

СТАТЬИ

УДК 616-006.61:615.06

**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Ажимаматова Ж.Т.

Ошский межобластной центр онкологии, Ош, e-mail: ajyldyz1979@mail.ru

В данной оригинальной статье представлены результаты изучения функционального состояния больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ) в процессе неoadьювантной полихимиотерапии. Злокачественные опухоли шейки матки занимают среди женских новообразований второе место после новообразований молочной железы в Кыргызской Республике. За 6 лет (2013–2018 гг.) были изучены 128 больных с впервые диагностированным и гистологически подтвержденным РШМ. Злокачественные опухоли находились на стадии местного распространения T2-3No-Mo (TNM). Три цикла неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) получили 128 пациенток, из них 60 получили препарат Мексидол. Шестьдесят восемь пациенток местнораспространенным РШМ мексидол не получали, и им проводилась стандартная химиотерапия (Цисплатин 75 мг/м² и Паклитаксел 175 мг/м²). Изучены показатели по данным электрокардиографии и эхокардиографии. Кардиотоксичность была оценена по таким показателям, как конечный диастолический размер (КДР) и во время сокращения – конечный систолический размер (КСР), полость левого желудочка – конечный диастолический объем (КДО) в конце диастолы и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона, сердечный индекс – СИ легочной артерии (мин/м²). Использование мексидола в сочетании с неoadьювантной полихимиотерапией достоверно снижает кардиотоксичность.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadьювантная полихимиотерапия, электрокардиография, эхокардиография, кардиотоксичность

**CARDIOTOXICITY OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY
FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

Azhimamatova Zh.T.

Osh Interregional Cancer Center, Osh, e-mail: ajyldyz1979@mail.ru

This original article presents the results of studying the functional state of patients with locally advanced cervical cancer (PCC) in the process of neoadjuvant polychemotherapy. Malignant tumors of the cervix occupy the second place among female neoplasms after breast neoplasms in the Kyrgyz Republic. For 6 years (2013-2018), 128 patients with newly diagnosed and histologically confirmed breast cancer were studied. Malignant tumors were at the stage of local spread of T2-3No-Mo (TNM). Three cycles of neoadjuvant polychemotherapy (NAPHT) were received by 128 patients, 60 of them received the drug Mexidol. Sixty-eight patients with locally advanced breast cancer did not receive mexidol and they underwent standard chemotherapy (Cisplatin (75mg/m²) and Paclitaxel (175mg/m²). The indicators were studied according to electrocardiography and echocardiography. Cardiotoxicity was assessed by such indicators as the final diastolic size (CDR) and during contraction – the final systolic size (CSR), the cavity of the left ventricle – the final diastolic volume (CDR) at the end of the diastole and the ejection fraction (LV) of the left ventricle according to the Simpson method, cardiac index – SI of the pulmonary artery (min/m²). The use of mexidol in combination with neoadjuvant polychemotherapy significantly reduces cardiotoxicity.

Keywords: cervical cancer, neoadjuvant polychemotherapy, electrocardiography, echocardiography, cardiotoxicity

В 2018 г. в мире было зарегистрировано 569 847 случаев заболеваемости раком шейки матки (РШМ), и умерло в том же году 311 365 женщин от данной патологии [1]. Если рассмотреть всю структуру заболеваемости раком, то РШМ составляет 3,2%, а в структуре смертности – 3,3% [2]. В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике первое место занимает рак молочной железы – 19,2%, второе место РШМ – 12,7%. В 2019 г. зарегистрировано всего 624 новых случая рака молочной железы, 408 случаев РШМ [3]. Согласно проведенным исследованиям четко доказана эффективность предоперационной, или неoadьювантной, полихимиотерапии (НАПХТ) при местнораспространенном РШМ. При этом значительно улучшались показатели как безрецидивной,

так и общей выживаемости больных [4, 5]. В качестве НАПХТ эффективно используются многие лекарственные средства. В их числе препараты платины и таксаны проявили хорошую безопасность, относительно низкую токсичность и высокую клиническую эффективность [6]. Клиницистами широко освещаются проблемы токсического действия специального лечения, в частности химиолучевой терапии у больных РШМ. При этом нарушаются функции различных органов и систем: сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной, кровяной, мочеполовой и других [7, 8].

