

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ им. И.К. АХУНБАЕВА**

**Диссертационный совет Д 14.22.655**

*На правах рукописи*

УДК 618.146-006-07

**АЖИМАМАТОВА ЖЫЛДЫЗ ТЫНЫБЕКОВНА**

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

**14.01.12 – онкология**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Бишкек 2022

Работа выполнена в химиотерапевтическом отделении Ошского  
межобластного центра онкологии

**Научный руководитель:** **Жумабаев Амангелди Рахмадилдеевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
старший научный сотрудник  
Национального центра онкологии  
и гематологии Министерства  
здравоохранения Кыргызской  
Республики

**Официальные оппоненты:**

**Ведущая организация:** Ошский межобластной Центр онкологии

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета

E-mail:

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

**Ученый секретарь**  
**диссертационного совета,**  
**кандидат медицинских наук**

**У. А. Тургунбаев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** В 2018 году в мире было зарегистрировано 569 847 случаев заболеваемости раком шейки матки (РШМ), и умерло в том же году 311 365 женщин от данной патологии. Если рассмотреть всю структуру заболеваемости раком, то РШМ составляет 3,2%, а в структуре смертности – 3,3% [WHO, 2018; Ferlay J. et al., 2018]. Статистика Российской Федерации (РФ) показывает медленный и неуклонный рост числа женщин, столкнувшихся с данной патологией: 2010 г. – 14 719 случаев, 2015 г. – 16 710; в 2020 г. – 15 172. В динамике удельный вес РШМ колебался от 19,3% в 2010 г. до 21,2% в 2020 г. Заболеваемость РШМ наиболее чаще регистрировалась среди женщин в возрасте 40-44 года [Каприн А. Д. и др., 2018; Каприн А. Д. и др., 2021].

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

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

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

Лучевая терапия (ЛТ) используется в качестве основного метода лечения более чем в 90% случаев, а у 75% больных РШМ – в форме монотерапии. Общие принципы ЛТ РШМ в настоящее время четко определены. Так, основные задачи дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) – воздействие на зоны регионарного метастазирования, краевые отделы первичной опухоли, и в некоторых клинических ситуациях – область первичного очага [Чуприк-Малиновская Т. П. и др., 2015; Хохлова С. В., 2019; Chuang L. et al., 2016; Klyuchko K.O. et al., 2020]. Главная цель внутрисполостной лучевой терапии – инактивация первичного опухолевого очага. Совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, применения радиомодификаторов, а также внедрение различных вариантов

фракционирования доз – все это в настоящее время не приводит к значительному изменению результатов лечения РШМ [Султанбаева А. В. и др., 2014; Коротких Н. В. И др., 2017; Gupta S. et al., 2018].

Согласно проведенным исследованиям четко доказана эффективность предоперационной или неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при местнораспространенном РШМ [Абдылдаев Т.А., 2014, 2015; Найзабекова С. Ш. и др., 2016; Duanes Gonzalez A. et al. 2012; Hashemi F.A. et al., 2013; Gadducci A. et al., 2020].

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

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

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

Таким образом, разработка комплексного подхода, направленного на оценку совокупности факторов, определяющих прогноз эффективности лечения местнораспространенного РШМ больных, с профилактикой побочного действия специальной терапии, представляется актуальной проблемой современной клинической онкологии.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема является инициативной.

**Цель работы** – оптимизация комплексной терапии рака шейки матки II-III стадии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить эффективность неoadъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии больных раком шейки матки II-III стадии.
2. Изучить функциональный статус больных местнораспространенным РШМ.
3. Изучить возможность использования мексидола в комбинированном лечении местнораспространенного РШМ.
4. Провести сравнительный анализ по изучению безрецидивной и общей выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки получивших неoadъювантную химиотерапию с лучевой терапией и операцией, СЛТ и операцией с ДЛТ.

**Научная новизна**

1. Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией и операцией у больных с местнораспространенным РШМ.

**Практическая значимость**

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

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс и используются в отделении химиотерапии Ошского межобластного центра онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (Акт внедрения № 002-22 от 31-октября 2022 года).

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

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

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

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

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 в рекомендуемых НАК КР журналах (150 баллов).

**Структура диссертации.** Диссертация изложена в классическом стиле и состоит из введения, 4 глав. Диссертация набрана в компьютерном наборе, изложена на 120 страницах, с интервалом в 1,5 строки шрифтом 14 Times New Romans. Работа завершается заключением и списком литературы. Список литературы состоит из 170 источников, в том числе 84 на русском и 86 на английском языках.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** представлена актуальность темы диссертации, ее цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

### **Глава 1. Обзор литературы.**

Состоит из трех подглав, в которых представлен обзор современных данных о распространенности, диагностике и терапии РШМ. Подробно описаны методы адьювантной и неадьювантной химио- и лучевой терапии РШМ. Обзор литературных данных был проведен с использованием базы Pubmed, Medscape и включает в основном литературные источники последних 10 лет.

### **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

**2.1 Материалы исследования:** материалом для данного клинического исследования послужили данные у 240 больных местнораспространенными формами РШМ, получивших лечение в Ошском межобластном центре онкологии и Национальном центре онкологии и гематологии МЗ КР за период с 2010 по 2018 гг. Основными критериями включения женщин в исследование были следующие: (пациентки РШМ в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст – 46,5 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом; стадия опухоли ПА– ПШВ по классификации ФИГО; с функциональным статусом по шкале Карновского от 60 до 100, по шкале ECOG 1-2; отсутствие выраженных клинических и функциональных изменений со стороны сердечнососудистой, желудочно-кишечной, печеночной и почечной систем; отсутствие инфильтрации переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ исследования; отсутствие отдаленных метастазов. Больным проводилось комплексное лечение, включающее неадьювантную полихимиотерапию в режиме Цисплатин (75мг/м<sup>2</sup>) и Паклитаксел (175мг/м<sup>2</sup>) внутривенно. Для снижения эндогенной интоксикации, использовали препарат Мексидол по 200 мг 2 раза в сутки за четыре дня до начала НАПХТ. На рис. 2.1 представлен дизайн исследования. Исследование ретроспективное, когортное. Все больные были распределены на три группы: первая – 128 больных, получили курс полихимиотерапии по схеме Цисплатин + Паклитаксел (68 больных), в том числе с мексидолом 60 больных; вторая группа – 42 больных, получили сочетанную лучевую терапию; третья группа получили оперативное лечение с дистанционной лучевой терапией.

