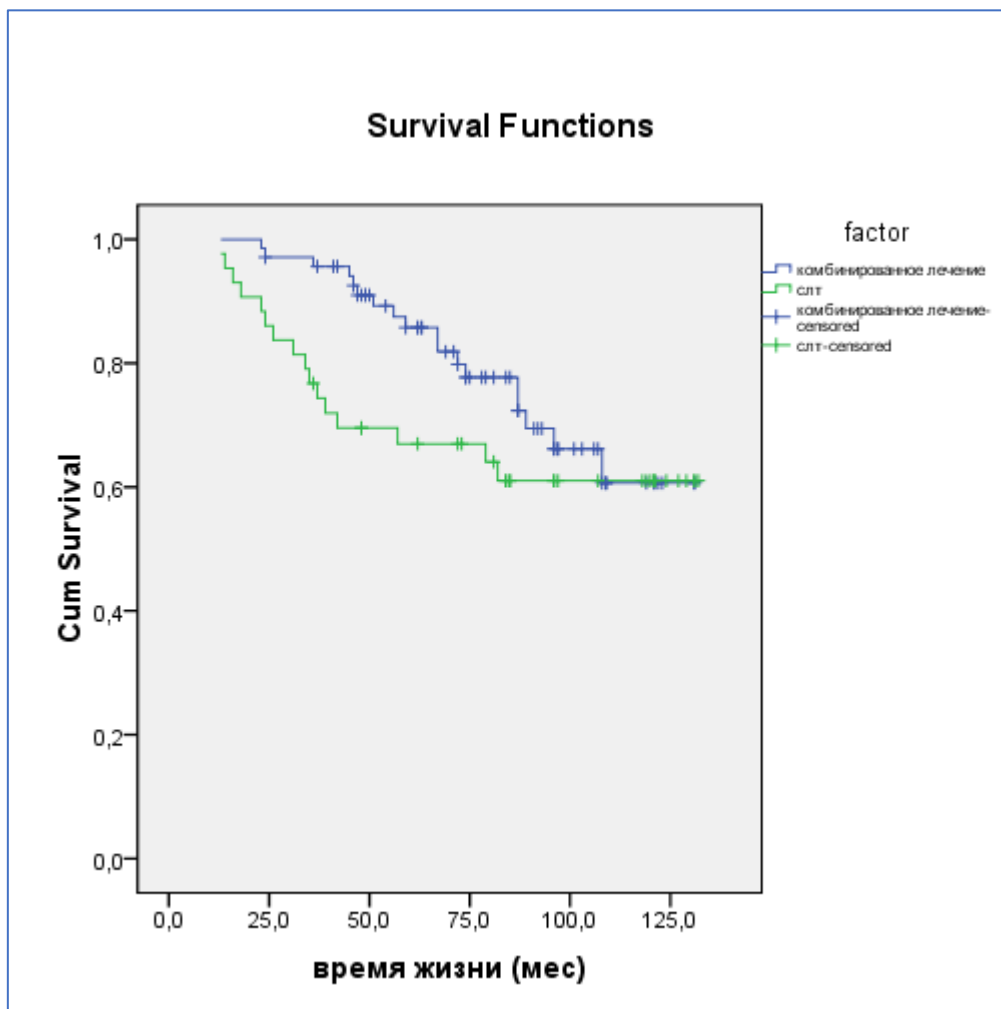


Рис.4.6. - Безсобытийная (смерть) выживаемость больных РШМ в группах получивших комбинированное и сочетанное лучевое лечение

Из данного рис.4.6 видно, что показатели выживаемости в первые периоды после лечения были различимы и довольно значимы. Разница была ощутимой, вплоть до 75 мес. наблюдения. Однако на 100-й месяц наблюдения кривые выживаемости сравнялись. Следовательно, ожидаемая выживаемость (8 летняя) в когортах больных получивших различную терапию была одинаковой и равна 60%.

Далее были подсчитаны показатели выживаемости (без рецидивной и безсобытийной) в группах больных, получивших ДЛТ + операция (40 человек) и сочетанную ЛТ + цисплатин 200 мг (88 человек) – табл.4.11-12 и рис.4.7.

Таблица 4.11.- Выживаемость (безрецидивная) у больных местнораспространенным РШМ получившим операция + ДЛТ и СЛТ + цисплатин 200мг

Краткое описание данных				
factor	Всего N	Событие N	Цензурированные	
			N	Процент
операция + ДЛТ	40	12	28	70,0%
СЛТ + цисплатин 200мг	88	27	61	69,3%
Overall	128	39	89	69,5%

Таблица 4.12.- Выживаемость (безрецидивная) у больных местнораспространенным РШМ получившим операция + ДЛТ и СЛТ + цисплатин 200мг

factor	Значения <sup>a</sup>			
	Оценка	Станд ошибка	95% ДИ	
			Нижний предел	Верхний предел
операция + длт	88,977	5,114	78,952	99,001
СЛТ + цисплатин 200мг	87,244	3,337	80,703	93,785
Overall	88,585	2,870	82,960	94,209

а. Оценка ограничивается наибольшим временем выживания, если она подвергается цензуре



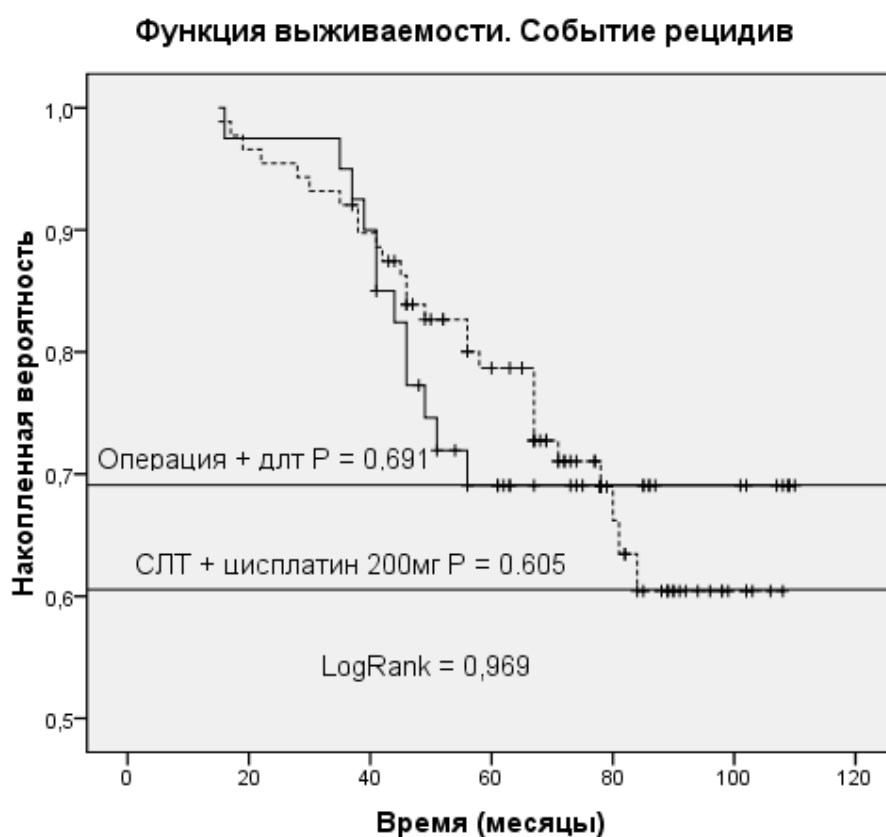


Рис.4.7.- Безсобытийная (рецидив) выживаемость больных РШМ в группах получивших комбинированное и сочетанное лучевое лечение

Таким образом, в двух группах больных статистически достоверной разницы в безрецидивной выживаемости не было обнаружено.

Далее, нами были проведены сравнения в показателях выживаемости в трех группах согласно дизайну исследования: в группе больных с НАПХ, в группе больных получивших сочетанную лечевую терапию (брахитерапию и дистанционную лучевую терапию) и в группе больных, получивших хирургическое лечение с дистанционной полеоперационной лучевой терапией. Полученные результаты приведены в следующей таблице 4.13.