Цель исследования – изучить функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у больных местнораспространенным раком шейки матки в процессе неoadьювантной полихимиотерапии.

Материалы и методы исследования

За шестилетний период (2013–2018 гг.) в Ошском межобластном центре онкологии были исследованы 128 пациенток, больных раком шейки матки. Все они были первичными с местнораспространенным процессом (T2-3No-Mo) согласно классификации TNM. Три цикла НАПХТ получили 68 пациенток в течение четырех дней с препаратом мексидол. 60 пациенток местнораспространенным РШМ мексидол не получали, и им проводилась стандартная химиотерапия (карбоплатин, паклитаксел). Пациенткам проводились следующие методы исследования в динамике НАПХТ: электрокардиография (ЭКГ) в соответствующих отведениях. Изучали такие показатели: размеры предсердия (слева), желудочка (левого) во время противоположного акту сокращения, а именно расслабления. Эта величина соответствовала размеру диастолы в конце деятельности. А другая величина измерялась во время систолы, которая определялась как конечный систолический размер (КСР). Вычисляли также объем полости левого вентрикула – объем в конце диастолы и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона, сердечный индекс – СИ легочной артерии мин/м². Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета специальных статистических программ. Также был рассчитан z-коэффициент или z-критерий для значимости разницы между двумя независимыми пропорциями по компьютерной программе VassarStat.

Результаты исследования и их обсуждение

Было обнаружено незначительное увеличение систолического артериального давления (САД): с 129,4 до 136 мм рт. ст. с ука-

занными стандартными ошибками. Также выявлялось увеличение нижнего артериального давления (ДАД) с 78,5 до 84,3 мм рт. ст. Показатели измерялись в динамике, которые на 8-й и 14-й дни также подверглись изменениям. Было обнаружено незначительное учащение сердцебиения (табл. 1).

Повышение верхнего АД отмечалось к концу 8-го дня химиотерапии, но постепенно оно снизилось почти до исходных цифр перед операцией. Различия были статистически не значимы ($p = 0,41$). При рассмотрении нижнего АД значения также незначительно увеличились на второй и третий циклы химиотерапии, но статистически не значимо (достоверность $p = 0,32$).

Во время проведения исследования в динамике наблюдались незначительные удлинения промежутка P-Q от 0,07 мм (в начале) до 0,09 мм; 0,09 мм ($t = 1,41$, $p = 0,159$); 0,08 мм соответственно на 8-й, 14-й дни и перед операцией. Отмечалось расширение комплекса QRS от 0,08 до 0,12 на 14-й день и 0,14 ($t = 2,24$; $p = 0,026$ или $p < 0,05$) перед операцией. Эти изменения были статистически значимыми. Таким образом, из 68 больных у определенной части были выявлены различные нарушения, которые проявлялись нарушениями ритма, желудочковыми экстрасистолами и нарушениями процессов реполяризации сердечной мышцы. Безусловно, эти патологические изменения требовали соответствующей коррекции

В табл. 2 представлена динамика показателей сердечно-сосудистой системы у больных местнораспространенным РШМ, получившим НАПХТ и мексидол. В этой группе пациенток нами была отмечена определенная вариабельность в изучаемых показателях. Однако при внимательном изучении эти изменения оказались менее выраженными.

Таблица 1

Динамика САД, ДАД, уровня насыщения крови O₂ и ЭКГ показателей у больных РШМ, получивших НАПХТ

Показатель	Пациенты получившие НАПХТ (n = 68)			
	Исх.	8 день	14 день	Перед операцией
ЧСС	78,4 ± 2,6	86,3 ± 4,3	82,1 ± 4,7	84,2 ± 4,6
САД мм рт.ст.	129,4 ± 4,7	136,2 ± 6,8	132,3 ± 4,9	130,9 ± 4,4
ДАД мм рт.ст.	78,5 ± 3,4	84,3 ± 4,8	82,3 ± 4,7	81,1 ± 4,9
P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01
QRS мм	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,01*
Уровень O ₂	98,1 ± 1,2	95,0 ± 0,9	96,1 ± 1,3	96,4 ± 1,4

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню.