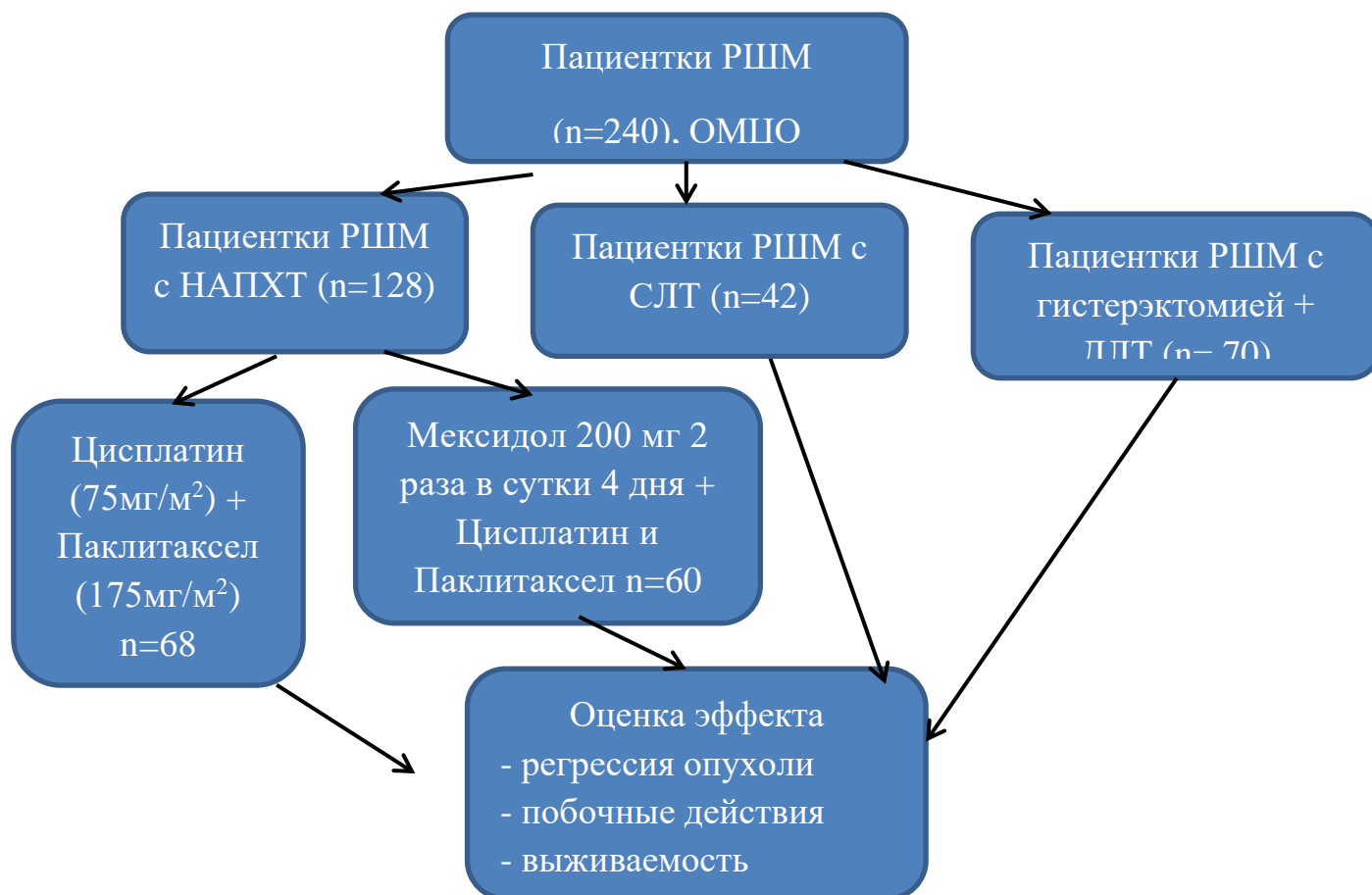


Рис.2.1.1 Дизайн исследования в группах больных местнораспространенным раком шейки матки

Объективная оценка клинического эффекта производилась посредством гинекологического осмотра, ультразвукового исследования и компьютерной томографии до и после каждого курса полихимиотерапии (степень регрессии опухоли и инфильтратов в параметральных областях). При этом эффективность терапии оценивалась согласно 4 градациям эффекта, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ. Все пациентки с диагнозом Р11М II-III стадии подписывали информированное согласие на лечение на основе ознакомления плана и протокола лечения.

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

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

Для изучения эндогенной интоксикации больных распространенным Р11М были проведены альбуминовые тесты: общая концентрация альбумина



— ОКА, эффективная концентрация альбумина — ЭКА, связывающая способность альбумина — ССА, индекс токсичности — ИТ. Лабораторные показатели интоксикационного синдрома изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам эндогенной интоксикации. О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови молекулы средней массы (МСМ) при длинах волн 254 и 280 нм (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>), определяемых спектрофотометрическим методом. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивали, определяя ОКА и ЭКА флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ01 (Научно-исследовательский методический внедренческий центр ГМЦ «Зонд», Россия) с помощью набора Зонд—альбумин. Рассчитывали индекс токсичности по формуле:  $ИТ = (ОКА / ЭКА) - 1$  и связывающую способность альбумина:  $ССА = ЭКА / ОКА \times 100$ . На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии или коэффициент интоксикации (КИ):  $КИ1 = (МСМ_{254} / ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ2 = (МСМ_{280} / ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ3 = (МСМ_{254} / ОКА) \times 1000$ .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия считали значимыми при  $p < 0,05-0,001$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  на уровне тенденции к статистической значимости. Также был рассчитан z-коэффициент или z-критерий для значимости разницы между двумя независимыми пропорциями по компьютерной программе Vassar Stat. Выживаемость подсчитана с помощью методики Каплан-Мейера и программы SPSS.16.

### **Глава 3. Неoadьювантная полихимиотерапия у больных местнораспространенным РШМ.**

На ЭКГ во всех этапах наблюдались незначительное удлинение интервала P-Q от  $0,07 \pm 0,01$  (исх.) до  $0,09 \pm 0,01$ ;  $0,09 \pm 0,01$  ( $t = 1,41$ ,  $p = 0,159$ );  $0,08 \pm 0,01$  мм, соответственно на 21-й, 42-й и 63-й дни. Отмечалось расширение комплекса QRS от  $0,08 \pm 0,02$  до  $0,12 \pm 0,01$  на 14-й день и  $0,14 \pm 0,02$  ( $t = 2,24$ ;  $p = 0,026$  или  $p < 0,05$ ) перед операцией. Из 68 больных, в процессе НАХТ у 12 зарегистрированы синусовая аритмия, у 18 больных единичные, политопные, у 9 – групповые желудочковые экстрасистолы, у 17 больных из первой группы и 12 больных из второй группы отмечались нарушения процессов реполяризация миокарда. ЭКГ изменения у больных проходили после симптоматического лечения.

