

КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ М.В.

КуЛІНІЧ Г.В.

ГЛАДКИХ Ф.В.

УСКЛАДНЕННЯ  
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ  
У ХВОРИХ НА РАК  
ТА ЗМІНИ ГОМЕОСТАЗУ

МОНОГРАФІЯ



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ  
ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»



Красносельський М.В.  
Кулініч Г.В., Гладких Ф.В.

# УСКЛАДНЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ТА ЗМІНИ ГОМЕОСТАЗУ

МОНОГРАФІЯ



Вінниця · «ТВОРИ» · 2023

УДК: 615.276

К 78

**Рецензенти:**

**Старіков В. І.** – доктор медичних наук, професор Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;

**Старенький В. П.** – доктор медичних наук, професор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

*Схвалено та рекомендовано до друку Вченою радою*

*Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (протокол № 8 від 17.10.2023 р.)*

**К 78 Красносельський М. В., Кулініч Г. В., Гладких Ф. В.**  
Ускладнення променевої терапії у хворих на рак та зміни гомеостазу / М. В. Красносельський, Г. В. Кулініч, Ф. В. Гладких. – Харків: Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»; Вінниця: ТВОРИ, 2023. – 113 с.

**Krasnoselskyi M. V., Kulinich H. V., Hladkykh F. V.**  
Complications of radiation therapy in cancer patients and changes in homeostasis / M. V. Krasnoselskyi, H. V. Kulinich, F. V. Hladkykh. – Kharkiv: State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Vinnytsia: TVORY, 2023 – 113 p.

**ISBN 978-617-552-504-3**

**DOI: <http://doi.org/10.46879/2023.1>**

Монографія присвячена аналізу катамнетичних чинників, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку пізніх променевих ускладнень. Проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби пацієток зі злоякісними новоутвореннями шийки матки та 81 історії хвороби пацієток зі злоякісними новоутвореннями грудної залози після проведення променевої терапії на апаратах АГАТ-Р, РОКУС-АМ, лінійному прискорювачі Clinac 600С та які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу пізніх ускладнень променевої терапії у відділенні променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» в період 1994–2021 років. Встановлено прогностичне значення вихідних гематологічних та біохімічних показників, а також клініко-анамнестичних параметрів у розвитку пізніх променевих ускладнень.

Монографія буде корисною для лікарів-онкологів, онкогінекологів, радіологів, променевих терапевтів, радіобіологів, біохіміків та здобувачів закладів вищої освіти медичного профілю.

Таблиць – 21, рисунків – 35, бібліографія – 81 посилання.

The monograph is devoted to the analysis of catamnestic factors associated with an increased risk of developing late radiation complications. A retrospective analysis of 254 case histories of patients with malignant neoplasms of the cervix and 81 case histories of patients with malignant neoplasms of the breast after radiation therapy on AGAT-R, ROKUS-AM, Clinac 600C and who were hospitalized for late complications of radiation therapy in the department of radiation pathology and palliative medicine of the State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the period 1994–2021. The prognostic value of initial hematological and biochemical indicators, as well as clinical and anamnestic parameters in the development of late radiation complications, was established.

The monograph will be useful for oncologists, oncogynecologists, radiologists, radiation therapists, radiobiologists, biochemists and students of higher education institutions of medical profile.

Tables – 21, figures – 35, bibliography – 81 references.

**УДК: 615.276**

**ББК: 55.6**

ISBN 978-617-552-504-3

DOI: [10.46879/2023.1](http://doi.org/10.46879/2023.1)

© Красносельський М. В., Кулініч Г. В., Гладких Ф. В., 2023

© Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»

## ПЕРЕДМОВА

Зростання захворюваності населення на злоякісні пухлини, яке останніми десятиріччями досягло частоти 340 випадків на 100 тис. населення з приростом за окремими нозологічними формами від 2,0% до 30,0%, зумовлює необхідність пошуку нових та вдосконалення існуючих підходів до лікування пацієнтів онкологічного профілю. Променева терапія (ПТ) відіграє провідну роль серед методів лікування зазначеної патології. Ефективна ПТ передбачає використання досить високих доз опромінення, що саме і зумовлює успіх комплексного лікування, зокрема збільшення контингенту пацієнтів з виживаністю п'ять і більше років. У свою чергу, збільшення терміну виживаності після проведеного курсу комбінованого лікування зумовлює зростання абсолютної кількості хворих із несприятливими наслідками лікування, зокрема пізніми променевими ускладненнями (ППУ).

Найсучаснішими підходами до лікування є 3D конформна ПТ (*three-dimensional conformal radiation therapy - 3D CRT*) та ПТ з модульованою інтенсивністю (*intensity modulated radiation therapy - IMRT*), які дозволяють створювати поле необхідної форми та здійснювати опромінення з різною інтенсивністю під час одного сеансу. Однак, незважаючи на вдосконалення оснащення та впровадження нових підходів до ПТ, можливості зазначеного методу лікування є й досі обмеженими, що пов'язано із пошкоджувальною дією іонізуючого опромінення на оточуючі пухлину структури із високим ризиком розвитку променевих ускладнень у суміжних органах і тканинах [1, 2, 3].

## РОЗДІЛ 1

# УСКЛАДНЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ: ФОКУС НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ТА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Променева терапія належить до основних методів лікування онкологічних захворювань. Це одна з найбільш наукомістких медичних галузей, яка базується на новітніх досягненнях радіобіології, хімії, радіаційної фізики, техніки та ін.

Ефективна ПТ передбачає використання досить високих доз опромінення, що саме і зумовлює успіх комплексного лікування, зокрема збільшення контингенту пацієнтів з виживаністю п'ять і більше років. У свою чергу, збільшення терміну виживання після проведеного курсу комбінованого лікування зумовлює збільшення абсолютної кількості хворих з несприятливими наслідками лікування, зокрема ППУ. Не можна не враховувати цілком доведену практикою думку багатьох дослідників про складність прогнозу виникнення ППУ, що призводить у багатьох випадках до неефективності звичайних методів профілактики. Останніми десятиріччями характер спостережуваних ППУ значною мірою змінився внаслідок застосування джерел випромінювання, які дозволяють більш раціонально розподіляти поглинуту дозу за глибиною, менше опромінювати здорові тканини. Сучасна радіотерапія дозволяє зменшувати опромінення покривних тканин пацієнта, збільшувати відносну дозу на глибині залягання пухлини, що призводить до комбінованих типів променевої патології з ушкодженням кількох органів. Крім того, ПТ високоенергетичними пучками (на лінійних прискорювачах) викликає більш виразні променеві реакції та ушкодження шкіри та слизових оболонок, ніж гамма-промені. У цьому випадку традиційні методи лікування уявляються мало придатними для реабілітації пацієнта [4, 5].

## 1.1 ЧАСТОТА, СТРУКТУРА ТА СЕМІОТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Променеві ушкодження – це патологічні зміни в організмі в цілому та в окремих тканинах, які виникають внаслідок впливу іонізуючого випромінювання. В онкологічних хворих променеві ушкодження можуть виникати при перевищенні сумарної осередкової дози (СОД) або повторному курсі ПТ, зокрема чимало дослідників вважають причиною виникнення місцевих променевих ушкоджень (МПУ) індивідуальну підвищену чутливість шкіри до іонізуючого випромінювання [6, 7].

За терміном виникнення прийнято виділяти ранні ППУ (до 3 місяців) та які розвиваються більш, ніж через 100 днів після ПТ [8, 9]. ППУ мають незворотний характер, потребують спеціального лікування та, як правило, набувають хронічного перебігу. Частота виникнення ППУ становить 5–10%, проте деякі автори вказують їх частоту на рівні 40–50%, ця розбіжність пов'язана із відсутністю уніфікованих критеріїв оцінки ускладнень ПТ.

До факторів ризику розвитку променевих ушкоджень належать внутрішні та зовнішні чинники.

Зовнішні чинники – перевищення толерантної дози; залучення великих полів опромінення; використання 1–2 полів для підведення великої СОД; накладення або перетинання полів опромінення; зміна рельєфу поверхні тіла над пухлиною в процесі променевої терапії; недостатній (відсутній) облік розподілу поглиненої дози випромінювання за часом при різних режимах фракціонування дози опромінення; відсутність при дистанційній ПТ обліку додаткового опромінення шкіри розсіяним випромінюванням, а також дози на виході пучка випромінювання при опромінюванні зустрічними ланками; повторні курси променевої терапії на одну й ту саму ділянку, особливо з невеликими інтервалами між курсами (один рік і менше). Променеве лікування пухлин, розташованих над кісткою (нижня щелепа, кістки черепа, медіальна поверхня гомілки та ін.), широке хірургічне втручання, травми, опіки, розчісування, механічні ушкодження у зоні опромінення, важке фізичне навантаження, перегрівання або переохолодження в період опромінювання, застосування подразнюючих

медикаментозних препаратів у зоні опромінення, фізіотерапевтичні процедури, ультрафіолетові промені, застосування цитостатичних лікувальних медикаментів (супутня хіміотерапія), поганий гігієнічний догляд.

Внутрішні чинники – підвищена індивідуальна радіочутливість, молодий або старечий вік, підвищена радіочутливість опромінюваної зони (пахвова, піхвова, надключична, підключична та ін.), хронічні запальні процеси, алергія будь-якого походження, шкірні захворювання (стоншена шкіра), ожиріння, виснаження, ендокринні захворювання (цукровий діабет, адисонова хвороба, хвороби щитоподібної залози з порушенням її функції та ін.), захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, гіпотензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність), захворювання нирок, анемія, зневоднення, порушення периферичного кровообігу, сплутана свідомість (психічні захворювання).

Відповідно до класифікації Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) місцеві променеві ушкодження покривних тканин поділяються на ранні та пізні [10]. Згідно з цією класифікацією виділяють 5 ступенів МПУ:

- 0 – побічних явищ променевої терапії немає;
- 1 – слабо виражені ускладнення;
- 2 – помірно виражені ускладнення;
- 3 – виражена реакція;
- 4 – небезпечні для життя ускладнення;
- 5 – смерть як наслідок ускладнень проведеної ПТ.

До ранніх ушкоджень відносять ранні променеві реакції, що виникають під час проведення променевої терапії, та ранні променеві ушкодження, які виникають протягом перших трьох місяців після неї. Ранні променеві ушкодження включають променеву алопецію, гострий променевий дерматит та гострий некротичний променевий дерматит.

Пізні променеві ушкодження, як правило, виникають через 3 місяці після променевої терапії, та навіть через багато років, і включають різні ступені атрофії шкіри, пігментацію, стійку алопецію, фіброз та виразку. Пізні місцеві променеві ушкодження покривних тканин зустрічаються у 5% хворих, які перенесли ПТ.

За даними Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (далі – ДУ «ІМРО НАМН України») частота виникнення МПУ складає 6%, однак і ці дані не мають достеменною точності, адже велика кількість хворих з МПУ не звертаються по допомогу у профільний за цією патологією заклад.

Незважаючи на впровадження нових високотехнологічних методик, визначення оптимального часу впливу та дози випромінення, розробку та застосування методів захисту навколишніх тканин, проблема місцевих променевих ушкоджень шкіри та підлеглих тканин залишається до кінця не вирішеною [11].

Дослідники стверджують, що розподіл за термінами виникнення променевих ушкоджень має патоморфологічні підстави. Ранні променеві ушкодження є наслідком перевищення толерантності опромінених тканин, що мають високий рівень проліферативної активності й високу індивідуальну радіочутливість. Це насамперед такі тканини як шкіра, кістковий мозок, епітелій кишечника, яєчки. Тяжкість цих порушень корелює з величиною поглиненої дози, розмірами поля, методами захисту тканин та ін. [12].

У патогенезі пізніх променевих ушкоджень основна роль належить ураженню генетичного апарату клітин радіорезистентних тканин та органів, що характеризуються низькою проліферативною активністю. Це такі тканини як ендотелій судин, м'язи, кісткова та нервова тканини, печінка. Як правило, в цих тканинах не виявляється ніяких ознак ураження ні відразу після впливу іонізуючого випромінення, ні в більш пізні терміни після нього. Однак ураження генетичного апарату неактивних клітин, при хоч і рідкісних поділах, призводять до виникнення нежиттєздатних клітин. У підсумку це призводить до таких незворотних наслідків як асептичний васкуліт, облітерація та тромбоз судин, склероз тканин, остеопороз, поява пізніх променевих виразок, малігнізація. Крім цього, в патогенезі пізніх МПУ шкіри певну роль відводять нелетальним формам ураження геному й різним типам радіаційного ураження клітин епігеномної природи [13].

Клінічні прояви та перебіг променевих ушкоджень обумовлені величиною та розподілом у часі дози іонізуючої радіації – сумарною поглиненою дозою (СПД). Також велике значення має чутливість і толерантність тканин до опромінення. Наприклад, при одноразовому опроміненні тканин променеві ураження можуть виникати при СПД 12–15 Грей (Гр), а при пролонгованому фракційному опроміненні з



одноразовою дозою в 2–4 Гр і СПД 40–60 Гр променеві ураження не виникають. Виняток становлять випадки з підвищеною чутливістю тканин хворого до іонізуючої радіації [14].

Клінічні прояви ППУ шкіри характеризуються тривалістю й торпідністю перебігу з певними особливостями, притаманними тій чи іншій формі. Так, атрофія шкіри характеризується її витонченням та сухістю, появою острівців гіперкератозу, тріщин або поверхневих ерозій. Хронічний індуративний набряк та фіброз шкіри виникає через 4 – 6 місяців після променевої терапії та характеризується поступовим потовщенням шкіри й підшкірної клітковини, набуттям ними дерев'янистої щільності, болючості при пальпації. Основний патогенетичний фактор у даному випадку – лімфостаз та фіброз шкіри і підшкірної жирової клітковини. При локалізації індуративного набряку поблизу великих кровоносних судин та нервових стволів спостерігаються виражені порушення кровообігу та лімфотоку, з'являється патологічна неврологічна симптоматика дистальніше рівня ушкодження [15, 16].

Клінічні прояви пізньої променевої виразки зумовлені терміном їх існування. Як правило, променева виразка з'являється в центрі атрофічного або гіпертрофічного дерматиту та поширюється по периферії й углиб патологічного вогнища до виникнення некрозу всіх підданих опроміненню тканин. Болісні відчуття в місці виникнення променевої виразки мають різну інтенсивність, аж до значних болів, спостерігаються, як правило, у 50% хворих з термінами захворювання понад 6 місяців, також дана патологія часто супроводжується нестерпним свербіжем у ділянці променевого ушкодження [17, 18].

Особливе місце в прогнозуванні розвитку ППУ посідає вивчення біомаркерів індивідуальної радіочутливості. Робоча Група з Біомаркерів та Сурогатних Показників Національного Інституту Здоров'я Сполучених Штатів Америки (*The USA National Institutes of Health Biomarkers and Surrogate Endpoint Working Group*) дає таке визначення терміну «біомаркер» – характеристика, яку можна об'єктивно виміряти та розцінити як показник нормального біологічного або патологічного процесу чи фармакологічної відповіді на терапевтичне втручання [19].

Молекулярні біомаркери, що визнаються і рекомендовані до використання в сучасній радіаційній онкології, відображують ті біологічні характеристики, які виказують доведений вплив на відмінності чи варіації відповіді на радіаційне опромінення з боку пухлини та/або оточуючих нормальних тканин. Перелік таких

валідованих характеристик включає всього п'ять пунктів: притаманна радіочутливість, гіпоксія, ВПЛ, концентрація циркулюючих стовбурових пухлинних клітин та репопуляція між фракціями опромінення [20, 21]. В контексті поточного дослідження становить інтерес перший із перелічених параметрів – радіочутливість.

У практиці радіаційної онкології та радіології гострі (ранні) побічні реакції на опромінення зустрічаються у 2–5% пацієнтів. Сучасні протоколи променевого лікування створені таким чином, щоб ризик тяжких пізніх ефектів гарантовано не перевищував 5–10% [22, 23].

Для визначення катамнестичних чинників, що асоційовані з підвищеним ризиком розвитку ППУ, проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби (ІХ) пацієток зі зляжисними новоутвореннями шийки матки та 81 історії хвороби пацієток зі зляжисними новоутвореннями грудної залози (45 хворих з ППУ та 36 хворих без ППУ), які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІМРО НАМН України» за період 1994–2021 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ.

## 1.2 Лікувальна тактика у хворих на рак шийки матки

Відомо, що етіологічним чинником розвитку раку шийки матки (РШМ) виступає персистуюча інфекція онкогенних штамів вірусу папіломи людини (ВПЛ). На сьогодні ідентифіковані понад 100 різних типів ВПЛ, 15 з яких є онкогенними. Найбільш небезпечними в цьому плані визнані 16, 18, 45 і 31 типи вірусу. З ВПЛ-інфекцією впродовж життя стикаються до 80% жінок, що живуть статевим життям. Роками персистуючи в клітинах епітелію шийки матки, вірус призводить до мутацій, які, у свою чергу, є основою для розвитку дисплазії епітелію та його ракового переродження. Враховуючи роль ВПЛ-інфекції в розвитку РШМ, були розроблені специфічні методи визначення інфікованості жінок цим вірусом. Часто перебіг ВПЛ-інфекції безсимптомний, і звернення до лікаря відбувається на стадіях, коли можна лише констатувати розвиток раку. Загальноприйняті системи скринінгу виявляють вже існуючі ураження, але не захищають від першопричини РШМ – персистуючої ВПЛ-інфекції онкогенних штамів. Найбільша кількість захворювань на РШМ доводиться на жінок віком від 40 до 60 років. Розвитку РШМ передують фонові та передракові захворювання. До них відносяться: псевдоерозія, лейкоплакія, поліп, плоскі кандиломи і дисплазії шийки матки слабкого, помірного і тяжкого ступеня.

У 70–80% хворих на інвазивний РШМ діагностується плоскоклітинний рак, що виникає з епідермального епітелію. Аденокарцинома ШМ відзначається у 10–20% хворих та локалізується в цервікальному каналі. Низькодиференційований РШМ зустрічається в 10% випадків. Інші гістологічні типи злоякісних пухлин шийки матки складають не більше 1%.

Великого значення набувають дослідження, присвячені пошуку нових можливостей діагностики РШМ на ранніх стадіях захворювання, а також оцінці ефективності лікування цієї патології. Одним з них є визначення пухлиноасоційованого маркера SCCA (*squamous cell carcinoma antigen*) у сироватці крові хворих на РШМ, оскільки відомо, що

підвищення продукції білка SCCA пов'язано з виникненням різних патологічних процесів, зокрема і плоскоклітинного РШМ.

Основною функцією SCCA в пухлинних клітинах є блокування апоптозу, тобто високий рівень цього антигену сприяє зростанню пухлини. З іншого боку, доведена участь SCCA у процесах клітинної адгезії, що може бути одним із чинників, які сприяють метастазуванню процесу. SCCA належить до сімейства інгібіторів сироваткових протеаз. Чинниками, що сприяють експресії SCCA, вважають: епідермальний чинник зростання і чинник некрозу пухлин. Цей антиген може розцінюватися як диференціувальний і віднесений до класу онкофетальних антигенів. Вважається, що у разі підвищення рівня SCCA до початку лікування, існує велика вірогідність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

За даними літератури, діагностична чутливість SCCA при плоскоклітинному РШМ складає 55–87%, при його специфічності 90–91%. У деяких роботах відмічено, що можливе підвищення рівня цього маркера і за наявності передракових захворювань шийки матки. Так, при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії рівень маркера, що перевищує дискримінаційне значення, спостерігається в 7,0–14,3%.

Лікувальна тактика у хворих на РШМ включає заходи, регламентовані Протоколами лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Локальними протоколами лікування Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

## **Обсяг лікувальних заходів у пацієнток, хворих на РШМ [24–32]**

### **Стадія 0**

- Екстирпація матки (без придатків у жінок, що менструюють; з придатками в постменопаузі).

### **Стадія IA**

- Екстирпація матки з придатками.
- У разі протипоказань до хірургічного лікування – внутрішньопорожнинна гамма-терапія на апаратах типу «АГАТ-В», РОД у точці А 5 Гр – 2–3 рази на тиждень з використанням метростатів і кольпостатів (залежно від локалізації пухлини); при довжині порожнини матки до 8 см – СОД у точках А/В – 50/12,5 Гр; понад 8 см – СОД у точках А/В – 60/15 Гр.



### **Стадія ІВ, ІС**

Лікування комбіноване:

- 1-й етап – операція: екстирпація матки з придатками.
- 2-й етап – дистанційна ПТ (ДПТ) – конформна або конвенційна через 2 тижні після операції, СОД 46 Гр (РОД 2 Гр, 5 фракцій на тиждень).
- 3-й етап – при переході пухлини на нижній сегмент матки, при світлоклітинній, низькодиференційованій і недиференційованій гістоформах пухлини показана брахітерапія на піхвовий рубець. Контактну гамма-терапію проводять на апаратах типу «АГАТ-В» кольпостатами до піхвового рубця, РОД на глибину 0,5 см – 3,5 Гр 2–3 рази на тиждень, СОД – 28 Гр (не більше 30 Гр).
- Ад'ювантна хіміотерапія (ХТ) паклітаксел, карбоплатин при серозному та світлоклітинному РШМ.
- Якщо є протипоказання до хірургічного лікування, проводять поєднано-променеу терапію.

### **Стадія ІІА, ІІВ**

Лікування комбіноване:

- 1-й етап – операція: екстирпація матки з придатками + тазова лімфаденектомія.
- 2-й етап – ДПТ (конформна або конвенційна) як при стадії І, СОД у точках А/В до 50 Гр.
- 3-й етап – контактна гамма-терапія до піхвового рубця: РОД – 3,5 Гр на глибину 0,5 см, СОД 28 Гр.
- З ураженням тазових лімфовузлів – ХТ за схемою САР:
  - цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день;
  - адриаміцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день;
  - циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/м у 1-й день.

Інтервал між циклами 4 тижні, на курс 3 цикли.

- При нерезектабельності пухлини або соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування проводять поєднано-променеу терапію.

### **Стадія ІІІА, ІІІВ**

Лікування комплексне:

- 1-й етап – передопераційна ПТ в одному з варіантів (за клінічними показаннями):
  - ДПТ: РОД 2 Гр, СОД 30 Гр.
  - Внутрішньопорожнинна ПТ (ВППТ): РОД 10 Гр, СОД 20 Гр.

- 2-й етап – операція: екстирпація матки з придатками + лімфаденектомія + резекція сальника.
- 3-й етап – ДПТ (конформна або конвенційна) до СОД в точках А/В до 50 Гр з урахуванням передопераційного курсу опромінювання.
- 4-й етап – контактна гамма-терапія до піхвового рубця, СОД 30 Гр (РОД 3,5 Гр на глибину 0,5 см стінки піхви 3 рази на тиждень); за наявності метастазів у піхву після опромінення всіх стінок до СОД 30 Гр, на осередок додатково – до 60–70 Гр.
- 5-й етап – ХТ за схемою CAP:
  - цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день;
  - адриаміцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день;
  - циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/м у 1-й день.

Інтервал між циклами 4 тижні, на курс 3 цикли.

- 6-й етап – гормонотерапія при естроген- та прогестерон-позитивних рецепторах (при високо- і помірнодиференційованих аденокарциномах):
  - Депо-провера по 500 мг в/м: 1–3 місяці через день, 4–6 місяці – 2 рази на тиждень, 7–9 місяці – 1 раз на тиждень, з 10-го місяця – 1 раз на місяць до 2 років.
  - депостат по 200 мг 1 раз на тиждень до 2 років + тамоксифен 10 мг на добу до 2 років.
- При нерезектабельності пухлини або соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування проводять ППТ.

#### **Стадія IVA, IVB**

- Різні за обсягом оперативні втручання.
- Паліативна ПТ.
- Паліативна ПХТ.
- Гормонотерапія.

### 1.3. ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

За останні 25 років захворюваність на рак грудної залози (РГЗ) в усьому світі зростає, причому найвищі показники спостерігаються у західних країнах. Збільшення частоти виникнення РГЗ пов'язують з подовженням тривалості життя серед жінок. РГЗ дуже рідко зустрічається у жінок до 30 років (0,2% від усіх випадків). Рівень захворюваності помітно підвищується після 45 років. Варто зазначити, що РГЗ може також виникати і у чоловіків [33, 34].

Точна причина виникнення РГЗ невідома. Проте, відомо багато факторів ризику виникнення раку грудної залози. До них належать

- менархе у ранньому віці;
- менопауза у пізньому віці;
- безплідність або перша вагітність після 30 років;
- довготривала замісна гормонотерапія в комбінації з естрогенами та прогестинами;
- ожиріння;
- іонізуюче випромінювання;
- надмірне вживання алкоголю.

Близько 5–10% усіх випадків раку грудної залози пов'язані зі спадковою схильністю (зокрема, мутації генів BRCA1 і BRCA2). Ризик виникнення раку грудної залози зменшується при:

- регулярній фізичній активності;
- народженні першої дитини у ранньому віці;
- нормальному перебігу декількох вагітностей;
- штучному пригніченні продукції гормонів яєчників перед менопаузою (оварієктомія, лікування аналогами лютеїнрелізінг гормону (ЛРГ));
- мастектомії (наприклад, у носіїв BRCA1 або BRCA2 генів з мутаціями).

Тактика лікування хворих на РГЗ включає заходи, регламентовані Протоколами лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Локальними протоколами лікування Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

**Люмінальний тип А**  
(Er +++; Pr +++; Her 2 new- ; Ki-67 – 20%)

**Стадія Tis N0M0**

- Секторальна резекція грудної залози з визначенням чистоти меж резекції.

**Стадія T1N0M0, T2N0M0 (пухлина менше, ніж 3 см)**

- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2.
- ПТ у передопераційному періоді на грудну залозу з локальним опромінюванням пухлини: на грудну залозу – СОД 25 Гр, на пухлину – СОД 34 Гр, на пахвову западину – СОД 20 Гр.
- ПТ після операції на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр, якщо не опромінювали в передопераційному періоді.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестрогени – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію.
- Альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

**Стадія T2N0M0 (пухлина понад 3 см)**

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію.
- Альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.



- Неoad'ювантна гормонотерапія.
- Органозберігальна операція або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр.
- Ад'ювантна гормонотерапія щодня протягом 5 років.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Стадія T1-2N1-2M0 (пухлина менше, ніж 3 см)***

- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2, або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ у передопераційному періоді на грудну залозу з локальним опромінюванням пухлини: на грудну залозу – СОД 25 Гр, на пухлину – СОД 34 Гр, на пахвову западину – СОД 20 Гр.
- ПТ після операції на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр, якщо не опромінювали в передопераційному періоді, та на надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Після радикальної мастектомії опромінюють тільки надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Ад'ювантна гормонотерапія: тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Стадія T2-4N0-2M0 (пухлина понад 3 см)***

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію.
- Альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

- Неоад'ювантна гормонотерапія інгібіторами ароматази.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- Ад'ювантна гормонотерапія інгібіторами ароматази щодня протягом 5 років.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Набряково-інфільтративна форма***

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізинг-гормонів.
- Неоад'ювантна гормонотерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- ПТ в класичному режимі (по 2 Гр щоденно), СОД на грудну залозу 60 Гр, СОД на шляхи лімфовідтоку 45 Гр, проводиться при відсутності ефекту неоад'ювантної гормонотерапії.
- Ад'ювантна гормонотерапія.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Неоперабельні форми раку грудної залози***

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізинг-гормонів.
- Поліхіміотерапія.
- Тамоксифен по 20 мг на добу щодня впродовж тривалого часу.
- При метастазах у кісткову систему призначають біфосфонати.
- ПТ у випадках загрози перелому та зі знеболювальною метою.

- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

**Люмінальний тип В**  
(Er +++; Пр +або -; Her 2 new - ; Ki-67 > 20%)

**Стадія Tis N0M0**

- Секторальна резекція грудної залози з визначенням чистоти меж резекції.

**Стадія T1N0M0, T2N0M0 (пухлина менше, ніж 3 см)**

- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2.
- ПТ у передопераційному періоді на грудну залозу з локальним опромінюванням пухлини: на грудну залозу – СОД 25 Гр, на пухлину – СОД 34 Гр, на пахову западину – СОД 20 Гр.
- ПТ після операції на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр, якщо не опромінювали в передопераційному періоді.
- Ад'юванта поліхіміотерапія.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестрогени – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію.
- Альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

**Стадія T2N0M0 (пухлина понад 3 см)**

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Органозберігальна операція або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.

- Ад'ювантна гормонотерапія щодня протягом 5 років.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Стадія T1-2N1-2M0 (пухлина менше, ніж 3 см)***

- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2.
- ПТ у передопераційному періоді на грудну залозу з локальним опромінюванням пухлини: на грудну залозу – СОД 25 Гр, на пухлину – СОД 34 Гр, на пахвову западину – СОД 20 Гр.
- ПТ після операції на залишок грудної залози СОД до 55–60 Гр, якщо не опромінювали в передопераційному періоді, та на надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Після радикальної мастектомії опромінюють тільки надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- Ад'ювантна гормонотерапія щодня протягом 5 років.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

### ***Стадія T2-4N0-2M0 (пухлина понад 3 см)***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.



- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- Ад'ювантна гормонотерапія.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестроген – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативною хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

### ***Набряково-інфільтративна форма***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- ПТ в класичному режимі (по 2 Гр щоденно), СОД на грудну залозу 60 Гр, СОД на шляхи лімфовідтоку 45 Гр, проводиться при відсутності ефекту неоад'ювантної поліхіміотерапії.
- Ад'ювантна гормонотерапія: призначають антиестрогени – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативною хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### ***Неоперабельні форми раку грудної залози***

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативною хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.
- Поліхіміотерапія.

- Тамоксифен 20 мг на добу щодня протягом тривалого часу.
- При метастазах у кісткову систему призначають біфосфонати.
- ПТ у випадках загрози перелому та зі знеболювальною метою.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

### **Люмінальний тип В**

(Er +++; Пр будь-яке значення; Her 2 new -+++; Ki-67 будь-яке значення)

#### ***Стадія T1N0M0, T2N0M0 (пухлина менше, ніж 3 см)***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2 або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ післяопераційна на залишок грудної залози СОД 55–60 Гр
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- Ад'ювантна гормонотерапія.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестроген – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативною хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

#### ***Стадія T2N0M0 (пухлина понад 3 см)***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- Ад'ювантна гормонотерапія.

- Хворим у постменопаузі призначають антиестроген – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізинг-гормонів.

### ***Стадія T1-2N1-2M0 (пухлина менше, ніж 3 см)***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Органозберігальна операція, локалізація – зовнішні квадранти, відсутність мультицентричного росту, співвідношення розмірів пухлини та залози, вік хворої > 35 років, відсутність мутації: BRCA-1, BRCA-2.
- ПТ післяопераційна на залишок грудної залози СОД 55 – 60 Гр, на надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Після радикальної мастектомії опромінують тільки надключичну ділянку СОД 40 Гр.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- Ад'ювантна гормонотерапія щодня протягом 5 років.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію.
- Альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізинг-гормонів.

### ***Стадія T2-4N0-2M0 (пухлина понад 3 см)***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.

- Ад'ювантна гормонотерапія.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестроген – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

### ***Набряково-інфільтративна форма***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- ПТ в класичному режимі (по 2 Гр щоденно), СОД на грудну залозу 60 Гр, СОД на шляхи лімфовідтоку 45 Гр, проводиться при відсутності ефекту неоад'ювантної поліхіміотерапії.
- Ад'ювантна гормонотерапія.
- Хворим у постменопаузі призначають антиестроген – тамоксифен у дозі 20 мг на добу щодня протягом 5 років або інгібітори ароматази.
- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів.