Таблица 2

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у пациенток, получивших предоперационную химиотерапию с антиоксидантом (n = 60)

Параметры	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
Сердечные сокращения	77,3 ± 2,7	81,4 ± 4,2	83,5 ± 4,5	81,9 ± 4,1
САД мм рт.ст.	128,6 ± 4,1	130,9 ± 4,7	129,8 ± 4,1	127,4 ± 4,6
ДАД мм рт.ст.	83,5 ± 4,3	80,6 ± 4,9	81,3 ± 2,1	81,8 ± 2,4
Интервал P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02
Комплекс QRS мм	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,02
Уровень кислорода	97,9 ± 1,3	96,4 ± 1,2	96,6 ± 0,9	96,08 ± 1,3

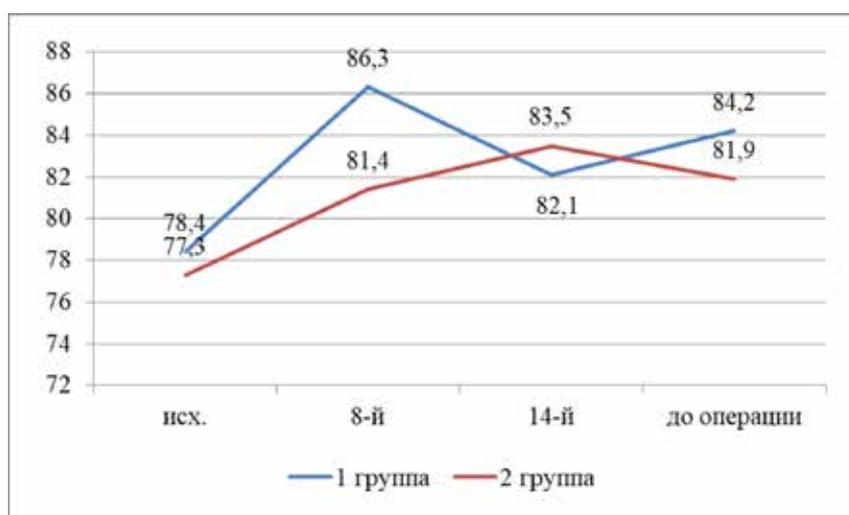


Рис. 1. Динамика ЧСС в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

Сравнение по отдельным параметрам представлено на диаграммах (рис. 1, 2). При сравнении ЧСС в двух группах было отмечено, что наблюдалась значительная разница в показателях на 8-й день лечения (86,3 в первой группе и 81,4 во второй). То есть в группе с НАХТ без мексидола тахикардия была более выражена. Однако статистически разница между сравниваемыми величинами была недостоверной (t-критерий Стьюдента: 0,82, p = 0,41). Тем не менее можно говорить о тенденции к более стабильной ЧСС у больных, получивших НАХТ с мексидолом, по сравнению с теми, кто не получал мексидол (рис. 1).

При рассмотрении САД в двух группах также было выявлено, что группа пациенток, получавших НАХТ с мексидолом, имели более низкие показатели на всех этапах исследования, по сравнению с группой без мексидола (рис. 2). Относительно видимая разница была обнаружена на 8-й

день НАХТ между группами, но недостоверно (p = 0,52).

Интересно, что исходные значения ДАД в группе с НАХТ были заметно выше, чем в группе с мексидолом. На 4-й день ПХТ в группе пошел подъем ДАД, а в во 2-й, наоборот, снижение показателя, который продолжил эту тенденцию к 8-му дню. Во второй группе к 8-му дню ПХТ ДАД незначительно повысилось. Непосредственно к условной точке, обозначенной как «перед операцией», ДАД в обеих группах стало практически одинаковым. В динамике изменения показателей между группами в целом были статистически не значимыми.

