

Ф.В. Гладких, Г.В. Кулініч

ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків

# Оцінка факторів ризику відтермінованої радіаційної токсичності при комбінованому хірургічному та променево-лікуванні пацієнток із раком шийки матки

**Мета** — провести порівняльний аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних показників пацієнток із раком шийки матки з/без пізніх променевих ускладнень (ППУ) після комбінованого хірургічного та променевого лікування. **Об'єкт і методи дослідження.** Відібрано 122 історії хвороби, розподілених на дві групи: основна ( $n=59$ ) — пацієнтки з ППУ та контрольна ( $n=63$ ) — пацієнтки без ППУ після комбінованого лікування. **Результати.** Відносний ризик розвитку ППУ після комбінованого хірургічного та променевого лікування при ураженні супутньою патологією  $\geq 3$  систем становить  $3,1 \pm 0,28$ . Відносний ризик ППУ має найвище значення на тлі захворювань сечостатевої системи ( $2,2 \pm 0,19$ ), системи крові та кровотворних органів ( $2,1 \pm 0,14$ ), ендокринної ( $2,1 \pm 0,14$ ) та кістково-м'язової систем ( $2,0 \pm 0,16$ ). Відносний ризик розвитку відтермінованої радіаційної токсичності у пацієнток на тлі радіомодифікації становить  $1,5 \pm 0,21$ . До комбінованого лікування у пацієнток із ППУ відзначають статистично вірогідно ( $p=0,02$ ) вищий на 5,4% рівень загального білка, на 6,3% — білірубіну ( $p=0,3$ ), на 6,0% — аспартатамінотрансферази ( $p=0,09$ ), на 18,6% — фібриногену ( $p=0,04$ ) відносно показників контрольної групи. **Висновки.** Зменшення радіотерапевтичного інтервалу, зумовлене підвищенням радіочутливості нормальних тканин після оперативного лікування, є передумовою розвитку променевих ускладнень.

**Ключові слова:** рак шийки матки, променева терапія, пізні променеві ускладнення.

## Вступ

Щороку в світі реєструють >500 тис. випадків захворюваності на рак шийки матки (РШМ) і майже 270 тис. пацієнток помирають від цієї патології. Переважання показників захворюваності над показниками смертності від РШМ свідчить про можливість ефективного лікування пацієнтів із пухлинами цієї локалізації. Проте за даними Світової федерації акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO) впродовж останніх 15 років відзначають повільне зниження показників смертності, а 5-річна виживаність при II–III стадіях не перевищує 50,0% (Pfaendler K.S. et al., 2015; Marth C. et al., 2017; Small W.Jr. et al., 2017).

Основні методи лікування РШМ — хірургічне (ХЛ), хіміотерапія (ХТ) та променева терапія (ПТ). Хірургічний компонент лікування дозволяє видалити разом із первинним осередком й регіонарні лімфатичні вузли з подальшою морфологічною оцінкою їх стану. При обмеженні поширення процесу на цервікальний канал і вагінальне склепіння показана конізація шийки матки з цитологічним контролем стану цервікального каналу. Основне хірургічне втручання при інвазивному РШМ — розширена екстирпація матки з/без додатків за методом Вертгейма — Мейгса (Pfaendler K.S. et al., 2015; Small W.Jr. et al., 2017).

У США хірургічні втручання при інвазивному РШМ класифікують за п'ятьма типами (Piver M.S. et al., 1974):

- I — екстрафасціальна гістеректомія;
- II — модифікована радикальна екстирпація матки, яка включає видалення медіальної половини кардинальних і крижово-маткових зв'язок;
- III — радикальна екстирпація матки, яка передбачає видалення більшої частини кардинальних, крижово-маткових зв'язок, верхньої  $\frac{1}{3}$  піхви та лімфатичних вузлів таза;
- IV — видалення періуретральної тканини, резекція верхньої міхурової артерії та  $\frac{3}{4}$  піхви;
- V — часткова ексцентрація органів малого таза (видалення дистальних відділів сечоводів і сечового міхура виконують при проростанні пухлини в сечовий міхур, стінки таза, при наявності сечостатевих нориць — простих (уретро-вагінальні, міхурово-

вагінальні, сечовідно-вагінальні, міхурово-піхвові) або складних (міхурово-сечовідно-вагінальні, міхурово-сечовідно-піхвові, міхурово-вагінально-ректальні).

Важливе завдання ХЛ РШМ — збереження репродуктивної функції у жінок дітородного віку. Описано декілька видів органозберігаючих хірургічних втручань у хворих на початковий та інвазивний РШМ: радикальна вагінальна трахелектомія, радикальна абдомінальна трахелектомія, лапароскопічна абдомінальна трахелектомія, глибока ножова ексцизія та лімфаденектомія. Розширена трахелектомія — хірургічне втручання, що включає видалення шийки матки з параметральної клітковини та верхньої  $\frac{1}{3}$  піхви, двобічну тазову лімфаденектомію і накладення анастомозу між тілом матки та піхвою. Розширена трахелектомія не відрізняється від розширеної екстирпації матки обсягом видалення параметральної клітковини (Landoni F. et al., 2017; Marth C. et al., 2017; Оводенко Д.Л. и соавт., 2019).