### ***Неоперабельні форми раку грудної залози***

- Хворим зі збереженим менструальним циклом або наявністю гінекологічної патології (фіброміома, пухлина яєчників, ендометріоз) виконують гістероваріоектомію, альтернативою хірургічної кастрації може бути призначення аналогів релізінг-гормонів
- Поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Тамоксифен 20 мг на добу щодня протягом тривалого часу.

- При метастазах у кісткову систему призначають біфосфонати.
- ПТ у випадках загрози перелому та зі знеболювальною метою.
- Жінкам, що перебувають у менопаузі понад 5 років, лікування проводять за такою ж схемою, але без хірургічної кастрації.

**Her2 позитивний ненормальний**  
(Er 0; Пр -; Her 2 new +++; Ki-67 будь-яке значення)

***Стадія T1N0M0, T2N0M0,***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Органозберігальна операція або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ післяопераційна – на залишок грудної залози СОД 55–60 Гр.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.

***Стадія T2-4N0-2M0***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.

***Набряково-інфільтративна форма***

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.

- ПТ у класичному режимі (по 2 Гр щоденно), СОД на грудну залозу 60 Гр, СОД на шляхи лімфовідтоку 45 Гр, проводиться при відсутності ефекту неоад'ювантної поліхіміотерапії.

### *Неоперабельні форми раку грудної залози*

- Поліхіміотерапія.
- Антихертерапія.
- При метастазах у кісткову систему призначають біфосфонати.
- ПТ у випадках загрози перелому та зі знеболювальною метою.

### **Базальноподібний тричі негативний (Er -; Pr -; Her 2 new -; Ki-67 будь-яке значення)**

#### *Стадія T1N0M0, T2N0M0*

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Органозберігальна операція або радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ післяопераційна – на залишок грудної залози СОД 55–60 Гр.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.

#### *Стадія T2-4N0-2M0*

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.

#### *Набряково-інфільтративна форма*

- Неоад'ювантна поліхіміотерапія.
- Радикальна мастектомія за Маденом.
- Ад'ювантна поліхіміотерапія.
- ПТ на надключичну ділянку СОД 40 Гр при наявності метастазів у видалених лімфовузлах.
- ПТ в класичному режимі (по 2 Гр щоденно), СОД на грудну залозу 60 Гр, СОД на шляхи лімфовідтоку 45 Гр, проводиться при відсутності ефекту неоад'ювантної поліхіміотерапії.

## РОЗДІЛ 2

# ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ПРОГНОЗУВАННЯ ПІЗНІХ ПРОМЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ

Стан репродуктивного здоров'я жіночого населення є визначальним критерієм здоров'я нації. Зважаючи, що в Україні онкологічна патологія посідає друге місце в структурі причин смерті та п'яте в структурі захворюваності, не втрачає актуальності вдосконалення діагностики та лікування хворих з новоутвореннями. За даними Національного канцер-реєстру України РШМ посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та перше місце (14,1% всіх випадків) у структурі смертності від злоякісних новоутворень у жінок віком 18–29 років, а сукупно від вказаної патології в Україні щорічно помирає майже 1,7 тис. жінок. РШМ є однією з найрозповсюдженіших форм злоякісних новоутворень у жінок. Згідно з прогнозами Global Cancer Observatory до 2050 р. захворюваність на РШМ зросте вдвічі та сягне 1 млн нових випадків на рік. Значну роль вказана патологія відіграє в жінок до 30 років, оскільки летальність в цій віковій групі сягає 10,3% [44].

У променевому лікуванні РШМ набула поширеності поєднана дистанційна та внутрішньопорожнинна конформна ПТ з можливістю формування поля, адаптованого під форму і локалізацію необхідної зони опромінення. Внутрішньопорожнинна ПТ зазвичай проводиться разовими осередковими дозами (РОД) 10 Гр 1 раз/тиждень (р./тиж.) по 4-5 фракцій або 7 Гр 1-2 р./тиж. по 6-7 фракцій. Дистанційну ПТ проводять РОД 3 Гр по 7-10 фракцій впродовж 2-3 тижнів або РОД 5 Гр 2 р./тиж. по 8-10 фракцій та ін., які забезпечують найнижчий відсоток радіаційних ускладнень [45, 46].



## 2.1 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ ПОРТРЕТ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ З ПІЗНИМИ РАДІАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

Для вивчення особливостей та відмінностей розвитку ППУ проведено ретроспективний аналіз 254 ІХ пацієток зі злоякісними новоутвореннями шийки матки, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІМРО НАМН України» за період 1994–2021 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ.

Для дослідження було сформовано дві групи пацієнтів:

- **основна (127 осіб)** – хворі на РШМ після ПТ з ППУ,
- **контрольна (127 осіб)** – хворі на РШМ після ПТ без ППУ.

Проведено оцінку показників загальноклінічного аналізу крові – еритроцити (red blood cells (RBC),  $\times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобін (hemoglobin (Hb), г/л), кольоровий показник (КП), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (mean cell hemoglobin (MCH), пг), середній об'єм еритроцита (mean corpuscular volume (MCV), фл), тромбоцити (platelets (PLT),  $\times 10^9/\text{л}$ ), гематокрит (hematocrit (HCT), %), лейкоцити (white blood cells (WBC),  $\times 10^9/\text{л}$ ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год.); біохімічні показники – загальний білок (г/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), білірубін (мкмоль/л), глюкоза (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АлАт, мкмоль/год $\times$ л), аспартатамінотрансфераза (АсАт, мкмоль/год $\times$ л), а також показники системи згортання крові – протромбіновий час (ПТЧ, с), протромбіновий індекс (ПТІ, ум. од.) активований частковий (парціальний) тромбoplastиновий час (АЧТЧ, с), час згустку (хв), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ, ум. од.), фібриноген (г/л), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК, мг/дл). Зазначені показники оцінювали в динаміці (до та після ПТ). Крім того проведено комплексний аналіз даних анамнезу, клініко-інструментальних методів дослідження, лікувальної тактики та строків розвитку і клінічної картини радіаційних ускладнень. Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup> за А. Кетле) інтерпретували згідно з класифікацією ВООЗ (1997 р.): <18,5 кг/м<sup>2</sup> – знижена маса тіла; 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальна маса тіла, 25,0–

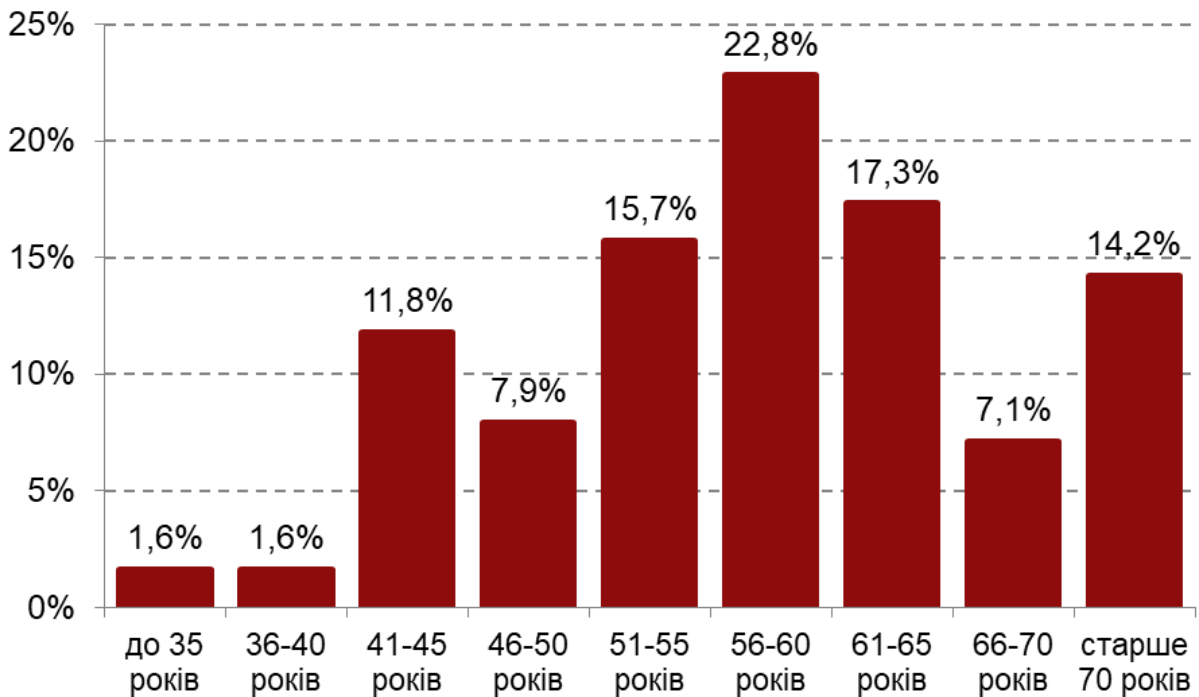
29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкова маса тіла, 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння II ступеня, >40 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння III ступеня.

Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.) та погоджено Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «ІМРО НАМН України» (Протокол № 1 від 22 січня 2019 р.).

Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (*Shapiro-Wilk test*). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників проводили статистичний аналіз з використанням параметричного t-критерію Стьюдента у випадках нормального розподілу, непараметричний ранговий U-критерій Манна-Уїтні (*Mann-Whitney*) – за його відсутності, кутове перетворення Фішера та  $\chi^2$  із поправкою Йетса – при обчисленні результатів в альтернативній формі. Кількісна оцінка факторів ризику розвитку ППУ проведена із розрахунком значень відносного ризику (*risk ratio*) та відношення шансів (*odds ratio*).

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 або  $M$  (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (*Confidence interval*). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me [LQ; UQ]$ , де  $Me$  – медіана,  $[LQ; UQ]$  – верхня межа нижнього (першого) квантиля (*lower quartile* – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (*upper quartile* – UQ) [47–49].

Середній вік хворих на РШМ з розвитком у подальшому ППУ становить 58 [52; 64] років (рис. 1) та відповідає віковій структурі захворюваності на зазначену патологію [50–52].



**Рис. 1** Віковий розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, з пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n=127

Аналіз розподілу пацієток за стадіями злоякісного процесу показав (табл. 1), що у переважній більшості ( $p < 0,01$ ) пацієток основної групи було діагностовано II стадію (53,5%).

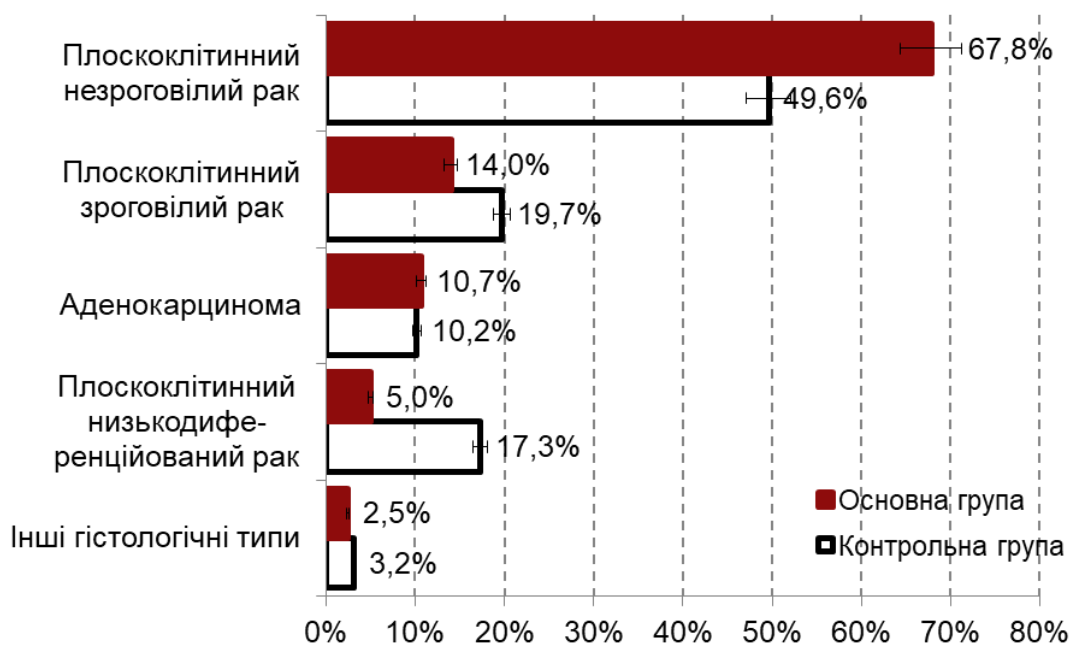
**Розподіл пацієнок, хворих на РШМ, за стадіями процесу згідно з класифікацією FIGO-TNM<sup>•</sup>, n=254**

Стадія процесу	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=127), абс. (%)	Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=127), абс. (%)	Рівень статистичної вірогідності <sup>■</sup>
Стадія I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	23 (18,2)	30 (23,6)	p>0,05
Стадія II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	68 (53,5)	46 (22,8)	p<0,01
Стадія III (T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	34 (26,8)	44 (36,2)	p>0,05
Стадія IV (T <sub>4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0-1</sub> )	2 (1,6)	7 (5,5)	p ≤ 0,05

**Примітки.**

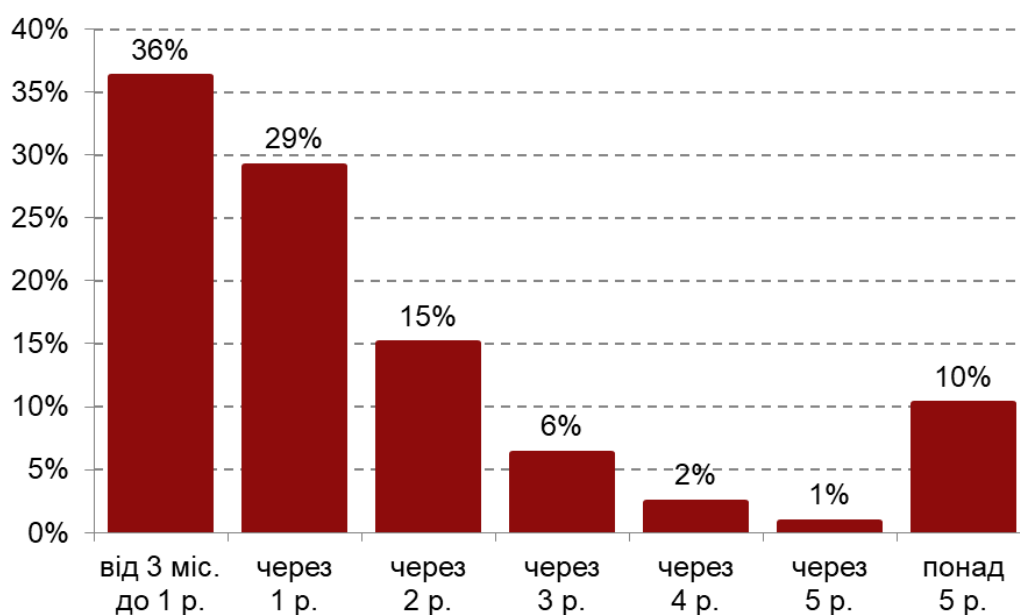
1. <sup>•</sup> – Міжнародна класифікація злоякісних новоутворень TNM (Tumor, Node, Metastasis), 7-е видання, 2009 р., у поєднанні з класифікацією Міжнародної організації акушерів-гінекологів FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), перегляд 2009 р. Система FIGO використовує числові стадії (1, 2, 3, 4) та підстадії (A, B, C). TNM є системою стадіювання раку, розробленою Міжнародною проти раковою спілкою (UICC – Leading the global fight against cancer) та Американським комітетом зі стадіювання раку (AJCC – American Joint Committee on Cancer). Вона описує стадію ракової хвороби на основі розміру та поширення первинної пухлини (T), наявності впливу на лімфатичні вузли (N) та присутності метастазів (M). Кожен з цих компонентів може мати числові значення та підкатегорії, що більш точно визначають стадію раку.
2. <sup>■</sup> – значення за точним критерієм кутового перетворення Фішера.

За гістологічним типом у пацієнок обох груп переважав (p<0,05) плоскоклітинний незроговілий рак. Зазначена морфологічна будова новоутворення шийки матки встановлена у 67,8% хворих основної групи та 49,6% хворих контрольної групи (рис. 2).



**Рис. 2** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, за гістологічним типом новоутворення шийки матки, n=254

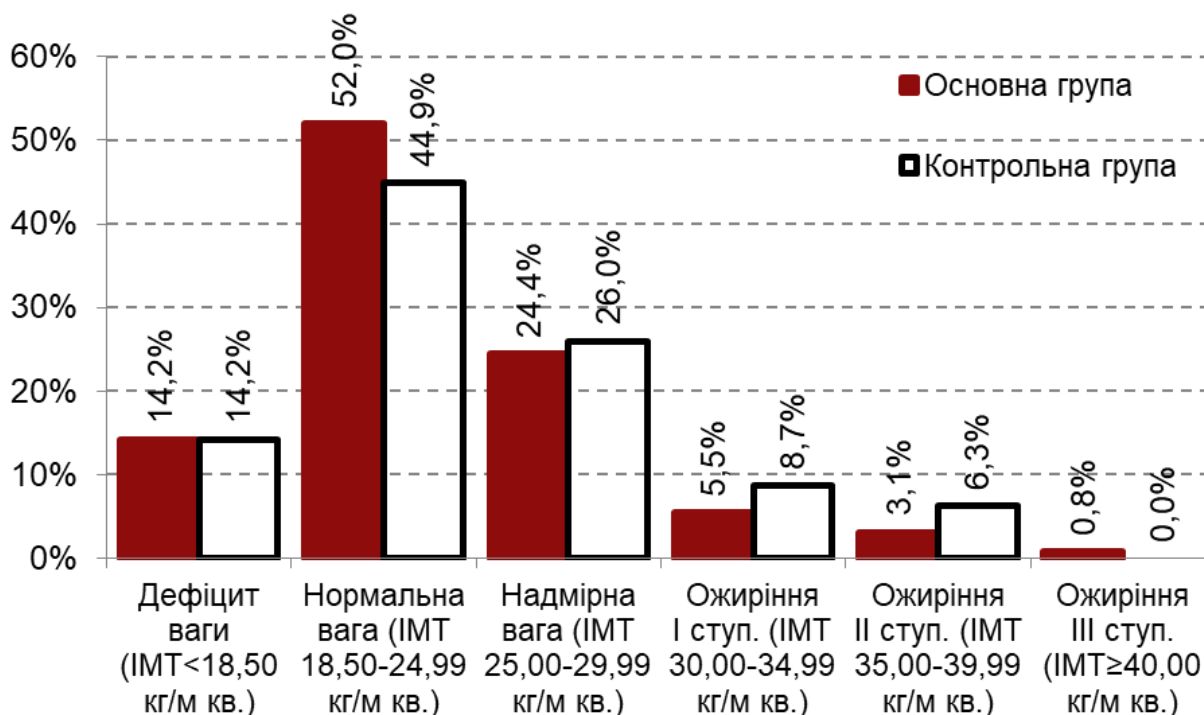
Ранні променеві ускладнення в анамнезі виявлені у 79 пацієток ( $62,2 \pm 0,44\%$ ) основної групи та у 80 пацієток (64,0%) контрольної групи, що вказує на відсутність зв'язку між формуванням ранніх та пізніх ускладнень ПТ при РШМ. Встановлено, що ППУ після променевого лікування РШМ у переважній більшості пацієток (65,0%) діагностувались впродовж перших двох років (3–24 місяців) після ПТ (рис. 3).



**Рис. 3** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, за строком появи пізніх радіаційних ускладнень променевої терапії, n=127

Залежно від характеру генезу пізніх ПУ було встановлено, що у 121 особи (95,3%) мали місце запальні ППУ (атрофічний променевиї цистит, променевиї ректит, променевиї ентероколіт, променевиї ректосигмоїдит та ін.); у 41 особи (32,3%) – ППУ фібротичного генезу (внутрішньотазовий променевиї фіброз, стеноз сечоводів, фіброз шкіри та підшкірної клітковини полів опромінення та ін.); у 32 осіб (25,2%) – дегенеративні ППУ (променеві виразки, нориці та ін.) та у 39 осіб (30,7%) – гематологічні ППУ.

Масово-ростові коефіцієнти (індекс маси тіла (далі – ІМТ)) пацієнток основної та контрольної груп не мають суттєвих відмінностей, так переважна більшість хворих мали нормальну масу тіла (52,0% та 44,0% відповідно). Надмірна маса тіла та ожиріння I–III ступенів відмічені у 33,8% пацієнток з ППУ та у 41,0% пацієнток без ППУ, що вказує на відсутність вірогідної прогностичної значущості ожиріння як фактора розвитку ППУ у хворих на РШМ (рис. 4).

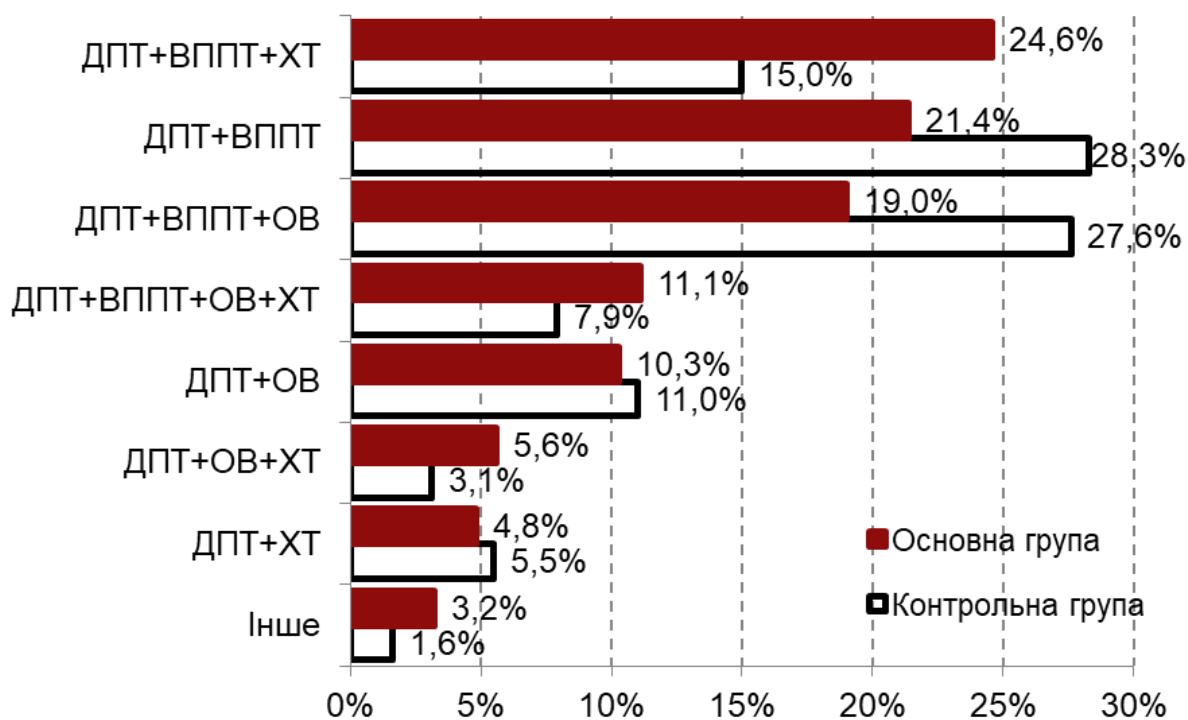


**Рис. 4** Розподіл пацієнток, хворих на рак шийки матки, за масово-ростовими показниками, n=254

При аналізі розподілу пацієнток за видом проведеного спеціального лікування (рис. 5) нами встановлено, що ППУ частіше розвивались у хворих на РШМ, яким у складі комплексного лікування проводилась хіміотерапія (31 особа – 24,6%) або поєднання ДПТ і ВППТ

із виконанням оперативного втручання (14 осіб - 11,1%). Це узгоджується з даними літератури, що хіміотерапія може виступати фактором ризику виникнення ППУ у хворих на РШМ [53, 54].

Оцінка розподілу пацієнтів за наявною супутньою патологією (рис. 6) показала, що ППУ при РШМ статистично вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) частіше формуються на тлі захворювань органів травлення (78 осіб - 61,4%), при захворюваннях нервової системи (60 осіб - 47,2%), хворобах кістково-м'язової системи та сполучної тканини (39 осіб - 39,7%), хворобах системи крові (28 осіб - 22,0%) та на тлі захворювань ендокринної системи (20 осіб - 15,7%). Виявлені особливості відповідають загальноновизнаному твердженню, що супутня патологія виступає фактором ризику розвитку ППУ [55].

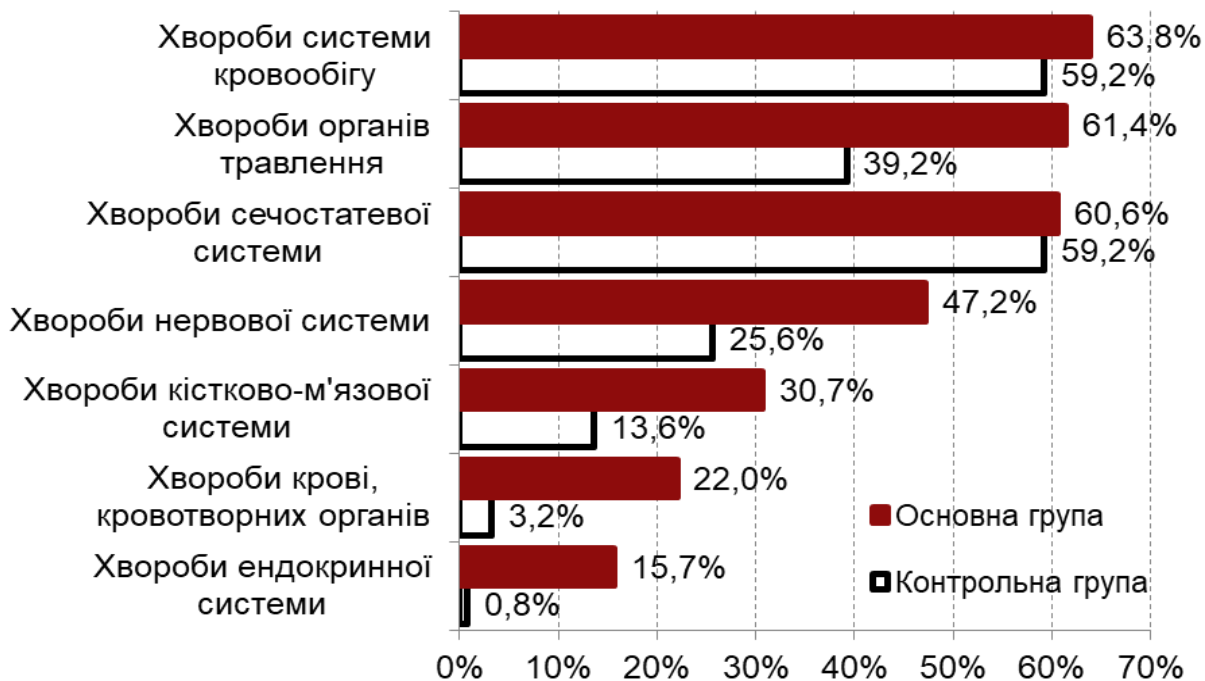


**Рис. 5** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, за типом проведеного лікування, n=254

**Примітки.**

1. ДПТ - дистанційна ПТ.
2. ВППТ - внутрішньопорожнинна ПТ.
3. ОВ - оперативне втручання.
4. ХТ - хіміотерапія.





**Рис. 6** Частота супутньої патології у пацієток, хворих на рак шийки матки, n=254

Подальший аналіз частоти розвитку ППУ на тлі супутньої патології показав (табл. 2), що хвороби ендокринної системи в 20,2 (95% ДІ: 2,8–148,0) рази статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшують частоту зустрічальності ППУ, а шанси розвитку ППУ у 23,8 рази вищі, ніж у пацієток, хворих на РШМ, без супутньої ендокринної патології. Також нами встановлено, що шанси розвитку ППУ на тлі захворювань крові та кровотворних органів є вищими у 8,7 (95% ДІ: 2,95–25,62) рази ( $p < 0,05$ ), а на тлі захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини у 2,9 (95% ДІ: 1,52–5,41) рази ( $p < 0,05$ ), на тлі хвороб нервової системи у 2,7 (95% ДІ: 1,56–4,52) рази ( $p < 0,05$ ). Інші супутні захворювання викликали збільшення шансів розвитку ППУ не більше, ніж в 2 рази.

**Відносний ризик та відношення шансів розвитку пізніх променевиx ускладнень у пацієнток, хворих на рак шийки матки, на тлі супутньої патології**

<b>Супутня патологія</b>	<b>Відносний ризик, M±m (95% ДІ)</b>	<b>Відношення шансів, M±m (95% ДІ)</b>
Хвороби системи кровообігу	1,10±0,10 (0,90-1,33)	1,26±0,26 (0,76-2,09)
Хвороби органів травлення	1,59±0,13● (1,23-2,06)	2,53±0,26● (1,53-4,02)
Хвороби сечостатевої системи	1,04±0,10 (0,85-1,28)	1,10±0,26 (0,67-1,82)
Хвороби нервової системи	1,85±0,18● (1,32-2,67)	2,66±0,27● (1,56-4,52)
Хвороби кістково-м'язової системи	2,29±0,26● (1,37-3,84)	2,87±0,32● (1,52-5,41)
Хвороби крові, кровотворних органів	7,00±0,52● (2,53-19,38)	8,70±0,55● (2,95-25,62)
Хвороби ендокринної системи	20,16±1,02● (2,75-148,0)	23,75±1,03● (3,13-179,8)

**Примітка.**

- - статистично вірогідний ( $p \leq 0,05$ ) показник.

Крім того встановлено, що ураження супутньою патологією 4-х і більше систем, статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) частіше зустрічалось у пацієнток основної групи (59 осіб - 45,7%), ніж у пацієнток контрольної групи (24 особи - 18,9%).

Оцінка гематологічних показників (табл. 3) показала, що у пацієнток, в яких мали місце ППУ (основна група) до проведення ПТ статистично вірогідно був нижчим на 7,0% рівень гематокриту ( $p < 0,01$ ) та на 19,1% була нижчою кількість лейкоцитів ( $p < 0,01$ ), відносно показників пацієнток без ППУ, та становила 4,7 [4,0; 6,3]  $\times 10^9$ /л. Міжгрупові розбіжності з боку інших гематологічних показників до ПТ не перевищували 3,0% ( $p > 0,05$ ).