Таблица 4.13. – Сравнительная общая выживаемость (все стадии) в группах больных с местнораспространенным РШМ в зависимости от методов лечения

Выживаемость	НАПХТ + Операция+ ЛТ n=128	СЛТ + химиотерапия n=42	Операция + ДЛТ n=70
РШМ (все стадии)	59,1 ± 2,8%	51,8 ± 2,5%	45,5 ± 2,9%

Из данной таблицы видно, что выживаемость, подсчитанная по методу Каплан-Мейера, у больных в группе больных РШМ, получивших НАПХТ + хирургическое лечение и лучевую терапию составила  $59,1 \pm 2,8\%$ , что было статистически достоверно выше, чем в группе с сочетанной лучевой терапией и химиотерапией (без операции), где она составила  $51,8 \pm 2,5\%$ . При этом критерий Стьюдента составил  $t = 1,975$  или  $p < 0,05$ . При сравнении с группой больных, у которых была проведена только операция и ДЛТ статистической достоверности не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты лечения у больных распространенным РШМ, получившим предоперационную полихимиотерапию были выше, чем в группе получивших только сочетанную лучевую терапию и химиотерапию, как и в группе «Операция + дистанционная лучевая терапия». Несмотря на недостоверность сравниваемых двух указанных групп, тенденция к увеличению показателя выживаемости в группе с НАПХТ прослеживается довольно четко.

При сравнении результатов выживаемости отдельно по стадиям в изучаемых группах больных с распространенным раком шейки матки были получены следующие данные (табл. 4.14).

Таблица 4.14. – Сравнительная вероятность выживания в группах больных с местнораспространенным РШМ стадии II в зависимости от методов лечения

Выживаемость	НАПХТ + Операция+ ЛТ n=53	СЛТ + химиотерапия n=14	Операция + ДЛТ n=69
IIa	81,2 ± 2,4%	64,2 ± 3,0% **	66,9 ± 2,9%*
IIb	48,9 ± 3,5%	41,5 ± 3,6%	42,6 ± 3,6%
Всего	65,0 ± 2,8%	52,8 ± 3,1%	54,8 ± 2,9%

\*\* -  $p < 0,001$

\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе НАПХТ + ЛТ + операция

Из данных результатов видно, показатель выживаемости при IIa стадии у больных, получивших НАХТ, операцию и ЛТ, условно обозначенной, как первая группа, был равен  $81,2 \pm 2,4\%$ , что было статистически достоверно выше, чем в группе СЛТ + ХТ (вторая группа) ( $p < 0,001$ ) или операция + ДЛТ (третья группа) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении группы СЛТ + ХТ и операция + ДЛТ было выявлено, что статистической достоверности по показателям выживаемости не обнаружено. Показатель выживаемости при IIb стадии в первой группе была ниже, чем при IIa стадии и равна  $48,9 \pm 3,5\%$ , что было выше, чем во второй ( $41,5 \pm 3,6\%$ ) (критерий  $t = 1,47$ ,  $P > 0,05$ ). Показатель выживаемости в третьей группе был равен  $42,6 \pm 3,6\%$ , что было примерно одинаковым как во второй группе, но меньше, чем в первой группе.

В целом безрецидивная выживаемость при второй стадии (IIa и IIb) в первой группе была равна  $65,0 \pm 2,8\%$ , что было статистически достоверно выше, чем во второй ( $t=2,92$ ,  $p = 0,004$ ) и третьей группах ( $t=2,53$ ,  $p = 0,013$ ).

Таблица 4.14. – Сравнительная вероятность выживания в группах больных с местнораспространенным РШМ стадии III в зависимости от методов лечения

Выживаемость	НАПХТ + Операция + ЛТ n=69	СЛТ + химиотерапия n=28	Операция + ДЛТ n=1
IIIa	47,4 ± 3,8%	36,3 ± 4,9%-	-
IIIб	50,3 ± 3,7%	33,6 ± 4,6%*	-
Всего	48,5 ± 3,8%	35,8 ± 2,9%*	-

\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе НАПХТ + ЛТ + операция

Из приведенной табл. 4.14 видно, что НАПХТ была эффективным методом лечения и при третьей стадии опухоли. Так выживаемость при 3а и 3б стадиях была выше в первой группе, чем в 3-й группе ( $t=1,79$ ,  $p = 0,080$ ), что было статистически не достоверно. Однако при 3б стадии разность была статистически достоверной ( $t=2,83$ ,  $p = 0,006$ ).

**Резюме по 4-й главе диссертации.** Таким образом, наши исследования показали, что предоперационная химиотерапия в купе с операцией и лучевой терапией была эффективным методом лечения при второй и третьей стадиях опухоли шейки матки. В этой группе больных самый высокий результат выживаемости был в группе больных со 2а стадией (81,2%). При второй Б стадии показатель снижался заметно и не превышал 50%. Комплексная терапия. В группе больных операция + ДЛТ и СЛТ + цисплатин вероятность жизни была равна 69,1% и 60,5%, соответственно. То есть эти два метода были равноценными в результатах лечения. Особенно четко прослеживалась разница в результатах выживаемости, когда проведен анализ по стадиям. Можно отметить, что и при второй и при третьей стадиях, добавление в лечение предоперационной химиотерапии статистически достоверно повышало выживаемость. Поэтому, необходимо включать неоадьювантную

полихимиотерапию в комплексную терапию больных местнораспространенным раком шейки матки при II-III стадиях опухолевого процесса.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенные нами изыскания касательно распространенности такого злокачественного недуга, как цервикальный рак, показали, что данное заболевание является грозным и смертельно опасным. Поиск в доступной литературе, который охватывал интернет сети, каталоги российских и отечественных диссертаций, а также большой базы в Pub med, демонстрировал, что ежегодно по всему земному шару эпидемиологами регистрировалось около шестьсот тысяч случаев рака шейки матки. Также было показано, что более половина из этих случаев, а это более 300 тысяч, погибает в том же году. То есть результаты лечения остаются неудовлетворительными. И это при том, что рак шейки матки можно предотвратить. Печально, что более 70% всех случаев, зарегистрированных впервые, рак шейки матки встречался в относительно бедных государствах. Это касалось таких континентов, как Африка, Южная Америка, Юго-Восточная Азия и некоторые другие. В Западных странах мира благодаря внедрению скрининговых мероприятий показатели и уровни заболеваемости в последние годы значительно снизились. Дальнейшему снижению заболеваемости, а соответственно, и смертности, послужили такие превентивные мероприятия, как внедрение вакцинации от вируса папилломы человека. Известно, что определенные типы папилломавирусной инфекции однозначно вызывают цервикальные поражения, а впоследствии и рак шейки матки.

К глубокому сожалению с распадом Советского Союза в большинстве стран СНГ или новых государствах сложилась неблагоприятная ситуация, как в ранней диагностике, так и лечении злокачественных новообразований. И это в большей степени можно сказать и о раке шейки матки, который входит в

пятерку наиболее распространенных видов рака человека, а среди женщин – в тройку ведущих локализаций. Продолжается рост запущенных и распространенных форм онкологических заболеваний, в том числе рака шейки матки. Во многих странах мира, особенно не развитых и мало развитых, более 70-80% больных при поступлении в специализированные стационары имеют III-IV стадии заболевания. По отношению к раку шейки матки, к запущенным процессам можно отнести и II В стадии опухоли.