Ускладнення ХЛ розподіляють на:

- гострі, які виникають під час хірургічного втручання (поранення сечового міхура, сечоводів, поранення петель кишечника і великих судин, які усуваються під час операції) чи протягом 3–4 діб (кровотеча, тромбоемболія легеневої артерії, спайкова кишкова непрохідність, евентерація);
- підгострі (<2 міс) — утворення сечовідно-вагінальних та міхурово-вагінальних нориць, гіпо- та атонія сечового міхура і сечоводів з розвитком висхідної інфекції, утворення несправжніх заочеревинних лімфатичних кіст тощо;
- хронічні (>2 міс).

Також виділяють ускладнення, пов'язані з порушенням з боку сечовивідних шляхів і після лімфаденектомії (утворення заочеревинних лімфатичних кіст і лімфостаз нижніх кінцівок). Грізним ускладненням є приєднання вторинної інфекції та утворення абсцесу заочеревинного простору (Pfaendler K.S. et al., 2015; Landoni F. et al., 2017; Marth C. et al., 2017; Лоран О.Б. и соавт., 2019; Оводенко Д.Л. и соавт., 2019).

Комбінований метод лікування РШМ включає хірургічний та променевий компоненти. Хірургічне втручання може бути ви-

конане в передопераційний період, після операції або інтраопераційно. За необхідності проводять поєднану ПТ, яка включає дистанційну (ДПТ) та внутрішньопорожнинну ПТ (ВППТ).

Мета передопераційної ПТ — досягнення оптимальної резектабельності пухлини, підвищення абластичності операції, що в результаті приводить до підвищення загальної та безрецидивної виживаності хворих. До завдань передопераційної ПТ належать:

- руйнування найбільш радіочутливих клітин і зниження життєздатності пухлинних елементів;
- усунення запальних явищ у пухлині та навколо неї;
- стимуляція і розвиток сполучної тканини й інкапсуляція окремих комплексів ракових клітин;
- облітерація дрібних судин, що приводить до зниження васкуляризації строми пухлини і тим самим — до зменшення небезпеки метастазування;
- переведення пухлин в операбельний стан.

Недоліки проведення на I етапі ПТ — виражені фіброзні зміни, склерозування судин і відповідно — утруднення надходження лікарських засобів у зону опромінення (Вельшер Л.З. і соавт., 2009; Jacobson L.K. et al., 2017; Marth C. et al., 2017; Васильев Л.А. і соавт., 2019).

Післяопераційна ПТ має на меті підвищення ефективності операції за допомогою променевої дії на залишені або імплантовані під час хірургічного втручання пухлинні елементи. Післяопераційне опромінення, як і передопераційне, в кінцевому підсумку спрямоване на запобігання рецидивам і зменшення метастазування злоякісної пухлини. До завдань післяопераційної ПТ належать:

- «стерилізація» операційного поля від розсіяних у процесі ХЛ злоякісних клітин і їх комплексів;
- ерадикація залишкових злоякісних тканин після неповного видалення пухлини і метастазів.

Зауважимо, що післяопераційне опромінення проводять в умовах, що сприяють підвищенню радіорезистентності пухлинних клітин (через порушення крово- та лімфообігу). Водочасна радіочутливість нормальних тканин у стані реактивного запалення підвищується. Це призводить до зменшення радіотерапевтичного інтервалу і підвищення ризику розвитку променевої реакції та променевої пошкодженості. Останнім притаманний відтермінований характер розвитку та схильність до хронізації, особливо за розвитку пізніх (через  $\geq 3$  міс) променевої ускладнень (ППУ) (Вельшер Л.З. і соавт., 2009; Henson C.C. et al., 2011; Fuccio L. et al., 2012). Вищезазначений радикальний характер протипухлинного лікування привів до неухильного зростання тривалості життя і наслідок цього — підвищення абсолютного показника захворюваності на ППУ. Саме тому основні напрямки наукового пошуку в ПТ полягають у підвищенні протипухлинного ефекту на тлі зниження різних форм променевої ускладненості, що визначає якість життя хворих онкогінекологічного профілю.

Мета — провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників пацієнток із/без ППУ після комбінованого ХЛ та ПТ з приводу РШМ.

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби пацієнток зі злоякісними новоутвореннями шийки матки (відповідно до критеріїв включення та виключення у/з дослідження), які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України» в період 1994–2018 рр.

Критерієм включення у дослідження було комбіноване лікування РШМ — поєднання ХЛ та ПТ. Для подальшого дослідження відібрано 122 історії хвороб, розподілених на дві групи: основна (n=59) — пацієнтки з ППУ після комбінованого лікування та контрольна (n=63) — пацієнтки без ППУ після комбінованого лікування.

Проведено оцінку показників загальноклінічного аналізу крові, біохімічних показників, показників системи згортання крові. Показники оцінювали в динаміці — до та після ПТ. Крім того, проведено комплексний аналіз даних анамнезу, клініко-інструментальних методів дослідження, лікувальної тактики і строків розвитку клінічної картини радіаційних ускладнень.