При сравнении ЧСС в двух группах было отмечено, что наблюдалась значительная разница в показателях на 21-й день лечения (86,3 в 1-й группе и 81,4 во второй). Т.е. в группе с НАХТ без мексидола тахикардия была более выражена. Однако, статистически разница между сравниваемыми величинами была не достоверной ( $p = 0,416$ ). При анализе другого показателя, как КСО, м, его значение увеличилось с  $51,1 \pm 2,3$  мл. (исх.) до  $59,6 \pm 3,1$  на 21-й день ( $t$ -критерий = 2,18,  $p = 0,030471$ );  $58,7 \pm 3,4$  на 42-й день и  $56,6 \pm 3,4$  на 63-й (все сравнения статистически значимы,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3.1. – Динамика ЭхоКГ показателей у больных РШМ с НАХТ

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

Примечание: \* -  $p < 0,05$ /

Изучение и сравнение в двух группах следующего показателя, как КСО показало следующие изменения, наиболее выраженные на 21-й и 42-й дни исследования. Так, на 21-й день сравнение показателя в двух группах выявило значительную разницу: значение t-критерия Стьюдента: 5,45, различия статистически значимы ( $p = 0,000$ ).

В исходном состоянии ФВ в первой и второй группах больных составила 62,2% и 64,1%, соответственно. Использование химиотерапии сопровождалось снижением функции сердечного выброса. Так, на 21-й день произошло до 57,2% и 57,1%, на 14-й день – до 54,2% и 50,4% и перед операцией до 51,4% и 51,4%, соответственно в группах. При сравнении средних значений ФВ в двух группах заметных различий не было обнаружено, однако на 63-й день было выявлено, что значение ФВ в группе получавших мексидол было более стабильным и статистически значимо выше, чем в группе, получавших НАХТ без мексидола ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменений средних значений некоторых показателей, характеризующих статус данных органов представлена в табл. 2.

Таблица 3.2. – Биохимические показатели крови в процессе лечения НАХТ

Показатель	Пациенты получившие НАХТ (n=68)		
	Исх.	21 день	42-й день
Глюкоза, моль/л	4,17 ± 1,3	5,29 ± 1,7	5,31 ± 1,6
Прямой билирубин, ммоль/л	5,37 ± 1,7	5,43 ± 1,9	5,51 ± 1,8
Непрямой билирубин, ммоль/л	4,91 ± 0,9	4,03 ± 1,1	4,04 ± 1,2
АСТ, ед/л	29,1 ± 2,9	33,4 ± 2,4	34,1 ± 2,3
АЛТ, ед/л	28,8 ± 2,3	34,9 ± 2,7	38,2 ± 2,4*
ГГТ, ед/л	30,0 ± 2,5	24,5 ± 3,8	39,6 ± 2,9*
Креатинин, мл моль/л	66,4 ± 3,1	92,3 ± 3,4*	91,6 ± 3,6*
Мочевая кислота, мл моль/л	206,4 ± 3,8	360,6 ± 4,1**	370,4 ± 4,2**
Мочевина, мл моль/л	4,6 ± 1,2	7,3 ± 1,4	7,4 ± 1,7

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

Со стороны печеночных тестов, таких как, АСТ и АЛТ, отмечались изменения в виде повышения показателей. Так уровень АЛТ на 21-й день и 63-й день увеличился до  $34,9 \pm 2,7$  и  $38,2 \pm 2,4$ , соответственно, причем статистически достоверно ( $t = 2,83$ ,  $p = 0,0051$ ). Повышение уровня АСТ было незначительным, не достоверным. Гамма-глутамилтранспептидаза или ГГТ составил  $30,0 \pm 2,5$ , затем на 21-й день произошло снижение показателя, но на 63-й он повысился до  $39,6 \pm 2,9$ , причем статистически достоверно ( $t = 2,51$  и  $p = 0,0129$ ). Креатинин повысился во время проведения НАХТ на 14-й день и перед операцией, с высокой статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ). Средние значения мочевой кислоты увеличились с  $206,4 \pm 3,8$  до  $360,6 \pm 4,1$  и  $370,4 \pm 4,2$ , соответственно на 21-й дни и непосредственно на 63-й день ( $p < 0,001$ ). Изменения мочевины в динамике исследования были незначительными, но имелась тенденция к повышению показателей ( $t=1,46$  и  $p = 0,1446$  и  $t = 1,35$  и  $p = 0,1799$ , соответственно на 21-й день и на 63-й день).

Изучаемые режимы НАХТ и НАХТ с Мексидолом сопровождалось эмотогенным проявлением различной степени тяжести. У 58 больных из первой группы и 37 больных из второй группы в процессе лечения отмечали тошноту 1-2 степени. Критерий  $z$  был равен 3,05 (односредовая вероятность =  $p < 0,0011$  и двухсредовая  $p < 0,0023$ ). Рвота 1-2 степени наблюдалась у 43 (54,4%) больных первой и 44 (34,3%) больных из второй группы (односредовая вероятность  $p = 0,0193$  и двухсредовая  $p < 0,0386$ ).

Анемия легкой или первой степени выраженности во время НАПХТ была зарегистрирована у 20 пациенток РШМ, что составило примерно четверть от всей исследуемой группы. Анемия 2-й и 3-ей степени выраженности были отмечены в 13,2% и 5,0% случаев, соответственно. Четвертая степень гематологической токсичности в этой группе пациенток не определялась. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения были менее выражены в группе больных, получивших предоперационную полихимиотерапию с мексидолом, по сравнению с аналогичной группой, но не получивших антиоксидант. Однако при сравнении статистически значимой разницы не обнаружено.

При дооперационной оценке эффективности НАХТ в сочетании с антиоксидантом с Мексидолом по критериям RECIST полный регресс опухоли был зафиксирован у 9 больных первой группы и у 7 больных из второй группы (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Полный эффект терапии у пациенток местнораспространенным раком шейки матки в двух группах

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

Примечание: где  $k_a$  – число больных в одной выборке,  $k_b$  – число больных во второй выборке,  $n_a$  – общее число в одной группе,  $n_b$  – число во второй группе,  $p_a - p_b$ : разность между соотношениями,  $z$  – критерий.

На следующих рисунках 3.1 и 3.2 видна динамика изменения размеров опухоли шейки матки в результате проведения неoadьювантной полихимиотерапии больной раком шейки матки.