В Кыргызстане каждый год регистрируется около 400-450 больных раком шейки матки, причем с впервые установленным диагнозом. При этом около 300 больных, это пациентки с запущенными стадиями. С ликвидацией онкологических кабинетов, которые существовали во времена Советского Союза и была единая вертикаль онкологической службы, когда во главе этой службы находился Кигизский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, значительно ухудшились показатели онкогинекологической службы. В то время, в каждом районе имелся онкогинекологический кабинет, где можно было сдать мазки из влагалища на цитологическое исследование, увидеть различные предраковые патологии и при необходимости своевременно направить в специализированное учреждение (онкодиспансеры) и институт. С каждым долей начальных стадий рака шейки матки уменьшается. Конечно, это связано с экономическими проблемами, которые охватывают нашу страну. Поэтому, изучение состояние онкологической помощи, в частности онкогинекологической службы в отдельном взятом регионе (Ошской области), который обслуживает большую часть населения республики, является весьма актуальной проблемой. Надо отметить, что страдает не только регистрация, но и выявление самого процесса развития цервикального рака с адекватным лечением. Так, долгое время не имелся современный протокол лечения рака шейки матки в Кыргызстане, не внедрялись другие новые методы диагностики и лечения. Длительное время не работала онкорadiологическая служба (отсутствие линейных ускорителей и других аппаратов для радиации). По современным требованиям, практически 90% и более пациентов должны

получать внешнее и внутреннее облучение при раке шейки матки. Поэтому, учитывая все эти приведенные обстоятельства и трудности, нами было решено заняться изучением актуальной задачи терапии распространенного рака шейки матки в Южном регионе Кыргызской Республики.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация полносоставной терапии распространенного рака шейки матки. Для выполнения и реализации данного намерения были озадачены следующие аспекты: изучить функциональный статус больных цервикальным раком с местным распространением; изучить эффективность неоадьювантной полихимиотерапии в режиме (Цисплатин + Паклитаксел); изучить возможность использования мексидола в комбинированном лечении цервикальным раком с местным распространением; провести сравнительное исследование по изучению безрецидивной и общей выживаемости больных цервикальным раком с местным распространением получивших традиционную неоадьювантную химиотерапию и полихимиотерапию с мексидолом.

Необходимость поиска симптоматической терапии при проведении лекарственного лечения цервикального рака была обусловлена тем, что во время лечения страдали функции определенных жизненно важных органов и систем. Функционирование органов усиливалось после использования химиотерапии и лучевой терапии. Научные разработки в этом направлении, которые могли бы снизить негативные последствия химиотерапии, до сих пор до конца не разработаны, хотя имеются определенные наработки. Так, например, при лечении некоторых видов рака, особенно онкогематологического профиля, высокодозная химиотерапия вызывает резкое угнетение кроветворения – гипоплазию и аплазию костного мозга. И врачам приходится использовать стимуляторы гемопоэза: эритропоэза, лейкопоэза и тромбоцитопоэза.

Поиск средств, которые могли бы уменьшить последствия химиотерапии продолжается, и российскими учеными был разработан новый

препарат мексидол, который показал свою эффективность в эксперименте и при некоторых солидных опухолях. Однако, в доступных источниках мы не заметили данных о том, что мексидол был использован в практике онкогинекологии. Поэтому нами было решено использовать данный антиоксидант во время неоадьювантной химиотерапии цервикального рака с местным распространением. Это явилось научной новизной нашего исследования.

Противоопухолевая химиотерапия практически действует на все органы и ткани организма, вызывая патологии сердечно-сосудистой, почечной, кроветворной, печеночной, гастроинтестинальной и других систем. Так, используемые схемы химиотерапии распространенного рака включали противоопухолевые средства, которые являются кардиотоксичными. Например, из алкилирующих агентов при терапии рака шейки матки используется цисплатин и его аналоги. В литературе описаны случаи о том, что другие агенты, например, паклитаксел, этопозид, енипозид, алкалоиды барвинка, фторурацил, цитарабин, амсакрин, кладрибин могут вызвать даже сердечные приступы. По разным сведениям, кардиотоксичность может встречаться почти у 20% больных во время проведения химиотерапии.

Сердечные события могут включать легкие изменения артериального давления, тромботические эпизоды, изменения на ЭКГ, нарушения ритма, воспалительные изменения сердечной мышцы и другие. К сожалению, многие клиницисты не учитывают данные таких проявлений и зачастую химиотерапию проводят без предварительного изучения состояния сердечно-сосудистой системы, без выполнения элементарных ЭКГ, ЭхоКГ или функциональных тестов. Перед началом терапии следует признать возможность кардиотоксичности. Пациенты должны быть обследованы на наличие факторов риска и должны быть предприняты попытки изменить их. Мониторинг сердечных событий и их лечение обычно зависят от ожидаемых и выявленных признаков и симптомов. Проявления у пациентов могут



протекать бессимптомно, единственным проявлением являются электрокардиографические изменения.

Лечение большинства сердечных событий, вызванных химиотерапией, является симптоматическим. Агентов, которые можно использовать в профилактических целях, немного, хотя дексразоксан, кардиозащитный агент, специфичный для химиотерапии антрациклинами, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Кардиотоксичность можно предотвратить путем скрининга и изменения факторов риска, тщательного мониторинга признаков и симптомов во время проведения химиотерапии и продолжения последующего наблюдения после завершения курса или всего лечения.

В литературе имеются сообщения о антиоксидантной и кардиозащитной активности неочищенного экстракта и растворяющих фракций листьев *Urtica simensis* in vivo при повреждении миокарда, вызванном циклофосфамидом. Препарат значительно предотвращал вредное влияние циклофосфамида на массу тела ( $P < 0,001$ ), отношение массы сердца к массе тела ( $P < 0,01$ ), сердечные биомаркеры, включая тропонин I ( $P < 0,01$ ), аланинтрансаминазу, аспартатаминотрансферазу (AST) ( $P < 0,01$ ) и профили липидов, включая триглицериды ( $P < 0,001$ ) и общий холестерин ( $P < 0,01$ ). Гистопатологическое исследование подтвердило наличие некрозов, отека и кровоизлияний в группах, получавших только циклофосфамид, в то время как в группах, получавших 200 мг/кг и 400 мг/кг неочищенного экстракта и водной фракции, были обнаружены нормальные кардиоциты. Антиоксидантный анализ растения *Urtica simensis* продемонстрировал поглощающую свободные радикалы активность ингибирующей концентрации 50% (IC50) для неочищенного экстракта со значениями 63,27 мкг/мл, водной фракции со значениями 136,38 мкг/мл и гексановой фракции со значениями 258,70 мкг/мл.

Поэтому нами впервые была разработана схема использования неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки совместно с мексидолом. В

дальнейшем, результаты исследования показали, что мы находились в верном направлении.

В качестве клинического материала были данные 240 больных с местнораспространенным раком шейки матки получивших лечение в Ошском межобластном центре онкологии и Национальном центре онкологии и гематологии при МЗ КР. Больным проводилось комплексное лечение, включающее неоадьювантную полихимиотерапию в режиме Цисплатин (75мг/м<sup>2</sup>) и Паклитаксел (175мг/м<sup>2</sup>) внутривенно.

Для снижения эндогенной интоксикации, использовали препарат Мексидол по 200 мг 2 раза в сутки за четыре дня до начала НАПХТ.

Соответствующая оценка клинических исходов производилась посредством гинекологического осмотра, ультразвукового исследования и компьютерной томографии до и после определенных курсов полихимиотерапии.

При этом эффективность терапии оценивалась согласно 4 градациям эффекта, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали данные ЭКГ и ЭхоКГ.

Характер токсических проявлений после неоадьювантной химиотерапии изучали с использованием общепринятых критериев NCIC-CTC (Canadian Cancer Society Research Institute - common toxicity criteria) или Национальный институт рака общие терминологические критерии для нежелательных или побочных явлений) на протяжении всего процесса лечения. При этом изучалась гематологическая, гастроинтестинальная, печеночная и почечная токсичности.

Для изучения эндогенной интоксикации больных были проведены альбуминовые тесты, которые основаны на изучении накопления и связывания токсинов.

Исследование функционального сосотяния сердца показало, что у больных во время неоадьювантной химиотерапии по поводу РШМ

отмечались умеренные нарушения со стороны ЭКГ, причем эти нарушения были несколько выраженными у больных получивших терапию по стандартной схеме (без мексидола). Патологические изменения наблюдались в виде синусовой аритмии, единичных, политопных, групповых желудочковых экстрасистол и нарушений процессов реполяризация миокарда. Было установлено, что в группе больных с мексидолом наблюдались более быстрые и заметные восстановление изменений на ЭКГ, вызванные токсическим действием химиотерапии на миокард.

Также было показано, что большинство изученных электрокардиографических показателей в исследуемых когортах больных имели определенные и разные по степени выраженности отклонения от нормальных значений. Причем эти отклонения у больных, получавших мексидол, были менее выраженными. Также необходимо отразить, что эти различия в определенные дни или фазы лечения в группах имели статистически значимые достоверные различия. Например, такое положение вещей было характерным для функции выброса, которое оказалось более устойчивым во второй анализируемой группе.