Індекс маси тіла інтерпретували згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я 1997 р.:  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup> — знижена,  $18,5$ – $24,9$  кг/м<sup>2</sup> — нормальна,  $25,0$ – $29,9$  кг/м<sup>2</sup> — надмірна маса тіла,  $30,0$ – $34,9$  кг/м<sup>2</sup> — ожиріння I,  $35,0$ – $39,9$  кг/м<sup>2</sup> — II,  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> — III ступеня.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2013), Міжнародної настанови з етики для біомедичних досліджень Ради міжнародних організацій медичних наук (The Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) (2016), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690, від 14.12.2009 р. № 944 та відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств та Міжнародного кодексу медичної етики (1983). Протоколи дослідження схвалені Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України» (протокол від 22.01.2019 р. № 1, від 19.04.2019 р. № 8).

Для комплексного аналізу клінічних та інструментальних даних створено стандартизовану цифрову інформаційну базу. Статистичну обробку результатів проведено з використанням програми «Microsoft Office Excel 2013» («Microsoft Corporation», США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро — Уїлка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. Для оцінки значущості відмінностей досліджуваних показників проводили статистичний аналіз з використанням параметричного t-критерію Стьюдента у разі нормального розподілу, непараметричний ранговий U-критерій Манна — Уїтні — за його відсутності, кутове перетворення Фішера, критерію  $\chi^2$  з поправкою Йетса — при обліку результатів в альтернативній формі. Кількісна оцінка факторів ризику розвитку ППУ проведена з розрахунком значень відносного ризику (ВР) та відношення шансів. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді  $M \pm m$  ( $M \pm SE$ ), де  $M$  — середнє арифметичне значення,  $m$  ( $SE$ ) — стандартна похибка середнього арифметичного. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me$  ( $LQ$ – $UQ$ ), де  $Me$  — медіана, ( $LQ$ – $UQ$ ) — верхня межа нижнього (1-го) квартиля (lower quartile — LQ) та нижня межа верхнього (3-го) квартиля (upper quartile — UQ) (Zar J.H., 2014).

## Результати та їх обговорення

Вік пацієнток основної групи становив 55 (50–61), контрольної — 60 (79–68) років (рис. 1).

Розподіл пацієнток за поширеністю процесу та клінічними групами, згідно з Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM (2017) та класифікацією FIGO (2009), наведено в табл. 1. У 62,7% пацієнток основної групи встановлено III клінічну групу, в контрольній групі більшість пацієнток (66,7%) віднесено до II клінічної групи ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнток із РШМ за стадіями процесу та клінічними групами

Показник	Група, n (%)		p	
	основна (пацієнтки з ППУ, n=59)	контрольна (пацієнтки без ППУ, n=63)		
Стадія	I ( $T_1 N_0 M_0$ )	16 (27,1)	25 (39,7)	0,1
	II ( $T_2 N_0 M_0$ )	28 (47,5)	27 (42,9)	0,6
	III ( $T_3 N_0 M_0$ )	15 (25,4)	9 (14,3)	0,1
	IV ( $T_4 N_{0-1} M_{0-1}$ )	—	2 (3,2)	0,003
Клінічна група	II	20 (33,9)	42 (66,7)	$< 0,001$
	III	37 (62,7)	19 (30,2)	$< 0,001$
	IV	2 (3,4)	2 (3,2)	0,9

Характеризуючи розподіл пацієнток за значенням масово-ростових коефіцієнтів, у більшості учасниць дослідження встановлено нормальну масу тіла. Надмірна маса тіла виявлена у 12 (20,3%) пацієнток основної та 18 (28,6%) — контрольної груп. Кількість пацієнток з ожирінням I–II ступеня в жодній групі не перевищувала 8,0% (рис. 2).

Аналіз структури проведеного лікування у пацієнок із РШМ свідчить, що 24 (40,7%) пацієнткам основної та 35 (55,6%) — контрольної групи проведене комбіноване лікування — ХЛ та поєднана ПТ (ДПТ та ВППТ) (рис. 3). ПТ в усіх пацієнок обох груп проведена з використанням  $\gamma$ -випромінювання у традиційному режимі фракціонування.

У пацієнок основної групи частіше ( $p=0,1$ ) комбіноване лікування доповнювали проведенням ХТ. Так, ПТ з ХЛ та ХТ виконана у 24 (35,6%) пацієнок основної та 14 (22,2%) — контрольної груп. 1 (1,7%) пацієнтці основної групи комплексне лікування доповнене проведенням гормонотерапії.

Встановлено, що 11 (18,6%) пацієнок основної та 6 (9,5%) контрольної групи отримували радіомодифікуючі засоби перед ПТ. ВР розвитку ППУ у пацієнок на тлі радіомодифікації становив  $1,5 \pm 0,21$  (95% ДІ 1,0–2,3).