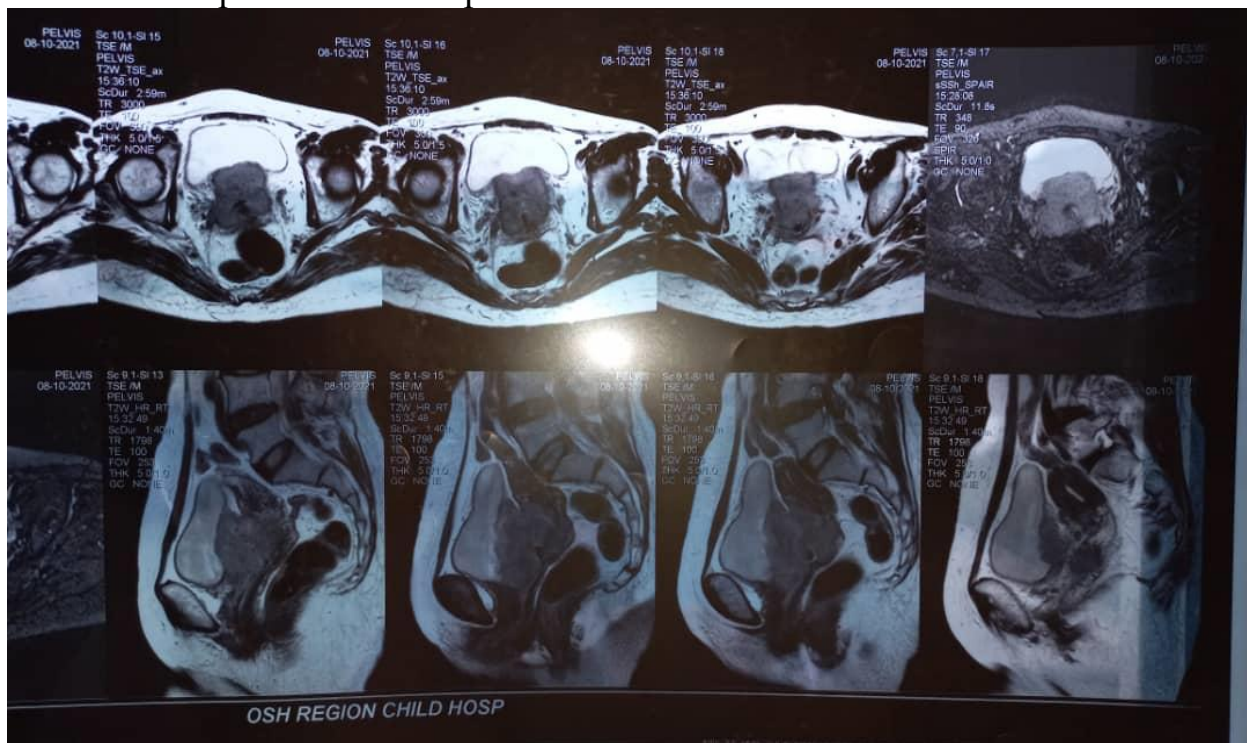


Рис. 3.1. – Компьютерная томография малого таза до лечения местно-распространенного рака шейки матки

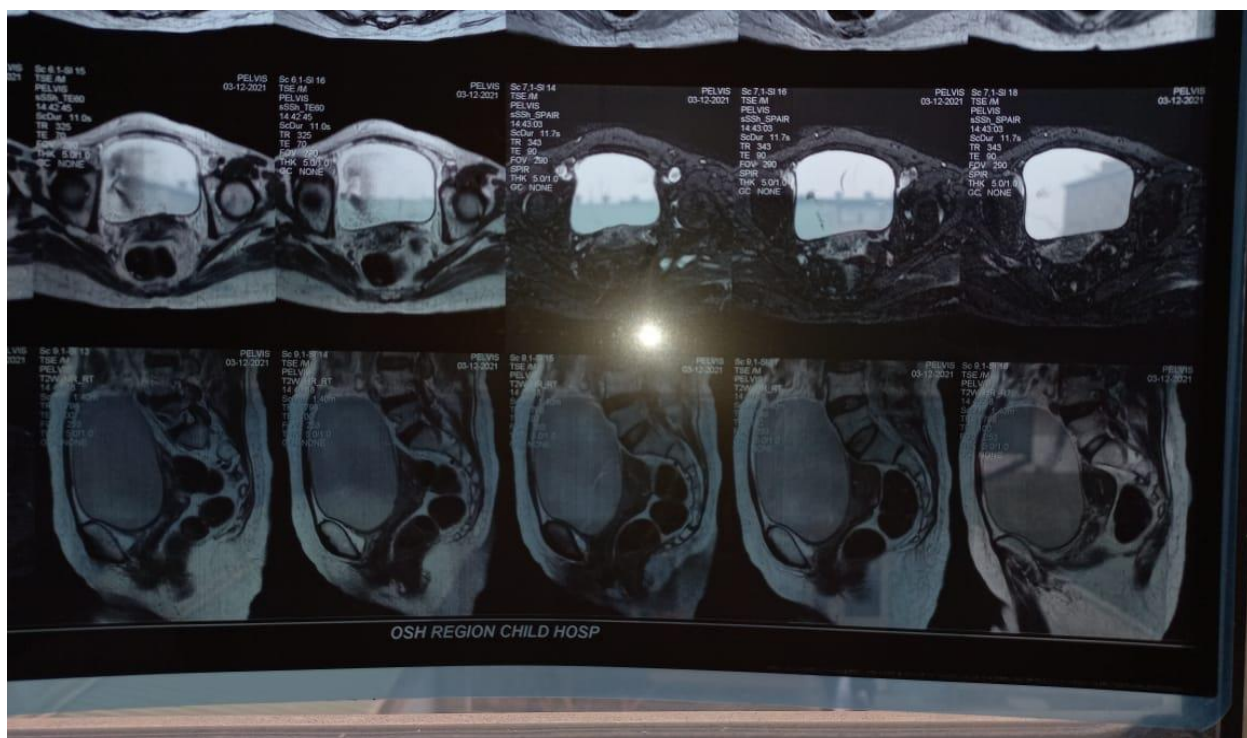


Рис. 3.2. – КТ малого таза после лечения

Показатели эндогенной интоксикации у больных с местнораспространенным РШМ до начала НАПХТ мало отличалась от общепринятых нормальных величин. После первого (21-й день), второго (43-й день) и третьего (63-й день) курсов НАПХТ в обеих изучаемых группах больных отмечалась снижение общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и связывающей способности альбумина (ССА). Такая же картина наблюдалась при анализе уровня молекул средней массы (МСМ).

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

В табл. 3.4 представлена сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ЭКА) у больных с распространенным раком шейки матки получавших только НПХТ и НПХТ с антиоксидантом мексидол.

Таблица 3.4. – Сравнительная характеристика альбуминовых тестов (ЭКА) при НАПХТ и НАПХТ с мексидолом

ЭКА	НАПХТ	НАПХ + мексидол	Значение Р
До лечения	$40,3 \pm 0,85$	$40,3 \pm 0,86$	$P = 1,000000$
21-й день	$37,7 \pm 1,32$	$38,8 \pm 1,33$	$P = 0,557834$
63-й день	$32,4 \pm 1,63$	$36,4 \pm 1,73$	$P = 0,093935$

$МСМ_{254}$  статистически достоверно различались на 21-й день лечения ( $0,312$  в группе без мексидола и  $0,287$  в группе с мексидолом).