Нами были изучены функциональное состояние печени и почек по биохимическим показателям крови. Изменения в средних значениях или уровнях большинства показателей, таких, как глюкоза крови, билирубин, трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидазы были в пределах допустимых норм, которые наблюдаются при проведении химиотерапии. Степень токсичности была легкой и умеренной.

Также было выявлено, что уровень креатинина, мочевой кислоты и мочевины имели тенденцию к повышению. При этом, значительное увеличение (статистически значимое) уровня мочевой кислоты наблюдалось на всех этапах исследования ( $p < 0,001$ ). Использование препарата мексидол способствовало некоторому улучшению изучаемых показателей. При сравнении двух групп отмечалось статистически достоверное улучшение во второй группе.

Конечно, главным в оценке эффективности лечения является анализ того, насколько уменьшились размеры опухоли от специальной терапии. Результаты проведенных изысканий выявили, что полное исчезновение опухоли наблюдалось у 11% первой группы и 13% больных во второй группе. У большинства пациентов были отмечены явления остановки роста опухоли или стабилизации злокачественного процесса.

Относительно выживаемости, наши исследования показали, что в целом отдаленные результаты лечения были вполне удовлетворительными. Пациенты РШМ получали различные методы лечения. Неoadьювантную полихимиотерапию получили 128 пациенток местнораспространенным РШМ, из которых впоследствии части больных была проведена операция с дистанционной лучевой терапией, а другой части проведена сочетанная лучевая терапия. Нами были подсчитаны безсобытийная (рецидив или смерть) выживаемость в зависимости от методов лечения и распространенности опухолевого процесса (стадии опухоли).

Безрецидивная выживаемость в целом при 2а стадии составила 82,1%, а при 2б стадии – 61,5%. Медиана выживаемости была также выше при 2а стадии примерно на 20 мес., чем при 2б стадии.

Из 70 пациенток получивших комбинированное лечение у 33 наступил рецидив, тогда как из 42 получивших сочетанную лучевую терапию релапс был выявлен в 19 случаях. В цензурированных значениях это составило 52,8 и 54,8%, соответственно. Сравнимые величины были статистически не значимыми. Медиана безрецидивной выживаемости была также примерно одинаковой и составила около 85 месяцев в обеих группах.

Из 70 больных с местнораспространенным РШМ получивших комбинированное лечение в 18 случаях (25,7%) наступил смертельный исход. Смерть наступила в основном из-за прогрессирования основного заболевания и развития метастазов. Далее, из 42 больных РШМ, получивших сочетанную лучевую терапию, у 16 или 38,0% наступило событие в виде смерти.

На момент конечной точки анализа 73,9% больных через 5 лет были живы после комбинированной терапии и 62,8% после сочетанной лучевой терапии. Общая пятилетняя выживаемость составила 69,6%.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных с цервикальным раком имеющим местное распространение отмечается нарушение функционального состояния различных органов и систем в процессе неoadъювантной полихимиотерапии.
2. Полный, частичный эффекты и стабилизация процесса по критерию RECIST были отмечены после неoadъювантной полихимиотерапии с Цисплатином и Паклитакселом в 11,4%, 51,9% и 36,7% случаев, соответственно.
3. Использование мексидола в сочетании с неoadъювантной полихимиотерапией достоверно снижает кардиотоксичность (КСО): гастроинтестинальную токсичность по тошноте ( $z = 6,243$ ), рвоте ( $z = 2,84$ ) почечным нарушениям (снижение уровня мочевой кислоты,  $p < 0,001$ ).
4. Безрецидивная выживаемость в целом при IIa стадии составила 82,1%, а при IIb стадии – 61,5%. Общая безсобытийная выживаемость при местнораспространенном РШМ после комбинированной терапии составила 73,9%, после сочетанной лучевой терапии – 62,8%.
5. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после применения комбинированной и сочетанной терапии составила 56,0 и 58,8%, соответственно ( $p > 0,05$ ), а общая шестилетняя выживаемость составила 74,2% и 64,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с цервикальным раком и местным распространением опухоли в плане комбинированной терапии показана неоадьювантная химиотерапия.
2. Неоадьювантная химиотерапия при II-III стадии заболевания способствует достижению полной регрессии опухоли и созданию благоприятных условий для оперативного лечения.
3. Сочетанное использование мексидола и химиотерапии с препаратами платины с таксанами улучшает непосредственные результаты и снижает побочное действие полихимиотерапии.
4. Полученные результаты могут быть рекомендованы в практику лечения больных цервикальным раком и в процессе обучения студентов, аспирантов и клинических ординаторов в ВУЗах и других учебных учреждениях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдылдаев Т. А. Эффективность двухкомпонентных комбинаций химиотерапии у больных раком шейки матки / Т.А. Абдылдаев, С. Ш. Найзабекова // Наука и новые технологии. – 2015. – №2. – С.23-29.
2. Абдылдаев Т. А. Арглабин в комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки / Т. А. Абдылдаев, С. Ш. Найзабекова, С. М. Адекенов // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 39.
3. Абдылдаев Т. А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных раком шейки матки / Т.А. Абдылдаев // Вестник КРСУ. – 2016. – Том 16. – № 7. – С. 153-155.
4. Абдылдаев Т. А. Результаты сочетанного применения лучевого и химиотерапевтического компонента у больных раком шейки матки. / Т.А. Абдылдаев, С. Ш. Найзабекова, Ж. Н. Балтабаева [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. - №1. – С.56-62.
5. Адекенов С. М. Перспективы производства и применения нового оригинального противоопухолевого препарата «Арглабин». / С.М. Адекенов // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Караганда, 2002. – С. 12-24.
6. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель //Онкогинекология. – 2012. - № (1). – С.18-23.
7. Аксель Е.М., Ревич Б.А. Особенности онкологической заболеваемости и смертности трудоспособного населения Москвы //Профилактическая медицина. – 2014. - №5. – 2014. – С.28-33.

8. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е. М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. –№1. – С.6-15.
9. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Е.М. Аксель //Онкоурология. – 2019. –Т.15. – №2. – С.15-24.
10. Алиев Д. А. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином – непосредственные результаты исследования национального центра онкологии Азербайджана / Д.А. Алиев, И. Г. Исаев, К. С. Акперов [и др.] // Теоретическая и клиническая медицина. – 2017. – №.34. – С.45-51.
11. Аликулова У. А. Клинико-цитологические особенности местнораспространенного рака шейки матки при применении неoadъювантной полихимиотерапии / У.А. Аликулова //Злокачественные опухоли: Онкология и радиология Казахстана - №1, 2012. – С.48-49.
12. Ашрафян Л. А. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки II-IIIВ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике / Л.А. Ашрафян, О. И. Алекшикова, Н. А. Бабаева, И. Б. Антонова [и др.] // Злокачественные опухоли: Женской репродуктивной системы. – 2015. – Т.2. – С.76-81.
13. Ашрафян Л. А. Комплексная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, Н. Л. Чазова [и др.] // Злокачественные опухоли: Вопросы онкологии. – 2009 . – Том 5. - №4. – С. 463-470.
14. Ашрафян Л. А. Молекулярно- биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников ,Л.А. Ашрафян // Злокачественные опухоли: Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012ю – Т.(3-4). – С. 120-5.
15. Ашрафян Л. А. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIВ-IIIВ стадий при комплексной



ультразвуковой диагностике / Л.А. Ашрафян, О. И. Алешикова, Н. А. Бабаева, И. Б. Антонова [и др.] // Злокачественные опухоли: Женской репродуктивной системы. – 2015. – Том 11. - №2. – С.76-81

16. Ашрафян Л. А. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников / Л.А. Ашрафян, И. Б. Антонова, С. В. Ивашина, [и др.] // Злокачественные опухоли: Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2012. Том 12. – С.34-39.

17. Ашрафян Л. А., Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии) /Л.А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, [и др.] // Опухоли женского репродуктивной системы. – 2007. - №4. – С.63-71.

18. Базаева И. Я. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / И.Я. Базаева, В. А. Горбунова, О. А. Кравец [и др.] //Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60. – №3. – С.45-54.

19. Берлев И. В. Дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия вкомбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы / И.В. Берлев, Н. Э. Бондарев, А. Ф. Урманчиева, [и др.]// Злокачественные опухоли: Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №4. – С. 614-621.