Комплексний аналіз наявності супутньої патології у пацієнок із РШМ після комбінованого лікування показав, що в основній групі  $\geq 3$  систем, уражених супутньою патологією, виявлено у 41 (81,4%) пацієнтки, в той час як серед пацієнок контрольної групи аналогічну кількість уражених систем діагностовано лише у 23 (36,5%). Відповідно ВР розвитку ППУ у пацієнок після комбінованого ХЛ та ПТ за наявності уражених супутньою патологією  $\geq 3$  систем становить  $3,1 \pm 0,28$  (95% ДІ 1,8–5,3).

У структурі коморбідності обох груп превалювали захворювання системи кровообігу (20,9% пацієнок основної та 29,1% — контрольної груп) (табл. 2). ВР ППУ у пацієнок із РШМ після комбінованого ХЛ та ПТ мав найвище значення на тлі захворювань сечостатевої системи ( $2,2 \pm 0,19$ ), системи крові та кровотворних органів ( $2,1 \pm 0,14$ ), ендокринної ( $2,1 \pm 0,14$ ) та кістково-м'язової систем ( $2,0 \pm 0,16$ ). Аналіз гематологічних показників пацієнок на тлі комбінованого лікування РШМ показав у хворих із ППУ до проведення лікування більшу на 5,0% кількість тромбоцитів ( $p=0,2$ ), на 4,7% — показник гематокриту ( $p=0,2$ ) та на 28,6% — швидкості осідання еритроцитів ( $p=0,09$ ) відносно показників контрольної групи. Водночас кількість лейкоцитів до лікування була статистично вірогідно ( $p=0,002$ ) нижчою на 29,1% у пацієнок із ППУ, що може бути зумовлене застосуванням протизапальних лікарських засобів для лікування при супутніх захворюваннях сечостатевої системи, які діагностовано у 34 (57,6%) пацієнок основної групи (див. табл. 2). Зауважимо, що після проведеного лікування у пацієнок без ППУ кількість лейкоцитів статистично вірогідно ( $p=0,01$ ) зменшилася на 23,0%, в той час як у пацієнок основної групи (з ППУ) зазначений показник знизився лише на 7,0% ( $p=0,1$ ).

З боку показників біохімічного аналізу крові до проведення лікування встановлено, що у пацієнок із ППУ статистично вірогідно ( $p=0,02$ ) на 5,4% був вищий рівень загального білка, на 6,3% — білірубіну ( $p=0,3$ ) та на 6,0% — аспартатамінотрансферази (АсАТ) ( $p=0,09$ ). Після проведення комбінованого лікування у пацієнок основної групи виявлене статистично вірогідне ( $p=0,003$ ) зростання рівня сечовини в крові на 20,9%, в той час як у осіб контрольної групи аналогічний показник мав протилежну динаміку — зниження на 8,5% ( $p=0,3$ ). Крім того, зростає значення АсАТ у пацієнок з ППУ після комбінованого лікування на 7,0% ( $p=0,5$ ), в той час як у пацієнок контрольної групи цей показник зріс лише на 0,3% ( $p=0,3$ ).

Оцінка показників системи згортання крові на тлі комплексного лікування показала, що у пацієнок із ППУ до проведення лікування виявлене статистично вірогідно ( $p=0,04$ ) вище значення фібриногену на 18,6% відносно показників контрольної групи. Після лікувальних заходів у пацієнок основної групи рівень фібриногену незначно ( $p=0,3$ ) знизився, в той час як у осіб контрольної групи цей показник статистично вірогідно ( $p=0,001$ ) зріс на 49,5%. Аналогічну динаміку відзначено й з боку розчинних фібрин-мономерних комплексів — після лікування їх концентрація у пацієнок контрольної групи статистично вірогідно ( $p=0,001$ ) зросла на 42,9% відносно вихідних показників (табл. 4).

Зменшення радіотерапевтичного інтервалу, зумовлене підвищенням радіочутливості нормальних тканин після ХЛ, є передумовою розвитку променевого ускладнень лікування. Зважаючи на те що загоєння післяопераційного ранового дефекту є складним скоординованим процесом, представленим запаленням, пролі-