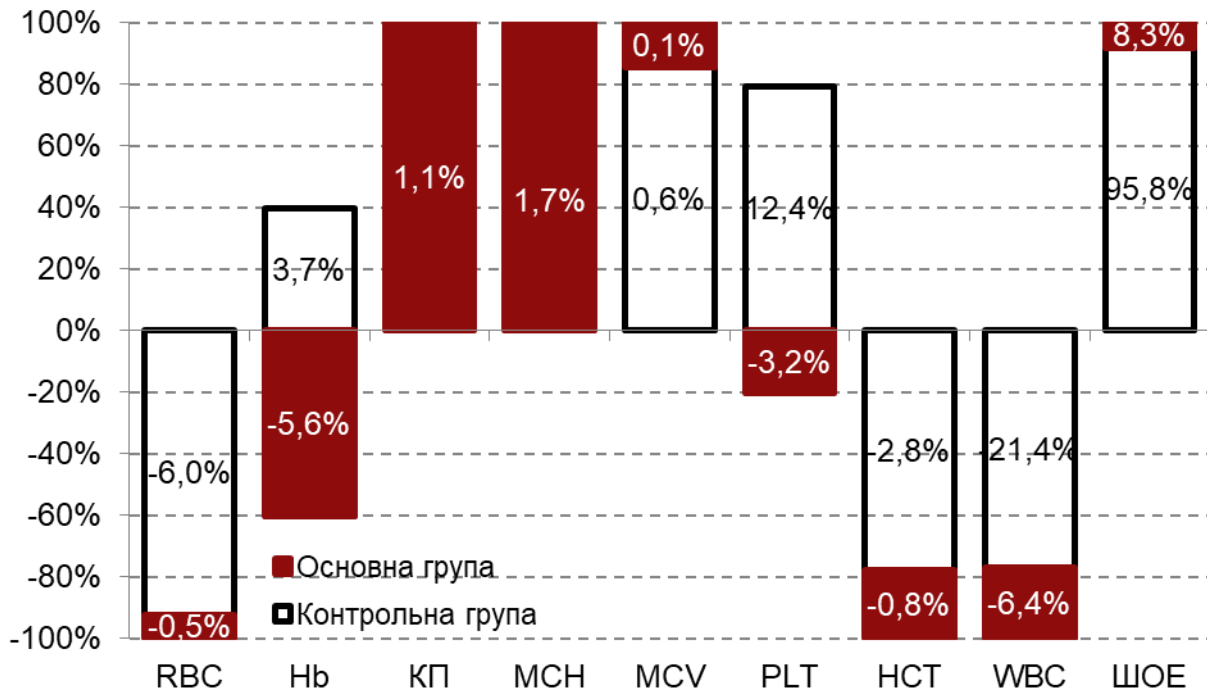
Динаміка гематологічних показників у жінок на тлі променевої терапії  
раку шийки матки ( $M \pm m$ , Me [LQ; UQ], n=254)

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=127)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=127)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1 [3,6; 4,3]	4,0 [3,6; 4,5]	4,0 [3,5; 4,4]	3,8 [3,2; 3,3] ●
Гемоглобін, г/л	118,4 $\pm$ 1,68	111,8 $\pm$ 1,73■	117,0 $\pm$ 1,77	121,1 $\pm$ 1,65●
Кольоровий показник	0,89 [0,85; 0,94]	0,90 [0,87; 0,95]	0,90 [0,86; 0,93]	0,90 [0,87; 0,94]
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	29,7 [28,4; 31,3]	30,2 [29,1; 31,5]	30,0 [28,6; 31,3]	30,0 [28,7; 31,4]
Середній об'єм еритроцита, фл	90,9 [86,6; 95,1]	91,0 [88,1; 94,1]	90,0 [85,1; 93,7]	90,1 [85,0; 95,4]
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	220 [182; 267]	213 [181; 259]	225 [188; 270]	197 [177; 242] ■
Гематокрит, %	36,9 [33,3; 38,6]	36,6 [33,6; 40,0]	34,3 [29,9; 37,9] ●	33,4 [29,5; 36,1] ●
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,7 [4,0; 6,3]	4,4 [3,6; 5,3] ■	5,6 [4,4; 7,6] ●	4,4 [3,7; 5,5] ■
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	12,0 [7,5; 22,0]	13,0 [8,0; 23,0]	12,0 [7,0; 22,0]	23,5 [12,0; 35,0] ●■

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток основної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

На тлі проведення ПТ окремі показники мали різноспрямовані зміни (рис. 7), так кількість тромбоцитів у пацієток з ППУ знизилась на 3,2% ( $p=0,3$ ), в той час як у пацієток контрольної групи статистично вірогідно ( $p<0,01$ ) аналогічний показник зріс на 12,4%; рівень гемоглобіну у пацієток основної групи знизився на 5,6% ( $p<0,01$ ), у той час як у пацієток контрольної групи він зріс на 3,7% ( $p=0,1$ ) щодо вихідних показників та становив  $121,1\pm 1,65$  (95% ДІ: 117,9–124,4) г/л.



**Рис. 7** Динаміка гематологічних показників пацієток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії,  $n=254$

**Примітки.**

1. RBC – еритроцити.
2. Hb – гемоглобін.
3. КП – кольоровий показник.
4. MCH – середній вміст гемоглобіну.
5. MCV – середній об'єм еритроцита.
6. PLT – тромбоцити.
7. HCT – гематокрит.
8. WBC – лейкоцити.
9. ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Кількість лейкоцитів статистично вірогідно зменшилась у пацієток обох груп, проте у пацієток з ППУ вона була більш, ніж втричі менш виразною, ніж у хворих контрольної групи. Так, у пацієток без ППУ кількість лейкоцитів знизилась на 21,4% ( $p<0,001$ ), в той час як на тлі розвитку ППУ зазначений показник знизився лише на

6,4% ( $p < 0,05$ ) та становив  $4,4 [3,7; 5,5] \times 10^9/\text{л}$ . Встановлене незначне зниження кількості лейкоцитів у пацієток з ППУ узгоджується з тим, що у 95,3% пацієток мали місце пізні радіаційні ускладнення запального генезу.

Оцінка динаміки швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) показала зростання вказаного показника на 95,8% ( $p < 0,001$ ) у пацієток контрольної групи, та в 11,5 рази менше зростання (8,3%,  $p = 0,2$ ) у пацієток основної групи.

З даних біохімічних досліджень нами встановлено (табл. 4), що у пацієток основної групи до проведення ПТ мали місце вищі показники загального білка на 4,5% ( $p < 0,01$ ) та аспартатамінотрансферази (АсАт) на 17,1% ( $p < 0,01$ ) відносно показників у пацієток без ППУ в аналогічні терміни дослідження, що вказує на наявність цитолітичного синдрому ще до початку променевого лікування, та може бути прогностичним фактором розвитку ППУ.

Крім того, у пацієток з ППУ до ПТ відзначались нижчі рівні сечовини на 11,1% ( $p < 0,05$ ) та креатиніну на 8,1% ( $p = 0,09$ ) щодо показників у пацієток без пізніх ускладнень ПТ.

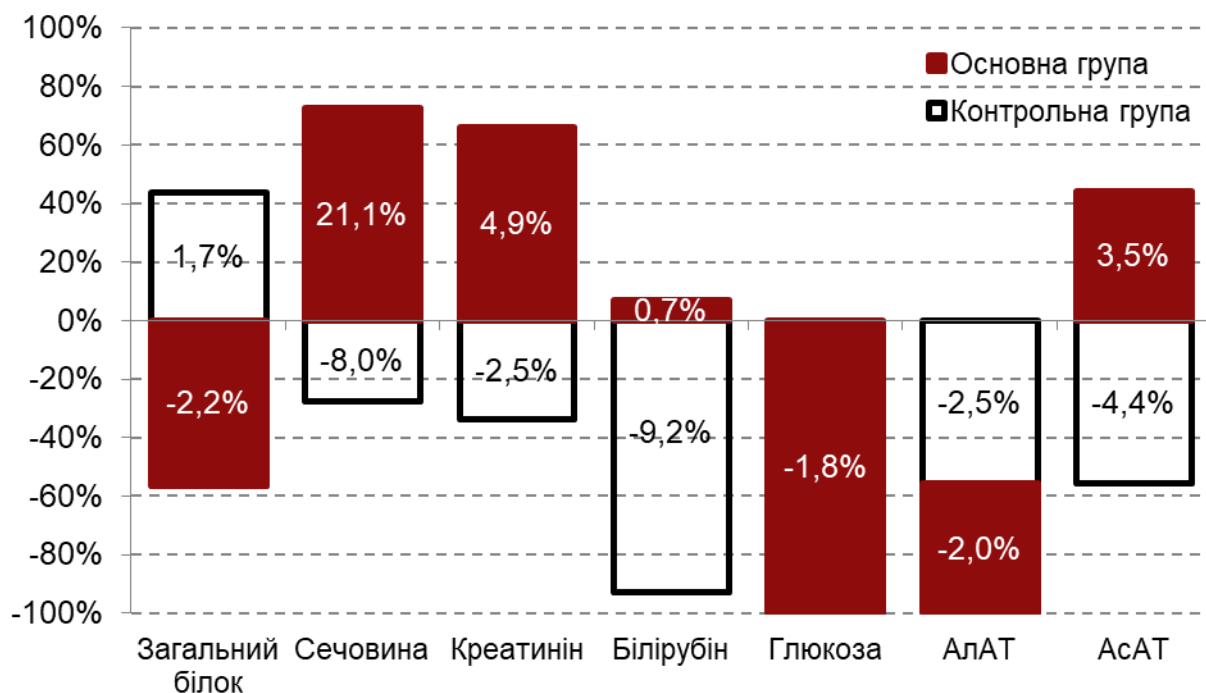
Оцінка зміни біохімічних показників у динаміці на тлі ПТ (рис. 8) показала, що у пацієток основної групи на тлі променевого лікування рівень сечовини зріс на 21,1% ( $p < 0,001$ ) та становив  $5,5 [4,5; 6,3]$  ммоль/л, в той час як у пацієток без ППУ рівень сечовини після ПТ знизився на 8,0% ( $p = 0,07$ ). Крім зазначених змін у пацієток з ППУ відмічене зростання рівня креатиніну на 4,9% ( $p = 0,07$ ), аланінамінотрансферази (АлАТ) на 3,5% ( $p = 0,2$ ), а також практично незмінний рівень білірубіну (+ 0,7%) порівняно з його статистично вірогідним ( $p = 0,02$ ) зниженням на 9,2% відносно вихідних значень перед ПТ у пацієток контрольної групи.

**Динаміка біохімічних показників крові у жінок на тлі променевої терапії раку шийки матки  
( $M \pm m$ , Me [LQ; UQ], n=254)**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=127)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=127)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Загальний білок, г/л	72,8±0,74 (95% ДІ: 71,4-74,3)	71,3±0,54 (95% ДІ: 70,2-72,3)	69,6±0,66● (95% ДІ: 68,3-70,9)	68,3±0,67● (95% ДІ: 67,0-69,6)
Сечовина, ммоль/л	4,5 [3,9; 5,6]	5,5 [4,5; 6,3] ■	5,0 [4,1; 6,2] ●	4,6 [3,7; 5,9] ●
Креатинін, мкмоль/л	73,1 [69,5; 83,5]	76,7 [71,0; 90,0]	79,0 [70,0; 90,0]	77,0 [67,3; 87,0]
Білірубін, мкмоль/л	14,1 [11,5; 17,2]	14,2 [11,2; 17,2]	14,2 [11,2; 16,5]	12,9 [10,2; 16,2] ●■
Глюкоза, мкмоль/л	5,6 [5,1; 6,1]	5,5 [5,0; 6,0]	5,6 [4,9; 6,0]	5,6 [5,1; 6,1]
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год × л	17,7 [12,8; 25,4]	18,0 [12,9; 26,7]	17,7 [12,3; 23,4]	17,3 [12,8; 23,9]
Аспартатамінотрансфераза, мкмоль/год × л	20,0 [16,0; 25,2]	20,7 [16,7; 26,3]	18,0 [14,2; 21,5] ●	17,2 [14,9; 24,8] ●

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів основної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів до ПТ.

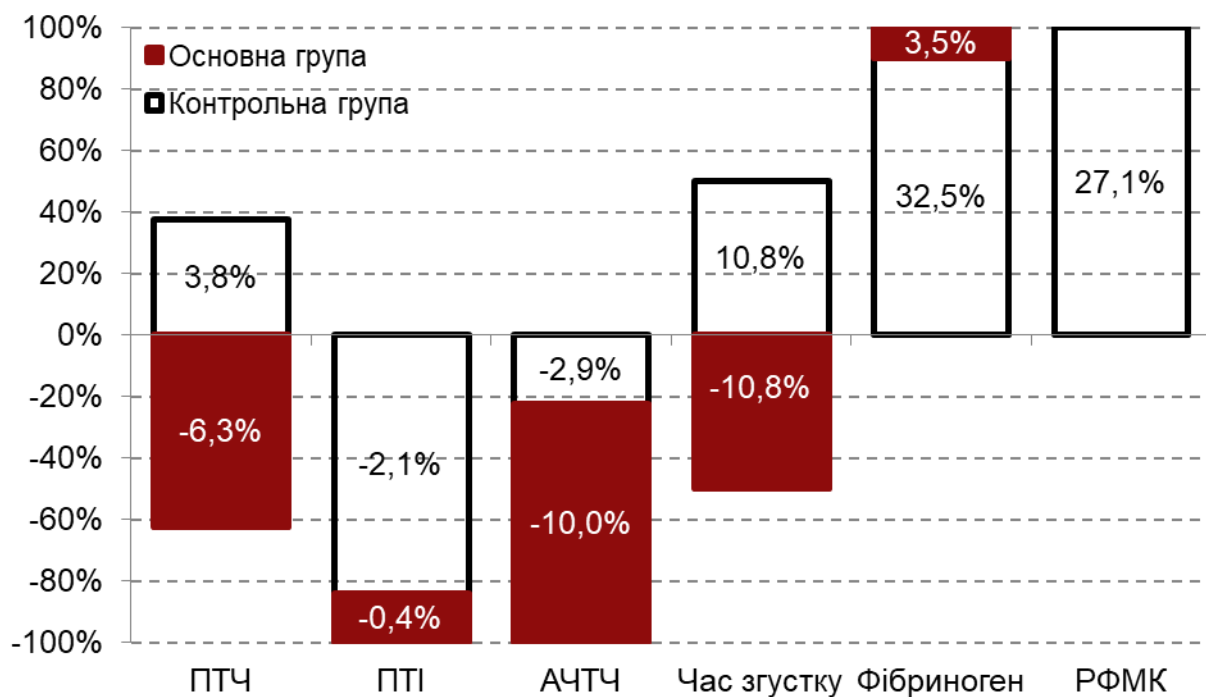


**Рис. 8** Динаміка біохімічних показників у пацієток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії, n=254

Аналіз зміни показників системи згортання крові на тлі ПТ у динаміці показав (рис. 9), що у пацієток з ППУ статистично вірогідне ( $p=0,008$ ) зниження АЧГЧ на 10,0%, а той час як у пацієток контрольної групи вказаний показник знизився лише на 2,9% ( $p=0,2$ ).

Привертають увагу незначні зміни з боку показників рівня фібриногену (+ 3,5%,  $p=0,05$ ) та концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів у пацієток основної групи, в той час як у хворих контрольної групи зазначені показники статистично вірогідно ( $p<0,01$ ) зросли відповідно на 32,5% та 27,1%.





**Рис. 9** Динаміка показників системи згортання крові у пацієток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії, n=254

Характеризуючи показники системи згортання крові (табл. 5) варто вказати, що у пацієток основної групи до проведення ПТ відмічається вищий на 10,8% ( $p=0,4$ ) час згустку, який становив відповідно 8,3 [6,2; 9,8] хв відносно показника пацієток без ППУ (7,4 [6,3; 10,0] хв), а також нижчий на 6,1% рівень фібриногену (3,3 [2,6; 4,6] г/л ( $p=0,08$ )). Міжгрупові розбіжності з боку інших показників не перевищували 3,0%.

**Динаміка показників системи згортання крові у жінок на тлі променевої терапії раку шийки матки  
( $M \pm m$ ,  $Me$  [LQ; UQ],  $n=254$ )**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, $n=127$ )		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, $n=127$ )	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	До ПТ
Протромбіновий час, с	16,0 [14,0; 17,0]	15,0 [14,0; 16,0]	16,0 [14,3; 17,8]	16,6 [15,0; 17,0] ●
Протромбіновий індекс, ум.од.	94,1 [88,9; 100,0]	93,7 [93,1; 100,0]	95,0 [88,9; 100,0]	93,1 [86,7; 100,0] ■
Активованій частковий (парціальний) тромбопластиновий час, с	36,7 [32,8; 40,0]	33,0 [28,0; 37,0] ■	35,0 [31,1; 40,0]	34,0 [30,0; 39,0]
Час згустку, хв	8,3 [6,2; 9,8]	7,4 [6,2; 9,4]	7,4 [6,3; 10,0]	8,2 [5,4; 10,3]
Міжнародне нормалізоване відношення, ум. од.	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2] ●■
Фібриноген, г/л	3,3 [2,6; 4,6]	3,4 [2,7; 4,2]	3,1 [2,4; 3,6]	4,1 [3,0; 5,2] ●■
Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/дл	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	4,5 [3,5; 3,5] ●■

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток основної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

## 2.2 ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВІДТЕРМІНОВАНОЇ РАДІАЦІЙНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЗА КОМБІНОВАНОГО ХІРУРГІЧНОГО ТА ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Комбінований метод лікування РШМ включає два компоненти: хірургічний та променевий. Променева терапія може бути виконана в передопераційному періоді, після операції або інтраопераційно. За необхідності проводять поєднану ПТ, яка включає дистанційну ПТ (ДПТ) та внутрішньопорожнинну ПТ (ВППТ).

Хірургічний компонент лікування дозволяє видалити разом із первинним осередком і регіонарні лімфатичні вузли із 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. Основним хірургічним втручанням у разі інвазивного РШМ є класична розширена екстирпація матки з придатками або без придатків за методом Вертгейма-Мейгса (Wertheim E., 1902 p.; Meigs J. V., 1950 p.) [56, 57]. Важливим завданням оперативного лікування РШМ є збереження репродуктивної функції у жінок дітородного віку. У літературі описано декілька видів органозберігальних 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 третини піхви, двобічну тазову лімфаденектомію і накладення анастомозу між тілом матки і піхвою. Розширена трахелектомія не відрізняється від розширеної екстирпації матки обсягом видалення параметральної клітковини [58, 59].

Ускладнення хірургічного лікування розділяють на гострі (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 (до 2-х місяців – утворення сечовивідних-вагінальних та

міхурово-вагінальних нориць, гіпо- та атонія сечового міхура і сечоводів з розвитком висхідної інфекції, утворення несправжніх заочеревинних лімфатичних кіст та ін.) та хронічні (існують більше 2-х місяців). 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 і утворення абсцесу заочеревинного простору.

Нами проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників у пацієток з пізніми радіаційними ускладненнями та без ППУ після комбінованого променевого лікування та виконання оперативного втручання з приводу РШМ. Критерієм включення у дослідження було комбіноване лікування раку шийки матки, яке складалося з виконання оперативного втручання та ПТ.

**122 ІХ хворих на РШМ, яким проведено комбіноване лікування, що складалося з виконання оперативного втручання та ПТ, було рандомізовано на дві групи:**

- **основна (59 пацієток)** – хворі з ППУ після комбінованого хірургічного та променевого лікування;
- **контрольна (63 пацієтки)** – хворі без ППУ після комбінованого хірургічного та променевого лікування.

Проведений аналіз ІХ хворих на РШМ показав, що вік пацієток основної групи становив 55 [50; 61] років, а контрольної – 60 [79; 68] років (рис. 10).



**Рис. 10** Віковий розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, після комбінованого хірургічного та променевого лікування з пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n=122

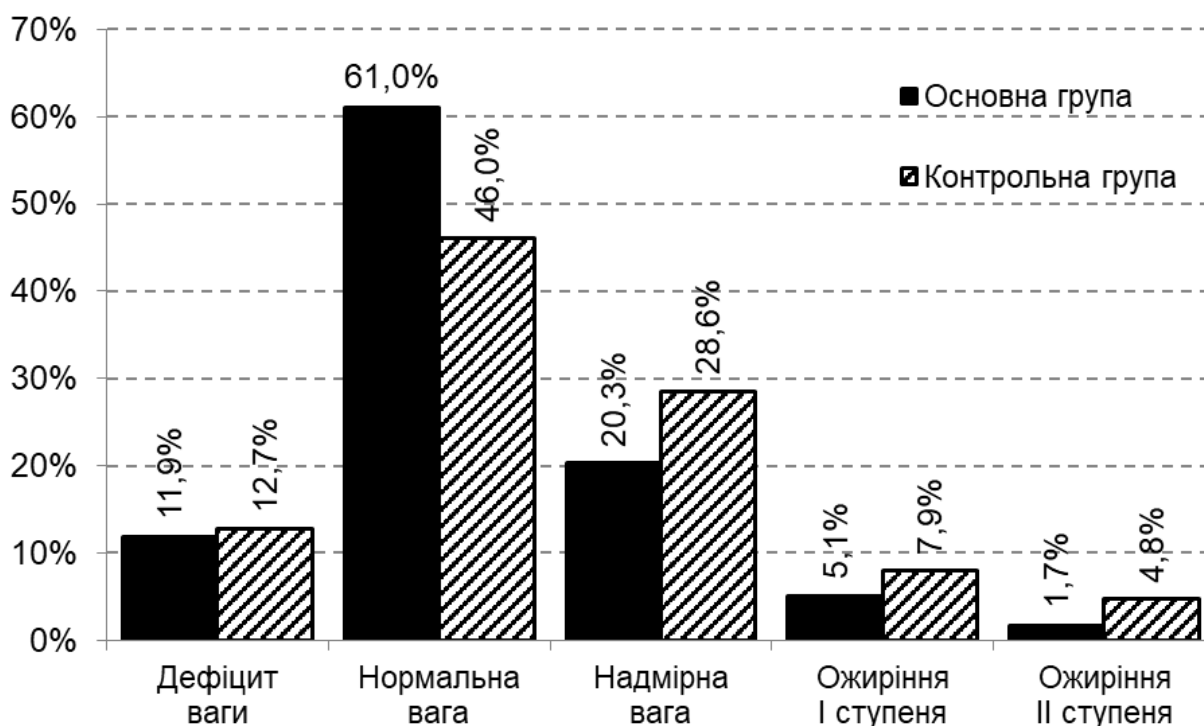
Розподіл пацієнок за поширеністю процесу та клінічними групами згідно з Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM (2017 р.) та класифікацією FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2009 р.) наведено в табл. 6. Так, встановлено, що переважна більшість ( $p < 0,001$ ) пацієнок основної групи (62,7%) мали III клінічну групу, в той час, як в контрольній групі більшість пацієнок (66,7%) віднесено до II клінічної групи.

Таблиця 6

**Розподіл пацієнок, хворих на рак шийки матки, після комбінованого хірургічного та променевого лікування за стадіями процесу та клінічними групами,  $n=122$**

Група		Основна група (пацієнтки з ППУ, $n=59$ ), абс. (%)	Контрольна група (пацієнтки без ППУ, $n=63$ ), абс. (%)	$p$ - рівень статистичної вірогідності розбіжностей
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 ( $T_3 N_{0-1} M_0$ )	15 (25,4)	9 (14,3)	0,1
	IV ( $T_4 N_{0-1} M_{0-1}$ )	0 (0,0)	2 (3,2)	0,003
Клінічна група	I	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	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 пацієнок за значеннями масово-ростових коефіцієнтів встановлено, що у переважній більшості пацієнок відмічалась нормальна маса тіла. Надмірна маса тіла виявлена у 12 пацієнок (20,3%) основної та у 18 пацієнок (28,6%) контрольної груп. Кількість пацієнок з ожирінням I-II ступеня в жодній групі не перевищувала 8,0% (рис. 11).

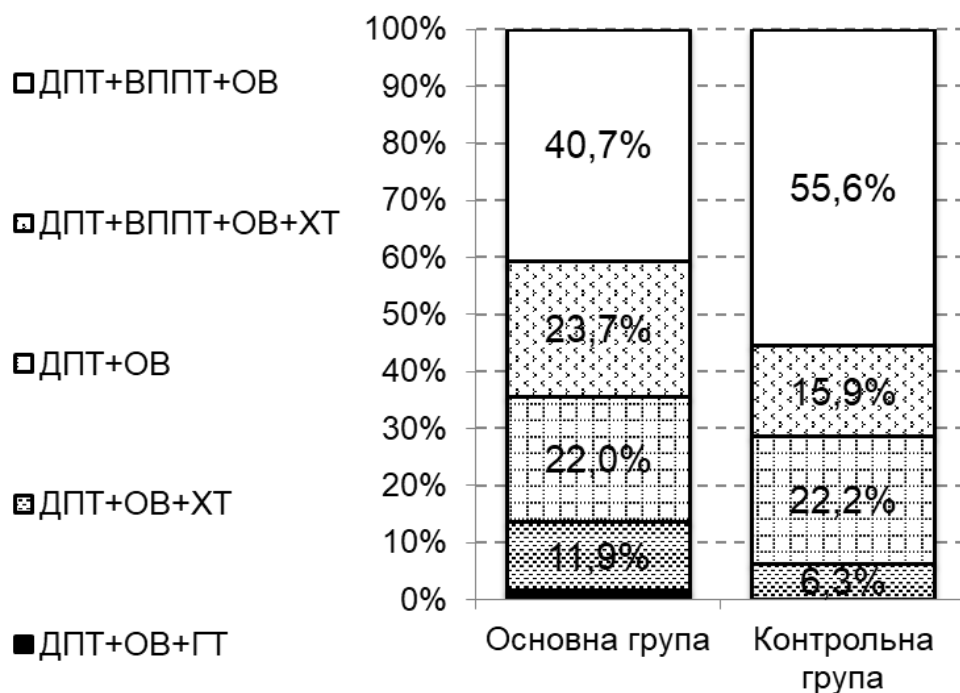


**Рис. 11** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, після комбінованого хірургічного та променевого лікування за масово-ростовими показниками, n=122

Аналіз структури проведеного лікування хворих на РШМ показав (рис. 12), що у 24 пацієток (40,7%) основної та у 35 пацієток (55,6%) контрольної груп виконане комбіноване лікування – оперативне втручання та поєднана ПТ (ДПТ та ВППТ). ПТ у всіх пацієток обох груп проведена із використанням гамма-випромінювання в традиційному режимі фракціонування.

Слід зазначити, що у пацієток основної групи частіше ( $p=0,1$ ) комбіноване лікування доповнювалось проведенням ХТ. Так, ПТ з ОВ та ХТ виконана у 24 пацієток (35,6%) основної та у 14 пацієток (22,2%) контрольної груп. Одній пацієтці (1,7%) основної групи комплексне лікування доповнене проведенням ГТ. Також нами встановлено, що 11 осіб (18,6%) основної та 6 осіб (9,5%) контрольної груп отримували радіомодифікуючі засоби перед ПТ.

Встановлено, що відносний ризик розвитку ППУ у пацієток на тлі радіомодифікації, становив  $1,5 \pm 0,21$  (95% ДІ: 1,0–2,3).



**Рис. 12** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, після комбінованого хірургічного та променевого лікування за типом проведеного лікування, n=122

**Примітки.**

1. ДПТ – дистанційна ПТ.
2. ВППТ – внутрішньопорожнинна ПТ.
3. ОВ – оперативне втручання.
4. ХТ – хіміотерапія.
5. ГТ – гормонотерапія.

Комплексний аналіз наявності супутньої патології у хворих на РШМ після комбінованого лікування показав, що в основній групі три і більше систем, уражених супутньою патологією, виявлено у 41(81,4%) пацієтки, в той час як серед пацієток контрольної групи аналогічну кількість уражених систем діагностовано лише у 23 (36,5%) пацієток. Відповідно, відносний ризик розвитку ППУ у пацієток після комбінованого хірургічного та променевого лікування, за наявності уражених супутньою патологією трьох і більше систем, становить  $3,1 \pm 0,28$  (95% ДІ: 1,8–5,3).

Встановлено, що у структурі коморбідності обох груп (табл. 7) превалювали захворювання системи кровообігу (20,9% пацієток основної та 29,1% пацієток контрольної груп). Відносний ризик розвитку ППУ у хворих на РШМ після комбінованого оперативного та променевого лікування мав найвище значення на тлі захворювань сечостатевої системи ( $2,2 \pm 0,19$ ), захворювань крові та кровотворних органів ( $2,1 \pm 0,14$ ), ендокринної патології ( $2,1 \pm 0,14$ ) та захворювань кістково-м'язової системи ( $2,0 \pm 0,16$ ).



**Частотний аналіз коморбідних станів у пацієток, хворих на рак шийки матки,  
яким проводили комбіноване хірургічне та променеве лікування, n=122**

Супутня патологія	Шифр за МКХ-10	Основна група (пацієтки з ППУ), n=59				Контрольна група (пацієтки без ППУ), n=63		Рівень статистичної вірогідності розбіжностей p (за критерієм $\chi^2$ з поправкою Йетса)
		Частота, n (%)	% у структурі коморбідності	Відносний ризик, M $\pm$ m (95% ДІ)	Відношення шансів, M $\pm$ m (95% ДІ)	Частота, n (%)	% у структурі коморбідності	
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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
Хвороби 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

Аналіз гематологічних показників пацієток (табл. 8) на тлі комбінованого лікування РШМ показав, що у хворих з ППУ до проведення лікування відмічалась вища на 5,0% кількість тромбоцитів ( $p=0,2$ ), вищий на 4,7% показник гематокриту ( $p=0,2$ ) та вище значення ШОЕ на 28,6% ( $p=0,09$ ), відносно показників пацієток контрольної групи. В той же час кількість лейкоцитів до лікування була статистично вірогідно ( $p=0,002$ ) нижчою на 29,1% у пацієток з ППУ, що може бути обумовлене застосуванням протизапальних лікарських засобів для лікування супутніх захворювань сечостатевої системи, які діагностовано у 34 (57,6%) пацієток основної групи (табл. 8).

Привертає увагу, що після проведеного лікування у пацієток без ППУ кількість лейкоцитів статистично вірогідно ( $p=0,01$ ) знижується на 23,0%, в той час як у пацієток 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 пацієток з ППУ статистично вірогідно ( $p=0,02$ ) на 5,4% був вищим рівень загального білка, вищий на 6,3% рівень білірубіну ( $p=0,3$ ) та вищий на 6,0% рівень АсАт ( $p=0,09$ ).

Після проведення комбінованого лікування у пацієток основної групи виявлено статистично вірогідне ( $p=0,003$ ) зростання рівня сечовини крові на 20,9%, в той час як у пацієток контрольної групи аналогічний показник мав протилежну динаміку – зниження на 8,5% ( $p=0,3$ ). Крім того, привертає увагу зростання значення АсАт у пацієток з ППУ після комбінованого лікування на 7,0% ( $p=0,5$ ), в той час як у пацієток контрольної групи той самий показник зріс лише на 0,3% ( $p=0,3$ ).

**Динаміка гематологічних та біохімічних показників у жінок на тлі оперативного лікування та променевої терапії з приводу раку шийки матки (M±m, Me [LQ; UQ], n=122)**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=59)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=63)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /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] ●
Гемоглобін, г/л	118,6±2,51	122,4±2,52	116,7±2,24	112,1±2,52●
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]
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]
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]
Тромбоцити, ×10 <sup>9</sup> /л	230 [190; 270]	218 [180; 253]	218 [184; 265]	200 [164; 262]
Гематокрит, %	35,6±0,95	36,9±0,85	33,9±1,19	33,2±1,02●
Лейкоцити, ×10 <sup>9</sup> /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] ■
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	14 [8; 20]	13 [7; 21]	10 [6; 17]	27 [13; 37] ●■
Загальний білок, г/л	71,8±1,22	71,3±0,74	67,9±0,99●	68,1±0,84●
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] ●
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]
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]
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]
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год × 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]
Аспартатамінотрансфераза, мкмоль/год × 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]

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток основної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

Оцінка показників системи згортання крові (табл. 9) на тлі комплексного лікування хворих на РШМ показала, що у пацієток з ППУ до проведення лікування виявлено статистично вірогідно ( $p=0,04$ ) вище значення показника фібриногену на 18,6%, відносно показників пацієток контрольної групи. Після виконання лікувальних заходів у пацієток основної групи рівень фібриногену незначно (2,8%,  $p=0,3$ ) знизився, в той час як у пацієток контрольної групи зазначений показник статистично вірогідно ( $p=0,001$ ) зріс на 49,5%. Аналогічну динаміку відмічено й з боку РФМК – після лікування їх концентрація у пацієток контрольної групи статистично вірогідно ( $p=0,001$ ) зросла на 42,9% відносно вихідних показників.