20. Болтенко А. И. Лучевое и лекарственное лечение рецидивов и метастазов рака шейки матки / А.И. Болтенко //Диссертация канд. мед. наук, М., 2007. – 115 с.

21. Болтенко А. И. Современное лечение рака шейки матки. Новые подходы к комплексному лечению. /Болтенко А. И. // Вестник РНЦЦРР, 2008. – №8. – С.23-28.

22. Букуев Н.М. Аспекты демографии и этнические особенности рака шейки матки в Кыргызской Республике / Н.М. Букуев, Э.К. Макимбетов //

Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5 URL:  
<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28050>

23. Булахова Е. Ю. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензивной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / Е. Булахова // Терапия. – 2006. – С. 101-103.

24. Вашакмадзе С. Л. Возможности современной ультразвуковой диагностики в оценке эффекта неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. – 24 с.

25. Воронина Т. А. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола в экстремальных ситуациях / Т.А. Воронина, Л. Д. Смирнов, Е. С. Телешова и др. // Таврический журнал психиатрии. – 2002. – Том 6. – №2. – С. 73-74.

26. Воронина Т. А. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях / Л. Д. Смирнов, Е. С. Телешова, Л. И. Ларенцова и др. // Таврический журнал психиатрии 2002. – Том 6. – № 2. С. 73-74.

27. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия / Психофармакол. и биол. наркологию. – 2001. – С. 2-12.

28. Гарин А. М. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира / А.М. Гарин, И.С. Базин // Российский онкологический журнал. – 2016. - №21 (1-2). – 67-75.

29. Горбунова В. А. Лучевая диагностика и таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки / А. С. Одинцова, Г. Г. Матякин [и др.] // Злокачественные опухоли: ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, РОНЦ РАМН. – 2011. – С. 80-83.

30. Гусейнов К. Д. Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IV, II-III стадии / С.

- Я. Максимов, А. Ф. Урманчеева, С. Б. Баранов и др. // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – №3. – С.45-52.
31. Давыдов М. И. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России / М. И. Давыдов, Д. И. Максимович, Д. Г. Заридзе / Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2015. –Т.26. С. 1-5.
32. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. // РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2014. – 220 с.
33. Девяткина Т. А. Влияние мексидола на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза / Э. Г. Каваленко, Л. Д. Смирнов [и др.] //Эксперим. и клин фармакол. – 1993. – Том 56. - №1. – С.33-35.
34. Джемуратов М. А. Злокачественные новообразования шейки матки: Динамика распространенности в г. Ош и Ошской области Кыргызской Республики / Дж. А. Уметова, Г. С. Ташиева, Ж. Т. Ажимаматова, [и др.] //Вестник Ошского государственного университета. – 2017. – №4. – С. 41-48.
35. Добровольский Н. А., Марцинковская Н. В, Кузнецова О. В, Тюева Н. В., [и др.] // Оценка эффективности химиолучевой терапии рака шейки матки IIВ-III стадии с применением гемцитабина. В кн: Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. Казань. – 2014. – С. 547-548.
36. Дуненов Г. А. Отдаленные результаты неoadьюватной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки. / Т. А. Югай, С. М. Акимжанова [и др.] // Злокачественные опухоли: Онкология и радиология Казакстан. – №4, 2011. – С.70.
37. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2018. – С. 250.
38. Кайдарова Д. Р. Эпидемиология рака шейки матки в Республике Казахстан за 10 лет (2007- 2016 гг.) / М.Р. Кайрбаев, Р. О. Болатбекова и др. //

Злокачественные опухоли: Вопросы онкологии. – 2017. – Том 63. – №4. – С. 572- 578.

39. Кайрбаев М. Р. Роль неоадьювантной полихимиотерапии в лечении онкогинекологического рака /Ж. К. Чингисова, Е. К. Кукубасов, Р. Ш. Шалбаева и др. // Злокачественные опухоли: Онкология и радиология Казахстана. – 2013. – №1. – С. 37-43.

40. Кайрбаев М. Р. Минимальные рекомендации по диагностике стадированию и лечению рака шейки матки (на основе стандартов FIGO-IGCS) / М.Р. Кайрбаев М. Р. // Злокачественные опухоли: Онкология и радиология Казахстана. – 2010. – № 1. – С. 9-18.

41. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году /Под ред. Старинского В. В. Петровой Г. В. // ММНОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – С. 250.

42. Каприн А. Д. Неоадьювантная комбинированная химиотерапия первично неперабельного рака шейки матки/ А. А. Костин, А. Г. Рерберг, Е. Г. Новинкова, [и др.] // II-й Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления и эффективному лечению,» 2017. – С. 56.

43. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г.В. Петрова и др. // – М: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2020. 252 с.

44. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году /Под ред. Старинского В. В. Петровой Г. В. / А.Д. Каприн // ММНОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – С. 250.

45. Каримова Ф. Н. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки. /Каримова, Ф. Н. Злокачественные опухоли: Оригинальные статьи. – 2015. – С. 16-19.

46. Каримова Ф. Н. Роль неоадьювантной полихимиотерапии в комплексной терапии местно-распространенного рака шейки матки. / К. М. Джурабекова, М. Б. Сайфутдинова, О. А. Мирзоев [и др.] // Злокачественные опухоли: Известия академии наук республики Таджикистан отделение биогических и медицинских наук. – 2018. – №2 (201). – С.58-64.
47. Каримова Ф. Н. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / Каримова Ф. Н. // Онкология, журнал им. П. А. Герцена. – 2015. – Т.3. – С.45-51.
48. Кедрова А. Г. Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и основные трудности / А.Г. Кедрова //Клиническая практика. – 2014. – № 3. – С.43-50.
49. Ковчур П. И. Рак шейки матки: пособие для врачей / П. И. Ковчур, И. Е. Бахлаев; Федер. агентство по образованию, Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования Петрозав. гос. ун-т. - Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2010. - 87 с.: ил.
50. Ковчур П. И. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели клеточного иммунитета и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки.// Молекулярная диагностика. 2014. Том 2. С. 202-203.
51. Коротких Н. В. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки / И.П. Мошуров, Д. Ю. Каменев [и др.] // В матер. конф. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития» 27-28.04.2017, Сочи.
52. Косенко И. А. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий / О. П. Матылевич, В. С. Дударев, Т. М. Литвинова, [и др.] // Онкология, Журнал им. П. А. Герцена. – 2012. - №1. – С. 15-19.
53. Меньшенина А. П. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки. / И. Т.

Маисеенко, Н. Д. Ушакова [и др.] Злокачественные опухоли. – 2014. - № 3. – С. 30.

54. Меньшенина А. П. Повышение эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком шейки матки / Н. А. Назаралиева, Н. Д. Миосеенко Т. И. [и др.] // Международный научно- практический журнал «Евразийский онкологический журнал» - 2014. – С.570.

55. Меньшенина А. П. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки/ Т. И. Моисеенко, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова [и др.] // Злокачественные опухоли: Медицинские науки. – 2015. - №1. – С. 1629-1633.

56. Мерабишвили В. М. Рак тела матки: динамика заболеваемости, смертности и выживаемости больных / Э. И. Лалианци, О. Ф. Чепик, [и др.] // Вопр. онкол. – 2012. –Т.58, №3. – С. 339-345.

57. Мерабишвили В. М. Распространенность геникологического рака и выживаемость больных /Е. В. Бахидзе., Э. И. Лалианци, А. Ф. Урманчеев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Том 60. – №3. – С. 288-297.

58. Микуляк Н.И., Микуляк А.И., Антропова А.А. Патогенетическое обоснование роли интенсивной инфузионной терапии в изменении состояния гемостаза у больных раком желудка. / Н.И. Микуляк, А.И. Микуляк, А.А. Антропова // Клиническая медицина. – 2009. – №1 (9). – С.49-54.

59. Микуляк Н.И. Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении основных показателей функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы. / Н.И. Микуляк, Н.С. Русейкин //Известия Высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2010. – №3, (15). – С.44-48.

60. *Моисеенко Т. И.* Комбинированная сонодинамическая неoadьювантная полихимиотерапия в лечении больных раком шейки матки /Н. А. Назаралиева, А. П. Меньшенина [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – №10. – С.45-50.