Рис. 1. Віковий розподіл пацієнок із РШМ

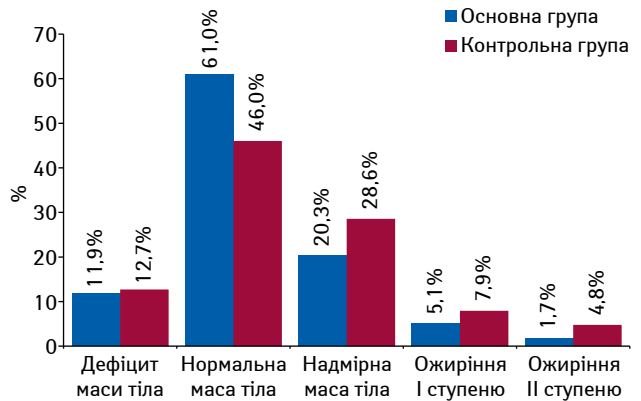


Рис. 2. Розподіл пацієнок із РШМ за масово-ростовими показниками

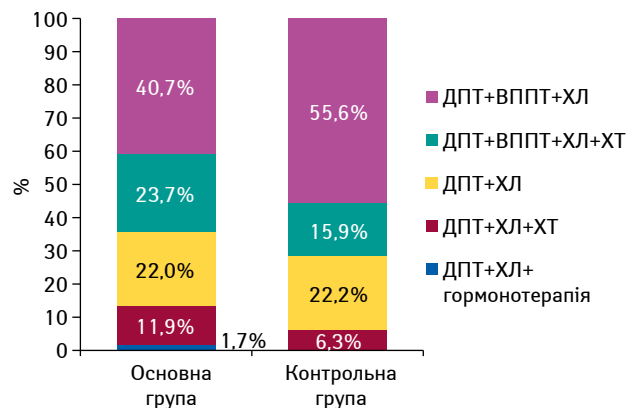


Рис. 3. Розподіл пацієнок із РШМ за типом проведеного лікування

ферацією та ремодельованням, іонізуюче опромінення може порушувати адекватний перебіг будь-якого етапу ранового процесу (Оводенко Д.Л. і соавт., 2019).

За характером ППУ після комбінованого ХЛ та ПТ майже в усіх пацієнок основної групи (55 (93,2%)) діагностовано запальні зміни (атрофічний променевиї цистит, променевиї ректит, променевиї ентероколіт, променевиї ректосигмоїдит тощо), у 28 (47,5%) — фібротичні зміни (внутрішньотазовий променевиї фіброз, стеноз сечоводів, фіброз шкіри та підшкірної клітковини полів опромінення тощо), у 14 (23,7%) — дегенеративні зміни (променевиї виразки, нориці тощо) та у 15 (25,4%) — гематологічні зрушення.

Наявність супутньої патології є вірогідним прогностичним фактором розвитку ППУ у пацієнок із РШМ після комбінованого ХЛ та ПТ. Встановлено, що збільшення кількості систем, уражених супутньою патологією, супроводжується зростанням ВР ППУ після комбінованого ХЛ та ПТ пацієнок із РШМ. Так, ВР ППУ при двох коморбідних захворюваннях становить  $0,6 \pm 0,3$  (95% ДІ 0,3–1,1), трьох —  $1,1 \pm 0,2$  (95% ДІ 0,7–1,7), чотирьох —  $1,7 \pm 0,2$  (95% ДІ 1,2–2,3), п'яти — сягає  $2,2 \pm 0,1$  (95% ДІ 1,6–2,8).

**Таблиця 2.** Частотний аналіз коморбідних станів у пацієнок із РШМ

Супутня патологія	Шифр за МКХ-10	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=59)			Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=63)		p (за критерієм $\chi^2$ з поправкою Йетса)	
		Частота, n (%)	% у структурі коморбідності	ВР, M $\pm$ m (95% ДІ)	Відношення шансів, M $\pm$ m (95% ДІ)	Частота, n (%)		% у структурі коморбідності
Захворювання системи кровообігу	I00–I99	43 (72,9)	20,9	1,4 $\pm$ 0,22 (0,9–2,2)	1,9 $\pm$ 0,39 (0,9–4,1)	37 (59,7)	29,1	0,1
Захворювання органів травлення	K00–K93	41 (69,5)	19,9	1,9 $\pm$ 0,22 (1,2–2,9)	3,2 $\pm$ 0,38 (1,5–6,9)	26 (41,9)	20,5	0,002
Захворювання сечостатевої системи	N00–N99	34 (57,6)	16,5	2,2 $\pm$ 0,19 (1,5–3,1)	5,3 $\pm$ 0,41 (2,4–11,6)	13 (21,0)	10,3	<0,001
Захворювання нервової системи	G00–G99	30 (50,8)	14,6	0,9 $\pm$ 1,17 (0,6–1,2)	1,1 $\pm$ 0,73 (0,4–1,5)	37 (59,7)	29,1	0,4
Захворювання кістково-м'язової системи	M00–M99	21 (35,6)	10,2	2,0 $\pm$ 0,16 (1,5–2,8)	6,4 $\pm$ 0,54 (2,2–18,5)	5 (8,1)	3,9	<0,001
Захворювання крові, кровотворних органів	D50–D89	12 (20,3)	5,8	2,1 $\pm$ 0,14 (1,6–2,8)	15,8 $\pm$ 1,05 (2,0–126,1)	1 (0,0)	0,8	<0,001
Захворювання ендокринної системи	E00–E90	11 (18,6)	5,3	2,1 $\pm$ 0,14 (1,6–2,8)	14,2 $\pm$ 1,1 (1,8–113,9)	1 (1,6)	0,8	0,002
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини	L00–L99	6 (10,2)	2,9	1,9 $\pm$ 0,18 (1,3–2,7)	7,02 $\pm$ 1,10 (0,8–60,2)	1 (0,0)	0,8	0,04
Психічні розлади і порушення поведінки	F00–F99	5 (8,5)	2,4	1,0 $\pm$ 0,33 (0,5–2,0)	1,1 $\pm$ 0,66 (0,3–3,9)	5 (8,1)	3,9	0,9
Захворювання органів дихання	J00–J99	3 (5,1)	1,5	1,6 $\pm$ 0,30 (0,9–2,9)	3,3 $\pm$ 1,17 (0,3–32,9)	1 (1,6)	0,8	0,3