Нами также были изучены некоторые показатели ЭКГ. При этом было продемонстрировано, что интервал P-Q был практически одинаковым в обеих группах больных РШМ. Об этом свидетельствовали незначительные отклонения и различия.

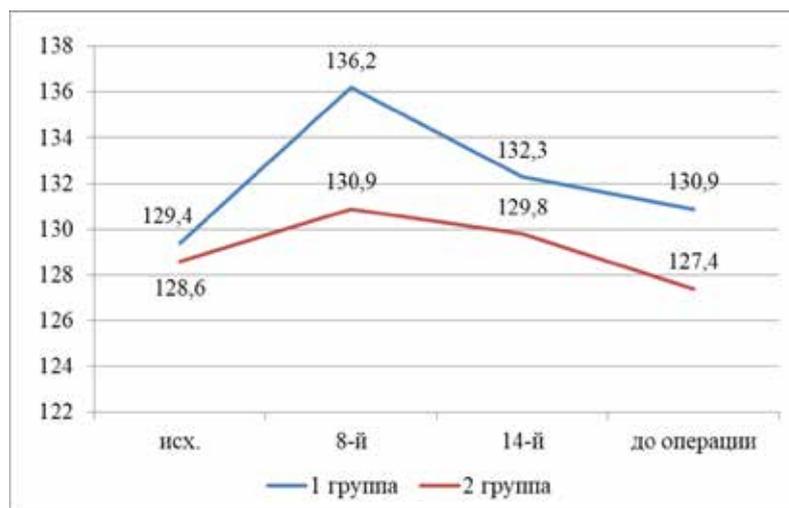


Рис. 2. Динамика САД в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

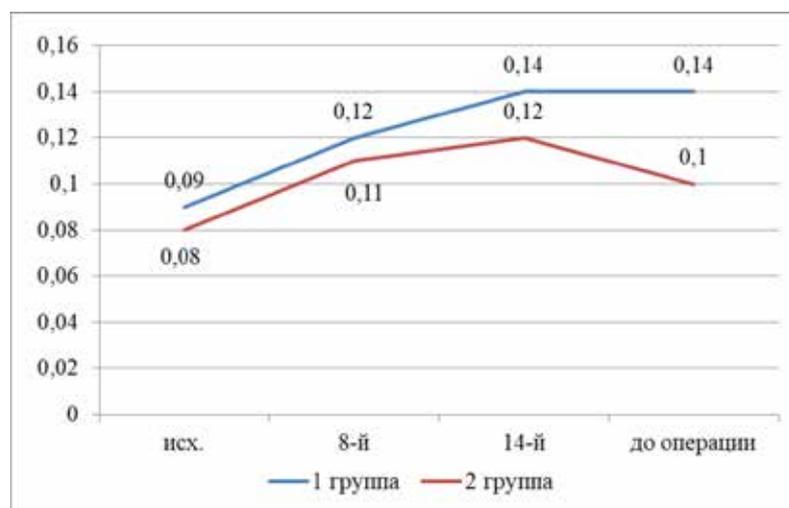


Рис. 3. Динамика QRS (mm) в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

Тем не менее можно говорить о невыраженной тенденции более устойчивой динамики изменений во второй группе больных РШМ, которые получили НАПХТ с антиоксидантом мексидолом. Как на 4-й, так и на 8-й день НАХТ показатели интервала P-Q (средние значения) были незначительно выше в первой группе, чем во второй когорте исследованных пациенток.

При рассмотрении другого показателя ЭКГ, сердечного комплекса QRS, нами получены следующие результаты (рис. 3). В обеих группах пациенток средние значения QRS (mm) в динамике исследования повышались. Примечательно, что если его значения к концу исследования во 2-й группе снизились до $0,1 \pm 0,02$, то в первой, наоборот, они повысились (до $0,14 \pm 0,01$):

t-критерий Стьюдента: 1,41, $p = 0,159$). Значение уровня O_2 в обеих группах больных было примерно одинаковым, практически на всех этапах исследования и статистически достоверно не различалось.