61. Найзабекова С. Ш. Новые подходы в терапии рака шейки матки / С. Ш. Найзабекова, Т. А. Абдылдаев // Злокачественные опухоли: Известия вузов. – 2015. – №2. – С. 69-71.
62. Найзабекова С. Ш. Поиск путей повышения эффективности лечения больных раком шейки матки. / С.Ш. Найзабекова, Т. А. Абдылдаев [и др.] // Злокачественные опухоли: Вестник КРСУ. – 2016. – Том 16. - №7. – С.153-155.
63. Неродо Г. А. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения рака шейки матки / Г.А. Неродо // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – N.1 (115). – С.59-65.
64. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. /В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Том 3. - №3. – С. 156-165.
65. Океанов А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь / П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин, [и др.] // Злокачественные опухоли: Минск, Республика Беларусь, 2014. – С. 258.
66. Орлова Р. В. Случай использования ингибитора контрольных точек у больной раком шейки матки в реальной клинической практике / Н.В. Тюкавина, М. И. Глузман. В. Э. Протасова // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. (2). – С. 74-80.
67. Панов А.В. Полирадиомодификация в комплексном лечении плоскоклеточного рака шейки матки IIb стадии / А.В. Панов, М.В. Бурмистров, И.С. Рагинов и др. //Сибирский онкологический журнал. – 2012, №6 (54). – С.42-47.
68. Панов А. В. Метод комбинированной радиомодификации в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки / М. В. Бурмистров, С. В. Зинченко [и др.] // Поволжский онкологический вестник. - №2. – 2014. – С.31-35.

69. Панфилов С. А. Диагностические возможности трехмерного ультрасонографического исследования. / О. М. Фомичев, М. В. Тарасов, Р. А. Магомедов. // Визуализация в клинике. – 2000. – Том 16. – С. 5-24.
70. Рерберг А. Г. Комбинированная неоадьювантная регионарная ХТ в комплексном лечении рака шейки матки IV- IIIb стадии/ Е. Г. Новинкова, О. В. Чулкова, А. Р. Геворкян, [и др.] // Всероссийского конгресса РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития». 2017г. С. 94.
71. Рерберг А. Г. Неоадьювантная комбинированная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки /А. Д. Каприн, А. А. Костин [и др.] //Журнал «Онкология» им. П. А. Герцена, 6.2017
72. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н. И. Переводчиковой. 3-е изд., испр. М.: Практическая медицина, 2013г. С. 512.
73. Саевец В. В. Отдаленные результаты многокомпонентного лечения местнораспространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли / А. В. Жаров, А. В. Важенин, Л. Ф. Чернова, [и др.]// Злокачественные опухоли: Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2015. Т.15. №2. С. 65-72.
74. Смирнова О. А. Непосредственные результаты неоадьювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки./ Н. Э. Бондарев, Н. А. Микая, Е. А. Ульрих [и др.] // Злокачественные опухоли: Гинекология Эндокринология. №2 (146) 2018. С.69-74.
75. Смирнова О. А. Оценка эффективности неоадьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерпии в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки. / Н.Э. Бондарев, Е. А. Ульрих, Н. А. Микая, [и др.] // Злокачественные опухоли: Опухоли женской репродуктивной системы. 2018г; 14(4) С. 56-64.
76. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им.



- П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.  
– илл. – 239 с.
77. Султанбаева А. В. Химиолучевая терапия рака шейки матки. /А.В. Султанбаева, Д.Д. Сакаева Д. Д. //В кн.: Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. – Казань. – 2014. - С.596-548.
78. Хакимов Г. А. Симбиоз химиотерапии с агрессивной онкохирургией в улучшении результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки /Д. М. Исхаков, Ш. Г. Хакимова, Г. Г. Хакимова [и др.] // Злокачественные опухоли: Женской репродуктивной системы. 2016. Том 12. №1. С. 94-97.
79. Хохлова С. В. Новые возможности повышения результатов терапии рака шейки матки / Медицинский оппонент 2019; 2(1): 18-24.
80. Хохлова С. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки / Л. А. Коломиец, О. А. Кравец, К. Ю. Морхов, [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2/ 2017 (том 7). С. 158-167.
81. Чингисова Ж. К. Выживаемость больных раком тела и шейки матки при использовании неоалъювантной полихимиотерапии / М.Р. Кайрбаева, Е. К. Кукубасов, Р. Ш. Шалбаевf [и др.] // Злокачественные опухоли: Онкология и радиология Казахстана. - №1, 2013. - С.44-48.
82. Чуприк-Малиновская Т. П. Высокие медицинские технологии в лечении онкологических больных. Кремлевская медицина / С. В. Одинцов, Г. Г. Матякин [и др.] //Клинический вестник. 3-2015.
83. Чуруксаева О. Н. Неодъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки / Чуруксаева О. Н., Коломиец Л.А. [и др.] // Злокачественные опухоли: Сибирский онкологический журнал. - 2013. №2. – С. 18-24.
84. Шостка К. Г. Непосредственные и отдаленные результаты лечения после тазовых эвисцервций при местнораспространенном раке шейки матки /А. Н. Павленко, А. В. Фокина, Н. О. Кашина, [и др.] // Злокачественные опухоли: Вопросы онкологии. 2014. Том 60. №3 С.319-322.

85. Affar S. Cervical cancer incidence by ethnic group in Scotland from 2008 to 2017: A population-based study. / S. Affar, C. Campbell, D.S. Morrison. // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2021. – Vol. 30 (5). – P.134-41.
86. Anyasi H.I. A comparative analysis of cervical cancer prevention between Nigeria and Nordic countries that have experienced a decline in cervical cancer incidence. /H.I. Anyasi, A.M. Foss. // *Int Health*. – 2021. – Vol. 3. – N.13 (4). – P. 307-317.
87. Arbyn M. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis // M. Arbyn, F. Verdoordt, P. J. Snijders [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 172-183.
88. Arbyn M. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. / M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni, et al. // *Lancet Glob Health*. – 2020. – Vol. 8 (2). – P.191-203.
89. Barre S. Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment // S. Barre, M. Massetti, H. Leleu, et al. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol.7. –e.014626. - P.1-12.
90. Beiderwellen K. [(18)F] FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. / K. Beiderwellen, J. Grueneisen, V. Ruhlmann, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P.56–65.
91. Benitez-Restrepo C.C. Cervical cancer incidence and patient survival in Manizales, Colombia, 2008-2012. /C.C. Benitez-Restrepo, N.E. Arias-Ortiz, W.A. Arboleda-Ruiz. // *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. – 2020. – Vol. 2. – N.37 (3). – P.438-445.
92. Benson R. Locally advanced cervical cancer - neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: A phase II study. / R. Benson, S. Pathy, L. Kumar, et al. // *J Cancer Res Ther*. – 2019. – Vol.15 (6). – P.1359-1364.
93. Blatt A. J. Comparison of cervical cancer screening results among 256 648 women in multiple clinical practices /A. J. Blatt, R. Kennedy, R. Luff, et al.// *Cancer*

Cytopathology.- 2015.- May.- P. 282-288.

94. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al. //CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68 (6). – P.394-424.

95. Buskwofie A. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. / A. Buskwofie, G. David-West, C.A. Clare. // J Natl Med Assoc. 2020. – Vol. 112 (2). – P.229-232.

96. Campos A.S. Effectiveness of diagnostic testing for Cervical Cancer and Human Papilloma Virus / Campos A.S. //MAYO. – 2019. – Vol. 4. – P.505-15.

97. Campos N. G. The health and economic impact of scaling cervical cancer prevention in 50 low- and lower-middle-income countries. / N.G. Campos, M. Sharma //Gynecologist&Obstetrics. – 2017. – Vol.138. – Issue S1. – P.47-56.

98. Chao A. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. / A. Chao, K.C. Ho, C.C. Wang, et al. //Gynecol Oncol. – 2008. – Vol.110. – P.172–178.

99. Choi H.J. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. / H.J. Choi, W. Ju, S.K., et al. //Cancer Sci. – 2010. – Vol. 101. – P.1471–1479.

100. *Chuang L.* Treating Locally Advanced Cervical Cancer With Concurrent Chemoradiation Without Brachytherapy in Low-resource Countries. / L. Chuang, M.J. Kanis, B. Miller, et al. //Am J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 39 (1). – P.92-7.