**Таблиця 3.** Динаміка гематологічних та біохімічних показників пацієнок на тлі ХЛ та ПТ РШМ (M $\pm$ m, 95% ДІ, Me (LQ–UQ))

Показник	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=59)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=63)		p (%)			
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	4,0 (3,7–4,3)	4,0 (3,5–4,4)	4,0 (3,5–4,3)	4,0 (3,2–4,2)*	0,3 (–)	0,03 (–4,3%)	0,4 (–)	0,1 (–4,3%)
Гемоглобін, г/л	118,6 $\pm$ 2,51 (95% ДІ 113,7–123,5)	122,4 $\pm$ 2,52 (95% ДІ 117,5–127,3)	116,7 $\pm$ 2,24 (95% ДІ 112,4–121,1)	112,1 $\pm$ 2,52* (95% ДІ 107,1–117,0)	0,6 (–1,6%)	<0,005 (–8,4%)	0,2 (+3,2%)	0,1 (–3,8%)
Кольоровий показник	0,90 (0,86–0,95)	0,91 (0,87–0,95)	0,90 (0,86–0,94)	0,90 (0,87–0,94)	0,2 (–)	0,2 (–1,1%)	0,3 (+1,1%)	0,3 (–)
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	29,9 (28,9–31,5)	30,3 (29,1–31,6)	30,0 (28,8–31,4)	30,1 (29,0–31,4)	0,3 (–0,3%)	0,3 (+0,7%)	0,3 (+1,3%)	0,3 (+0,3%)
Середній об'єм еритроцита, фл	90,4 (87,0–95,2)	91,5 (89,2–94,1)	90,4 (84,8–93,9)	89,2 (84,5–94,1)	0,3 (–0,1%)	0,2 (–2,5%)	0,5 (+1,3%)	0,6 (–1,3%)
Тромбоцити, $\cdot 10^9/л$	230 (190–270)	218 (180–253)	218 (184–265)	200 (164–262)	0,2 (–5,0%)	0,3 (–8,5%)	0,1 (–5,0%)	0,2 (–8,5%)
Гематокрит, %	35,6 $\pm$ 0,95 (95% ДІ 33,7–37,5)	36,9 $\pm$ 0,85 (95% ДІ 35,2–38,5)	33,9 $\pm$ 1,19 (95% ДІ 31,6–36,3)	33,2 $\pm$ 1,02* (95% ДІ 31,2–35,2)	0,2 (–4,7%)	0,1 (–9,9%)	0,2 (+3,6%)	0,3 (–1,9%)
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	4,7 (4,0–6,1)	4,4 (3,7–5,4)	5,9 (4,1–7,7)*	4,5 (3,8–5,5)*	0,002 (+29,1%)	0,4 (+6,6%)	0,1 (–7,0%)	0,1 (–23,0%)
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	14 (8–20)	13 (7–21)	10 (6–17)	27 (13–37)**	0,09 (–28,6%)	0,001 (+107,7%)	0,5 (–7,1%)	0,001 (+170,0%)
Загальний білок, г/л	71,8 $\pm$ 1,22 (95% ДІ 69,4–74,1)	71,3 $\pm$ 0,74 (95% ДІ 69,8–72,7)	67,9 $\pm$ 0,99* (95% ДІ 66,0–69,9)	68,1 $\pm$ 0,84* (95% ДІ 66,5–69,8)	0,02 (–5,4%)	0,1 (–4,4%)	0,5 (–0,7%)	0,6 (+0,3%)
Сечовина, ммоль/л	4,6 (3,9–5,4)	5,5 (4,6–6,4)	4,7 (3,7–5,8)*	4,3 (3,5–5,8)*	0,3 (+3,3%)	0,001 (–21,8%)	0,003 (+20,9%)	0,3 (–8,5%)
Креатинін, мкмоль/л	77,0 (70,7–88,0)	78,0 (71,0–87,0)	80,0 (71,0–90,0)	70,3 (65,5–86,5)	0,3 (+3,9%)	0,1 (–9,9%)	0,5 (+1,3%)	0,07 (–12,1%)
Білірубін, мкмоль/л	15,2 (10,5–17,1)	13,4 (11,1–16,2)	14,2 (11,8–16,5)	13,8 (10,9–16,2)	0,3 (–6,3%)	0,4 (+2,6%)	0,2 (–11,6%)	0,2 (–3,2%)
Глюкоза, мкмоль/л	5,6 (5,3–6,3)	5,5 (5,0–6,0)	5,6 (5,0–6,0)	5,6 (5,2–6,1)	0,2 (–)	0,2 (2,8%)	0,1 (2,7%)	0,3 (–)
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год $\cdot$ л	17,8 [12,3; 36,0]	18,0 (13,1–26,2)	18,4 (14,0–21,8)	17,0 (13,8–21,2)	0,5 (+3,2%)	0,4 (–5,6%)	0,5 (+1,1%)	0,4 (–7,6%)
АсАТ, мкмоль/год $\cdot$ л	20,1 (16,0–31,6)	21,5 (17,8–25,9)	18,9 (15,2–22,5)	19,0 (15,9–25,1)	0,09 (–6,0%)	0,09 (–11,9%)	0,5 (+7,0%)	0,3 (+0,3%)