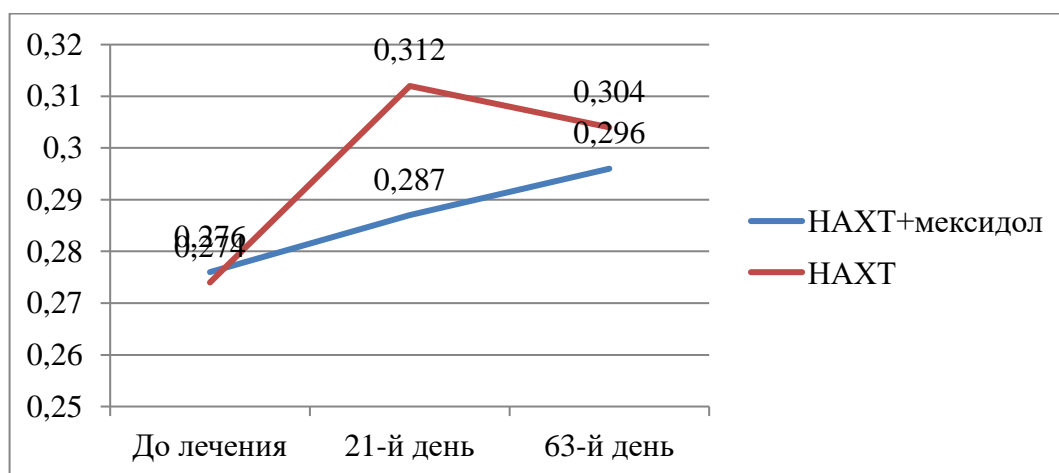


Рис. 3.3 – Молекула средней массы ( $МСМ_{254}$ ) у больных РШМ.

При сравнении индекса токсичности в двух группах на 21-й день разница ИТ между двумя группами была статистически достоверно значимой ( $p < 0,001$ ). Вертикальными линиями показаны стандартные ошибки указанных величин индекса токсичности в соответствующих группах и в

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

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

**Глава 4.** представлена **выживаемость больных РШМ II-III стадии.** Событие (рецидив) наступило в 5 случаях при Па стадии, а при Пв стадии – в два раза больше (10 случаев). Таким образом, в 23 случаях при Па стадии пациентки на момент наблюдения оставались без рецидива, а безрецидивная выживаемость составила 82,1%. При стадии Пв пациенток без рецидива находилось 16 женщин, следовательно, безрецидивная выживаемость составила 61,5% (таб.4.1).

Таблица 4.1 – Безрецидивная выживаемость у больных местнораспространенным РШМ Па и Пв стадии

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

Медиана времени выживания составила при Па стадии РШМ  $109,9 \pm 8,2$  мес. (95% ДИ 93,7 – 125,9). При Пв стадии РШМ медиана для времени выживания была меньше и равна  $87,7 \pm 7,9$  мес. (72,1 – 103,3), ( $p=0,056721$ ).

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

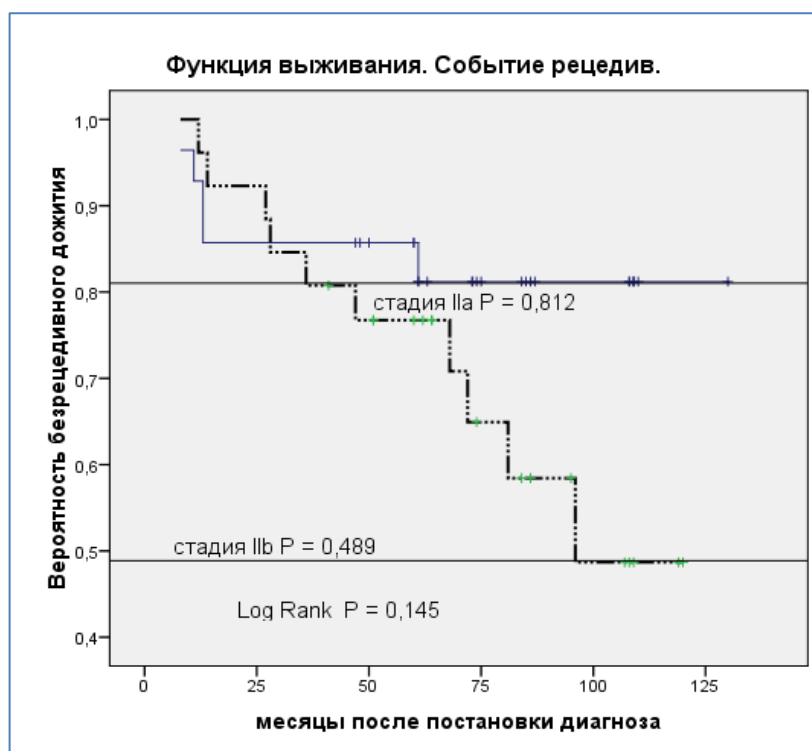


Рис. 4.1 – Безрецидивная выживаемость при местнораспространенном РШМ IIa и IIb стадий

При 3a стадии 70 месячная выживаемость была равна 60%, а при 3в стадии 47,4%. Однако, по прошествии времени, через 82 мес. выживаемость при 3a стадии уменьшается до 50,3%, а при 3в стадии линия остается на прежнем месте (рис. 4.2). Сравнение по статистической значимости достоверности не выявило. Были использованы следующие методы расчета статистической достоверности, такие как Log Rank (Mantel-Cox) (0,591), Breslow (Generalized Wilcoxon) – 0,586 и Tarone-Ware (0,577)

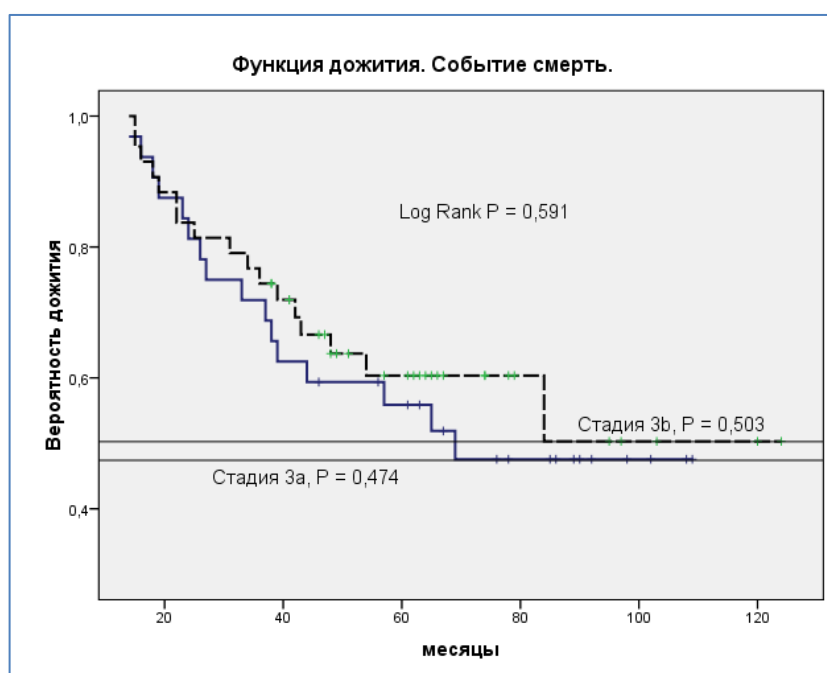


Рис. 4.2 – Безсобытийная (смерть) выживаемость при 3 стадии местнораспространенного РШМ (3а и 3в)