Зменшення радіотерапевтичного інтервалу, зумовлене підвищенням радіочутливості нормальних тканин після оперативного лікування, виступає передумовою розвитку променевиx ускладнень. Зважаючи на те, що загоєння післяопераційного ранового дефекту є складним, скоординованим процесом, представленим запаленням, проліферацією та ремоделюванням, іонізуюче опромінення може порушувати адекватний перебіг будь-якого етапу ранового процесу [6].

За характером ППУ після комбінованого хірургічного та променевого лікування майже у всіх пацієток основної групи (55 осіб – 93,2%) діагностовано запальні зміни (атрофічний променевиx цистит, променевиx ректит, променевиx ентероколіт, променевиx ректосигмоїдит та ін.), у 47,5% (28 осіб) діагностовано фібротичні зміни (внутрішньотазовий променевиx фіброз, стеноз сечоводів, фіброз шкіри та підшкірної клітковини полів опромінення та ін.), у 23,7% (14 осіб) виявлені дегенеративні зміни (променеві виразки, нориці та ін.) та у 25,4% (15 осіб) встановлена наявність гематологічних порушень.

Наявність супутньої патології є вірогідним прогностичним фактором розвитку ППУ у хворих на РШМ після комбінованого хірургічного та променевого лікування. Нами встановлено, що збільшення кількості систем, уражених супутньою патологією супроводжується зростанням відносного ризику розвитку ППУ після комбінованого хірургічного та променевого лікування хворих на РШМ. Так, відносний ризик ППУ при двох коморбідних захворювань становить  $0,6\pm 0,3$  (95% ДІ: 0,3–1,1), при трьох –  $1,1\pm 0,2$  (95% ДІ: 0,7–1,7), при чотирьох –  $1,7\pm 0,2$  (95% ДІ: 1,2–2,3), а при п'яти сягає  $2,2\pm 0,1$  (95% ДІ: 1,6–2,8).

Таблиця 9

**Динаміка показників системи згортання крові жінок на тлі оперативного лікування та променевої терапії з приводу раку шийки матки (M±m, Me [LQ; UQ], n=122)**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=59)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=63)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	До ПТ
Протромбіновий час, с	15,5±0,42	15,3±0,35	16,0±0,36	16,6±0,40
Протромбіновий індекс, ум.од.	93,7 [88,7; 100,0]	93,7 [92,4; 100,0]	94,4 [88,9; 100,0]	88,9 [85,9; 100,0]
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	35 [31; 38]	35 [28; 38]	36 [30; 40]	35 [32; 39]
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]
Міжнародне нормалізоване відношення, ум. од.	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	1,2 [1,1; 1,2] ●
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] ●
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] ●■

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток основної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

### 2.3 ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОМЕОСТАТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З ФІБРОТИЧНИМИ ТА ДЕГЕНЕРАТИВНИМИ ПІЗНИМИ РАДІАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

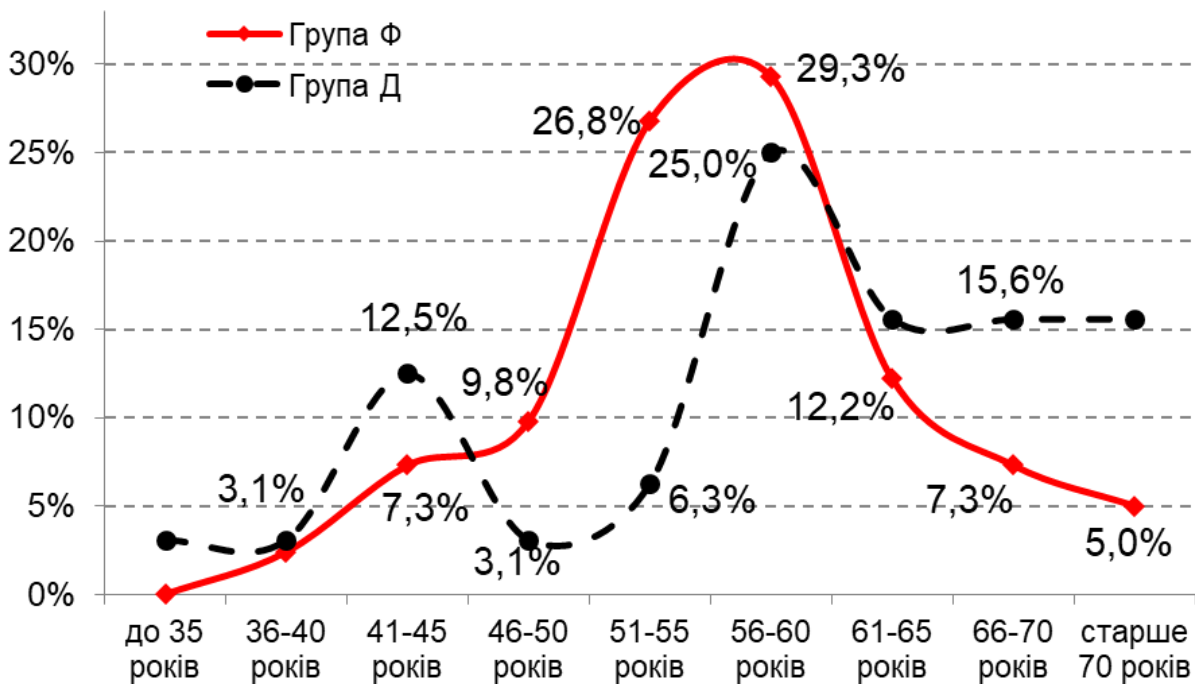
Механізм розвитку радіаційно-індукованого фіброзу (РІФ) подібний до будь-якого хронічного загоєння ран. Окрім прямого пошкодження макромолекули дезоксирибонуклеїнової кислоти має значення й утворення вільних радикалів та, як наслідок, окиснювальний стрес у тканинах. Пошкоджені клітини вивільняють молекули хемоатрактантів, які викликають неспецифічне запалення. Важливе значення у патогенезі РІФ належить трансформуючому ростовому фактору  $\beta$  (*Transforming growth factor beta* – TGF- $\beta$ ), який відповідає за вироблення фібробластів з кісткового мозку та їх диференціацію у міофібробласти, завдяки чому фенотипові зміни фібробластів призводять до посилення експресії актину  $\alpha$ -гладкої мускулатури (*Alpha-smooth muscle actin* –  $\alpha$ -SMA) з подальшим перетворенням у протоміофібробласти та можливим дозріванням у міофібробласти. У відповідь на наступну дію TGF- $\beta$  міофібробласти виробляють надлишок колагену, фібронектину та протеогліканів, що й призводить до ущільнення тканини. Крім того, надлишок колагену сприяє поступовому зниженню васкуляризації з подальшою ішемією, атрофією та некрозом, що проявляється дистрофічно-дегенеративними змінами тканин [61–63].

Проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників пацієнток з пізніми радіаційними ускладненнями фібротичного та дегенеративного генезу після променевої терапії з приводу раку шийки матки для виявлення критеріїв прогнозу вектора розвитку ППУ. Критерієм включення у дослідження було комбіноване лікування раку шийки матки, яке включало ПТ.

**73 ІХ хворих на РШМ з пізніми радіаційними ускладненнями фібротичного та дегенеративного генезу після ПТ було рандомізовано на дві групи:**

- група Ф (41 пацієнтка) – хворі з фібротичними ППУ після лікування;
- група Д (32 пацієнтки) – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.

Дослідження показало, що вік пацієток у групі з фібротичними ППУ становив 56 [53; 60], а в групі з дегенеративними ППУ – 60 [54; 67] років (рис. 13).



**Рис. 13** Віковий розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n= 73

**Примітки.**

1. Група Ф – хворі з фібротичними ППУ після лікування.
2. Група Д – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.

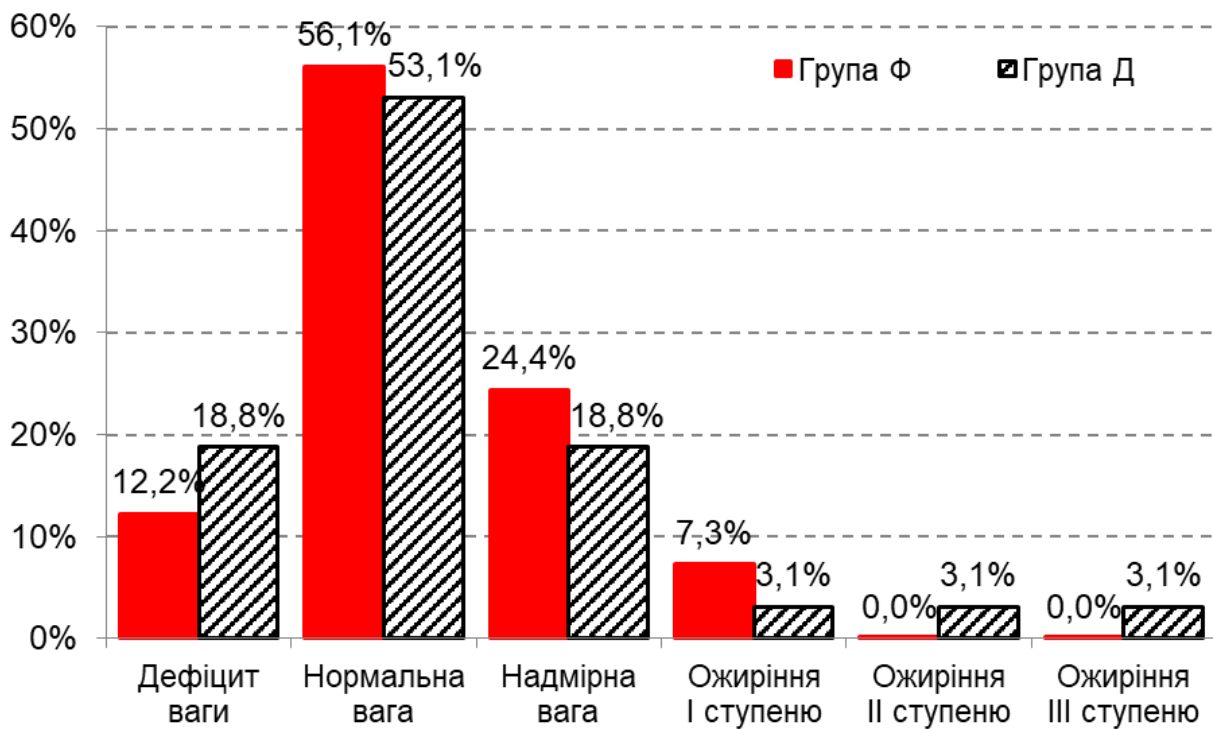
Розподіл пацієток за поширеністю процесу та клінічними групами згідно з Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM (2017 р.) та класифікацією FIGO (2009 р.) наведено в табл. 10.

**Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізними радіаційними ускладненнями променевої терапії за стадіями пухлинного процесу та клінічними групами, n=73**

Стадія та клінічна група		Група Ф (фібротичні ППУ, n=41), абс. (%)	Група Д (дегенеративні ППУ, n=32), абс. (%)	р - рівень статистичної вірогідності розбіжностей
Стадія	I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	13 (31,7)	4 (12,5)	0,2
	II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	25 (61,0)	19 (59,4)	0,9
	III (T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	2 (4,9)	8 (25,0)	0,8
	IV (T <sub>4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0-1</sub> )	1 (2,4)	1 (3,1)	0,4
Клінічна група	I	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	II	12 (29,2)	11 (34,4)	0,8
	III	25 (61,0)	15 (46,9)	0,3
	IV	4 (9,8)	6 (18,7)	0,4

За значенням масово-ростових коефіцієнтів у переважній більшості пацієток обох груп відмічалась нормальна маса тіла (рис. 14). Надмірна ж маса тіла вдвічі частіше (24,4% проти 12,2%), ніж її дефіцит, відмічалась у хворих з фібротичними ППУ, в той час як серед хворих з дегенеративними ППУ з дефіцитом маси тіла та надмірною масою тіла було порівну по 18,8%.





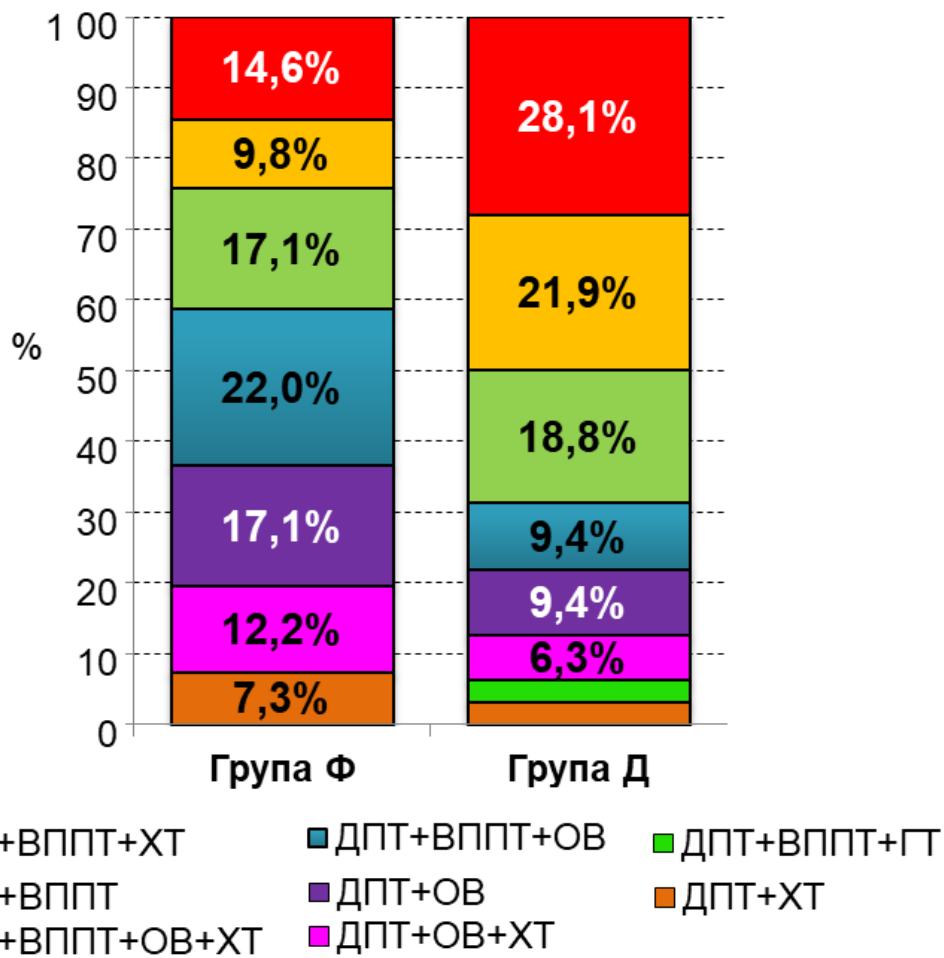
**Рис. 14** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії за масово-ростовими показниками, n=73

**Примітки.**

1. Група Ф – хворі з фібротичними ППУ після лікування.
2. Група Д – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.

Аналіз розподілу пацієток за типом проведеного лікування (рис. 15) показав, що з фібротичними ППУ переважали хворі, яким виконувалось оперативне втручання у складі комплексного лікування – 68,4% проти 43,9% хворих з дегенеративними ППУ. Таким чином, відношення шансів розвитку фібротичних ППУ щодо дегенеративних після оперативного лікування становить  $2,8 \pm 0,49$  (95% ДІ: 1,1–7,2). Це узгоджується з відомостями, що оперативне лікування в онкологічних хворих може виступати передумовою підвищення радіочутливості оточуючих пухлину тканин та є передумовою розвитку променевих ускладнень лікування [62–65].

Також встановлено, що хіміотерапевтичний компонент комбінованого лікування отримували практично однакова кількість пацієток – 51,2% хворих групи Ф та 53,2% хворих групи Д.



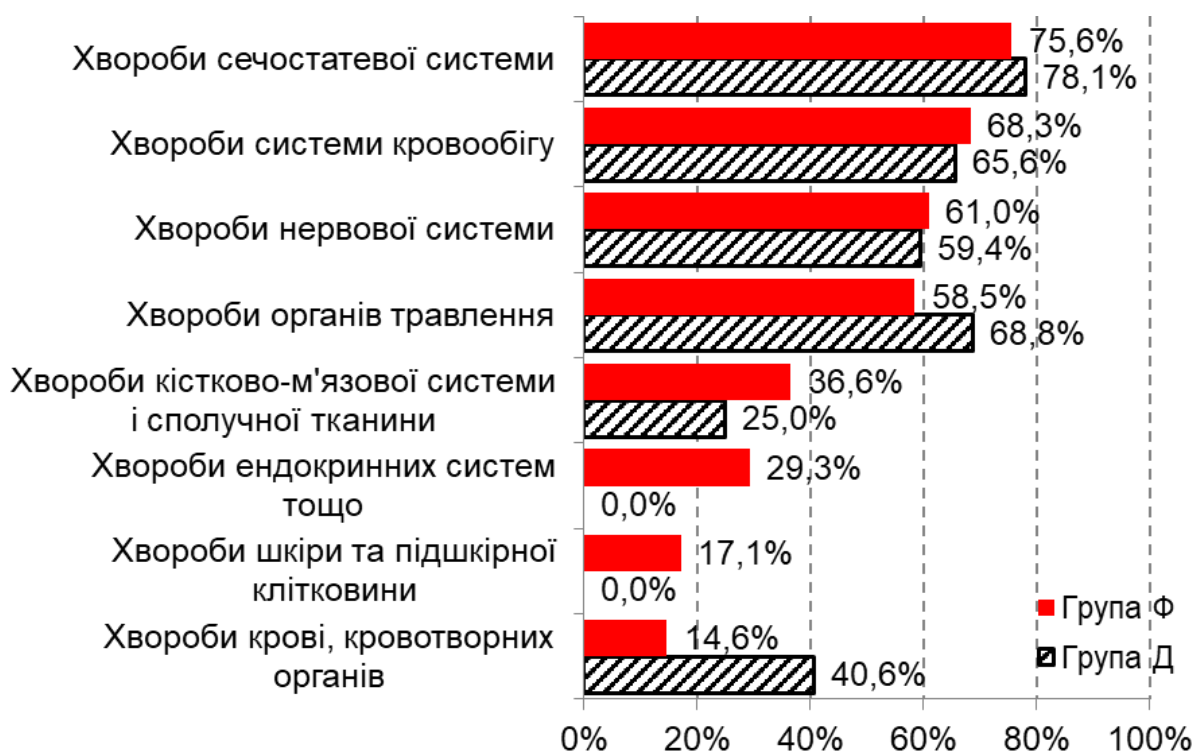
**Рис. 15** Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії за типом проведеного лікування, n=73

**Примітки.**

1. Група Ф – хворі з фібротичними ППУ після лікування.
2. Група Д – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.
3. ВППТ – внутрішньопорожнинна ПТ.
4. ГТ – гормонотерапія.
5. ДПТ – дистанційна ПТ.
6. ОВ – оперативне втручання.
7. ХТ – хіміотерапія.

Аналіз наявності супутніх захворювань у пацієток, хворих на РШМ показав, що як при фібротичних, так і при дегенеративних ППУ, обтяжуючою соматичною патологією найчастіше виступали

захворювання сечостатевої системи, кровообігу, нервової системи та органів травлення (рис. 16).

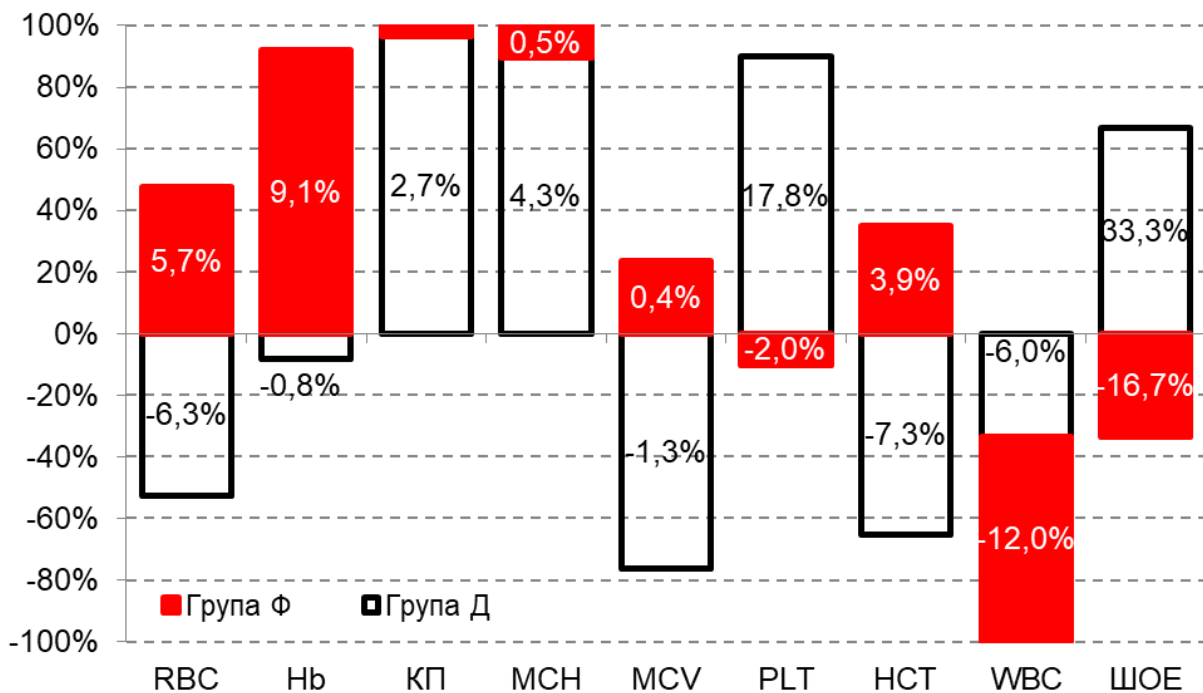


**Рис. 16** Супутні патології у пацієток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n=73

**Примітки.**

1. Група Ф – хворі з фібротичними ППУ після лікування.
2. Група Д – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.

Аналіз динаміки гематологічних показників (рис. 17) показав, що на тлі проведення ПТ у хворих на РШМ з фібротичними ППУ відмічалось статистично вірогідне зростання кількості еритроцитів ( $p=0,045$ ) на 5,7%, гемоглобіну на 9,1% ( $p=0,047$ ), гематокриту на 3,9% ( $p=0,2$ ) та ШОЕ на 33,3% ( $p=0,02$ ), в той час як у пацієток із дегенеративними ППУ аналогічні показники мали протилежну тенденцію до змін – кількість еритроцитів знизилась на 6,3% ( $p=0,07$ ), рівень гемоглобіну знизився на 0,8% ( $p=0,4$ ), гематокрит знизився на 7,3% ( $p=0,037$ ), а ШОЕ знизилась на 16,7% відносно показників до ПТ. Крім того встановлено, що кількість лейкоцитів мала тенденцію до зниження у пацієток обо груп, проте у хворих з фібротичними ППУ вдвічі перевищувала аналогічний показник пацієток з дегенеративними ППУ, та становили відповідно 6,0% та 12,0%.



**Рис. 17** Динаміка гематологічних показників пацієнток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n=73

**Примітки.**

1. Група Ф – хворі з фібротичними ППУ після лікування.
2. Група Д – хворі з дегенеративними ППУ після лікування.
3. RBC – еритроцити.
4. Hb – гемоглобін.
5. KP – кольоровий показник.
6. MCH – середній вміст гемоглобіну.
7. MCV – середній об'єм еритроцита.
8. PLT – тромбоцити.
9. HCT – гематокрит.
10. WBC – лейкоцити.

Характеризуючи гематологічні показники до лікування варто відзначити (табл. 11), що у пацієнток з фібротичними ППУ відмічався статистично вірогідно ( $p=0,017$ ) нижчий на 5,0% кольоровий показник, на 14,3% менша кількість тромбоцитів ( $p=0,09$ ) та на 5,9% вищий показник гематокриту ( $p=0,2$ ), відносно показників пацієнток з дегенеративними ППУ.

Розбіжності з боку інших показників не перевищували 5,0%.

Динаміка гематологічних показників пацієток з пізніми фібротичними та дегенеративними радіаційними ускладненнями променевої терапії з приводу раку шийки матки,  $M \pm m$ ,  $Me [LQ; UQ]$

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Група I (пацієтки з фібротичними ППУ, n=41)		Група II (пацієтки з дегенеративними ППУ, n=32)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,9 $\pm$ 0,09	4,2 $\pm$ 0,09 ■	4,2 $\pm$ 0,13	3,9 $\pm$ 0,09●
Гемоглобін, г/л	121 [113; 132]	132 [116; 142] ■	118 [115; 123] ●	117 [106; 124] ●
Кольоровий показник	0,91 $\pm$ 0,011	0,91 $\pm$ 0,009	0,87 $\pm$ 0,013●	0,89 $\pm$ 0,009■
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	30,3 [29,3; 32,0]	30,2 [29,4; 31,6]	28,9 [27,5; 29,7] ●	30,2 [29,1; 30,8] ■
Середній об'єм еритроцита, фл	90,8 [88,2; 94,8]	91,2 [89,8; 94,0]	91,5 [89,3; 92,0]	90,3 [88,4; 93,0]
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	223 [182; 313]	218 [181; 169]	191 [174; 218]	225 [197; 281] ■
Гематокрит, %	36,9 $\pm$ 0,79	38,0 $\pm$ 0,87	38,7 $\pm$ 0,92	35,9 $\pm$ 0,95●
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,0 [3,9; 6,6]	4,4 [3,7; 5,2]	5,0 [4,3; 6,8]	4,7 [3,7; 6,4]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	12 [7; 20]	10 [6; 15]	12 [5; 16]	16 [11; 25] ●■

**Примітки.**

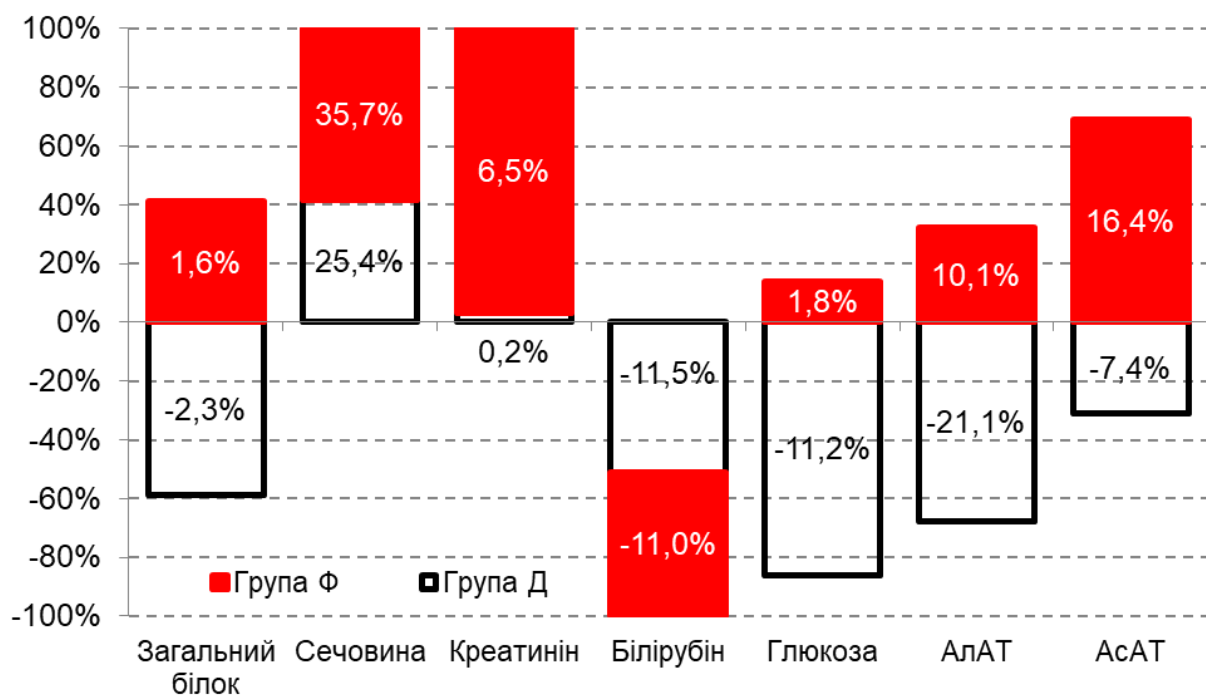
- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток I групи у відповідні терміни дослідження.
- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток до ПТ.

Характеризуючи динаміку біохімічних показників пацієнок, хворих на РШМ з ППУ, варто відзначити, що маркери цитолізу АлАт та АсАт мали різний вектор змін. Так, у пацієнок з фібротичними ППУ рівень АлАт зріс на 10,1% ( $p=0,2$ ), а АсАт - зріс на 16,4% ( $p=0,09$ ), в той час як у пацієнок з дегенеративними ППУ рівень АлАт знизився на 21,1% ( $p=0,3$ ), а АсАт - на 7,4% ( $p=0,4$ ). Вказані зміни узгоджуються із даними про розвиток цитолітичного синдрому на тлі дегенеративних ППУ.

Крім того, у пацієнок обох груп відмічено зіставлюване зниження білірубіну (рис. 18, табл. 12) відповідно на 11,5% та 11,0% ( $p>0,05$ ).

Також встановлено, що у пацієнок з фібротичними ППУ на тлі ПТ статистично вірогідно ( $p=0,001$ ) зріс рівень сечовини на 35,7% та рівень креатиніну на 6,5% ( $p=0,5$ ).

В той же час у пацієнок з дегенеративними ППУ на тлі ПТ спостерігалось зниження рівня глюкози крові на 11,2% ( $p=0,2$ ), на тлі незначного зростання (1,8%) аналогічного показника у пацієнок з фібротичними ППУ.