\* $p < 0,05$  відносно показників пацієнок основної групи у відповідні терміни дослідження; \*\* $p < 0,05$  відносно показників пацієнок основної групи до ПТ; p<sub>1</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок основної групи щодо показників пацієнок контрольної групи до ПТ; p<sub>2</sub> – рівень статистичної вірогідності показників пацієнок основної групи щодо показників пацієнок контрольної групи після ПТ; p<sub>3</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок основної групи до та після ПТ; p<sub>4</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок контрольної групи до та після ПТ; (%) – різниця відповідних показників у %.

## Висновки

1. ВР ППУ у пацієнок після комбінованого ХЛ та ПТ при ураженні супутньою патологією  $\geq 3$  систем становить  $3,1 \pm 0,28$  (95% ДІ 1,8–5,3). ВР ППУ має найвище значення на тлі захворювань сечостатевої системи ( $2,2 \pm 0,19$ ), системи крові та кровотворних органів ( $2,1 \pm 0,14$ ), ендокринної ( $2,1 \pm 0,14$ ) та кістково-м'язової систем ( $2,0 \pm 0,16$ ).

2. ВР ППУ у пацієнок на тлі радіомодифікації становить  $1,5 \pm 0,21$  (95% ДІ 1,0–2,3).

3. До проведення комбінованого лікування у пацієнок із ППУ відзначено статистично вірогідно вищі рівні загального білка — на 5,4% ( $p = 0,02$ ), білірубину — на 6,3 ( $p = 0,3$ ), АсАТ — на 6,0%

( $p = 0,09$ ), фібриногену — на 18,6% ( $p = 0,04$ ) відносно показників пацієнок контрольної групи.

## Список використаної літератури

- Васильев Л.А., Костюк И.П., Иванов С.А., Каприн А.Д.** (2019) Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза. Онкоурология, 2(15): 118–123.
- Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И.** (2009) Онкология: учебник. GEOTAR-Медиа, Москва, 512 с.
- Лоран О.Б., Сняжкова Л.А., Гуспанов Р.И.** (2019) Лучевые повреждения органов мочевой системы при онкогинекологических заболеваниях. Мед. информ. агентство, 120 с.

Таблиця 4. Динаміка показників системи згортання крові пацієнок на тлі ХЛ та ПТ РШМ (M±m, 95% ДІ, Me (LQ–UQ))

Показник	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=59)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=53)		p (%)			
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	До ПТ	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
	(95% ДІ 14,7–16,3)	(95% ДІ 14,6–15,9)	(95% ДІ 15,3–16,7)	(95% ДІ 15,3–16,8)	(+3,3%)	(+5,1%)	(–1,6%)	(+0,1%)
Протромбіновий час, с	15,5±0,42	15,3±0,35	16,0±0,36	16,6±0,40	0,4	0,5	0,4	0,5
Протромбіновий індекс, у.о.	93,7 (88,7–100,0)	93,7 (92,4–100,0)	94,4 (88,9–100,0)	88,9 (85,9–100,0)	0,3	0,07	0,5	0,06
Активованний частковий (парціальний) тромбoplastинний час, с	35 (31–38)	35 (28–38)	36 (30–40)	35 (32–39)	0,3	0,2	0,3	0,4
Час згустку, хв	7,2 (5,3–9,6)	7,4 (6,4–9,4)	7,4 (6,3–9,6)	8,4 (6,4–10,3)	0,2	0,3	0,2	0,2
Міжнародне нормалізоване відношення, у.о.	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,2)	1,2 (1,1–1,2)*	(+2,4%)	(+12,8%)	(+2,4%)	(+12,8%)
Фібриноген, г/л	3,5 (2,8–4,7)	3,4 (2,7–4,3)	2,9 (2,4–3,6)*	4,3 (3,6–5,5)*	0,4	0,005	0,5	0,06
Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/дл	3,5 (3,5–4,0)	3,5 (3,5–3,5)	3,5 (3,5–3,5)	5,0 (3,5–10,1)**	(+2,8%)	(+7,5%)	(–)	(+4,5%)
					0,04	0,05	0,3	0,001
					(–18,6%)	(+25,1%)	(–2,8%)	(+49,5%)
					0,3	0,001	0,2	0,001
					(–)	(+42,9%)	(–)	(+42,9%)

\*p<0,05 відносно показників пацієнок основної групи у відповідні терміни дослідження; \*\*p<0,05 відносно показників пацієнок до ПТ; p<sub>1</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок основної групи щодо показників пацієнок контрольної групи до ПТ; p<sub>2</sub> – рівень статистичної вірогідності показників пацієнок основної групи щодо показників пацієнок контрольної після ПТ; p<sub>3</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок основної групи до та після ПТ; p<sub>4</sub> – рівень статистичної вірогідності відмінностей показників пацієнок контрольної групи до та після ПТ; (%) – різниця відповідних показників у %.

Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Макарова А.С. и др. (2019) Современные методы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 7(1): 68–74.

Fuccio L., Guido A., Andreyev H.J. (2012) Management of intestinal complications in patients with pelvic radiation disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 10(12): 1326–1334.

Henson C.S., Andreyev H.J., Symonds R.P. et al. (2011) Late-onset bowel dysfunction after pelvic radiotherapy: a national survey of current practice and opinions of clinical oncologists. Clin. Oncol., 23(8): 552–557.

Jacobson L.K., Johnson M.B., Dedhiac R.D. et al. (2017) Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment. JPRAS Open, 13: 92–105.

Landoni F., Colombo A., Milani R. et al. (2017) Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. J. Gynecol. Oncol., 28(3): e34.

Marth C., Landoni F., Mahner S. et al.; ESMO Guidelines Committee (2017) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol., 28 (Suppl. 4): iv72–iv83.

Pfaendler K.S., Wenzel L., Mechanic M.B., Penner K.R. (2015) Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support. Clin. Ther., 37(1): 39–48.

Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet. Gynecol., 44(2): 265–272.

Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A. et al. (2017) Cervical cancer: a global health crisis. Cancer, 123(13): 2404–2412.

Zar J.H. (2014) Biostatistical analysis. Prentice-Hall, Englewood, 960 p.

## Оценка факторов риска отсроченной радиационной токсичности при комбинированном хирургическом и лучевом лечении пациенток с раком шейки матки

Ф.В. Гладких, Г.В. Кулинич

**Резюме.** Цель – провести сравнительный анализ анамнестических данных и клинико-лабораторных показателей пациенток с раком шейки матки с поздними лучевыми осложнениями (ПЛО) и при отсутствии ПЛО при комбинированном хирургическом и лучевом лечении. Объект и методы исследования. Отобраны 122 истории болезни, распределенные на две группы: основная (n=59) – пациентки с ПЛО и контрольная (n=63) – пациентки без ПЛО после комбинированного лечения. Результаты. Относительный риск развития ПЛО у пациенток после комбинированного хирургического и лучевого лечения при поражении сопутствующей патологией ≥3 систем составляет 3,1±0,28. Относительный риск развития ПЛО имел высокое значение на фоне заболеваний мочеполовой системы (2,2±0,19), системы крови и кровеносных органов (2,1±0,14), эндокринной (2,1±0,14) и костно-мышечной систем (2,0±0,16). Относительный риск развития отсроченной радиационной токсичности у пациенток на фоне радиомодификации составляет 1,5±0,21. При проведении комбинированного лечения у пациенток с ПЛО отмечен статистически достоверно более высокий уровень общего белка на 5,4%

(p=0,02), билирубина – на 6,3% (p=0,3), аспаратаминотрансферазы – на 6,0% (p=0,09) и фибриногена – на 18,6% (p=0,04) относительно показателей пациенток контрольной группы. Выводы. Уменьшение радиотерапевтического интервала, обусловленное повышением радиочувствительности нормальных тканей после оперативного лечения выступает предпосылкой развития лучевых осложнений.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, поздние лучевые осложнения.

## Assessment of risk factors for delayed radiation toxicity by combined surgical and radiation treatment in patients with cervical cancer

F.V. Hladkykh, H.V. Kulynich

**Summary.** Objective – to carry out comparative analysis of clinical and laboratory parameters of patients with cervical cancer with late radiation complications (LRC) and without delayed complications of radiation therapy after combined radiotherapy and surgery for. Materials and methods. A retrospective analysis of 254 case histories of patients with malignant cervical tumors was performed. 122 case histories were selected, divided into two groups: main (59 patients) – patients with LRC after combination treatment, which included surgery and radiation therapy and control (63 patients) – patients without LRC after combination treatment. Results. It is established that the relative risk of developing LRC in patients after combined surgical and radiotherapy in the presence of concomitant pathology ≥3 systems is 3.1±0.28. The relative risk of development of LRC was highest in the background of diseases of the genitourinary system (2.2±0.19), blood system and hematopoietic organs (2.1±0.14), endocrine (2.1±0.14) and musculoskeletal system (2.0±0.16). The relative risk of delayed radiation toxicity in patients on the background of radio modification was 1.5±0.21. During combination therapy in patients with LRC, a statistically significant 5.4 (p=0.02) higher total protein level, 6.3% (p=0.3) bilirubin, 6.0% (p=0.09) aspartate aminotransferase and 18.6% (p=0.04) fibrinogen relative to control group. Conclusion. Reduction of the radiotherapeutic interval caused by the increase of radiosensitivity of normal tissues after surgical treatment is a prerequisite for the development of radiation complications.

**Key words:** cervical cancer, radiation therapy, late radiation complications.

### Адреса для листування:

Гладких Федір Володимирович  
61024, Харків, вул. Пушкінська, 82  
Державна установа «Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»,  
група променевої терапії відділу радіології  
E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Отримано 09.09.2019