Из 70 пациенток получивших комбинированное лечение у 33 наступил рецидив, тогда как из 42 получивших сочетанную лучевую терапию релапс был выявлен в 19 случаях. В цензурированных значениях это составило 52,8 и 54,8%, соответственно. Медиана времени выживания составила при комбинированной терапии РШМ  $87,243 \pm 5,462$  мес. (95% ДИ 76,537–97,950). При сочетанной лучевой терапии медиана для времени выживания была меньше и равна  $84,214 \pm 8,323$  мес. (67,902 – 100,527),  $p > 0,05$ .

Ожидаемая вероятность выживания в группе с комбинированной терапией составила 40%, а в группе больных с сочетанной лучевой терапией 55%.

Из 70 больных получивших комбинированное лечение в 18 случаях (26,1%) наступил смертельный исход. Смерть наступила в основном из-за прогрессирования основного заболевания и развития метастазов. Далее, из 42 больных РШМ, получивших сочетанную лучевую терапию, у 16 или 37,2% наступило событие в виде смерти. Смертельный исход также наступил в результате прогрессирования основного заболевания и развития различных осложнений.

Медиана времени выживания составила при комбинированной терапии РШМ  $107,686 \pm 4,572$  мес. (95% ДИ 98,725 – 116,648). При сочетанной лучевой терапии местно распространенного РШМ медиана для времени выживания была меньше и равна  $95,077 \pm 7,444$  мес. (80,485– 109,668), ( $p=0,151$ ).

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

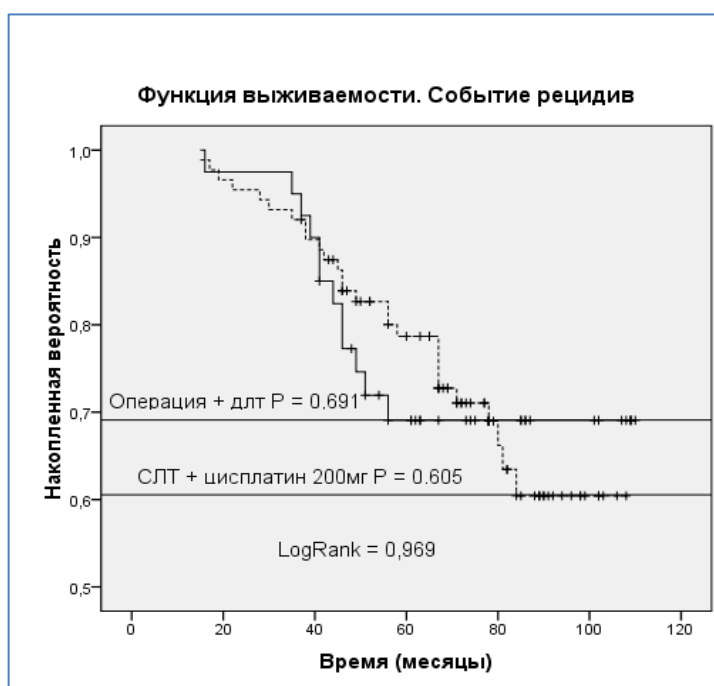




Рис. 4.3 – Безсобытийная (рецидив) выживаемость больных РШМ в группах получивших комбинированное и сочетанное лучевое лечение

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

В группе больных РШМ, получивших НАПХТ + хирургическое лечение и лучевую терапию составила  $59,1 \pm 2,8\%$ , что было статистически достоверно выше, чем в группе с сочетанной лучевой терапией и химиотерапией (без операции), где она составила  $52,8 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,05$ ). При сравнении с группой больных, у которых была проведена только операция и ДЛТ статистической достоверности не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.2 – Сравнительная общая выживаемость (все стадии) в группах больных с местнораспространенным РШМ в зависимости от методов лечения

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

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

При сравнении результатов выживаемости отдельно по стадиям в изучаемых группах больных с распространенным раком шейки матки были получены следующие данные (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Сравнительная вероятность выживания в группах больных с местнораспространенным РШМ стадии II в зависимости от методов лечения

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

\*\* -  $p < 0,001$ ; \* -  $p < 0,05$  по отношению к группе НАПХТ + ЛТ + операция

Из данных результатов видно, показатель выживаемости при IIa стадии у больных, получивших НАПХТ, операцию и ЛТ, условно обозначенной, как первая группа, был равен  $81,2 \pm 2,4\%$ , что было статистически достоверно

выше, чем в группе СЛТ + ХТ (вторая группа) ( $p < 0,001$ ) или операция + ДЛТ (третья группа) ( $p < 0,05$ ). При сравнении группы СЛТ + ХТ и операция + ДЛТ было выявлено, что статистической достоверности по показателям выживаемости не обнаружено. Показатель выживаемости при II б стадии в первой группе была ниже, чем при 2а стадии и равна  $48,9 \pm 3,5\%$ , что было выше, чем во второй ( $41,5 \pm 3,6\%$ ) (критерий  $t = 1,47$ ,  $P > 0,05$ ). Показатель выживаемости в третьей группе был равен  $42,6 \pm 3,6\%$ , что было примерно одинаковым как во второй группе, но меньше, чем в первой группе.

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

Таблица 4.4 – Сравнительная вероятность выживания в группах больных с местнораспространенным РШМ стадии III в зависимости от методов лечения

Выживаемость	НАПХТ + Операция + ЛТ n=69	СЛТ + химиотерапия n=28	Операция + ДЛТ n=1
IIIа	$47,4 \pm 3,8\%$	$36,3 \pm 4,9\%$	-
IIIб	$50,3 \pm 3,7\%$	<b><math>33,6 \pm 4,6\%</math></b>	-
Всего	$48,5 \pm 3,8\%$	$35,8 \pm 2,9\%$	-

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

НАПХТ была эффективным методом лечения и при третьей стадии опухоли. Так выживаемость при 3а и 3б стадиях была выше в первой группе, чем в 3-й группе ( $t=1,79$ ,  $p = 0,080$ ). Однако при 3б стадии разность была статистически достоверной ( $t=2,83$ ,  $p = 0,006$ ). Сравнить первую и вторую группу не представлялось из малого числа наблюдений во второй группе (больных с 3-й стадией опухолевого процесса, получивших СЛТ + ХТ, было всего одна пациентка).