Далее нами изучены следующие показатели ЭхоКГ: КДР, КСР, КСО и СИ. Приведенные рис. 3 и 4 представили следующие изменения на электрокардиограмме. У больных, подвергшихся предоперационной химиотерапии, были продемонстрированы увеличения средних значений исследуемых показателей. Например, КДР поднялся с 54 до 56–57 мм, а КСР – с 28 до 31 мм. Значительные изменения произошли при анализе КСО – 120 до 154 мм. При сравнении с использованием z-критерия было выявлено статистически значимое изменение

(значение t-критерия Стьюдента составило 5,08, различия были статистически значимы с высокой степенью достоверности: $p = 0,000001$). Еще больше увеличилось КСО на 14-й день и составило $162,9 \pm 4,6$ на 14-й день, что было также статистически значимо. Непосредственно перед операцией значения КСО снизились, но не достигли исходных величин ($125,1 \pm 3,3$): значения t-критерия Стьюдента: 0,76, различия статистически не значимы ($p = 0,446$).

У больных местнораспространенным РШМ при анализе другого показателя, КСО, м, его значение увеличилось с 51,1 мл (в начале) до 59,6 на момент начала второго введения химиопрепаратов. При сравнении этих значений t-критерий был достаточным (2,18) для суждения и подтверждения статистической значимости ($p = 0,030$). Такие же достоверные различия были получены при сравнении со вторым введением лекарственных средств, а также точкой, когда назначалась операция. Далее при изучении показателей во второй исследуемой когорте пациенток большинство средних значений претерпело соответствующие изменения, однако эти колебания были не столь выраженными.

Далее нами были проведены сравнительные исследования отдельных параме-

тров ЭхоКГ в двух группах больных РШМ. Исходные значения КДР в первой группе (НАПХТ) и контрольной группе (НАПХТ + мексидол) были примерно одинаковыми. На 8-й день терапии значения КДР увеличились в обеих группах – 57,1 и 58,3 соответственно. К 14-му дню КДР в первой группе снизилось и продолжало снижаться далее. Но во 2-й группе после снижения к 14-му дню, ко дню перед операцией КДР несколько увеличилось. При сравнении двух групп на всех этапах исследования КДР различия были статистически незначимыми.

При изучении КСР кривые диаграммы в двух группах больных РШМ примерно совпадали. Но выявлялись определенные различия, особенно на этапе заключительного дня исследования – 31,1 и 28,8. Однако при подсчете достоверности значение t-критерия Стьюдента было равно 0,53, а различия статистически незначимы ($p = 0,594789$).

Изучение и сравнение в двух группах следующего показателя, КСО, показало следующие изменения, наиболее выраженные на 8-й и 14-й дни исследования. Так, на 8-й день сравнение показателя в двух группах выявило значительную разницу: значение t-критерия Стьюдента: 5,45, различия статистически значимы ($p = 0,000000$).

Таблица 3

Вариабельность эхокардиографических данных у больных РШМ, получивших НАПХТ

Показатель	Пациенты, получившие НАПХТ (n = 68)			
	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
КДР Мм	$54,3 \pm 3,3$	$58,3 \pm 3,5$	$57,9 \pm 3,4$	$56,6 \pm 3,4$
КСР Мм	$28,6 \pm 2,9$	$31,4 \pm 3,2$	$30,9 \pm 3,1$	$31,1 \pm 3,2$
КСО Мл	$120,6 \pm 4,9$	$154,4 \pm 3,7^*$	$162,9 \pm 3,7$	$125,1 \pm 3,3$
КСО, м	$51,1 \pm 2,3$	$59,6 \pm 3,1^*$	$58,7 \pm 3,3$	$56,6 \pm 3,4$
СИ л/мин/м ²	$3,9 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ показателей у больных РШМ, получивших НАПХТ + мексидол