101. Daniyal M. Update knowledge on cervical cancer incidence and prevalence in Asia. / M. Daniyal, N. Akhtar, S. Ahmad, et al. //Asian Pac J Cancer Prev. – 2015. – Vol. 16 (9). – P.3617-20.

102. Deng X. Hipermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma / X. Deng. C. HOU, H. Wang et.al. // Molecular Medicine Reproduction. – 2017. – Vol. 20. – P.23-31.

103. Denny L. Cervical cancer in Africa. / L. Denny, R. Anorlu // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21 (9). – P.1434-8.
104. Denny L. Cervical cancer treatment in Africa. / L. Denny // *Curr Opin Oncol.* – 2011. – Vol. 23 (5). – P. 469-74.
105. Duanes Gonzalez A. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on out comes from a prospective randomized phase III trial. / A. Duanes Gonzalez, M. Orlando, Y. Zhou, et al // *Gynecoconcol.*- 2012.- Vol. 126.- N.3.- 334- 40.
106. Duenas-Gonzalez A. Fhase 3, Open-Label, Randomized Study Comparing Conncurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiotion Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cislation Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. /A. Duenas-Gonzalez, J.J. Zarba, F. Patel, et al. // *J. Clin Oncol.* - 2011.- V.- 29.- N.13.-P. 1678-1685.
107. Einstein M.H. Issues in cervical cancer incidence and treatment in HIV. / M.H. Einstein, R. Phaëton // *Curr Opin Oncol.* – 2010. – Vol. 22 (5). – P.449-55.
108. Ewer M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer // *Nat Rev Cardiol.* – 2015. – Vol. 12 (11). – P. 620-30.
109. Fabbro M. L. Phase I Study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial / M.L. Fabbro, L. Gladieff, F. Guichard, et al. // *Gynecol Oncol.*- 2010- V.117-N.2. –p. 276-80.
110. Ferlay J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, et al. // *Int J Cancer.* – 2019. – Vol. 15. – Vol.144 (8). – P. 1941-1953.
111. Gadducci A. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research. / A. Gadducci, S. Cosio. // *Anticancer Res.* 2020 Sep;40(9):4819-4828.

112. Giannella L. Age – related changes in the diagnostic assessment of women with severe cervical lesions // L. Giannella, C. Fodero, F. Boselli [et. al.] // *Climasteric*. -2015.-Vol. 20- P. 1-18.
113. Gopalani S.V. Cervical Cancer Incidence and Mortality among Non-Hispanic African American and White Women, United States, 1999-2015. / S.V. Gopalani, A.E. Janitz, J.E. Campbell // *J Natl Med Assoc*. – 2020. – Vol. 112 (6). – P.632-638.
114. Grueneisen J. Correlation of standardized uptake value and apparent diffusion coefficient in integrated whole-body PET/MRI of primary and recurrent cervical cancer. / J. Grueneisen, K. Beiderwellen, P. Heusch, et al. // *PLoS One*. – 2014. – V.9. – P.96-101.
115. Gu X.Y. Incidence and mortality of cervical cancer in China, 2014. / X.Y. Gu, R.S. Zheng, K.X. Sun, et al. // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2018. – Vol. 23. – N.40 (4). – P.241-246.
116. Guido R. Cervical Cancer Screening. / R. Guido. // *Clin Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 61(1). – P.40-51.
117. Gupta S. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. / S. Gupta, A. Maheshwari, P. Parab, U. Mahantshetty, et al. // *Clin Oncol*. – 2018. – Vol.1. – N. 36 (16). – P.1548-1555.
118. Hansen B.T. Regional differences in cervical cancer incidence and associated risk behaviors among Norwegian women: a population-based study. / B.T. Hansen, S. Campbell, M. Nygård. // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol.19. – N. 21(1). – P.935.
119. Hashemi F.A. Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer. / F.A. Hashemi, E.H. Akbari, B. Kalaghchi, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev*.- 2013.- V.14.- N. 9.- P. 5385-9
120. He W.Q. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends. / W.Q. He, C. Li // *Gynecol Oncol*. – 2021. – Vol. 163(3). – P.583-592.

121. Hyun J. Y. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage in Korean women: Revisiting the 2012 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology screening guidelines / J. Y. Hyun, K. J. Min, S. Y. Yang [et. al.] // *Obstetrics Gynecology Sci.* -2017. – Vol. 60, N4.- P. 357-361.
122. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
123. Katki H. A.,Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? / H.A. Katki, N. Wentzensen // *Lancet Oncol.*- 2012.- Vol.13. - №1.- P.8-10.
124. Kim M. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. / M. Kim, D.H. Suh, K.H. Lee, et al. // *J Gynecol Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (2). – P.18-25.
125. *Klyuchko K.O.* Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. / K.O. Klyuchko, V.V. Gargin // *Pol Merkur Lekarski.* 2020 Dec 22; 48 (288): P.406-409.
126. Kudela E. Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia / E. Kudela, V. Holubekova, A. Farkasova, et al. // *Tumour Biology.*- 2016.- Vol.37, №2. –P.1521-1525.
127. *Kumar L., Harish P., Malik P.S., Khurana S.* Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. // *Curr Probl Cancer.* 2018 Mar-Apr;42(2):120-128.
128. Macdonald M. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology/ M. Macdonald, J. Crossley, K. Ellis et al. // *Cytopathology.*- 2018.- Vol.29. - N2.- P.133-142.

129. Maguire R.L. Disparities in Cervical Cancer Incidence and Mortality: Can Epigenetics Contribute to Eliminating Disparities? / R.L. Maguire, A.C. Vidal, S.K. Murphy, et al. // *Adv Cancer Res.* – 2017. – Vol. 133. – P.129-156.
130. Mahantshetty U. Incidence, Treatment and Outcomes of Cervical Cancer in Low- and Middle-income Countries. / U. Mahantshetty, G. Lavanya, S. Grover, et al. // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2021. – Vol. 33(9). – P.363-371.
131. Miccò M. Combined pre-treatment MRI and 18F-FDG PET/CT parameters as prognostic biomarkers in patients with cervical cancer. / M. Miccò, H.A. Vargas, I.A. Burger // *Eur J Radiol.* – 2014. – Vol.83. – P.1169–1176.
132. Mirzaie – Kashani E. Detection of human papilloma virus in chronic cervicitis cervical adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma / E. Mirzaie – Kashani, M. Bouzari, B. Talebi B. et al.// *J.Microbiology.* 2014. Vol.7, N5.- e.9930
133. Motamedi M. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 365 cases // M. Motamedi, G. Bohmer, H. H. Neumann [et al.] // *BMC Infect Dis.*-2015.- Vol. 21, N15.- P.541.
134. Musselwhite L.W. Racial/Ethnic Disparities in Cervical Cancer Screening and Outcomes. / L.W. Musselwhite, C.M. Oliveira, T. Kwaramba, et al. // *Acta Cytol.* – 2016. – Vol.60 (6). – P.518-526.
135. Nogami Y. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. / Y. Nogami, M. Iida, K. Banno, et al. // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol.34. – P.585–592.
136. Nogami Y. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. / Y.Nogami, K. Banno, H. Irie H, et al. // *Jpn J Clin Oncol.* – 2015. – Vol.45. – P.26–34.
137. Obel J. A systematic review of cervical cancer incidence and mortality in the Pacific Region. / J. Obel, Y. Souares, D. Hoy, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. Vol. 15 (21). – P.9433-7.