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

местнораспространенным раком шейки матки при II и III стадиях опухолевого процесса.

### **ВЫВОДЫ**

1. У больных распространенным раком шейки матки отмечается нарушение функционального состояния различных органов и систем в процессе неoadьювантной полихимиотерапии.
2. Полный, частичный эффекты и стабилизация процесса по критерию RECIST были отмечены после неoadьювантной полихимиотерапии с Цисплатином и Паклитакселом в 11,4%, 51,9% и 36,7% случаев, соответственно.
3. Использование мексидола в сочетании с неoadьювантной полихимиотерапией достоверно снижает кардиотоксичность (КСО): гастроинтестинальную токсичность по тошноте ( $z = 6,243$ ), рвоте ( $z = 2,84$ ) почечным нарушениям (снижение уровня мочевой кислоты,  $p < 0,001$ ).
4. Безрецидивная выживаемость в целом при IIa стадии составила 81,2%, а при IIb стадии – 61,5%. Выживаемость при IIIa и IIIb стадиях была равна 47,4% и 50,3%, соответственно.
5. Общая безсобытийная выживаемость при местнораспространенном РШМ после комплексной терапии с использованием неoadьювантной химиотерапии составила 59,1%, что было статистически достоверно выше, чем при сочетанной лучевой терапии и химиотерапии и операции + ДЛТ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с местнораспространенным раком шейки матки в плане комбинированной терапии показана неoadьювантная химиотерапия.
2. Неoadьювантная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки способствует достижению полной регрессии опухоли и созданию благоприятных условий для оперативного лечения.
3. Сочетанное использование мексидола и химиотерапии с препаратами платины с таксанами улучшает непосредственные результаты и снижает побочное действие полихимиотерапии.
4. Полученные результаты могут быть рекомендованы в практику лечения больных местнораспространенным раком шейки матки и в процессе обучения студентов, аспирантов и клинических ординаторов в ВУЗах и других учебных учреждениях.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Ажимаматова Ж.Т. Неoadьювантная химиотерапия при местнораспространенном раке шейки матки. [текст] / [Ж.А. Ажимаматова, А.Р. Жумабаев] // Журнал «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана» -2017. -№6. - С. 27-29; То же: [Электронный ресурс]. -Режим доступа: <http://www.elibrary.ru/item.asp?id=30070409>

2. Распространенность рака шейки матки в запущенных стадиях. [Текст] / М.Н. Бургоева, А.Р. Жумабаев, Ж.Т. Ажимаматова // Журнал «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана» -2017. -№6.-С.21-22; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.elibrary.ru/item.asp?id=30070409>

3. Злокачественные новообразования шейки матки: динамика распространенности в г. Ош и Ошской области (2010-2016 гг.) [текст] / М.А. Джемуратов, Ж.А. Уметова, Ж.Т. Ажимаматова и др. // Вестник ОшГУ -2017. -№4. -С.37-46; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=32379478>

4. Паллиативная химиотерапия при раке шейки матки 2-3б стадиях заболевания. [Текст] / Ж.Т. Ажимаматова, А.Р. Жумабаев // Международный электронный научно – практический журнал «Современные научные исследования и разработки» -2018. -Т.16, -№5(22) -С.24-27; То же: [Электронный ресурс]. -Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=35558950>

5. Возможности снижения кардиотоксичности этилметилгидроксипиридина сукцинатом при неоадьювантной полихимиотерапии в дозоиртенсивном режиме у больных местнораспространенным раком шейки матки. [Текст] / Ж.Т. Ажимаматова, А.Р. Жумабаев, Ж.О. Белеков // Журнал «Современная наука актуальные проблемы теории и науки» -2020. -№1. -С.141-145; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=42632339>

6. Применение препарата мексидола для снижения эндогенной интоксикации при проведении неоадьювантной химиотерапии больным местнораспространенным раком шейки матки в дозоуплотненном режиме. [Текст] / Ж.Т. Ажимаматова, А.Р. Жумабаев, Ж.О. Белеков // Научный медицинский журнал Авиценна. -2019.-№ 39. -С. 11-17; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=38579705>

7. **Ажимаматова Ж.Т.** Возможности снижения эндогенной интоксикации в процессе неоадьювантной полихимиотерапии у больных с местнораспространенным раком шейки матки. [Текст] / Ажимаматова Ж.Т. // Вестник Ошского государственного университета. -2021.-Т.1, -№5. -С.12-21; То же: [Электронный ресурс]. -Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=46644428>

8.Злокачественные новообразования шейки матки: дилемма при запущенных стадиях заболевания паллиативная помощь или симптоматическая терапия? [Текст] / Ж.Т. Ажимаматова, М.А. Джемуратов, М.Н. Бургоева, А.Р. Жумабаев // Вестник Ошского государственного университета. -2021. -Т. 1,- №5. -С. 22-30; То же: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=46644429>

9.**Ажимаматова Ж.Т.** Возрастные особенности клинического течения и лечения местнораспространенного рака шейки матки. [Текст] / Ж.Т. Ажимаматова, А.Р. Жумабаев // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – № 10(27). - С.54-58; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: eLibrary. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=36482493>

**Ажимаматова Жылдыз Тыныбековнанын “Жатын моюнчасынын II-III стадиясынын залалдуу шишик оорусун дарылоо ыкмаларын оптималдаштыруу” деген темадагы 14.01.12-онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын  
РЕЗЮМЕСИ**

**Түйүн сөздөр:** жатын моюнчасынын залалдуу шишик оорусу, операцияга чейинки химиотерапия, мексидол, терс таасирлер, дарылоонун натыйжалары, жашап кетүү мүмкүнчүлүгү.

**Изилдөөнүн максаты:** дарылоонун эффективдүүлүгүн жогорулатуу, операцияга чейинки химиотерапияны пайдалануу аркылуу жатын моюнчасындагы залалдуу шишик оорусунан жабыркаган бейтаптардын жашоо мүмкүнчүлүгүн кеңейтүү.

**Изилдөөнүн объектиси:** жатын моюнчасынын залалдуу шишик оорусу менен жабыркаган 240 (68 контролдук жана 60 негизги топ) бейтаптар. Жалпы бейтаптар үч топко бөлүндү: биринчи топ – 128 цисплатин + паклитаксел схемасы боюнча полихимиотерапия курсун алышты (68 бейтап), анын ичинде мексидол менен 60 бейтап; экинчи – 42 бейтап, айкалыштырылган нур терапиясын алышты; үчүнчү топ 70 бейтап дистанттык нур терапиясы менен хирургиялык дарылоону алышты.