**Рис. 18** Динаміка біохімічних показників пацієнок, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії,  $n=73$

**Динаміка біохімічних показників крові пацієнток з пізніми фібротичними та дегенеративними радіаційними ускладненнями променевої терапії з приводу раку шийки матки,  $M \pm m$ , Me [LQ; UQ]**

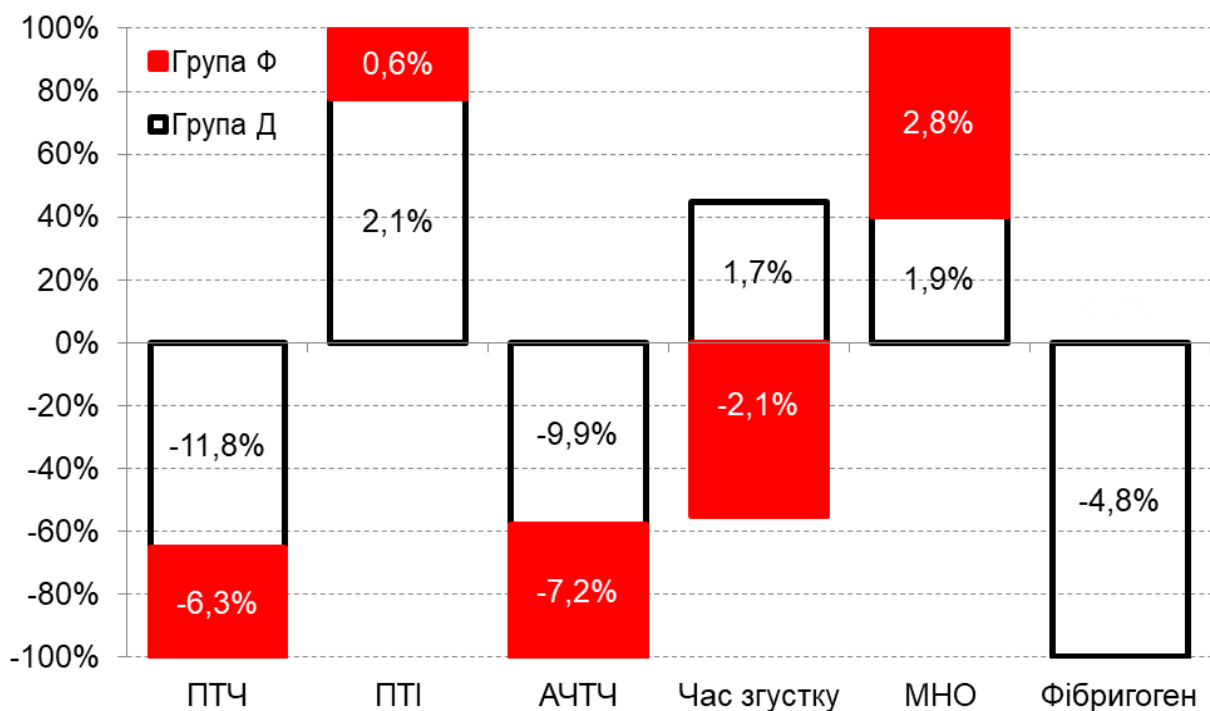
Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Група I (фібротичні ППУ, n=41)		Група II (дегенеративні ППУ, n=32)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Загальний білок, г/л	72,6±1,51	71,1±0,90	74,2±2,03	72,6±1,13
Сечовина, ммоль/л	4,20 [3,70; 5,13]	5,70 [4,60; 7,20]	4,35 [3,68; 6,28] ■	5,80 [5,20; 6,75] ■
Креатинін, мкмоль/л	72,4±3,62	76,0±4,78	80,8±4,28	80,9±9,07
Білірубін, мкмоль/л	14,2 [11,9; 16,2]	12,6 [9,1; 16,2]	13,9 [11,6; 16,9]	12,3 [11,0; 15,6]
Глюкоза, мкмоль/л	5,5 [5,3; 6,0]	5,6 [5,2; 6,2]	5,8 [5,2; 6,3]	5,2 [4,8; 5,7] ●
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год × л	16,8 [12,8; 27,4]	18,5 [16,2; 27,4]	22,8 [16,0; 30,9]	18,0 [11,4; 30,5]
Аспартатамінотрансфераза, мкмоль/год × л	18,6 [15,7; 22,8]	21,6 [18,0; 26,3]	24,4 [16,8; 33,6]	22,6 [14,7; 29,4]

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток I групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

Характеризуючи вихідні біохімічні показники пацієнток, хворих на РШМ з фібротичними ППУ привертає увагу вищий на 11,6% ( $p=0,2$ ) рівень креатиніну та вищі ( $p>0,05$ ) на 35,7% і 33,5% показники АЛат та АсАт відповідно.

Оцінка показників системи згортання крові (рис. 19, табл. 13) у пацієнток, хворих на РШМ з ППУ показала, що найвиразніші зміни відмічено з боку протромбінового часу - зниження ( $p=0,1$ ) на 11,8% ( $p=0,4$ ) у пацієнток з дегенеративними ППУ та на 6,3% у пацієнток з фібротичними ППУ, а також показника активованого часткового тромбoplastинового часу - зниження ( $p=0,3$ ) на 9,9% у пацієнток з дегенеративними ППУ та на 7,2% ( $p=0,06$ ) у пацієнток з фібротичними ППУ.



**Рис. 19** Динаміка показників системи згортання крові пацієнток, хворих на рак шийки матки, з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії,  $n=73$

Характеризуючи вихідні показники системи згортання крові варто відзначити вищий на 38,5% ( $p=0,2$ ) рівень фібриногену у пацієнток з фібротичними ППУ, відносно пацієнток з дегенеративними ППУ.



**Динаміка показників системи згортання крові пацієнток з пізніми фібротичними та дегенеративними радіаційними ускладненнями променевої терапії з приводу раку шийки матки,  $M \pm m$ , Me [LQ; UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Група I (фібротичні ППУ, n=41)		Група II (дегенеративні ППУ, n=32)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Протромбіновий час, с	15,0 [15,0; 17,0]	15,0 [14,5; 17,0]	17,0 [15,2; 19,5]	15,0 [14,0; 16,0]
Протромбіновий індекс, ум.од.	93,3 [87,0; 100,0]	93,9 [89,5; 100,0]	92,3 [89,5; 93,0]	94,3 [93,3; 100,0] ■
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	36,3±1,38	33,7±1,01	38,9±4,94	35,5±1,50
Час згустку, хв	7,30 [5,45; 9,65]	7,15 [6,15; 9,35]	7,30 [6,85; 9,80]	7,35 [6,88; 9,26]
Міжнародне нормалізоване відношення	1,07 [1,00; 1,15]	1,10 [1,00; 1,20]	1,08 [1,07; 1,12]	1,10 [1,00; 1,10]
Фібриноген, г/л	2,88 [2,55; 4,71]	2,88 [2,22; 3,77]	3,99 [3,34; 5,18]	3,80 [3,20; 4,50] ●
Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/дл	3,50 [3,50; 3,63]	3,50 [3,50; 3,50]	3,50 [3,50; 10,0]	3,50 [3,50; 3,50]

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток I групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

## **2.4 ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИХІДНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ З ПІЗНИМИ ПРОМЕНЕВИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ЗА ЦИСПЛАТИНВМІСНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

Проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників пацієток з пізніми радіаційними ускладненнями та без ППУ після комбінованого хіміопроменевого лікування РШМ із застосуванням цисплатину. Критерієм включення у дослідження було проведення комбінованого лікування при РШМ, яке включало хіміопроменеву терапію із застосуванням похідного платини - цисплатину.

**92 ІХ хворих на РШМ, яким проводили хіміопроменеву терапію із застосуванням цисплатину, було рандомізовано на дві групи:**

- **основна (44 пацієтки)** – хворі з ППУ після комбінованого цисплатинвмісного хіміопроменевого лікування;
- **контрольна (48 пацієток)** – хворі без ППУ після комбінованого цисплатинвмісного хіміопроменевого лікування.

Дослідження показало, що пацієтки обох груп були зіставлювані за віком та масово-ростовими коефіцієнтами (табл. 14). Гістологічно в обох групах переважали хворі на плоскоклітинний варіант раку шийки матки (90,9% та 91,6% відповідно) II–III стадії процесу. Встановлено, що більше половини пацієток обох груп отримували поєднану ПТ (ДПТ+ ВППТ).

Оцінка наявності супутніх захворювань показала, що у пацієток з ППУ у 72,8% випадків було уражено три та більше систем організму, в той час як серед пацієток без ППУ у 62,6% коморбідною патологією уражені менше трьох систем організму (табл. 14).

**Клінічна характеристика пацієток, хворих на рак шийки матки,  
з пізніми променевими ускладненнями за цисплатинвмісного  
хіміопроменевого лікування, n=92**

Клінічна характеристики		Основна група (пацієтки з ППУ, n=44)	Контрольна група (пацієтки без ППУ, n=48)
Вік, років, M±m, 95% ДІ		58,3±1,64 (95% ДІ: 55,1–61,6)	61,9±2,15 (95% ДІ: 57,6–66,1)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> , Me [LQ; UQ]		21,5 [19,4; 26,1]	24,0 [21,5; 27,9]
Гістологічний варіант пухлини, абс. (%)	Аденокарцинома	4 (9,1)	2 (4,2)
	Плоскоклітинний рак	40 (90,9)	44 (91,6)
	Саркома	-	2 (4,2)
Стадія процесу, абс. (%)	I	5 (11,3)	6 (12,5)
	II	22 (50,0)	15 (31,3)
	III	16 (36,4)	22 (45,8)
	IV	1 (2,3)	5 (10,4)
Вид спеціального лікування, абс. (%)	ДПТ+ ХТ	6 (13,6)	9 (18,8)
	ДПТ+ ОВ+ ХТ	5 (11,4)	7 (14,6)
	ДПТ+ ВППТ+ ХТ	22 (50,0)	22 (45,8)
	ДПТ+ ВППТ+ ОВ+ ХТ	11(25,0)	10 (20,8)
К-ть систем організму, уражених супутньою патологією, абс. (%)	0	1 (2,3)	6 (12,5)
	1	5 (11,4)	15 (31,3)
	2	6 (13,6)	9 (18,8)
	3	11 (25,0)	8 (16,7)
	4	12 (27,3)	6 (12,5)
	5	9 (20,5)	4 (8,3)

**Примітки.**

1. ВППТ – внутрішньопорожнинна ПТ.
2. ГТ – гормонотерапія.
3. ДПТ – дистанційна ПТ.
4. ОВ – оперативне втручання.
5. ХТ – хімотерапія.

Гематологічні показники пацієток, хворих на РШМ з ППУ після хіміопроменевої терапії наведено у табл. 15.

**Динаміка гематологічних показників пацієток на тлі цисплатинвмісної хіміопроменевої терапії з приводу раку шийки матки, n=92, M±m, Me [LQ; UQ]**

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Основна група (пацієтки з ППУ, n=44)		Контрольна група (пацієтки без ППУ, n=48)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,0 [3,6; 4,3]	4,0 [3,5; 4,4]	3,8 [3,5; 4,2]	3,5 [3,1; 4,2] ●
Гемоглобін, г/л	116,8±2,6	120,0±2,53	113,9±2,99	109,1±2,56●
Кольоровий показник	0,90 [0,85; 0,96]	0,90 [0,86; 0,95]	0,90 [0,86; 0,93]	0,92 [0,86; 0,96]
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	29,8 [28,0; 32,4]	29,9 [29,1; 31,3]	30,0 [28,8; 31,3]	30,5 [28,5; 32,1]
Середній об'єм еритроцита, фл	91,3±1,56	92,0±0,88	87,5±2,09	92,1±3,70
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	198 [168; 216]	219 [181; 280] ■	240 [199; 285] ●	200 [174; 259] ■
Гематокрит, %	36,2±0,80	36,1±0,88	32,2±1,45●	31,7±1,41●
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,6 [3,8; 6,3]	4,3 [3,7; 5,0]	5,4 [4,2; 7,5]	4,6 [3,8; 5,8]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	12 [8; 21]	14 [7; 25]	14 [8; 26]	26 [12; 36] ●■

**Примітки.**

- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток I групи у відповідні терміни дослідження.
- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток до ПТ.

Аналіз гематологічних показників пацієток показав, що у хворих на РШМ з ППУ після хіміопроменевої терапії до лікування відзначались нижчі кількості тромбоцитів на 21,2% ( $p=0,002$ ) і лейкоцитів на 17,4% ( $p=0,07$ ), а також нижча швидкість осідання еритроцитів на 16,7% ( $p=0,2$ ), відносно показників пацієток контрольної групи в аналогічні строки дослідження.

В той же час відмічено статистично вірогідно ( $p=0,02$ ) нижче на 10,2% вихідне значення гематокриту у хворих основної групи порівняно з хворими без ППУ. Міжгрупові розбіжності з боку вихідних значень інших гематологічних показників не перевищували 5,0%.

Оцінка значень біохімічних показників (табл. 16) показала, що у хворих на РШМ з ППУ відмічено статистично вірогідно ( $p=0,03$ ) нижчий на 22,1% вихідний рівень сечовини (4,3 [3,7; 5,5] ммоль/л). Проте, вектор зміни вказаного показника в динаміці ХПТ значно різнився – так у пацієток основної групи він статистично вірогідно ( $p<0,001$ ) зріс на 51,2%, в той час як у хворих без ППУ він знизився ( $p=0,3$ ) на 7,0% відносно вихідних значень. Крім того, привертає увагу статистично вірогідне ( $p=0,01$ ) зниження рівня білірубіну ( $p=0,01$ ) у хворих на РШМ без ППУ в динаміці лікування на 16,3%, в той час як у хворих з ППУ він знизився лише на 3,7% ( $p=0,4$ ).

Привертають увагу й вищі значення вихідних показників АлАт та АсАт у хворих на РШМ з ППУ на 6,7% ( $p=0,3$ ) та 5,8% ( $p=0,06$ ), відповідно щодо показників пацієток контрольної групи.

Характеризуючи показники системи згортання крові (табл. 17) на тлі ХПТ хворих на РШМ встановлено, що у хворих з ППУ відмічено статистично вірогідно ( $p=0,01$ ) вищий на 23,4% активований парціальний тромбопластиновий час (38 [35; 40] с), а також вищий на 11,6% ( $p=0,09$ ) час згустку, відносно показників хворих без ППУ в ті ж самі строки дослідження. Такі зміни можуть вказувати на дефіцит факторів внутрішнього шляху згортання крові (кінінгену, прекалікреїну, факторів згортання XII, XI, VIII).

Крім того, у хворих з ППУ встановлено нижчий ( $p=0,09$ ) на 11,6% вихідний рівень фібриногену (2,9 [2,2; 3,2] г/л) щодо показників хворих контрольної групи (3,2 [2,7; 4,4] г/л).

**Динаміка біохімічних показників крові пацієнток на тлі цисплатинвмісної хіміопроменевої терапії з приводу раку шийки матки, n=92, M±m, Me [LQ;UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієнтки з ППУ, n=44)		Контрольна група (пацієнтки без ППУ, n=48)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Загальний білок, г/л	73,1 [70,2; 80,8]	70,3 [68,0; 73,9] ■	68,6 [65,0; 72,9] ●	69,6 [64,0; 73,0]
Сечовина, ммоль/л	4,3 [3,7; 5,5]	6,5 [5,0; 7,3] ■	5,3 [4,3; 6,2] ●	4,9 [4,0; 6,1] ●
Креатинін, мкмоль/л	71,0 [67,5; 79,4]	74,8 [71,1; 89,1]	77,0 [64,0; 87,0]	77,0 [66,0; 87,5]
Білірубін, мкмоль/л	13,1 [11,2; 15,2]	12,6 [10,6; 1,3]	13,8 [10,8; 16,5]	11,6 [9,5; 14,2] ■
Глюкоза, мкмоль/л	5,5 [5,2; 6,1]	5,6 [5,0; 6,0]	5,9 [5,1; 6,2]	5,7 [5,2; 6,6]
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год × л	17,8 [12,2; 25,3]	18,0 [11,7; 30,5]	16,6 [12,5; 20,0]	18,2 [15,9; 23,3]
Аспаргатамінотрансфераза, мкмоль/год × л	18,9 [15,2; 25,2]	21,0 [15,6; 2,2]	17,8 [14,3; 19,1]	17,3 [14,2; 24,7]

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток контрольної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

**Динаміка показників системи згортання крові пацієток на тлі цисплатинвмісної хіміопроменевої терапії з приводу раку шийки матки, n=92, M±m, 95% ДІ, Me [LQ;UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Основна група (пацієтки з ППУ, n=44)		Контрольна група (пацієтки без ППУ, n=48)	
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ
Протромбіновий час, с	16,0 [13,0; 17,0]	15,0 [14,5; 16,0]	16,0 [13,5; 17,9]	15,7 [14,0; 18,0]
Протромбіновий індекс, ум.од.	92,8 [83,1; 95,8]	100,0 [93,3; 100,0]	100,0 [93,7; 109,0]	100,0 [88,9; 100,0]
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	38 [35; 40]	34 [28; 37] ■	29 [27; 39] ●	34 [30; 40]
Час згустку, хв	8,4 [7,3; 9,6]	7,5 [6,1; 9,4]	7,4 [6,2; 9,5]	8,3 [5,3; 11,8]
Міжнародне нормалізоване відношення, ум. од.	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,2]
Фібриноген, г/л	2,9 [2,2; 3,2]	3,6 [2,7; 4,4] ■	3,2 [2,6; 4,9]	3,8 [2,7; 4,9]
Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/дл	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	3,8 [3,5; 8,4] ■

**Примітки.**

- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток контрольної групи у відповідні терміни дослідження.
- –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієток до ПТ.

## 2.5 ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ II–III СТАДІЙ З ПІЗНИМИ ПРОМЕНЕВИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Залежно від стадії процесу тактика лікування хворих на РШМ може включати оперативне лікування, ПТ, хіміотерапію, гормонотерапію та поєднання вказаних методів. Провідне місце у лікуванні хворих на РШМ на сьогоднішній день посідає поєднана ПТ. Проте, попри вдосконалення методичних підходів проведення ПТ, ще й досі залишається не до кінця вирішеною проблема побічних ефектів променевого лікування – ранні та пізні ПУ.

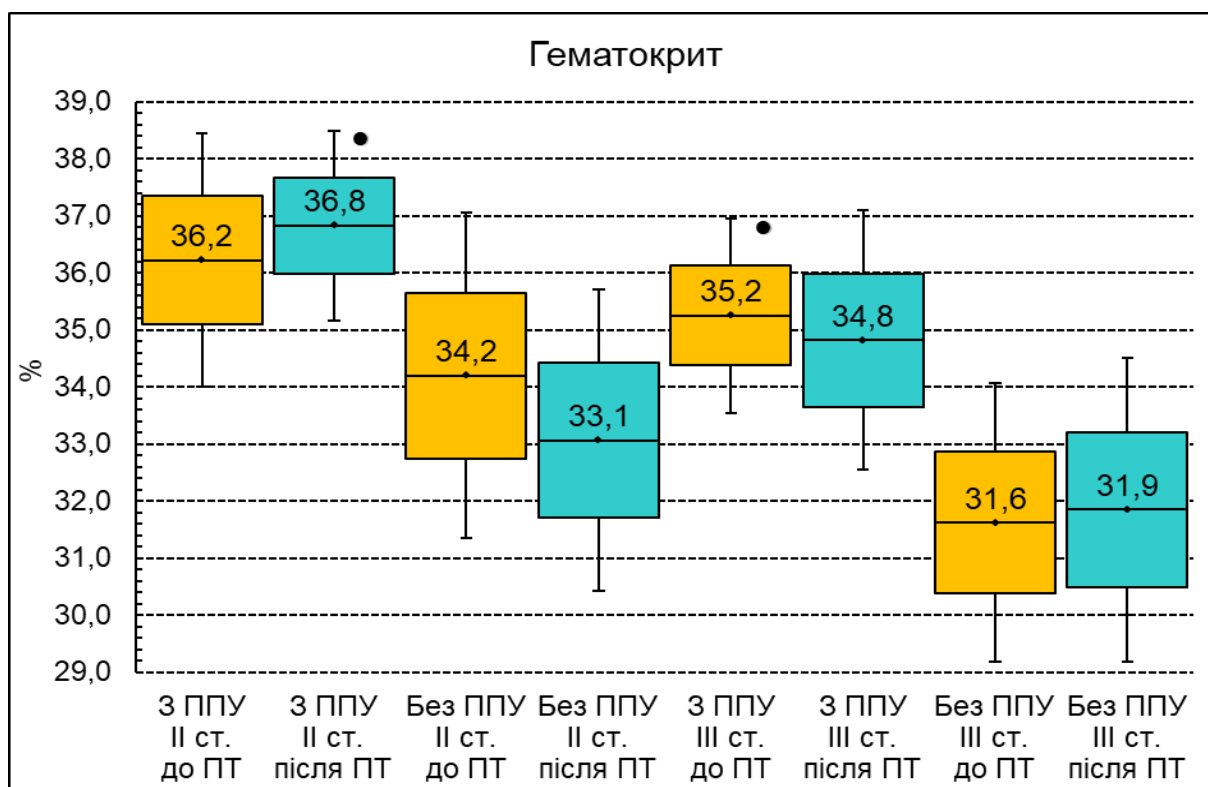
**192 IX хворих на РШМ II–III ст. було рандомізовано на дві групи:**

- **основна (102 пацієнтки)** – хворі з на РШМ з ППУ;
  - II ст. – 68 пацієнток;
  - III ст. – 34 пацієнтки.
- **контрольна (90 пацієнток)** – хворі на РШМ без ППУ.
  - II ст. – 46 пацієнток;
  - III ст. – 44 пацієнтки.

Проведене дослідження показало, що у хворих на РШМ з ППУ відмічались вищі вихідні (до проведення ПТ) показники гематокриту на 5,8% ( $p=0,3$ ) у хворих на РШМ II ст., та на 11,4% ( $p=0,02$ ) у хворих на РШМ III ст., відносно вихідних показників хворих на РШМ без ППУ, та становили відповідно 36,2% та 35,2% (рис. 20). Це вказує на більшу прогностичну цінність зазначеного показника щодо розвитку ППУ у хворих на РШМ III ст. В той же час відмічено практично зіставлювані показники рівня гемоглобіну у хворих на РШМ до ПТ основної та контрольної груп, що становили відповідно 119,3 г/л і 118,1 г/л при II ст. та 114,0 г/л і 113,0 г/л при III ст. (рис. 21)

Зміни рівня гематокриту у хворих на РШМ II–III ст. обох груп після ПТ не перевищували 5,0% (рис. 20).

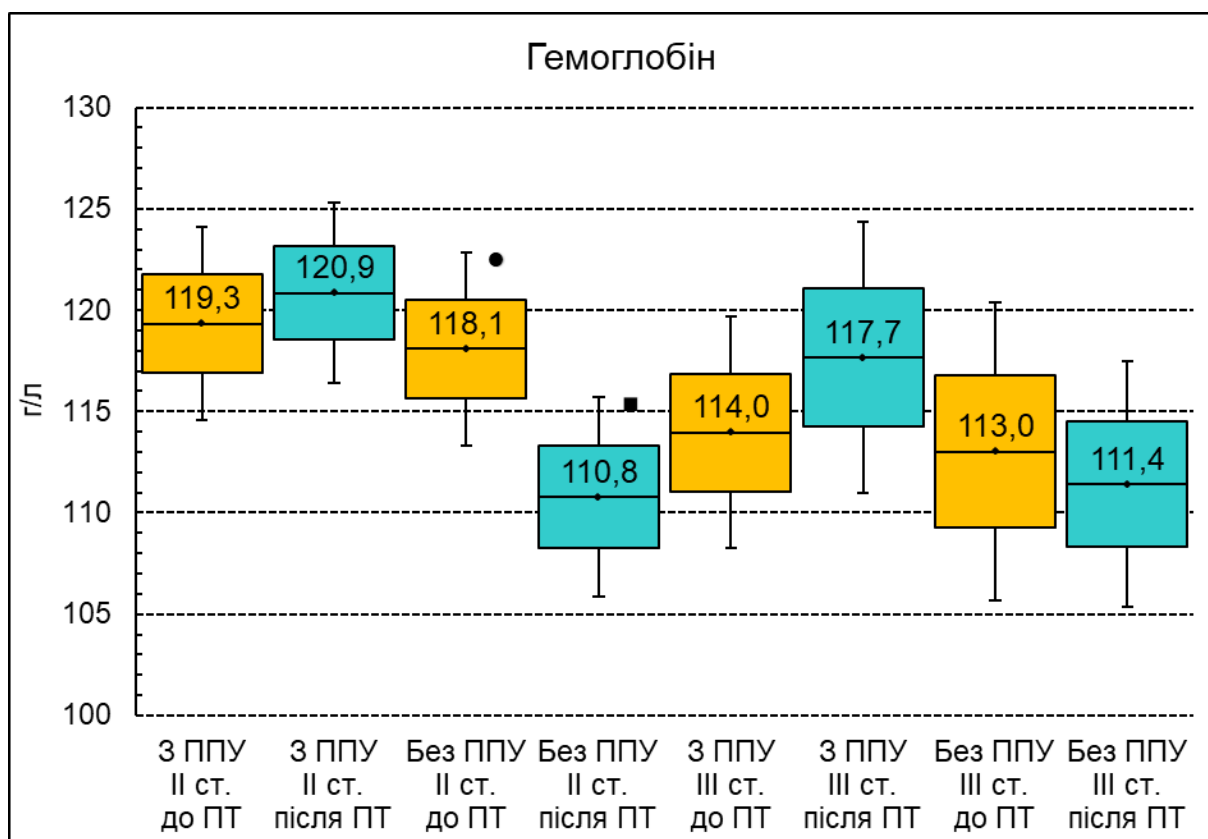




**Рис. 20** Рівень гематокриту у хворих на рак шийки матки II-III стадії з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження.



**Рис. 21** Рівень гемоглобіну у хворих на рак шийки матки II–III стадії з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

**Примітки.**

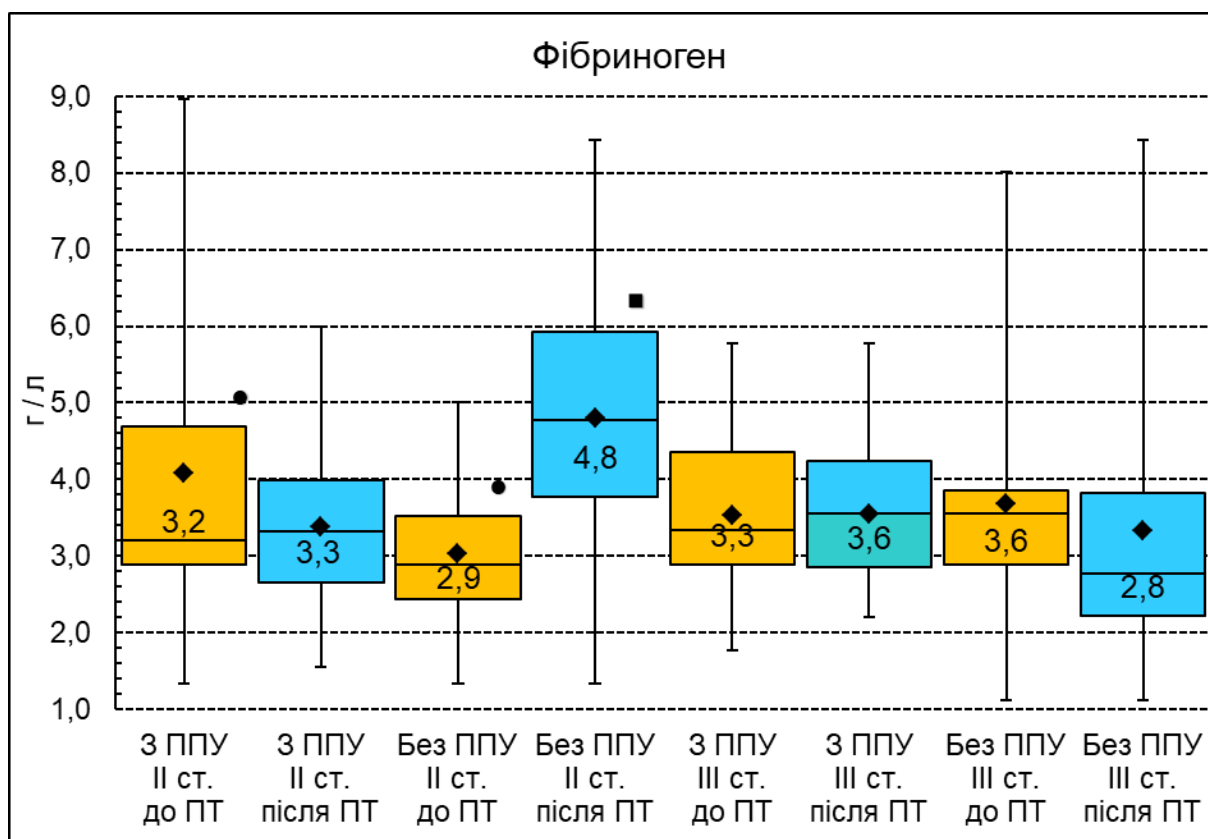
1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження.
5. ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників до ПТ.

Відомо, що зменшення гематокриту супроводжується пропорційним зменшенням системної утилізації кисню та розвитком гіпоксії, яка сприяє розширенню радіотерапевтичного інтервалу при ПТ за рахунок нівелювання явища «кисневого посилення» [12]. В той же час, вищий рівень гематокриту виступає передумовою розвитку ППУ, що узгоджується з отриманими даними.

В основі “кисневого посилення” (“кисневого ефекту”) пошкоджуючої дії іонізуючого опромінення на організми лежать електроніоакцепторні властивості кисню, завдяки яким він приєднується

до радикалів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які утворюються під впливом прямої та опосередкованої дії радіації. При іонізації атомів на одній з ділянок макромолекули утворюється неспарений електрон, який й захоплюється  $O_2$  на свою орбіту. Таким чином  $O_2$  приєднується до молекули ДНК у місці розриву хімічного зв'язку, що призводить до зниження ефективності її репарації. Крім того, внаслідок радіаційно-хімічних реакцій утворюються активні форми кисню (АФК): супероксиданіонрадикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), гідропероксидний радикал ( $HO_2^{\cdot}$ ), атомарний і синглетний кисень ( $O_2^{\cdot}$ ), збільшуючи кількість первинних пошкоджень макромолекул. Доведено, що реалізація “кисневого ефекту” на клітинному рівні залежить від напруги вільного кисню ( $\Delta pO_2$ ) в тканинах організму та стану клітинної антиоксидантної системи (АОС: супероксиддисмутаза (СОД),  $Fe^{2+}$  цитохрому С, каталаза, глутатіонпероксидаза (GSH-пероксидаза), церулоплазмін, трансферин та ін.), адже утворення активних форм кисню постійно відбувається в клітині за фізіологічних умов та є результатом неповного одноелектронного (утворення  $O_2^{\cdot-}$ ), двоелектронного (утворення  $H_2O_2$ ) або трьохелектронного (утворення  $HO^{\cdot}$ ) відновлення  $O_2$  замість його повного чотирьохелектронного відновлення з утворенням  $H_2O$ , але вказані реакції нівелюються функціональноспроможною АОС [65, 66].

Аналіз рівня фібриногену показав, що у хворих на РШМ II ст. вказаний показник до ПТ статистично вірогідно ( $p=0,04$ ) був вищим на 10,3% у хворих з ППУ та становив відповідно 3,2 г/л (рис. 22). У хворих на РШМ III ст. з ППУ аналогічний показник до ПТ навпаки був нижчим на 8,3% ( $p=0,5$ ) відносно показників хворих без ППУ. Крім того, встановлено, що після ПТ у хворих на РШМ II-III ст. з ППУ відзначалось зростання рівня фібриногену ( $p \geq 0,05$ ) на 3,0-10,0%. У хворих на РШМ без ППУ вказаний показник мав різний вектор змін – у хворих II ст. він зріс ( $p<0,01$ ) на 65,5%, у хворих III ст. він навпаки знизився ( $p=0,09$ ) на 28,6% відносно вихідних показників. Встановлені розбіжності вказують на необхідність більш детального аналізу змін рівня фібриногену у хворих на РШМ у динаміці лікування.