Показатель	Пациенты получившие НАПХТ + мексидол (n = 60)			
	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
КДР Мм	$55,1 \pm 3,4$	$57,1 \pm 3,1$	$56,1 \pm 3,2$	$57,3 \pm 3,1$
КСР Мм	$28,4 \pm 2,7$	$30,2 \pm 2,8$	$29,4 \pm 2,8$	$28,8 \pm 2,9$
КСО Мл	$121,1 \pm 4,4$	$124,3 \pm 4,1$	$125,1 \pm 3,8$	$124,9 \pm 3,5$
КСО, м	$51,3 \pm 2,3$	$54,4 \pm 2,4$	$53,9 \pm 2,5$	$53,8 \pm 2,4$
СИ ла/мин/м ²	$3,8 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,9$

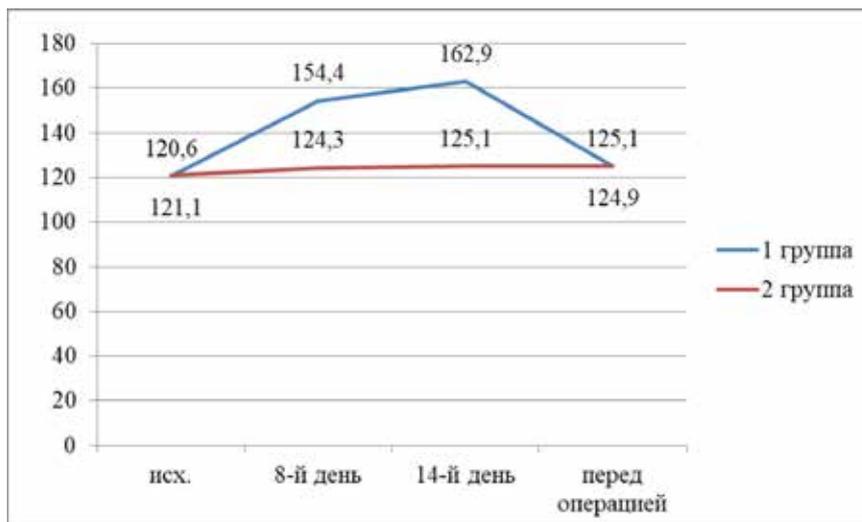


Рис. 4. Динамика КСО по данным ЭхоКГ в двух группах больных

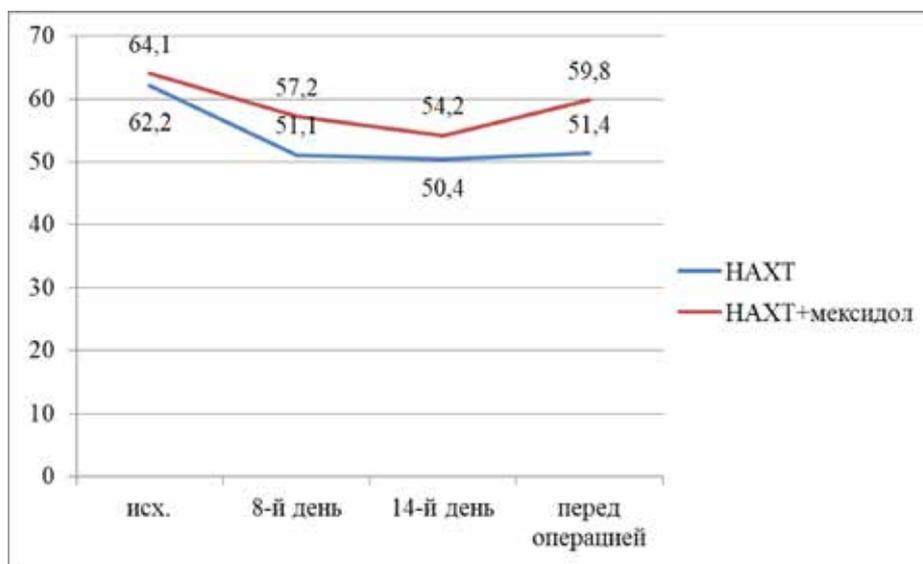


Рис. 5. Динамика ФВ по данным ЭхоКГ в двух группах больных (НАХТ и НАХТ + мексидол)

Далее при изучении показателя сердечного индекса (СИ) исходные значения в первой (только предоперационная химиотерапия) и второй (предоперационная химиотерапия с мексидолом) группах были равны 3,9 и 3,8 л/мин/м² соответственно.