**Изилдөөнүн предмети:** клиникалык мүнөздөмөлөрү (курагы, шишиктин көлөмү) морфологиялык параметрлери (лимфа түйүндөрүнүн абалы, шишиктин рецептордук статусу), терапиялык мүнөздөмөлөрү (химиотерапия, нур терапиясы, операциялык керебет, мобилдик тездеткич электрондорду пайдалануу), терапиялардын натыйжалары (татаалдашуу, болжолдоо жана жашоо мүмкүнчүлүгү).

**Изилдөө ыкмалары:** клиникалык, патоморфоздорду изилдөө аркылуу морфологиялык, статистикалык, жашоо мүмкүнчүлүктөрүнө анализ.

**Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы.**

Жатын моюнчасындагы залалдуу шишик оорусуна пайдаланылган неоадьюванттык химиотерапияда мексидолду айкалыштырып колдонуу мүмкүнчүлүгү биринчи жолу изилденди. Жатын моюнчасындагы залалдуу шишик оорусуна мексидол кошулган неоадьюванттык терапиянын терс таасирлери биринчи жолу изилденди. Комбинациялык терапиядан кийин жатын моюнчасындагы залалдуу шишик оорусу менен жабыркагандардын жалпы жана рецидивдик эмес жашоо мүмкүнчүлүгү айкалыштырылган нур терапиясына караганда жогору экендиги биринчи жолу ишенимдүү көрсөтүлдү.

**Натыйжалардын анализи.** ЖМЗШ оорусу менен жабыркаган бейтапка бериле турган комбинациялык терапиянын планында неоадьюванттык химиотерапия көрсөтүлгөн. Себеби, неоадьюванттык терапия ЖМЗШнын толук регрессиясына жетишүүгө жана ыкчам дарылоо үчүн жагымдуу шарттын түзүлүшүнө өбөлгө болот. Мексидолду жана

химиотерапияны таксандар, платина препараттары менен айкалыштырып колдонуу натыйжаларды жакшыртып, полихимиотерапиянын терс таасирин төмөндөтөт.

**Пайдалануу деңгээли же пайдалануу боюнча сунуштар.** Изилдөөнүн негизги натыйжалары жатын моюнчасындагы залалдуу шишик ооруларын дарылоодо пайдаланылышы мүмкүн.

**Пайдалануу чөйрөсү:** онкология.

## РЕЗЮМЕ

### **Диссертация Ажимаматовой Жылдыз Тыныбековны на тему «Оптимизация методов лечения местнораспространенного рака шейки матки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология**

**Ключевые слова:** рак шейки матки, предоперационная химиотерапия, мексидол, побочные действия, результаты лечения, выживаемость.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных раком шейки матки путем применения предоперационной химиотерапии.

**Объект исследования:** 240 больных раком шейки матки (68 контроль и 60 основная группа). Все больные были распределены на три группы: первая – 128 больных, получили курс полихимиотерапии по схеме Цисплатин + Паклитаксел (68 больных), в том числе с мексидолом 60 больных; вторая группа – 42 больных, получили сочетанную лучевую терапию; третья группа 70 больных получили оперативное лечение с дистанционной лучевой терапией.

**Предмет исследования:** клинические характеристики (возраст, размеры опухоли), морфологические параметры (статус лимфоузлов, рецепторный статус опухоли), терапевтические характеристики (химиотерапия, лучевая терапия, операционное ложе, использование мобильного ускорителя электронов), результаты терапии (осложнения, прогноз и выживаемость).

**Методы исследования:** клинический, морфологический с изучением патоморфоза, статистический, анализ выживаемости.

**Полученные результаты и их научная новизна.** Впервые изучена возможность комбинированного использования мексидола в неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного РШМ. Впервые изучены побочные влияния неoadьювантной полихимиотерапии при лечении местнораспространенного РШМ в сочетании с мексидолом. Впервые показано, что результаты общей и безрецидивной выживаемости местнораспространенного РШМ после комбинированное терапии достоверно выше, чем при сочетанной лучевой терапии.

**Анализ результатов.** Больным с местнораспространенным РШМ в плане комбинированной терапии показана неoadьювантная химиотерапия. Неoadьювантная химиотерапия местнораспространенного РШМ способствует достижению полной регрессии опухоли и созданию благоприятных условий для оперативного лечения. Сочетанное использование мексидола и химиотерапии с препаратами платины с таксанами улучшает непосредственные результаты и снижает побочное действие полихимиотерапии.

**Степень использования или рекомендации по использованию.** Основные результаты исследования могут быть использованы для совершенствования лечения рака шейки матки.

**Область применения:** онкология.

## SUMMARY

### **Dissertations by Azhimatova Zhyldyz Tynybekovna on the topic "Optimization of methods of treatment of locally advanced cervical cancer" for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.12-oncology**

**Keywords:** cervical cancer, preoperative chemotherapy, mexidol, side effects, treatment results, survival.

**The purpose of the study:** to increase the effectiveness of treatment, lengthen the remission period and increase the survival rate of patients with cervical cancer through the use of preoperative chemotherapy.

**Object of study:** 240 patients with cervical cancer (68 control and 60 main group). All patients were divided into three groups: the first - 128 patients received a course of polychemotherapy according to the Cisplatin + Paclitaxel scheme (68 patients), including 60 patients with Mexidol; the second group - 42 patients received combined radiation therapy; the third group of 70 patients received surgical treatment with external beam radiation therapy.

**Subject of study:** clinical characteristics (age, tumor size), morphological parameters (lymph node status, tumor receptor status), therapeutic characteristics (chemotherapy, radiation therapy, operating bed, use of a mobile electron accelerator), therapy outcomes (complications, prognosis and survival).

**Research methods:** clinical, morphological with the study of pathomorphosis, statistical, survival analysis.

**The obtained results and their scientific novelty.** The possibility of combined use of mexidol in neoadjuvant chemotherapy of locally advanced cervical cancer was studied for the first time. For the first time, the side effects of neoadjuvant polychemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer in combination with mexidol were studied. It has been shown for the first time that the results of overall and relapse-free survival of locally advanced



cervical cancer after combined therapy are significantly higher than with combined radiation therapy.

**Analysis of results.** Neoadjuvant chemotherapy is indicated for patients with locally advanced cervical cancer in terms of combination therapy. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced cervical cancer contributes to the achievement of complete tumor regression and the creation of favorable conditions for surgical treatment. The combined use of mexidol and chemotherapy with platinum preparations with taxanes improves the immediate results and reduces the side effects of polychemotherapy.

**Degree of use or recommendations for use.** The main results of the study can be used to improve the treatment of cervical cancer.

**Scope:** oncology.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'S. S. S.', is centered on the page. The signature is written in a cursive style with a horizontal line extending to the right.