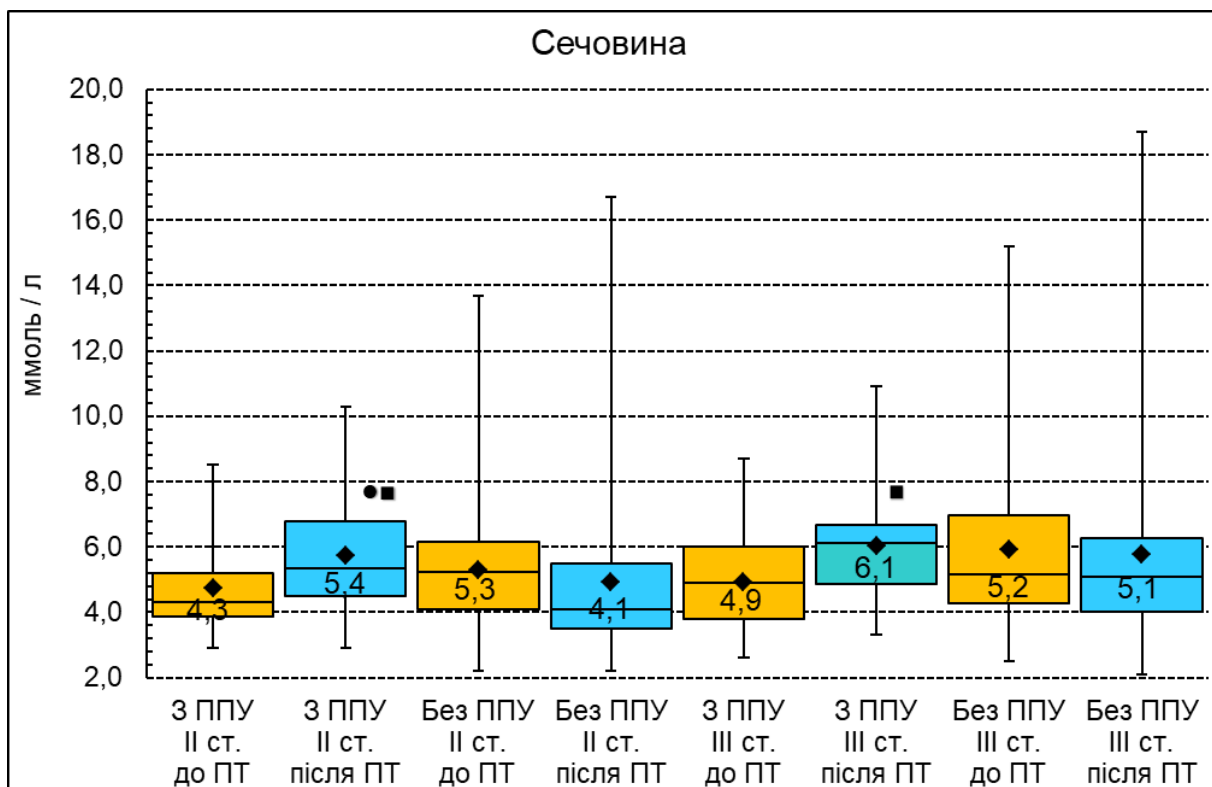
**Рис. 22** Рівень фібриногену у хворих на рак шийки матки II-III стадії з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження.
5. ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників до ПТ.
6. ◆ – середнє значення.

Встановлено, що вихідний рівень АсАт у хворих на РШМ був вищим у хворих з ППУ, відповідно на 12,2% у хворих на РШМ II ст. ( $p \geq 0,05$ ) та на 18,5% ( $p < 0,01$ ) у хворих на РШМ III ст. Також встановлено, що після ПТ у хворих на РШМ II ст. з ППУ рівень АсАт знизився ( $p = 0,4$ ) на 2,5%, а у хворих на РШМ III ст. з ППУ він навпаки зріс на 22,4% та був статистично вірогідно ( $p = 0,01$ ) на 48,5% вищим, ніж у хворих без ППУ.

Аналіз рівня сечовини показав, що у хворих на РШМ II-III ст. з ППУ відмічено нижчі вихідні значення вказаного показника відносно показників хворих без ППУ (рис. 23). Так у хворих на РШМ II ст. з ППУ вихідний рівень сечовини був нижчим на 20,4% ( $p=0,09$ ), а у хворих на РШМ III ст. – нижчим на 19,7% ( $p=0,2$ ) щодо значень аналогічного показника у хворих на РШМ без ППУ. Варте уваги статистично вірогідне ( $p<0,05$ ) зростання рівня сечовини у хворих на РШМ з ППУ після ПТ: на 25,6% у хворих на РШМ II ст. та на 24,5% у хворих на РШМ III ст., що відрізняється від динаміки до зниження

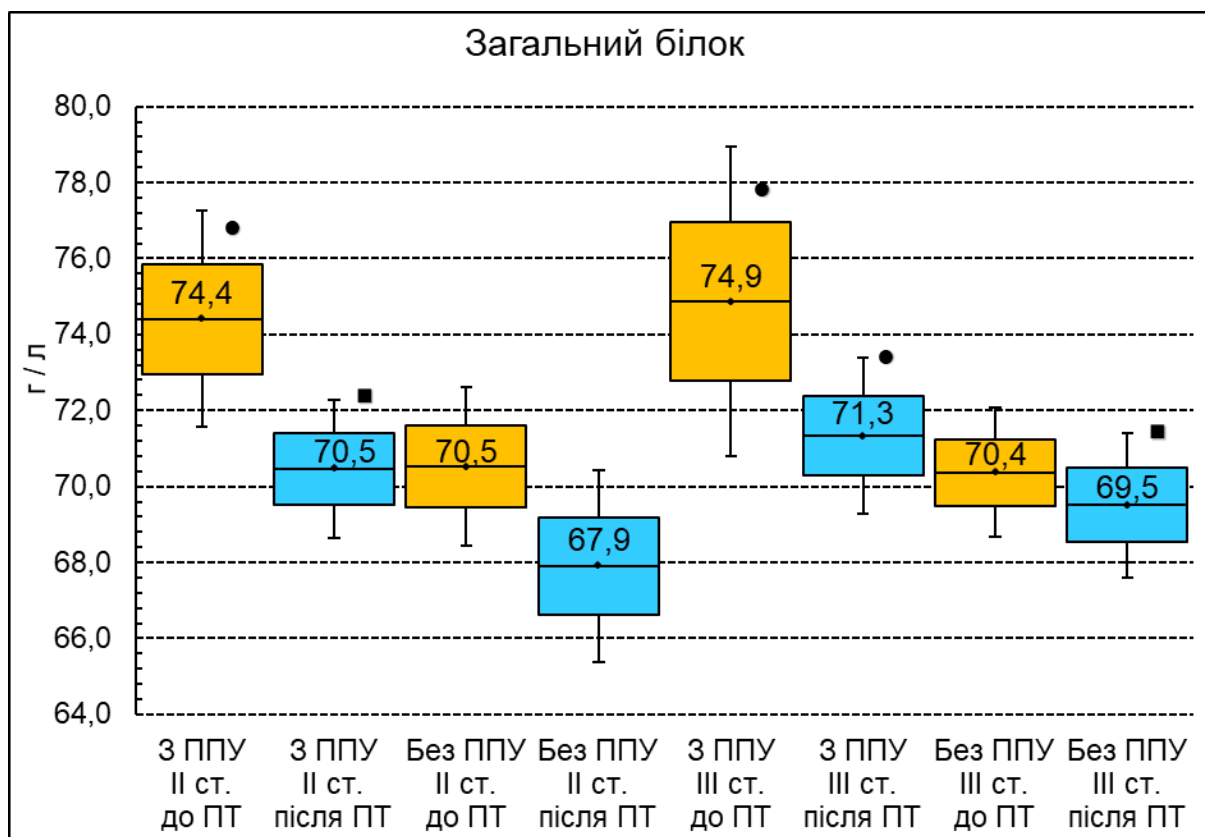


**Рис. 23** Рівень сечовини у хворих на рак шийки матки II-III стадії з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження.
5. ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників до ПТ.

Характеризуючи рівень загального білка у хворих на РШМ II–III ст. варто зазначити, що у хворих з ППУ вихідні значення вказаного показника статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічні показники хворих без ППУ на 5,5% та 6,4% відповідно при РШМ II ст. та III ст., та мали тенденцію до зниження після ПТ (рис. 24).



**Рис. 24** Рівень загального білка у хворих на рак шийки матки II–III стадії з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження.
5. ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників до ПТ.

## РОЗДІЛ 3

# ПРОМЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ В ЛІКУВАННІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Рак грудної залози (РГЗ) входить у п'ятірку найрозповсюдженіших у світі онкологічних захворювань, і щорічно реєструється понад 1 млн нових випадків. За даними Національного канцер-реєстру в Україні РГЗ посідає перше місце у структурі онкологічних захворювань у жінок. Так ,у 2018 р. на РГЗ припадало 23,1% усіх випадків злоякісних новоутворень у жінок, а на обліку з приводу РГЗ перебувало 147,2 тис. осіб (410,4 на 100 тис. населення). Показник захворюваності на РГЗ серед жіночого населення України у 2018 р. становив 71,4 на 100 тис. осіб, а показник смертності – 28,3 на 100 тис. осіб [67, 68].

На тлі зростаючого значення медикаментозного лікування РГЗ роль хірургічного лікування та променевої терапії (ПТ) не знижується. Класичним методом є опромінення оперованої грудної залози після органозберігальних оперативних втручань. Ефективність ПТ при ІІВ-ІІІВ стадіях РГЗ після мастектомії підтверджується результатами як окремих досліджень, так і мета-аналізів. При умовно-неоперабельній місцево-поширеній формі РГЗ обов'язковим компонентом комплексного лікування майже завжди є ПТ. Необхідність підведення іонізуючого випромінювання до значних об'ємів тканин при органозберігальних оперативних втручаннях в лікуванні як початкових, так і місцево-поширених форм РГЗ, обґрунтовує надзвичайну актуальність променевих ушкоджень здорових тканин [69, 70].

Променева дія на тканини, як правило, має травмуючий характер і перебіг у дві фази – гостру і хронічну. Гостра фаза характеризується запальною реакцією, яка може призводити до набряку, пігментації, еритеми, десквамації епітелію, телеангіектазії та ін. Так, сухий або мокнучий променевий радіоепідерміт виникає у 95% пацієнтів, яким

проведено ПТ. Хронічна форма характеризується променевим фіброзуванням, яке впливає на шкіру і підшкірно-жирову клітковину, що проявляється у вигляді втягнення, втрати пігменту, появи ущільнень та ін. та являє собою місцеві ППУ.

Більшість прихованих ефектів ПТ можуть мати місце після закінчення лікування. Це притаманно, у першу чергу, тканинам з повільною кінетикою клітинного оновлення, в яких відсутні ранні радіаційні реакції. Накопичені клінічні спостереження показали прогресування ушкоджень тканин з часом. Послідовність процесів, що відбуваються на клітинному рівні, виражається тканинними та органними, функціональними та структурними змінами. У механізмі розвитку променевих змін основне значення має ушкодження судин, що викликає порушення їх проникності та мікроциркуляції. Це призводить до плазматичної імбібіції і фібринолітичного некрозу стінок судин, обтурації їх просвіту та розвитку гіпоксії. Ці зміни супроводжуються порушенням трофіки, розвитком дистрофічних та деструктивних процесів у тканинах з виходом у фіброз або променеву виразку в опромінених зонах шкіри. Причиною променевого ушкодження судин є не тільки загибель ендотеліальних клітин, але й низька проліферативна активність клітин, які зберегли життєздатність. Після опромінення шкіри дозою 20–30 Гр регенерація ендотелію судин шкіри не виникає. При опроміненні, поряд з кровоносними, ушкоджуються і лімфатичні судини, в яких розвивається обструкція з порушенням лімфовідтоку. Тривале існування лімфостазу, в свою чергу, викликає ушкодження шкіри й підшкірної основи у вигляді фіброзу (склерозу) і призводить до розвитку трофічних виразок або слоновості [71, 72].

Особливу увагу при лікуванні РГЗ заслуговують пізні променеві ураження кардіопульмональної системи, що зумовлено в першу чергу синтопією життєвоважливого органокomплексу та його потраплянням у поле опромінення при дистанційній ПТ. ППУ органів грудної клітки мають не тільки функціональний характер, але й супроводжуються розвитком органічних, часто незворотних, змін з боку серцево-судинної та респіраторної систем – променевий фіброз легень, променевий пульмоніт, порушення серцевого ритму, променевий перикардит, прогресування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, серцевої недостатності та ін. [71, 72, 73]. У зв'язку з цим, одним з важливих напрямків поліпшення якості життя хворих на РГЗ після променевого та комплексного лікування є прогнозування, профілактика та лікування променевих ушкоджень, удосконалення диспансерного нагляду та розробка шляхів реабілітації даної категорії пацієнтів.



### 3.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ІІВ – ІІВ СТАДІЙ З ПІЗНИМИ ПРОМЕНЕВИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Проведено ретроспективний аналіз 81 ІХ пацієток зі злоякісними новоутвореннями грудної залози (45 хворих з ППУ та 36 хворих без ППУ після ПТ), які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІМРО НАМН України» за період 1994-2021 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ (табл. 18). Відбір пацієнтів проведено у відповідності до критеріїв включення та критеріїв виключення.

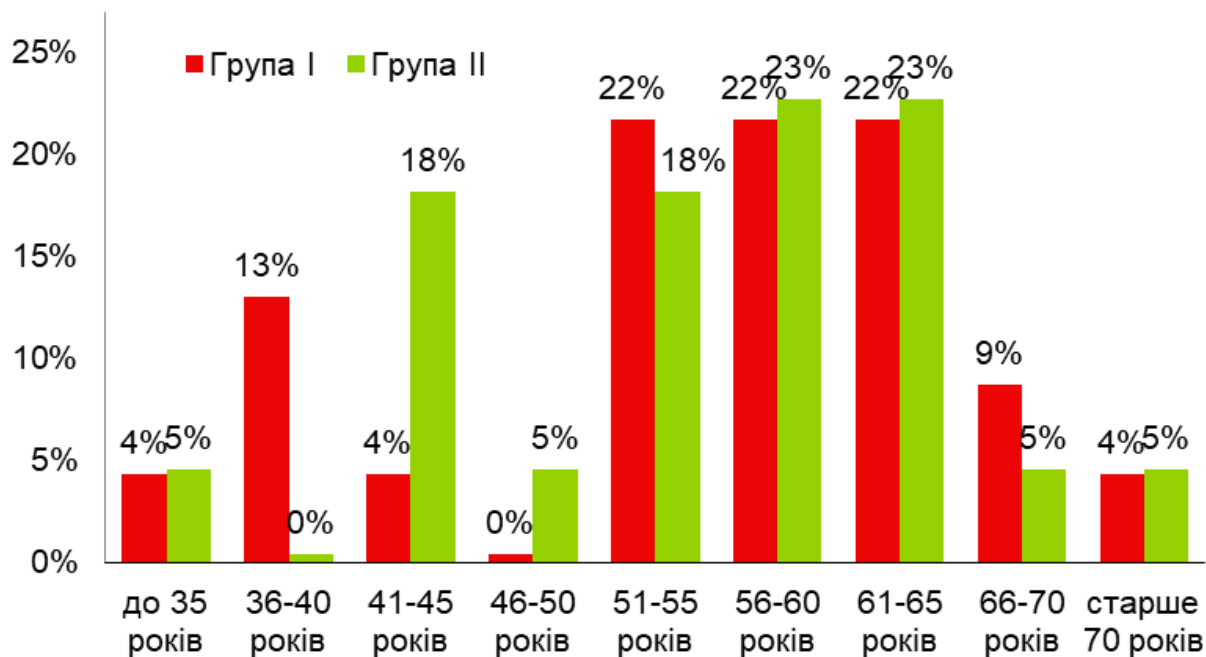
Таблиця 18

#### Розподіл хворих на рак грудної залози за критеріями TNM та стадіями пухлинного процесу

Стадія	TNM	Хворі з ППУ, n=45, абс. (%)	Хворі без ППУ, n=36, абс. (%)
I	T1 N0 M0	8 (17,8)	8 (22,2)
ІА	T1 N1 M0, T2 N0 M0	8 (17,8)	6 (16,7)
ІВ	T2 N1 M0, T3 N0 M0	12 (26,7)	12 (33,3)
ІІА	T0-3 N2 M0, T3N1-2M0	6 (13,3)	5 (13,9)
ІІВ	T4 N0-3 M0, T0-4 N3 M0	5 (11,1)	5 (13,9)
ІV	T0-4 N0-4 M1	6 (13,3)	-

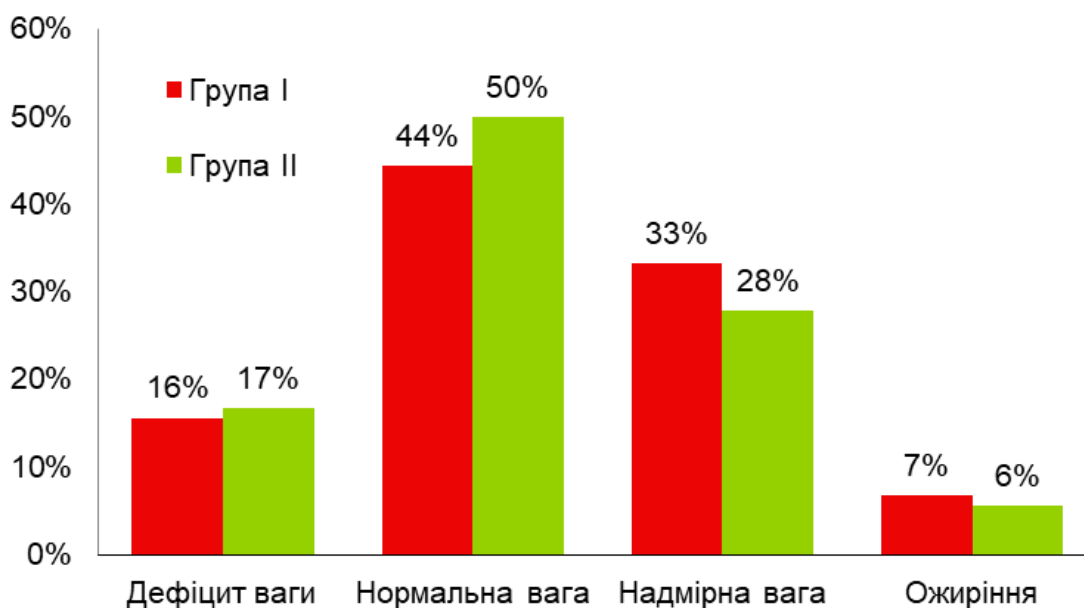
Сформовано дві групи хворих на місцево-поширений РГЗ ІІВ-ІІІВ ст.: 1-ша група (23 особи – хворі з ППУ) та 2-га (22 особи – хворі без ППУ).

Проведене дослідження показало, що середній вік пацієток І групи становив  $54,6 \pm 2,34$  (95% ДІ: 50,0-59,2) років, а ІІ групи –  $54,7 \pm 2,20$  (95% ДІ: 50,4-59,0) років. В обох групах переважали хворі віком 51–65 років (відповідно 65,2% у І групі та 63,6% у ІІ групі). Таким чином сформовані групи хворих цілком зіставлювані за віком (рис. 25).



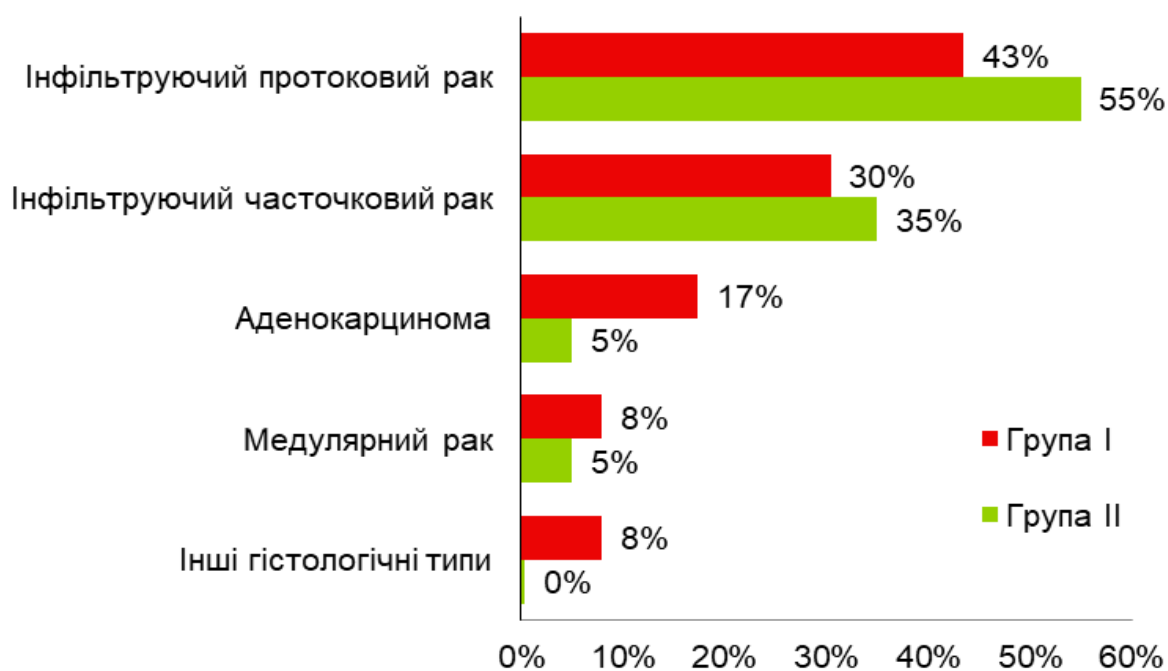
**Рис. 25** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за віком

Аналіз розподілу хворих за значенням індексу маси тіла показав, що кожна третя пацієтка, хвора на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій мала надмірну масу тіла, а у 6–7% хворих відмічене ожиріння (рис. 26).



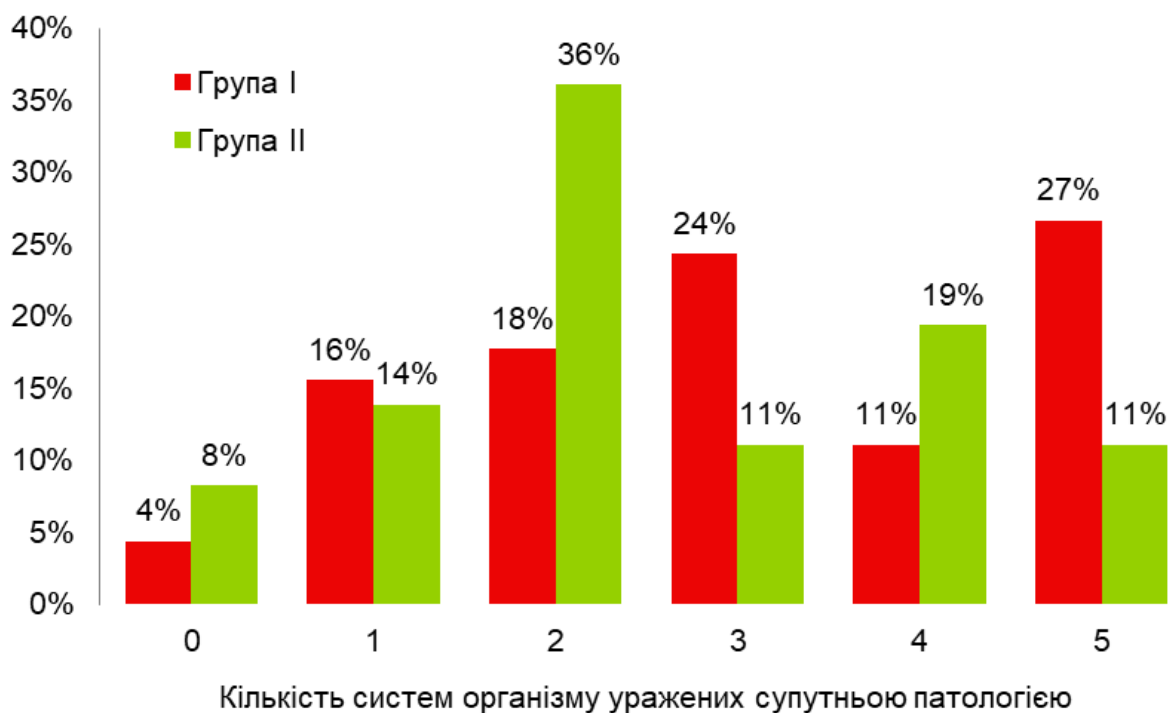
**Рис. 26** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за значенням ІМТ

За гістологічним типом новоутворення у переважної більшості хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій діагностовано інфільтруючий часточковий або протоковий рак (відповідно у 73,9% хворих І групи та у 90,0% хворих ІІ групи). Встановлено, що серед хворих з ППУ в 2,5 рази частіше виявлялась аденокарцинома або часточковий рак – 25,4% хворих І групи та 10,0% хворих ІІ групи (рис. 27).



**Рис. 27** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за гістологічним варіантом злоякісного новоутворення

Для характеристики загальносоматичного стану обстежених хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій проведено оцінку коморбідних станів. Встановлена наявність помітної (високої) прямої кореляції частоти ППУ та кількості систем організму, уражених супутньою патологією, на що вказує вибірковий лінійний коефіцієнт кореляції  $r_{xy}=0,672$  (висока кореляція=0,7-0,9), що дозволяє встановити пряму залежність між коморбідними станами та ризиком формування ППУ (рис 28).



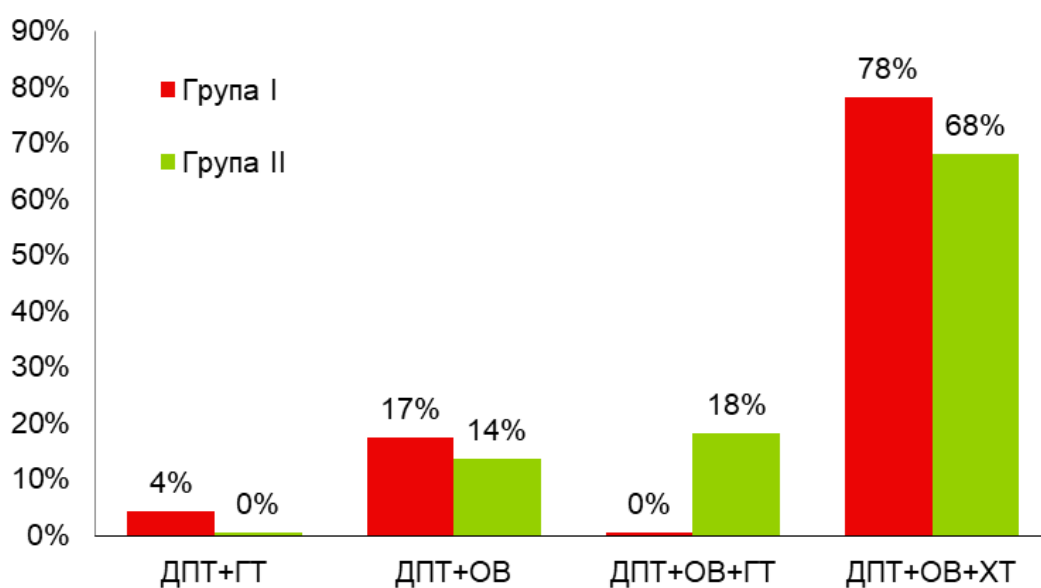
**Рис. 28** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за кількістю систем організму, уражених супутньою патологією

Крім того встановлено, що в структурі супутніх захворювань найчастіше діагностуються хвороби серцево-судинної системи (84,4% та 78,0% відповідно у хворих І та ІІ групи), хвороби органів травлення (44,4% та 33,3% відповідно у хворих І та ІІ групи) та захворювання нервової системи (42,2% та 36,1% відповідно у хворих І та ІІ групи) (рис. 29).



**Рис. 29** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за супутньою патологією

Характеризуючи проведене спеціальне лікування у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ варто зазначити, що у майже  $\frac{3}{4}$  хворих проводилось комбіноване лікування – оперативне втручання з хіміопроменевою терапією (рис. 30).



**Рис. 30** Розподіл хворих на рак грудної залози ІІВ-ІІІВ стадій за типом проведеного спеціального лікування

Аналіз структури ППУ у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій встановив, що у 78,3±0,09% хворих діагностовано запальні, у 47,8±0,10% – фібротичні, у 13,0±0,07% – гематологічні та у 4,3±0,04% хворих – дегенеративні зміни.

Характеризуючи гематологічні показники хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ (табл. 19) варто зазначити, що у хворих з ППУ після ПТ відмічене зниження ( $p=0,1$ ) кількості еритроцитів на 6,7% ( $3,8\pm 0,11$ ) $\times 10^{12}$ /л та зниження рівня гемоглобіну ( $p=0,09$ ) на 6,1% ( $114,5\pm 2,53$ ) г/л, відносно вихідних показників.

Привертають увагу вищі вихідні показники гематокриту, лейкоцитів та ШОЕ у хворих з ППУ та їх тенденція до зниження після ПТ. Так рівень гематокриту (37,0 [34,8; 38,4]%) у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ з ППУ був вищим ( $p=0,09$ ) на 9,7%, кількість лейкоцитів (5,8 [4,8; 6,5]  $\times 10^9$ /л) була вищою ( $p=0,1$ ) на 6,1%, а ШОЕ (16 [6; 18] мм/год) була вищою ( $p=0,1$ ) на 60,0%, відносно вихідних показників хворих без ППУ. Після ПТ у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ з ППУ рівень гематокриту знизився ( $p=0,4$ ) на 4,9%, кількість лейкоцитів знизилась ( $p=0,004$ ) на 27,8%, а ШОЕ знизилась ( $p=0,3$ ) на 20,0% відносно вихідних показників. На відміну від показників хворих І групи у пацієток без ППУ (ІІ група) після ПТ відмічене зростання ( $p=0,3$ ) на 3,4% рівня гематокриту (34,6 [34,3; 37,0]%) та збільшення ШОЕ ( $p=0,07$ ) на 50,0% відносно показників до ПТ. Крім того встановлено, що кількість тромбоцитів у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ з ППУ до ПТ була нижче ( $p=0,4$ ) на 6,8% відносно показників хворих контрольної (І) групи та становила ( $217,8\pm 11,4$ ) $\times 10^9$ /л. Після ПТ у хворих обох груп мало місце зниження кількості тромбоцитів на 10,5-13,8% й становила відповідно ( $195,1\pm 10,1$ ) $\times 10^9$ /л у хворих з ППУ та ( $205,8\pm 19,6$ ) $\times 10^9$ /л у хворих без ППУ. Міжгрупові та динамічні відмінності кольорового показника, середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті не перевищували 5,0%.

Аналіз біохімічних показників показав, що у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій з ППУ (табл. 20) мали місце вищі показники загального білка (на 9,9%,  $p=0,04$ ), білірубіну (на 6,2%,  $p=0,5$ ), глюкози (на 9,1,  $p=0,09$ ) та амінотрансфераз (АлАт на 8,6%,  $p=0,4$ ), АсАт на 31,9 (0,005)) відносно показників пацієток контрольної групи. Слід зазначити, що після ПТ амінотрансферази мали тенденцію до зниження, але воно відбувалось не рівномірно у І і ІІ групах. Так АлАт у хворих без ППУ після ПТ знизилась на 23,4% ( $p=0,06$ ), а у хворих з ППУ – лише на 11,6% ( $p=0,4$ ). Також нами встановлено, що у хворих з ППУ до проведення ПТ відмічене статистично вірогідно ( $p=0,01$ ) нижчий на 40,2% рівень сечовини (4,9 [4,2; 6,1] ммоль/л) та нижчий на 12,2% ( $p=0,2$ ) рівень креатиніну ( $76,3\pm 2,87$  мкмоль/л) відносно вихідних показників хворих без ППУ – відповідно 6,8 [5,6; 7,7] ммоль/л та  $85,6\pm 5,96$  мкмоль/л.