138. Peng J. Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China / J. Peng, Y., Yuan, F. Shen [et al.] // *J Cancer*. – 2017.- May 11. – Vol. 8, N7. –P. 1263-1270.
139. Qiu B. Outcomes of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer / B. Qiu, P.R. Ding, L. Cai L., et al. // *Chin. J. Cancer*.- 2016.- №7.- C. 35-65.
140. Quick A.M. Cervical Cancer Among Older Women: Analyses of Surveillance, Epidemiology and End Results Program Data. / A.M. Quick, J.L. Krok-Schoen, J.A. Stephens, et al. // *Cancer Control*. – 2020. – Vol. 27 (1). – P.107-32.
141. Rolf Bambauer, Reinhard Latzo, Ralf Schiel. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods / Bambauer R., Latzo R, Schiel R. //Fundamental technologies, pathology and and clinical results. 2013. – P. 395-402
142. Sala P. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Concurrent Chemo-Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. / P. Sala, S. Bogliolo, F. Barra, et al. // *J Invest Surg*. – 2022. – Vol. 35 (2). – P.308-314.
143. Saleh M. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. / M. Saleh, M. Virarkar, S. Javadi, et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2020. – Vol. 214 (5). – P.1182-1195.
144. Sharma S. Current Treatment for Cervical Cancer: An Update. / S. Sharma, A. Deep, A.K. Sharma // *Anticancer Agents Med Chem*. – 2020. – Vol. 20 (15). – P.1768-1779.
145. Shen G. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. / G. Shen, H. Zhou, Z. Jia, H. Deng. // *Br J Radiol*. – 2015. – Vol. 88. 20150063.



146. Shen S. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. / S. Shen, S. Zhang, P. Liu, et al. //Cancer Genet. – 2020. – Vol. 48. – N.249. – P.25-30.
147. *Shibutani T.* Treatment strategy for locally advanced squamous cell cervical cancer with clinically positive pelvic lymph nodes metastasis. / T. Shibutani, S. Nagao, K. Suzuki K, et al. //J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – Vol. 47 (7). – P.2442-2448.
148. Shipitsyna E. Prevalence of high-risk squamous intraepithelial lesion in women over 30 years of age in St. Peterburg, Russia / E. Shipitsyna, E. Zolotoverkhaya, D. Kuevda, et al. // Cancer Epidemiology. – 2011. – Vol.35. – P.160-164.
149. Shrestha A.D. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review / A.D. Shrestha, D. Neupane, P. Vedsted, P. Kallestrup //Asian Pac J Cancer Prev. – 2018. – Vol.26. – N. 19 (2). – P.319-324.
150. Siegel E. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel /E. Siegler, M. Shiner, Y. Segev, et al.// Isr. Medicine Assoc J.- 2017.- Vol. 19, N10.- P. 635-639.
151. Siegel R. L. Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J. Clin.- 2016.- C.7-30.
152. Siegel R.L. Cancer statistics, 2018. / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal //CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68 (1). – P.7–30.
153. Silva S.R. Cervical cancer incidence and mortality rates in Kentucky. / S.R. Silva, J.T. Gaskins, M.R. Nichols, et al. // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 158 (2). – P.446-451.
154. Siprov A.V. Effect of Xymedon and Mexidol in Combination with Antineoplastic Drugs on Spermatogenesis Indicators and Functional State of Spermatozoa in Rats with Walker-256 Carcinoma. / A.V.Siprov, M.V. Siprova, V.I. Inchina, et al. //Bull Exp Biol Med. – 2021. – Vol. 171(4). – P.435-440.

155. Siprov A.V. Morphofunctional State of Erythrocytes in Rats with Walker- 56 Carcinoma Treated with Docetaxel and Xymedon. / A.V. Siprov, M.A. Solovyova. //Bull Exp Biol Med. – 2017. – Vol. 164(1). – P.44-48.
156. Siprov A.V. The effect of mexidol on the myelosuppressive toxicity, and on the antitumor and antimetastatic effectiveness of cyclophosphane. / A.V. Siprov, V.I. Inchina, A.S.Kinzirskiĭ, Iu.A. Kinzirskaia //Vopr Onkol. – 2007. – Vol. 53(6). – P.711-4.
157. Suter T. M. Cancer drugs and the heart: importance and management. / T.M. Suter, M.S. Ewer //Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 1102-1111.
158. Torre L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A.Torre, F.Bray, R.L.Siegel, et al. // CA Cancer J. Clin. – 2015. – C.65-87.
159. Tran K.N. Incidence and mortality of cervical cancer in Vietnam and Korea (1999-2017). / K.N. Tran, Y. Park, B.W. Kim, et al //Epidemiol Health. – 2020. – Vol. 42. – e2020075.
160. Travassos A. G. Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV –infected women /A. G. Travassos, E. Netto, E. Xavier-Souza, et al. // PLOS One. 2017. – Vol. 5. - P. 1-17.
161. Tsikouras P. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. / P. Tsikouras, S. Zervoudis, B. Manav, E. Tomara, et al. //J BUON. – 2016. – V.21 (2). – P.320-5.
162. Venkatesulu B.P. Patterns of care of cervical cancer in the elderly: A qualitative literature review. / B.P. Venkatesulu, S. Mallick, G.K. Rath // J Geriatr Oncol. – 2017. – V. 8(2). – P.108-116.
163. Wang J. Increase of cervical cancer incidence in Sweden in relation to screening history: population cohort study. / J. Wang, B. Andrae, B. Strander, P. Sparén //Dillner J.Acta Oncol. – 2020. – V.59 (8). – P.988-993.
164. Wilailak S. Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer. / S. Wilailak, M. Kengsakul, S. Kehoe. //Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – V.155, Suppl 1. – P.102-106.

165. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. [who.int/gho/database/en/](http://who.int/gho/database/en/). Accessed June 21, 2018. – P.45-48.
166. Wuerthner B.A. Avila-Wallace M. Cervical cancer: Screening, management, and prevention. / B.A. Wuerthner //Nurse Pract. – 2016. – V.22. – N.41 (9). – P.18-23.
167. Yen T.C. Comparative benefits and limitations of 18F-FDG PET and CT-MRI in documented or suspected recurrent cervical cancer. / T.C. Yen, C.Y. Lai, S.Y. Ma, K.G., et al. //Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2006. – V.33. – P.1399–1407.
168. Yen T.C., Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer. / T.C. Yen, L.C. See, T.C. Chang, K.G. Huang, et al. //J Nucl Med. – 2004. – V.45. – P.1632–1639.
169. Zhang S. Cervical Cancer Screening: What's New? Updates for the Busy Clinician. / S. Zhang, M. McNamara, P. Batur. //Am J Med. – 2018. – V. 131(6). – P.702-702.
170. Zhdan V.M. Relationship between cervical cancer and the level of preventive oncological examinations. / V.M. Zhdan, I.A. Holovanova, O.Y. Vovk, M.V. Korosh //Wiad Lek. – 2021. – V.74 (6). – P.1428-1432.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложения 1. Акт внедрения.



Утверждаю  
Директор ОМОЦО МЗ КР  
Молдоев М. И.  
10 2022 г.

Акт внедрения результатов научно-исследовательской (диссертационной) работы Ажимаматовой Ж.Т. в практическую деятельность ОМОЦО МЗ КР.

- 1. Автор внедрения:** Ажимаматова Жылдыз Тыныбековна, врач онкогинеколог химиотерапевтического отделения ОМОЦО.
- 2. Наименование научно-исследовательской (диссертационной) работы:** «Оптимизация методов лечения рака шейки матки II-III стадий».
- 3. Краткая аннотация:** посвящена изучению возможности использования мексидола в комбинированном лечении и эффективность неоадьювантной полихимиотерапии в режиме паклитаксел, цисплатин при раке шейки матки II-III стадий. Обоснована целесообразность и преимущества проведение неоадьювантной полихимиотерапии в сочетании с мексидолом при раке шейки матки II-III стадий. Доказана что сочетанное использование мексидола и химиотерапии с препаратами платины с таксанами улучшает непосредственные результаты и снижает побочное действие полихимиотерапии. Общая и безрецидивная выживаемость рака шейки матки II-III стадий достоверно выше при применении НПХТ с последующей ЛТ и операцией.
- 4. Эффект от внедрения:** материалы диссертационной работы позволяют сформировать стандарты лечение рака шейки матки II-III стадий.
- 5. Место и время внедрения:** материалы диссертации внедрены в практическую деятельность отделения химиотерапии Ошского межобластного центра онкологии (г.Ош ул.Ашимахунова 46) с января 2020 года по настоящее время.
- 6. Форма внедрения:** практический, способствует снижению токсического действия химиотерапии и повышает безрецидивную и общую выживаемость пациенток при раке шейки матки II-III стадий.

Зав. отделением химиотерапии  
ОМОЦО

Зам. директора  
по лечебной части ОМОЦО,  
к.м.н

*подпись заверено  
инспектор ОК*



Сулейманова З.А.

Паизова З.М.

*подпись*

*подпись*