На 8-й день лечения наблюдалось более выраженное снижение СИ в первой группе, по сравнению со второй – 3,3 и 3,5 л/мин/м² соответственно. Однако при сравнении совокупности значений двух групп различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Так, значение t -критерия Стьюдента было равно 0,20, различия статистически незначимы ($p = 0,839$). Тем не менее можно судить об определенной тенденции в динамике

сердечного индекса изучаемых групп – относительной стабильности показателя во время лечения среди пациенток, получавших предоперационную лекарственную терапию с мексидолом.

Следующим показателем, характеризующим деятельность сердечно-сосудистой системы по данным ЭхоКГ, была величина функции выброса (ФВ). На рис. 5 представлена ФВ в процентах в двух исследуемых группах больных. Фракция выброса (ФВ) – это процентная доля крови в главной насосной камере, выбрасываемая с каждым ударом сердца. Показатель ФВ можно легко оценить при помощи эхокардиографии.

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 8-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 в день перед оперативным вмешательством было выявлено, что значение ФВ в группе получавших мексидол было более стабильным и статистически значимо выше, чем в группе, получавших НАХТ без мексидола ($p < 0,05$).

Заключение

Некоторые противоопухолевые препараты, например алкилирующие агенты, связаны с кардиотоксичностью. В нашем исследовании паклитаксел и препараты платины (карбоплатин) были использованы в качестве НАПХТ местнораспространенного рака шейки матки. Антиоксидант, который был представлен мексидолом, показал хорошую эффективность в отношении снижения функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при проведении предоперационной полихимиотерапии больных местнораспространенным раком шейки матки. При этом большинство функциональных показателей статистически достоверно улучшились. Это означает, что в дальнейшем создаются благоприятные условия для продолжения специального лечения – хирургической резекции заинтересованных органов и проведения послеоперационной лучевой терапии.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Lindsey A., Torre L.A., Ahmedin Jemal J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68 (6). P. 394–424.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 15. No.144 (8). P. 1941–1953.
3. Букуев Н.М., Макимбетов Э.К. Аспекты демографии и этнические особенности рака шейки матки в Кыргызской Республике. Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28050> (дата обращения: 08.04.2022).
4. Султанбаева А.В., Сакаева Д.Д. Химиолучевая терапия рака шейки матки / Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. Казань, 2014. С. 596–548.
5. Абдылдаев Т.А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных раком шейки матки // Вестник КРСУ. 2016. Том 16. № 7. С. 153–155.
6. Gadducci A., Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Research*. 2020. Vol. 40 (9). P. 4819–4828.
7. Sudeep Gupta, Amita Maheshwari, Pallavi Parab, Umesh Mahantshetty, Rohini Hawaldar, Supriya Sastri Chopra, Rajendra Kerkar, Reena Engineer, Hemant Tongaonkar, Jaya Ghosh, Seema Gulia, Neha Kumar, T Surappa Shylasree, Renuka Gawade, Yogesh Kumbhavi, Madhuri Gaikar, Santosh Menon, Meenakshi Thakur, Shyam Shrivastava, Rajendra Badwe. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Oncology*. 2018. Vol. 1. No. 36 (16). P.1548–1555.
8. Paolo Sala, Stefano Bogliolo, Fabio Barra, Alessandra Fazio, Mattia Maramai, Chiara Cassani, Barbara Gardella, Luciana Babilonti, Flavio Giannelli, Serafina Mammoliti, Arsenio Spinillo, Simone Ferrero, Mario Valenzano Menada, Sergio Costantini, Paolo Bruzzi, Pierangelo Marchiolè. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Concurrent Chemo-Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *Journal Investigative Surgery*. 2022. Vol. 35 (2). P. 308–314.