Оцінюючи показники системи згортання крові слід зазначити (табл. 21), що у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій з ППУ відмічено вищий час згустку ( $p=0,4$ ) на 17,9% та статистично вірогідно ( $p=0,03$ ) вищий на 23,3% рівень фібриногену.

**Динаміка гематологічних показників хворих на рак грудної залози ІВ-ІІІВ стадій з пізніми променевими ускладненнями,  $M \pm m$ , 95% ДІ, Me [LQ;UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Група І (хворі з ППУ, n=23)		Група ІІ (хворі без ППУ, n=22)		Рівень статистичної вірогідності [%]			
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,1 $\pm$ 0,2 (95% ДІ: 3,8-4,3)	3,8 $\pm$ 0,11 (95% ДІ: 3,6-4,0)	4,0 $\pm$ 0,11 (95% ДІ: 3,8-4,2)	4,0 $\pm$ 0,07 (95% ДІ: 3,9-4,2)	0,7 [1,8]	0,1 [5,6]	0,1 [6,7]	0,9 [0,5]
Гемоглобін, г/л	121,9 $\pm$ 3,39 (95% ДІ: 115,3-128,5)	114,5 $\pm$ 2,53 (95% ДІ: 109,5-119,4)	118,2 $\pm$ 3,80 (95% ДІ: 110,7-125,6)	118,9 $\pm$ 2,29 (95% ДІ: 114,4-123,4)	0,5 [3,1]	0,2 [3,9]	0,09 [6,1]	0,9 [0,6]
Кольоровий показник	0,90 $\pm$ 0,014 (95% ДІ: 0,87-0,93)	0,91 $\pm$ 0,014 (95% ДІ: 0,88-0,94)	0,88 $\pm$ 0,016 (95% ДІ: 0,85-0,91)	0,88 $\pm$ 0,011 (95% ДІ: 0,86-0,90)	0,4 [2,0]	0,1 [3,0]	0,7 [2,2]	0,9 [1,6]
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	30,4 $\pm$ 0,65 (95% ДІ: 29,1-31,6)	30,9 $\pm$ 0,69 (95% ДІ: 29,5-32,2)	29,2 $\pm$ 0,69 (95% ДІ: 27,9-30,6)	29,7 $\pm$ 0,037 (95% ДІ: 29,0-30,4)	0,3 [3,7]	0,2 [3,7]	0,6 [1,7]	0,5 [1,6]
Середній об'єм еритроцита, фл	89,1 $\pm$ 1,91 (95% ДІ: 85,4-92,9)	91,5 $\pm$ 1,45 (95% ДІ: 88,7-94,3)	86,6 $\pm$ 2,56 (95% ДІ: 81,6-91,7)	88,2 $\pm$ 2,12 (95% ДІ: 84,0-92,4)	0,4 [2,8]	0,2 [3,6]	0,3 [2,7]	0,7 [1,7]
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	217,8 $\pm$ 11,4 (95% ДІ: 195,4-240,3)	195,1 $\pm$ 10,1 (95% ДІ: 175,3-214,8)	232,6 $\pm$ 15,5 (95% ДІ: 202,3-262,9)	205,8 $\pm$ 19,6 (95% ДІ: 167,3-244,2)	0,4 [6,8]	0,6 [5,5]	0,2 [10,5]	0,4 [13,8]
Гематокрит, %	37,0 [34,8; 38,4]	35,2 [30,6; 37,4]	33,4 [31,5; 36,5]	34,6 [34,3; 37,0]	0,09 [9,7]	0,5 [1,7]	0,4 [4,9]	0,3 [3,4]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 [4,8; 6,5]	4,2 [3,6; 5,3] ■	5,4 [4,0; 6,9]	4,5 [3,9; 5,0]	0,1 [6,1]	0,3 [8,4]	0,004 [27,8]	0,2 [21,7]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	16 [6; 18]	12 [8; 21]	6 [5; 17]	12 [7; 23]	0,1 [60,0]	0,4 [-]	0,3 [20,0]	0,07 [50,0]

**Примітки до табл. 19–20.**

1. ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.
2.  $p_1$  – рівень статистичної вірогідності розбіжностей показників пацієнток з фібротичними ППУ (I група) щодо показників пацієнток з дегеративними ППУ (II група) до променевої терапії.
3.  $p_2$  – рівень статистичної вірогідності розбіжностей показників пацієнток з фібротичними ППУ (I група) щодо показників пацієнток з дегеративними ППУ (II група) після променевої терапії.
4.  $p_3$  – рівень статистичної вірогідності розбіжностей показників пацієнток з фібротичними ППУ (I група) до та після променевої терапії.
5.  $p_4$  – рівень статистичної вірогідності розбіжностей показників пацієнток з дегеративними ППУ (II група) до та після променевої терапії.
6. [] – в квадратних дужках наведена різниця відповідних показників у%.



**Динаміка біохімічних показників крові хворих на рак грудної залози ІВ-ІІВ стадій з пізніми променевими ускладненнями,  $M \pm m$ , 95% ДІ, Me [LQ;UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Група I (хворі з ППУ, n=23)		Група II (хворі без ППУ, n=22)		Рівень статистичної вірогідності [%]			
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
Загальний білок, г/л	73,6±2,20● (95% ДІ: 69,3-77,9)	72,5±1,31 (95% ДІ: 69,9-75,1)	67,5±1,45 (95% ДІ: 64,7-70,3)	69,8±1,36 (95% ДІ: 67,2-72,5)	0,04 [9,9]	0,2 [0,5]	0,7 [5,5]	0,3 [4,1]
Сечовина, ммоль/л	4,9 [4,2; 6,1]	5,9 [4,8; 6,6]	6,8 [5,6; 7,7]	5,5 [4,7; 7,0]	0,01 [40,2]	0,5 [6,8]	0,1 [21,6]	0,09 [22,0]
Креатинін, мкмоль/л	76,3±2,87 (95% ДІ: 70,6-81,9)	75,4±8,22 (95% ДІ: 59,3-91,5)	85,6±5,96 (95% ДІ: 73,9-97,3)	83,7±8,01 (95% ДІ: 68,0-99,4)	0,2 [12,2]	0,5 [10,9]	0,9 [1,1]	0,9 [2,5]
Білірубін, мкмоль/л	14,0±1,03 (95% ДІ: 12,0-16,0)	14,5±1,14 (95% ДІ: 12,3-16,8)	13,2±0,83 (95% ДІ: 11,5-14,8)	14,9±0,72 (95% ДІ: 13,5-16,4)	0,5 [6,2]	0,8 [2,8]	0,7 [3,6]	0,1 [12,3]
Глюкоза, мкмоль/л	5,5 [4,9; 6,2]	5,5 [5,1; 6,2]	5,0 [4,6; 5,6]	5,2 [4,7; 6,0]	0,09 [9,1]	0,1 [5,5]	0,4 [-]	0,2 [3,6]
Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год × л	21,5 [16,6; 32,5]	19,0 [13,0; 33,3]	19,7 [15,2; 30,3]	15,2 [13,9; 18,4]	0,4 [8,6]	0,08 [20,0]	0,4 [11,6]	0,06 [23,4]
Аспаратамінотрансфераза, мкмоль/год × л	23,5 [16,8; 27,5] ●	22,5 [15,8; 29,3]	16,0 [12,0; 19,5]	16,0 [11,8; 19,2]	0,005 [31,9]	0,03 [28,9]	0,5 [4,3]	0,5 [-]

**Примітка.**

1. ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнтів I групи у відповідні терміни дослідження.

Таблиця 21

**Динаміка показників системи згортання крові хворих на рак грудної залози ІВ-ІІВ стадій з пізніми променевими ускладненнями,  $M \pm m$ , 95% ДІ, Me [LQ;UQ]**

Досліджуваний показник, одиниця вимірювання	Група І (хворі з ППУ, n=23)		Група ІІ (хворі без ППУ, n=22)		Рівень статистичної вірогідності [%]			
	До ПТ	Після ПТ	До ПТ	Після ПТ	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
Протромбіновий час, с	16,2±0,55 (95% ДІ: 15,1-17,3)	14,3±0,31■ (95% ДІ: 13,7-14,9)	16,0±0,60 (95% ДІ: 14,8-17,2)	15,8±0,89 (95% ДІ: 14,0-17,5)	0,8 [1,2]	0,07 [10,6]	<b>0,01</b> <b>[11,9]</b>	0,9 [1,5]
Протромбіновий індекс, ум.од.	93,3 [86,9; 101,8]	100,0 [95,3; 107,0]	92,8 [89,5; 94,0]	94,1 [89,7; 101,3]	0,4 [0,5]	0,07 [6,0]	0,1 [7,2]	0,2 [1,3]
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	34,4±1,46 (95% ДІ: 31,5-37,3)	32,3±1,58 (95% ДІ: 29,2-35,4)	36,0±2,25 (95% ДІ: 31,6-40,4)	31,1±1,60 (95% ДІ: 28,0-34,2)	0,5 [4,7]	0,6 [3,8]	0,4 [6,0]	0,1 [15,1]
Час згустку, хв	7,8 [5,3; 9,6]	6,8 [5,3; 9,1]	6,4 [5,4; 8,1]	7,4 [6,5; 8,4]	<b>0,4</b> <b>[17,9]</b>	0,3 [8,8]	<b>0,5</b> <b>[12,8]</b>	<b>0,2</b> <b>[14,7]</b>
Міжнародне нормалізоване відношення	1,13 [1,10; 1,16]	1,00 [1,00; 1,10] ■	1,09 [1,05; 1,12]	1,00 [0,93; 1,08]	0,1 [4,0]	0,4 [-]	<b>0,02</b> <b>[11,5]</b>	0,2 [8,5]
Фібриноген, г/л	3,4±0,36● (95% ДІ: 2,8-4,1)	3,5±0,24 (95% ДІ: 3,0-3,9)	2,6±0,13 (95% ДІ: 2,4-2,9)	4,2±0,59■ (95% ДІ: 3,0-5,3)	<b>0,03</b> <b>[23,3]</b>	0,2 [20,5]	0,7 [0,2]	<b>0,01</b> <b>[44,0]</b>
Розчинні фібрин- мономерні комплекси, мг/дл	3,5 [3,5; 3,6]	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 4,1]	0,4 [-]	0,4 [-]	0,5 [-]	0,5 [-]

**Примітки.**

- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток І групи у відповідні терміни дослідження;
- -  $p \leq 0,05$  відносно показників пацієнток до ПТ.

### 3.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ЕЛЕКТРОПРОВІДНОСТІ ШКІРНИХ ПОКРИВІВ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Ефективна ПТ передбачає використання досить високих доз опромінення, що саме і зумовлює успіх комплексного лікування, зокрема збільшення контингенту пацієнтів, що вижили п'ять і більше років. У свою чергу, збільшення терміну виживання після проведеного курсу комбінованого лікування зумовлює збільшення абсолютної кількості хворих із несприятливими наслідками лікування, зокрема ПУ. ПТ високоенергетичними пучками викликає більш виразні променеві реакції та ушкодження шкіри та слизових оболонок, ніж гамма-промені. Методом вибору для лікування ПУ м'яких тканин нині є радикальне хірургічне видалення ушкоджених тканин із подальшим заміщенням дефекту, що виник. В той же час значна увага дослідників направлена саме на попередження та профілактику розвитку ПУ після ПТ, запорукою чого є розробка прогностичних критеріїв ускладнення спеціального лікування у хворих на РГЗ. Одним з таких критеріїв виступає оцінка електропровідності шкірних покривів, які потрапляють в поля опромінення [72, 74, 75].

Добре відомо, що мембрани клітин мають електричні властивості ізолятора, який можна охарактеризувати через діелектричні властивості – відносну діелектричну проникність. Внутрішньоклітинна рідина за хімічним складом та властивостями подібна до міжклітинної рідини, але містить органели клітини та інші внутрішньоклітинні включення, відносний обсяг яких, в загальному випадку, становить незначну частину від загального обсягу клітини. Тому, тканини є гетерогенними об'ємними провідниками другого роду, основними структурними елементами яких є плазматичні мембрани клітин та електроліти цитоплазми і міжклітинні проміжки. Під час зондування електропровідності біологічних тканин змінним струмом виникає зсув фаз напруги і сили електричного струму [76, 77, 78].

Змінний струм проходить як через міжклітинні проміжки тканин, так і через мембрани клітин, які створюють реактивну (поляризаційну)

складову опору. Тому всі фізіологічні і патологічні процеси, що відбуваються в мембранному комплексі тканин організму впливають і на рівень реактивної складової, і, відповідно, на рівень його повного імпедансу. Найвиразніше реактивна провідність виявляється під час зондуванням високочастотним змінним струмом [79, 80, 81].

Відомо, що із зростанням частоти тестового електричного сигналу модуль імпедансу ( $Z$ ) помітно зменшується. Мембрани клітин є свого роду конденсаторами, імпеданс яких падає при збільшенні частоти і все більший внесок у провідність зі зростанням частоти вносить внутрішньоклітинна рідина [79, 80, 81].

Імпеданс ( $Z$ ) визначається як  $Z = R + X$ , де  $R$  – активний опір;  $X$  – реактивний опір. Імпеданс також можна записати у тригонометричній формі:  $Z = |Z| (\cos \varphi + j \sin \varphi)$ , де  $|Z|$  – абсолютне значення імпедансу (модуль);  $\varphi$  – фаза. Абсолютне значення імпедансу визначається за формулою:  $|Z| = \sqrt{R^2 + X^2}$ .

Модуль імпедансу досліджуваного об'єкта розраховується на підставі даних про значення струму і напруги. Фазовий детектор визначає різницю фаз між напругою і струмом в досліджуваному об'єкті. Складові імпедансу досліджуваного об'єкта визначаються відповідно до значення фазового кута  $\varphi$  і модуля електричного імпедансу.

Як інформативний параметр також використовується фазовий кут, значення якого визначається за виразом:  $\operatorname{tg} \varphi = X/R$ , як співвідношення реактивної та активної складової імпедансу.

Відомо, що опір біологічних об'єктів для змінного струму нижчий, ніж для постійного, та не залежить від величини струму (якщо вона нижче за фізіологічну норму). Крім того відомо, що опір біологічних об'єктів на одній частоті струму незмінний, якщо не змінюються фізіологічні особливості об'єкта, оскільки опір стрімко падає, якщо помітні фізіологічні зміни, які є початком процесів відмирання тканин [79, 80, 81].

Для дослідження відібрано результати електропровідності шкірних покривів 16 хворих на РГЗ з підвищеним ризиком ПУ, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІМРО НАМН України» у 2021 р. Середній вік обстежуваних пацієнток, хворих на РГЗ з підвищеним ризиком ПУ, становив  $53,8 \pm 3,7$  (95% ДІ: 46,6–61,0) роки.

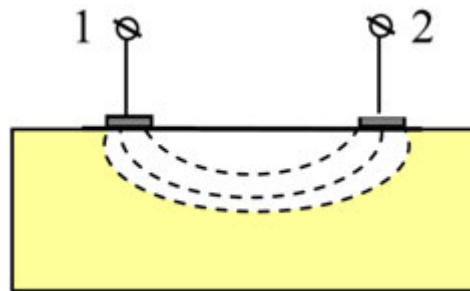
Дослідження електропровідності тканин проводили за допомогою приладу «Електродерматометр», вимірюючи показники:

- 1) модуль комплексного опору  $Z$ , кОм;

- 2) аргумент комплексного опору  $\varphi^\circ$ ;
- 3) повний активний електричний опір  $R$ , кОм;
- 4) електрична ємність  $C$ , пФ.

Показники електричного опору шкірних покривів слугували непрямим відображенням стану мікроциркуляторного забезпечення та трофічного гомеостазу тканин.

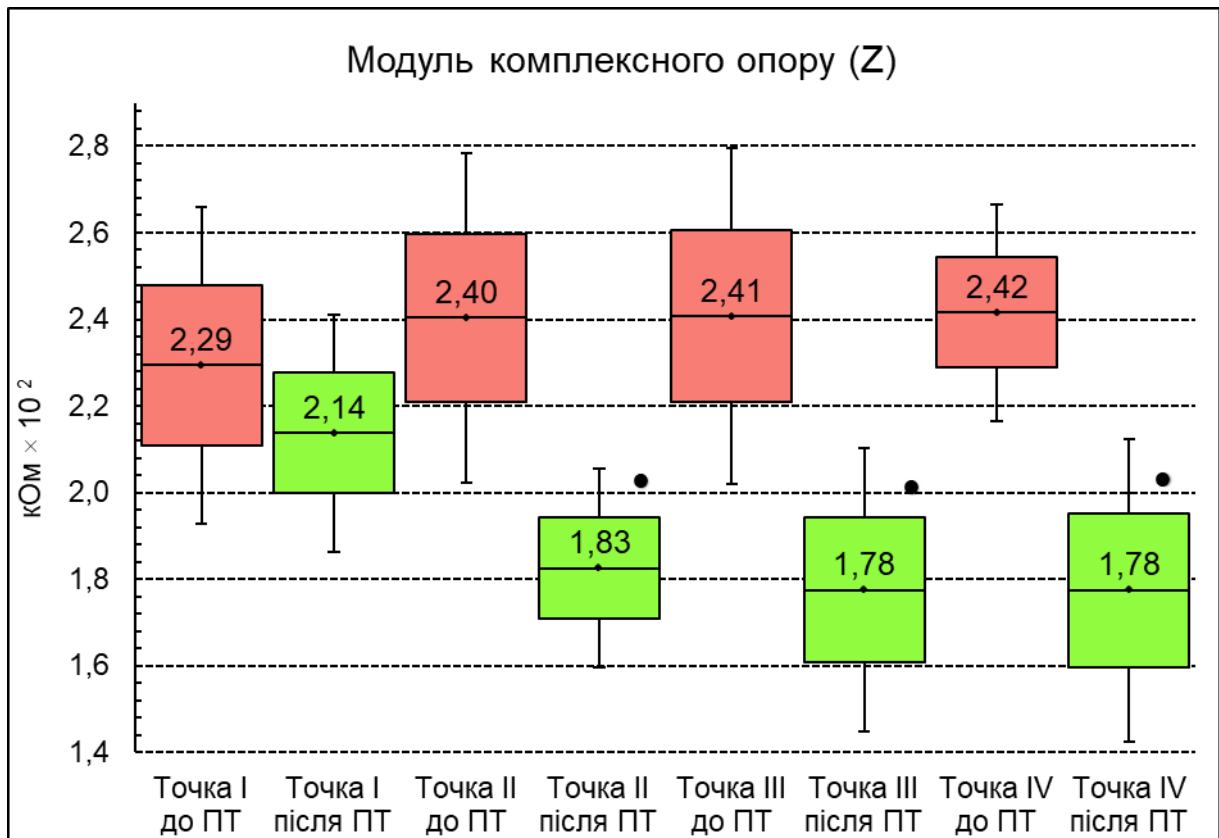
Вимірювання проводили за допомогою спеціального датчика (рис. 31), щільно притискаючи його почергово у чотирьох точках грудної клітки, які відповідали точкам аускультатії серця, відповідно: точка 1 – точка аускультатії мітрального клапана, точка 2 – точка аускультатії аортального клапана, точка 3 – точка аускультатії клапана легеневої артерії та точка 4 – точка аускультатії тристулкового клапана.



**Рис. 31** Схема взаємодії двохелектродного сенсора з тканинами

Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників при повторюваних вимірюваннях проводили за зіставленням отриманих показників за непараметричним  $T$  – критерієм Вілкоксона (*Wilcoxon T test*).

Проведене дослідження показало, що у хворих на РГЗ з підвищеним ризиком ускладнень ПТ відмічалось зниження показника повного комплексного опору тканин  $Z$  в досліджуваних точках, відносно вихідних показників (рис. 32). Так, модуль комплексного опору в точці аускультатії мітрального клапана серця знизився лише на 6,8% ( $p > 0,05$ ), в той час як в точках аускультатії аортального, клапана легеневої артерії та тристулкового клапана зазначений показник статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився за 27,0%; 26,2% та 33,0% відповідно, відносно вихідних показників до ПТ.

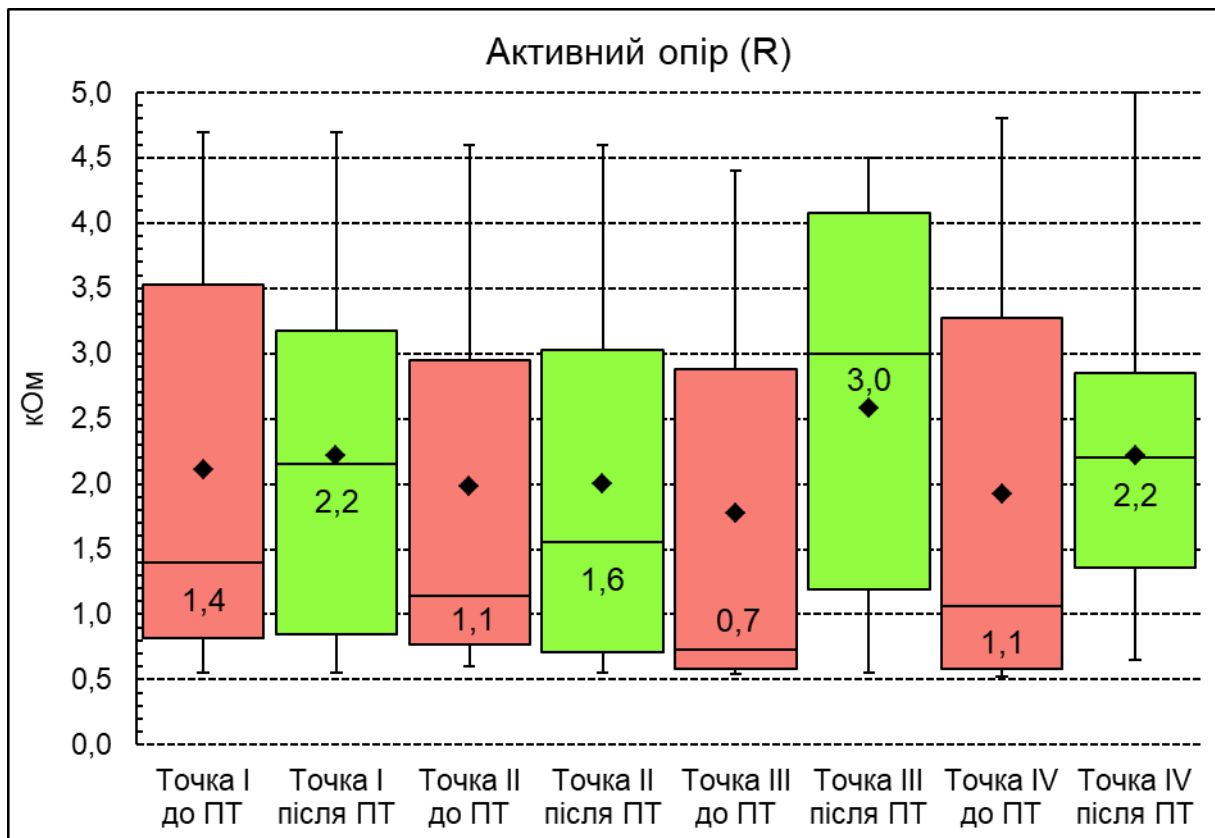


**Рис. 32** Модуль комплексного опору Z шкірних покривів пацієток з підвищеним ризиком ускладнень ПТ РГЗ, n=16

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно вихідних показників.

В той же час встановлено, що зміни активної частини комплексного опору R (рис. 33) не досягали рівня статистичної вірогідності в жодній з досліджуваних точок, що вказує на сталість хімічного складу клітин, оскільки відомо що активний опір залежить тільки від густини та хімічного складу речовини [79, 80, 81].



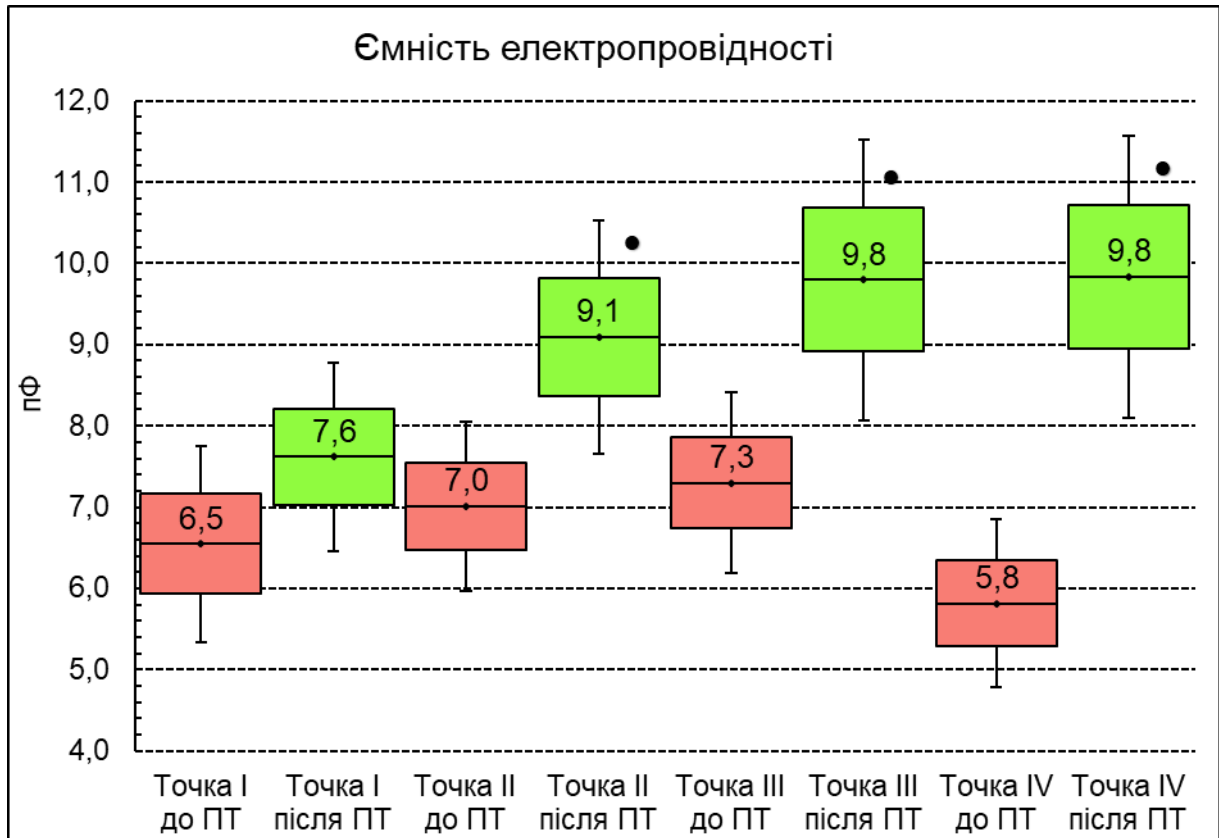
**Рис. 33** Активний опір шкірних покривів пацієток з підвищеним ризиком ускладнень ПТ РГЗ, n=16

**Примітки.**

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилію.
3. Вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ♦ – середнє значення.

Отримані дані вказують на те, що повний комплексний опір Z зменшувався переважно за рахунок реактивного опору (X), який визначається за формулою:  $X=1/(\omega C)$ , де  $\omega$  – частота змінного струму. Тобто, якщо реактивний опір зменшується, ємність збільшується в оберненій пропорції (при незмінній частоті струму).

Встановлено, що найвиразніші зміни з боку ємності електропровідності шкірних покривів у хворих на РГЗ з підвищеним ризиком ускладнень ПТ відмічені в точках проекції тристулкового клапана та клапана легеневої артерії, де вказані показники статистично вірогідно ( $p<0,05$ ) збільшились відповідно на 41,1% та 34,2% відносно вихідних показників до ПТ, і становили відповідно  $9,8\pm 0,89$  пФ та  $9,8\pm 0,88$  пФ (рис. 34).



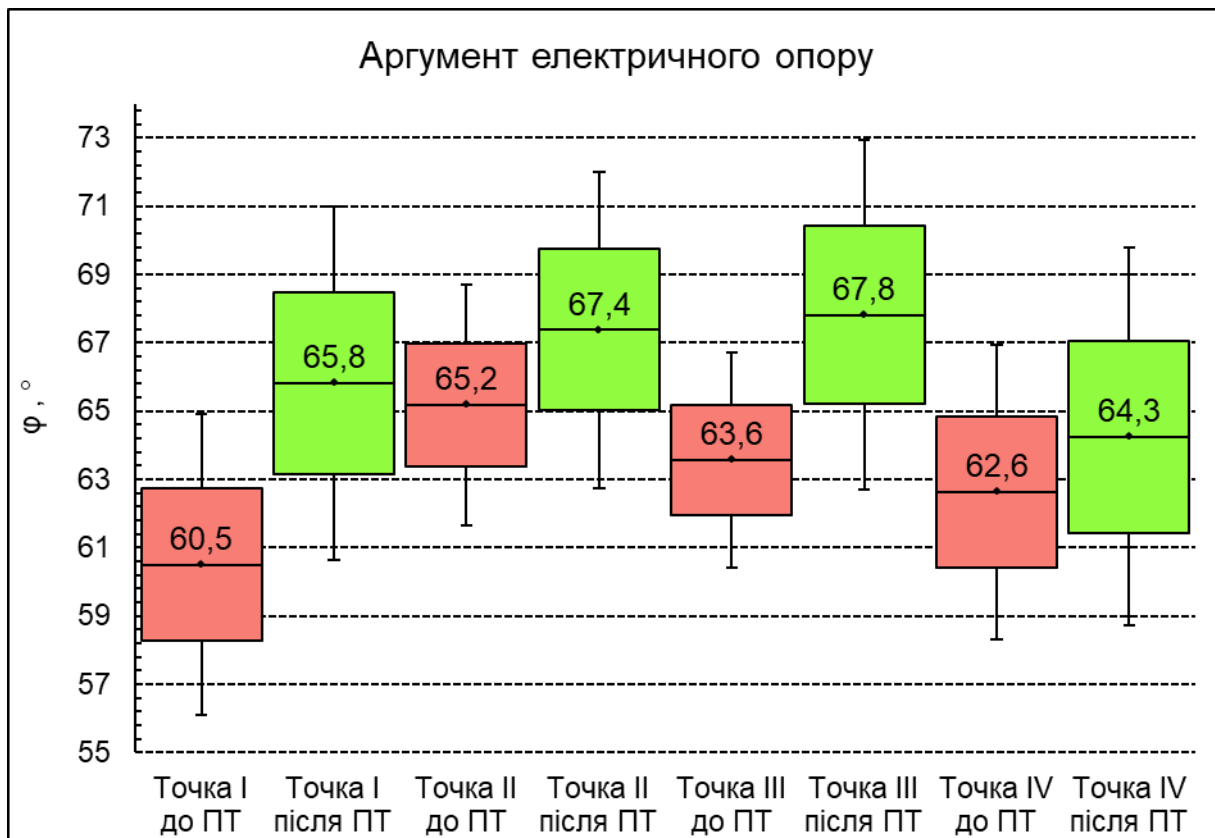
**Рис. 34** Ємність електропровідності шкірних покривів пацієнток з підвищеним ризиком ускладнень ПТ РГЗ, n=16

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно вихідних показників.

Крім того, проведене дослідження показало, що у хворих на РГЗ з підвищеним ризиком ПУ в динаміці променевої терапії, відмічалась тенденція до збільшення фази (аргументу  $\phi$ ) комплексного опору, що також підтверджує збільшення ємності (рис. 35).





**Рис. 35** Аргумент електричного опору шкірних покривів пацієнток з підвищеним ризиком ускладнень ПТ РГЗ, n=16

**Примітки.**

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно вихідних показників.

Встановлене збільшення електричної ємності клітинних мембран після ПТ у хворих на РГЗ доцільно пов'язано зі збільшенням площі мембран після опромінення. Відомо, що ємність конденсатора прямо пропорційна площі мембран (як пластин конденсатора), а площа мембран може збільшуватися за рахунок радіаційних дефектів, що виникають під час опромінення. Тобто поверхня мембран стає більш шорсткою.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ

Дослідження показали, що у якості прогностичних факторів з боку загальноклінічних лабораторних показників у пацієток, хворих на РШМ, заслуговують уваги підвищення показників гематокриту та фібриногену перед проведенням ПТ. Наявність лабораторних ознак цитолітичного синдрому (підвищення рівнів АсАт, сечовини та загального білка) у пацієток, хворих на РШМ, перед проведенням ПТ виступає передумовою формування ППУ.

Супутні обтяжуючі захворювання ендокринної системи, системи крові, кістково-м'язової системи, нервової системи та системи органів травлення статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищують ризик виникнення пізніх променевих ускладнень у хворих на рак шийки матки у 20,2; 7,0; 2,3; 1,8 та 1,6 рази відповідно. Відносний ризик розвитку ППУ у пацієток після комбінованого хірургічного та променевого лікування за наявності уражених супутньою патологією трьох і більше систем організму становить  $3,1 \pm 0,28$  (95% ДІ: 1,8-5,3). Відносний ризик розвитку ППУ мав найвище значення на тлі захворювань сечостатевої системи ( $2,2 \pm 0,19$ ), захворювань крові та кровотворних органів ( $2,1 \pm 0,14$ ), ендокринної патології ( $2,1 \pm 0,14$ ) та захворювань кістково-м'язової системи ( $2,0 \pm 0,16$ ). Відносний ризик розвитку ППУ у пацієток на тлі радіомодифікації становить  $1,5 \pm 0,21$  (95% ДІ: 1,0-2,3).

До проведення комбінованого лікування у пацієток з ППУ відмічено статистично вірогідно ( $p = 0,02$ ) вищий на 5,4% рівень загального білка, вищий на 6,3% рівень білірубину ( $p = 0,3$ ) та вищий на 6,0% рівень АсАт ( $p = 0,09$ ) та статистично вірогідно ( $p = 0,04$ )

вище значення показника фібриногену на 18,6%, відносно показників пацієток контрольної групи.

У пацієток, хворих на РШМ, фібротичні ППУ визначено у 32,3%, дегенеративні ППУ - у 25,2%. Фібротичні ППУ у хворих на РШМ вдвічі частіше (24,4% проти 12,2%) зустрічаються на тлі надмірної маси тіла, ніж на тлі її дефіциту. Відношення шансів розвитку фібротичних ППУ щодо дегенеративних після оперативного компонента лікування становить  $2,8 \pm 0,49$  (95% ДІ: 1,1-7,2). У пацієток з фібротичними ППУ до лікування відмічалась вища ( $p=0,09$ ) на 14,3% кількість тромбоцитів, нижчий ( $p=0,2$ ) на 38,5% рівень фібриногену, нижчий ( $p=0,2$ ) на 11,6% рівень креатиніну та нижчі ( $p>0,05$ ) на 35,7% і 33,5% показники АлАт та АсАт відповідно, відносно показників пацієток з ускладненнями дегенеративного генезу.

Аналіз гематологічних показників пацієток показав, що у хворих на РШМ з ППУ після ХПТ до лікування відзначались нижчі кількості тромбоцитів на 21,2% ( $p=0,002$ ) і лейкоцитів на 17,4% ( $p=0,07$ ), а також нижча швидкість осідання еритроцитів на 16,7% ( $p=0,2$ ), відносно показників пацієток контрольної групи в аналогічні строки дослідження. Привертають увагу й вищі значення вихідних показників АлАт та АсАт у хворих на РШМ з ППУ на 6,7% ( $p=0,3$ ) та 5,8% ( $p=0,06$ ) відповідно, щодо показників пацієток контрольної групи. Характеризуючи показники системи згортання крові на тлі ХПТ хворих на РШМ встановлено, що у хворих з ППУ відмічено статистично вірогідно ( $p=0,01$ ) вищий на 23,4% активований парціальний тромбoplastиновий час (38 [35; 40] с), а також вищий на 11,6% ( $p=0,09$ ) час згустку, відносно показників хворих без ППУ в ті ж самі строки дослідження.

Вхідні показники гематокриту у хворих на РШМ III ст. з ППУ статистично вірогідно ( $p=0,02$ ) на 11,4% перевищували відповідний показник у хворих без ППУ. Рівень АсАт до ПТ у хворих на РШМ III ст. з ППУ статистично вірогідно ( $p<0,01$ ) перевищував на 18,5%

аналогічний показник хворих без ППУ, а після ПТ мав тенденцію до зростання на 22,4%.

Серед хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій з ППУ у 78,3±0,09% діагностовано запальні, у 47,8±0,10% - фібротичні, у 13,0±0,07% хворих - гематологічні та у 4,3±0,04% - дегенеративні зміни. В структурі супутніх захворювань у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій найчастіше діагностуються хвороби серцево-судинної системи (78,0-84,4%), хвороби органів травлення (33,3-44,4%) та захворювання нервової системи (36,1-42,2). Серед гематологічних показників у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ ст. з ППУ був вищим вихідний рівень гематокриту (37,0 [34,8; 38,4]%) (p=0,09) на 9,7%, кількість лейкоцитів (5,8 [4,8; 6,5] ×10<sup>9</sup>/л) була вищою (p=0,1) на 6,1%, а ШОЕ (16 [6; 18] мм/год) була вищою (p=0,1) на 60,0%, відносно вихідних показників хворих без ППУ. З біохімічних показників у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій з ППУ мали місце вищі показники загального білка (на 9,9%, p=0,04), білірубіну (на 6,2%, p=0,5), глюкози (на 9,1, p=0,09) та амінотрансфераз АлАт на 8,6%, (p=0,4), АсАт на 31,9 (0,005) відносно показників пацієнток без ППУ.

У хворих на РГЗ з ризиком виникнення ППУ відмічено статистично вірогідне зниження (p<0,05) значення модуля комплексного електричного опору в середньому на 23,3% та статистично вірогідне зростання (p<0,05) ємності електропровідності тканини в середньому на 29,8%, відносно вихідних показників в динаміці ПТ, що дозволяє розцінювати вказані зміни як можливі прогностичні критерії ускладнення ПТ. Зростання електричної ємності електропровідності шкірних покривів у хворих на РГЗ ймовірно зумовлене збільшенням площі мембран після опромінення, адже ємність конденсатора прямо пропорційна їх площі, яка ймовірно збільшується за рахунок пошкоджувальної дії іонізуючого опромінення на клітинному рівні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Guckenberger M, Flentje M. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer: a review and future perspectives. *Strahlenther Onkol.* 2007 Feb;183(2):57-62. doi: 10.1007/s00066-007-1631-3. PMID: 17294108.
2. Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, Lala M, Martinez A, Schell S, Vicini FA. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1375-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.044. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17544598.
3. Zhao L, Ji W, Ou G, Lv J, Liang J, Feng Q, Zhou Z, Wang L, Yin W. Risk factors for radiation-induced lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer who received postoperative radiation therapy. *Lung Cancer.* 2012 Aug;77(2):326-30. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.03.017. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22512813.
4. Lutz S. Recent advances in palliative radiotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012 Mar;6(1):77-9. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834de694. PMID: 22123258.
5. Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT, Thompson JS, Urban RR, Burke WM. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecol Oncol.* 2021 Mar;160(3):817-826. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.12.021. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516529.
6. Rose P. Radiation-induced skin toxicity: prophylaxis or management? *J Med Radiat Sci.* 2020 Sep;67(3):168-169. doi: 10.1002/jmrs.418. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32822520; PMCID: PMC7476184.
7. Soriano JL, Calpena AC, Souto EB, Clares B. Therapy for prevention and treatment of skin ionizing radiation damage: a review. *Int J Radiat Biol.* 2019 May;95(5):537-553. doi: 10.1080/09553002.2019.1562254. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30570420.
8. Harris C, Sander CR. Late respiratory effects of cancer treatment. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Sep;11(3):197-204. doi: 10.1097/SPC.0000000000000286. PMID: 28763349.
9. Andrews S, von Gruenigen VE. Management of the late effects of treatments for gynecological cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 Sep;25(5):566-70. doi: 10.1097/CCO.0b013e328363e11a. PMID: 23942302.

10. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
11. Rahimi A, Mohamad O, Albuquerque K, Kim DWN, Chen D, Thomas K, Wooldridge R, Rivers A, Leitch M, Rao R, Haley B, Ahn C, Garwood D, Spangler A. Novel hyaluronan formulation for preventing acute skin reactions in breast during radiotherapy: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28(3):1481-1489. doi: 10.1007/s00520-019-04957-0. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273506.
12. Wijerathne H, Langston JC, Yang Q, Sun S, Miyamoto C, Kilpatrick LE, Kiani MF. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiother Oncol*. 2021 May;158:21-32. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.007. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581220; PMCID: PMC8119342.
13. McBride WH, Schae D. Radiation-induced tissue damage and response. *J Pathol*. 2020 Apr;250(5):647-655. doi: 10.1002/path.5389. Epub 2020 Feb 21. PMID: 31990369; PMCID: PMC7216989.
14. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*. 2021 Sep;71(5):437-454. doi: 10.3322/caac.21689. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255347.
15. Iddins CJ, DiCarlo AL, Ervin MD, Herrera-Reyes E, Goans RE. Cutaneous and local radiation injuries. *J Radiol Prot*. 2022 Jan 12;42(1):10.1088/1361-6498/ac241a. doi: 10.1088/1361-6498/ac241a. PMID: 34488201; PMCID: PMC8785213.
16. Adams TG, Yeddanapudi N, Clay M, Asher J, Appler J, Casagrande R. Modeling Cutaneous Radiation Injury from Fallout. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019 Jun;13(3):463-469. doi: 10.1017/dmp.2018.74. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30168409.
17. Spalek M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Dec 9;9:473-482. doi: 10.2147/CCID.S94320. PMID: 28003769; PMCID: PMC5161339.
18. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T, Moriue T, Moriue J, Yokoi I, Munehiro A, Noma T, Kohno M, Kubota Y. Late radiation dermatitis of the right arm after cardiac catheterization. *Eur J Dermatol*. 2010 Sep-Oct;20(5):654-6. doi: 10.1684/ejd.2010.1035. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20610375.
19. Somaiah N, Rothkamm K, Yarnold J. Where Do We Look for Markers of Radiotherapy Fraction Size Sensitivity? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Oct;27(10):570-8. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.006. Epub 2015 Jun 21. PMID: 26108884.

20. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Aug 5;8(8):75. doi: 10.3390/cancers8080075. PMID: 27527216; PMCID: PMC4999784.
21. Avril D, Foy JP, Bouaoud J, Grégoire V, Saintigny P. Biomarkers of radioresistance in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Biol*. 2023;99(4):583-593. doi: 10.1080/09553002.2022.2110301. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35930497.
22. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaña W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med*. 2021 Jan 6;21(1):9. doi: 10.1186/s12890-020-01376-4. PMID: 33407290; PMCID: PMC7788688.
23. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):833-842. doi: 10.1001/jama.2021.0669. PMID: 33651090; PMCID: PMC7926290.
24. Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, Pereira MD, Tarnawski R, Toita T. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Mar;32(3):436-445. doi: 10.1136/ijgc-2021-003001. PMID: 35256434; PMCID: PMC8921593.
25. Kumar L, Harish P, Malik PS, Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. 2018 Mar-Apr;42(2):120-128. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.01.016. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29530393.
26. Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, Lam Cham Kee D, Durdux C, Haie-Méder C. Radiotherapy of cervical cancer. *Cancer Radiother*. 2022 Feb-Apr;26(1-2):298-308. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.009. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34955418.
27. Miriyala R, Mahantshetty U, Maheshwari A, Gupta S. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Mar;32(3):260-265. doi: 10.1136/ijgc-2021-002531. PMID: 35256411.
28. Mutlu L, Tymon-Rosario J, Harold J, Menderes G. Targeted treatment options for the management of metastatic/persistent and recurrent cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Jun;22(6):633-645. doi: 10.1080/14737140.2022.2075348. Epub 2022 May 23. PMID: 35533682.

29. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018 Sep;30(5):323-329. doi: 10.1097/CCO.0000000000000471. PMID: 29994902.
30. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, Wenzel LB, Bodurka DC. Cervical cancer. *Cancer.* 2003 Nov 1;98(9 Suppl):2009-14. doi: 10.1002/cncr.11681. PMID: 14603537.
31. Sims TT, Klopp AH. Intensified Systemic Therapy Regimens in Combination With Definitive Radiation for Treatment of Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2020 Oct;30(4):265-272. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.005. PMID: 32828382; PMCID: PMC7869865.
32. Poddar P, Maheshwari A. Surgery for cervical cancer: consensus & controversies. *Indian J Med Res.* 2021 Aug;154(2):284-292. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_4240\_20. PMID: 34854431; PMCID: PMC9131770.
33. Pearce L. Breast cancer. *Nurs Stand.* 2016 Aug 17;30(51):15. doi: 10.7748/ns.30.51.15.s16. PMID: 27533387.
34. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022 Feb 2;83(2):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35243878.
35. Provenzano E. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. *Acta Med Acad.* 2021 Apr;50(1):88-109. doi: 10.5644/ama2006-124.328. PMID: 34075766.
36. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, Liefers GJ, Vrancken Peeters MJ. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol.* 2020 Jan;31(1):61-71. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.012. PMID: 31912797.
37. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, de Azambuja E. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Jul;18(7):629-649. doi: 10.1080/14737140.2018.1477596. Epub 2018 May 24. PMID: 29781317.
38. Takano T. The era of meta-analyses-based recommendations: how were the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Systemic Treatment of Breast Cancer established? *Breast Cancer.* 2020 May;27(3):332-333. doi: 10.1007/s12282-020-01099-8. PMID: 32342405.
39. Roché H. Cancers du sein : évolution des grands concepts thérapeutiques [Evolving strategies over time for treatment of breast cancer]. *Bull Cancer.* 2013 Sep;100(9):857-63. French. doi: 10.1684/bdc.2013.1805. PMID: 24004610.
40. Campos SM. Evolving treatment approaches for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89 Suppl 1:S1-7. doi: 10.1007/s10549-005-0142-0. PMID: 15770534.



41. Van Poznak C, Seidman AD. Critical review of current treatment strategies for advanced hormone insensitive breast cancer. *Cancer Invest.* 2002;20 Suppl 2:1-14. doi: 10.1081/cnv-120014881. PMID: 12442344.
42. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ.* 2004 Mar 16;170(6):983-94. doi: 10.1503/cmaj.1030944. PMID: 15023926; PMCID: PMC359433.
43. Greenberg EJ. The treatment of metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1991 Jul-Aug;41(4):242-56. doi: 10.3322/canjclin.41.4.242. PMID: 2049637.
44. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, Anderson BO, Aremu O, Artaman A, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Ba Saleem HO, Barac A, Bennett JR, Bensenor IM, Bhakta N, Brenner H, Cahuana-Hurtado L, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Choi JJ, Christopher DJ, Chung SC, Curado MP, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Dey S, Dharmaratne SD, Doku DT, Driscoll TR, Dubey M, Ebrahimi H, Edessa D, El-Khatib Z, Endries AY, Fischer F, Force LM, Foreman KJ, Gebrehiwot SW, Gopalani SV, Grosso G, Gupta R, Gyawali B, Hamadeh RR, Hamidi S, Harvey J, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Heibati B, Hiluf MK, Horita N, Hosgood HD, Ilesanmi OS, Innos K, Islami F, Jakovljevic MB, Johnson SC, Jonas JB, Kasaeian A, Kassa TD, Khader YS, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khosravi MH, Khubchandani J, Kopec JA, Kumar GA, Kutz M, Lad DP, Lafranconi A, Lan Q, Legesse Y, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mantovani LG, McMahon BJ, Meier T, Melaku YA, Melku M, Memiah P, Mendoza W, Meretoja TJ, Mezgebe HB, Miller TR, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moraga P, Mousavi SM, Nangia V, Nguyen CT, Nong VM, Ogbo FA, Olagunju AT, Pa M, Park EK, Patel T, Pereira DM, Pishgar F, Postma MJ, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rawaf S, Rawaf DL, Roshandel G, Safiri S, Salimzadeh H, Sanabria JR, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sepanlou SG, Shackelford KA, Shaikh MA, Sharif-Alhoseini M, She J, Shin MJ, Shiue I, Shrimme MG, Sinke AH, Sisay M, Sligar A, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tessema GA, Topor-Madry R, Tran TT, Tran BX, Ukwaja KN, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Williams HC, Yimer NB, Yonemoto N, Younis MZ, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 1;4(11):1553-1568. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2706. PMID: 29860482; PMCID: PMC6248091.

45. Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):516-20. doi: 10.1159/000448902. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27614991.
46. Polgár C, Major T, Varga S. A méhnyakrák sugárkezelése és radiokemoterápiája [Radiotherapy and radio-chemotherapy of cervical cancer]. *Magy Onkol.* 2022 Dec 31;66(4):307-314. Hungarian. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36602251.
47. Spriestersbach A, Röhrig B, du Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M. Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Sep;106(36):578-83. doi: 10.3238/arztebl.2009.0578. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19890414; PMCID: PMC2770212.
48. Dwivedi AK. How to write statistical analysis section in medical research. *J Investig Med.* 2022 Dec;70(8):1759-1770. doi: 10.1136/jim-2022-002479. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35710142; PMCID: PMC9726973.
49. Januszyk M, Gurtner GC. Statistics in medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127(1):437-444. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f95dd2. PMID: 21200241.
50. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023 Feb;11(2):e197-e206. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36528031; PMCID: PMC9848409.
51. Sari ER, Adi-Kusumo F, Aryati L. Mathematical analysis of a SIPC age-structured model of cervical cancer. *Math Biosci Eng.* 2022 Apr 12;19(6):6013-6039. doi: 10.3934/mbe.2022281. PMID: 35603389.
52. Peng HL, Tam S, Xu L, Dahlstrom KR, Wu CF, Fu S, Zhong C, Chan W, Sturgis EM, Ramondetta L, Rong L, Lairson DR, Miao H. Age-Structured Population Modeling of HPV-related Cervical Cancer in Texas and US. *Sci Rep.* 2018 Sep 25;8(1):14346. doi: 10.1038/s41598-018-32566-0. PMID: 30254252; PMCID: PMC6156590.
53. Huscher A, Bignardi M, Magri E, Vitali E, Pasinetti N, Costa L, Frata P, Magrini SM. Determinants of small bowel toxicity in postoperative pelvic irradiation for gynaecological malignancies. *Anticancer Res.* 2009 Nov;29(11):4821-6. PMID: 20032441.
54. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5802-12. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368. Epub 2008 Nov 10. PMID: 19001332; PMCID: PMC2645100.

55. Nadova K, Burghardtova M, Fejfarova K, Reginacova K, Malikova H. Late Radiation-Related Toxicities in Patients Treated for Early-Stage Cervical Carcinoma by Surgery and Adjuvant Radiotherapy: A Retrospective Imaging Study. *Pathol Oncol Res.* 2021 Sep 28;27:1609915. doi: 10.3389/pore.2021.1609915. PMID: 34650341; PMCID: PMC8506932.
56. Carvalho JP, Souen JS, Carramão Sda S, Yeu WL, Pinotti JA. Wertheim-Meigs radical hysterectomy. *Sao Paulo Med J.* 1994 Apr-Jun;112(2):539-42. doi: 10.1590/s1516-31801994000200003. PMID: 7610322.
57. Frutuoso C, Amaral N, Marques C, De Oliveira C, De Oliveira HM. Operação de Wertheim-Meigs. Resultados de 10 anos [Wertheim-Meigs procedure. 10-year results]. *Acta Med Port.* 1997 Oct;10(10):631-6. Portuguese. PMID: 9477585.
58. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, Budach V, Hertel H, Mustea A, Sehouli J, Scharf JP, Ulrich U, Ebert A, Piwonski I, Kohler C. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec;30(12):1855-1861. doi: 10.1136/ijgc-2020-001973. PMID: 33293284; PMCID: PMC7788482.
59. Touhami O, Plante M. Minimally Invasive Surgery for Cervical Cancer in Light of the LACC Trial: What Have We Learned? *Curr Oncol.* 2022 Feb 14;29(2):1093-1106. doi: 10.3390/curroncol29020093. PMID: 35200592; PMCID: PMC8871281.
60. Baker DG, Krochak RJ. The response of the microvascular system to radiation: a review. *Cancer Invest.* 1989;7(3):287-94. doi: 10.3109/07357908909039849. PMID: 2477120.
61. Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 16;12(22):23379-23393. doi: 10.18632/aging.103932. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33202382; PMCID: PMC7746368.
62. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg.* 2019 Oct;83(4S Suppl 1):S59-S64. doi: 10.1097/SAP.0000000000002098. PMID: 31513068; PMCID: PMC6746243.
63. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Nov;141(11):1985-94. doi: 10.1007/s00432-015-1974-6. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25910988; PMCID: PMC4573901.
64. Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, Burnet NG. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer.* 2009 Feb;9(2):134-42. doi: 10.1038/nrc2587. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19148183; PMCID: PMC2670578.

65. Yang P, Luo X, Li J, Zhang T, Gao X, Hua J, Li Y, Ding N, He J, Zhang Y, Wei W, Wang J, Zhou H. Ionizing Radiation Upregulates Glutamine Metabolism and Induces Cell Death via Accumulation of Reactive Oxygen Species. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Dec 30;2021:5826932. doi: 10.1155/2021/5826932. PMID: 35028001; PMCID: PMC8749225.
66. Kam WW, Banati RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:607-619. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.024. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23892359.
67. Odyne T, Briskin Y, Todorova V. Effects of Different Exercise Interventions on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec;18:1534735419880598. doi: 10.1177/1534735419880598. PMID: 31625419; PMCID: PMC6801883.
68. Baranova A, Krasnoselskyi M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, Oleshko K, Bilodid O, Sadchikova M, Vinnyk Y. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):153-161. doi: 10.25122/jml-2021-0108. PMID: 35419095; PMCID: PMC8999097.
69. Yi A, Kim HH, Shin HJ, Huh MO, Ahn SD, Seo BK. Radiation-induced complications after breast cancer radiation therapy: a pictorial review of multimodality imaging findings. *Korean J Radiol*. 2009 Sep-Oct;10(5):496-507. doi: 10.3348/kjr.2009.10.5.496. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19721835; PMCID: PMC2731868.
70. Strub M, Fuhr P, Kappos L. Spätmanifestation von Strahlenschäden am Plexus brachialis und Plexus lumbosacralis [Late manifestation of radiation injury to the plexus brachialis and plexus lumbosacralis]. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000 Oct 7;130(40):1407-12. German. PMID: 11059032.
71. Agishev TT, Topuzov EE, Krasnozhan DA, Petrachkov AO, Pavlov RV, Doniyarov SH. Determination of oxygen perfusion in the area of radiation-induced fibrosis of the skin in patients with breast cancer and its role in pathogenesis of late radiation injury. *Exp Oncol*. 2018 Oct;40(3):235-238. PMID: 30285008.
72. Pradat PF, Maisonobe T, Psimaras D, Lenglet T, Porcher R, Lefaix JL, Delanian S. Neuropathies post-radiques: un dommage collatéral chez les patients cancéreux long-survivants [Radiation-induced neuropathies: collateral damage of improved cancer prognosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Dec;168(12):939-50. French. doi: 10.1016/j.neurol.2011.11.013. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22742890.
73. López E, Guerrero R, Núñez MI, del Moral R, Villalobos M, Martínez-Galán J, Valenzuela MT, Muñoz-Gámez JA, Oliver FJ, Martín-Oliva D, Ruiz de Almodóvar JM. Early and late skin reactions to radiotherapy for breast cancer and their correlation with radiation-induced DNA damage in lymphocytes.

- Breast Cancer Res. 2005;7(5):R690-8. doi: 10.1186/bcr1277. Epub 2005 Jul 1. PMID: 16168114; PMCID: PMC1242135.
74. Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol.* 2011 Aug;100(2):160-6. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.010. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20826032.
75. Fanous I, Dillon P. Cancer treatment-related cardiac toxicity: prevention, assessment and management. *Med Oncol.* 2016 Aug;33(8):84. doi: 10.1007/s12032-016-0801-5. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27372782.
76. Schwan HP. Mechanisms responsible for electrical properties of tissues and cell suspensions. *Med Prog Technol.* 1993-1994;19(4):163-5. PMID: 8052170.
77. Zhang Z, Huang X, Liu K, Lan T, Wang Z, Zhu Z. Recent Advances in Electrical Impedance Sensing Technology for Single-Cell Analysis. *Biosensors (Basel).* 2021 Nov 22;11(11):470. doi: 10.3390/bios11110470. PMID: 34821686; PMCID: PMC8615761.
78. Schwarz M, Jendrusch M, Constantinou I. Spatially resolved electrical impedance methods for cell and particle characterization. *Electrophoresis.* 2020 Jan;41(1-2):65-80. doi: 10.1002/elps.201900286. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31663624.
79. Kil SH, Kim GR, Lee MS, Kwak JH, Lim YH, Kim GD, Lee JK. Changes of electrical impedance characteristics with the radiation induced damage on biological tissue constituents. *J Xray Sci Technol.* 2021;29(3):383-395. doi: 10.3233/XST-210840. PMID: 33749628.
80. Kent B, Rossa C. Electric impedance spectroscopy feature extraction for tissue classification with electrode embedded surgical needles through a modified forward stepwise method. *Comput Biol Med.* 2021 Aug;135:104522. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104522. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34153792.
81. Cha JJ, Park Y, Yun J, Kim HW, Park CJ, Kang G, Jung M, Pak B, Jin SW, Lee JH. Cell Electrical Impedance as a Novel Approach for Studies on Senescence Not Based on Biomarkers. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8484217. doi: 10.1155/2016/8484217. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27812531; PMCID: PMC5080468.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАт	- аланінамінотрансфераза
АОС	- клітинна антиоксидантна система
АсАт	- аспартатамінотрансфераза
АФК	- активні форми кисню
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
Гр	- Грей
Ді	- довірчий інтервал
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ДПТ	- дистанційна ПТ
ІМТ	- індекс маси тіла
ІХ	- історія хвороби
КП	- кольоровий показник
МНВ	- міжнародне нормалізоване відношення
МПУ	- місцеві променеві ушкодження
ППУ	- пізні променеві ускладнення
ПТ	- променева терапія
ПТІ	- протромбіновий індекс
ПТЧ	- протромбіновий час
РГЗ	- рак грудної залози
РФМК	- розчинні фібрин-мономерні комплекси
РШМ	- рак шийки матки
СОД	- сумарна осередкова доза
ХПТ	- хіміопротромбіновий час
ХТ	- хіміотерапія
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів

# ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	3
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
<b>УСКЛАДНЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ: ФОКУС НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ТА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ</b> .....	4
1.1 Частота, структура та семіотика ускладнень променевої терапії.....	5
1.2 Лікувальна тактика у хворих на рак шийки матки.....	10
1.3 Вибір оптимальної стратегії лікування хворих на рак грудної залози.....	14
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
<b>ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ПРОГНОЗУВАННЯ ПІЗНІХ ПРОМЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ</b> .....	26
2.1 Клініко-лабораторний портрет хворих на рак шийки матки з пізніми радіаційними ускладненнями променевого лікування.....	27
2.2 Оцінка факторів ризику відтермінованої радіаційної токсичності за комбінованого хірургічного та променевого лікування хворих на рак шийки матки.....	43
2.3 Порівняльна характеристика гомеостатичних порушень у пацієнток з фібротичними та дегенеративними пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії раку шийки матки.....	53
2.4 Прогностичне значення вихідних гематологічних та біохімічних параметрів у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями за цисплатинвмісної хіміопроменевої терапії.....	65

	2.5	Порівняльна характеристика окремих гематологічних та біохімічних показників хворих на рак шийки матки II–III стадій з пізніми променевими ускладненнями в динаміці лікування.....	71
Розділ 3		<b>ПРОМЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ В ЛІКУВАННІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ.....</b>	<b>78</b>
	3.1	Клініко-біохімічні особливості пізніх променевих ускладнень у хворих на рак грудної залози.....	80
	3.2	Характеристика електропровідності шкірних покривів у хворих на рак грудної залози з підвищеним ризиком ускладнень променевої терапії.....	90
		<b>УЗАГАЛЬНЕННЯ.....</b>	<b>97</b>
		<b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>100</b>
		<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>109</b>





## **КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ Микола Вілленович**

*доктор медичних наук, професор,  
директор Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*

 <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>



## **КУЛІНІЧ Галина Василівна**

*кандидат медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
завідувачка відділу променевої патології  
та паліативної медицини Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*

 <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>



## **ГЛАДКИХ Федір Володимирович**

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я  
за спеціальністю «Медицина»,  
старший науковий співробітник  
відділу променевої патології  
та паліативної медицини Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*

 <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

*Наукове видання*

*Scientific publication*

**Державна установа  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії  
медичних наук України»**

**State Organization  
"Grigoriev Institute for Medical  
Radiology and Oncology of the  
National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine"**

**КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ**  
Микола Вілленович

**KRASNOSELSKYI**  
Mykola Villenovich

**КУЛІНІЧ**  
Галина Василівна

**KULINICH**  
Halyna Vasylivna

**ГЛАДКИХ**  
Федір Володимирович

**HLADKYKH**  
Fedir Volodymyrovych

**УСКЛАДНЕННЯ  
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ  
У ХВОРИХ НА РАК  
ТА ЗМІНИ ГОМЕОСТАЗУ**

**COMPLICATIONS  
OF RADIATION THERAPY  
IN CANCER PATIENTS  
AND CHANGES  
IN HOMEOSTASIS**

Підписано до друку 26.10.2023  
Формат 60×84/16 Папір офсетний.  
Друк цифровий. Гарнітура *Book Antiqua*  
Ум. друк арк. 6,7. Обл.-вид. арк. 4,4  
Наклад 500 прим. Зам. № 7483/1.  
Віддруковано з оригіналів замовника.  
ФОП Корзун Д.Ю.

Свідоцтво про державну реєстрацію фізичної особи-підприємця  
Серія В02 № 818191 від 31.07.2002 р.

Видавець ТОВ «ТВОРИ»  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів  
видавничої продукції серія ДК № 6188 від 18.05.2018 р.  
21034, м. Вінниця, вул. Немирівське шосе, 62а  
Тел.: 0 (800) 33-00-90, (096) 97-30-934, (093) 89-13-852, (098) 46-98-043.  
e-mail: info@tvoru.com.ua  
<https://tvoru.com.ua/>





## КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ

### Микола Вілєнович

*доктор медичних наук, професор,  
директор Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*



## КУЛІНІЧ

### Галина Василівна

*кандидат медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
завідувачка відділу променевої патології  
та паліативної медицини Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*



## ГЛАДКИХ

### Федір Володимирович

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я  
за спеціальністю «Медицина»,  
старший науковий співробітник  
відділу променевої патології  
та паліативної медицини Державної установи  
«Інститут медичної радіології  
та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»*

друкарня-видавництво

**ТВОРИ**  
творимо разом

ISBN 978-617-552-504-3



9 786175 525043

[www.tvoru.com.ua](http://www.tvoru.com.ua)