

in groups "D" and "P + D" ( $p \leq 0,001$ ). In groups with infusion of dexmedetomidine systolic index is within the norm at all stages of observation ( $p \leq 0,001$ ). There were no significant differences in total peripheral vascular resistance in patients of all observation groups during the induction of anesthesia. At the time of intubation, the tracheal total peripheral vascular resistance in the group "D" is significantly lower than the total peripheral vascular resistance in other groups ( $p \leq 0,001$ ). At the beginning of the surgical intervention, the total peripheral vascular resistance level in the group "P + D" exceeds the corresponding indicator of the other groups, and at the traumatic moment of surgery total peripheral vascular resistance is higher in the "D" group ( $p \leq 0,001$ ).

The level of glucose in the groups where infusion of paracetamol and dexmedetomidine was performed at all stages of observation was within the norm ( $p \leq 0,001$ ).

Field of application of the results: The use of dexmedetomidine and intravenous form of paracetamol can be recommended for introduction into clinical practice for surgical interventions performed in the area of nasal septum to improve anesthesia.

*Conclusions.* Infusion of dexmedetomidine allows to level the response of hemodynamic to surgical intervention. The use of dexmedetomidine and the intravenous form of paracetamol create the conditions to protect the body from surgical manipulation and prevent operational stress. Further investigations are needed to study the effect of dexmedetomidine and paracetamol on hemodynamic parameters and the stress response of the body in surgical interventions in other areas of medicine.

**Key words:** operational stress, septoplasty, hemodynamic, dexmedetomidine, paracetamol, analgesia.

*Рецензент – проф. Малик С. В.*  
Стаття надійшла 11.05.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-131-135

УДК 616.22-006.61-08-039.76-059 +615.849.114

Артюх С. В.

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОМОДИФІКАЦІЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України (м. Харків)

artiukhsergii@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття написана в рамках НДР «Порівняльний аналіз алгоритмів топографічної підготовки та планування конвенційної та конформної променевої терапії на лінійних прискорювачах», шифр теми НАМН.04.14, строки виконання 01.2014 – 12.2016; НДР «Розробка програм персоналізованого контролю поглиненої дози при променевої терапії пухлин геніталій, голови та шиї з використанням дозиметрії *in vivo*», шифр теми НАМН.02.17, строки виконання 01.2017 – 12.2019.

**Вступ.** Щорічно в світі реєструється понад 500 000 нових випадків раку голови та шиї (РГШ), проте близько 40% не проживає й одного року з моменту встановлення діагнозу. Це обумовлено насамперед тим, що в більшості випадків (60%) захворювання діагностується вже на місцево-поширених стадіях (III, IVa, IVb) не дивлячись на те, що при РГШ переважають візуальні форми [1,2].

Рецидиви у більшості хворих на місцевопоширений рак голови та шиї діагностуються вже на протязі двох років з моменту завершення лікування, але спроби впливу на них ускладнюються радіорезистентністю та хіміорезистентністю від попередньо отриманої терапії. В деяких випадках єдиним можливим методом лікування рецидивів залишається радикальне оперативне втручання, яке на жаль призводить до досить травматичних наслідків і потребує довготривалої фізичної та психологічної реабілітації. Саме тому комплексне чи комбіноване лікування на першому етапі повинно сприяти як досягненню локального контролю над пухлиною, так і зменшенню рецидивування захворювання протягом тривалого часу [3,4].

На даний час стандартом лікування хворих на неоперабельний місцевопоширений рак голови та шиї є хіміопротонне лікування в режимі класичного фракціонування дози з хіміомодифікацією цисплатином, що значно покращує результати самостійного променевого лікування чи самостійної поліхіміотерапії [5,6]. Саме тому самостійна променева терапія використовується лише з паліативною метою у хворих з поганим соматичним статусом або абсолютними протипоказаннями до проведення її хіміомодифікації, як то значні порушення функції нирок, печінки, регіонарні тромбози, виражені кардіальні проблеми та інші. Для підвищення ефективності дослідниками всього світу розробляються та опробовуються нові схеми фракціонування дози опромінення, і деякі з них переважають класичні схеми, що дає підґрунтя для подальших досліджень в цьому напрямку [7,8].

Ще одним напрямком підвищення ефективності та зниження токсичності є використання хіміомодифікаторів в хрономодульованому режимі в комбінації з нестандартними режимами фракціонування дози. Таку методику при лікуванні пухлин голови та шиї нами було використано вперше. Подібна схема радіохіміотерапії вже була успішно апробована в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України при лікуванні місцевопоширених форм плоскоклітинного раку геніталій та раку прямої кишки, але разова осередкова доза при цьому складала 4 Гр [9,10]. З огляду на наявність в області голови та шиї таких критичних органів як гортань, спинний мозок, ствол головного мозку та ризику виникнення критичних небажаних явищ, таких як набряк гортані, набряк головного мозку з небезпекою вклинення його стволу, було прийнято рішення роз-

ділити добову дозу на 2 фракції з інтервалом 6 годин для зниження гострої токсичності лікування.

В цій статті викладено результати нашого дослідження, які дають сподівання на покращення результатів хіміопроменевого лікування без значного збільшення токсичності.

**Мета дослідження.** Проаналізувати ефективність хіміопроменевого лікування з застосуванням цисплатину та 5-фторурацилу в аспекті локального контролю, виживаності і проаналізувати променево токсичність при лікуванні місцевопоширеного плоскоклітинного раку голови і шиї.

**Об'єкт і методи дослідження.** В рамках дослідження лікування отримало 108 пацієнтів на місцевопоширений плоскоклітинний рак голови та шиї (III, IVa, IVb стадії). Для вирішення поставленої мети вони були поділені на 3 групи:

– перша група (n = 39), в якій хворі отримували лікування в хрономодульованому режимі гіпофракціонування дози опромінення з хіміомодифікацією 5-фторурацилом за розробленою методикою (Патент на корисну модель «Спосіб хемопротонної терапії місцевопоширеного раку гортані» №104194, Бюлетень №1, 12.01.2016);

– друга група (n = 34), де застосовувалась променева терапія в класичному режимі фракціонування дози РОД 2 Гр СОД 60-70 Гр з хіміомодифікацією цисплатином в дозі 40 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно один раз на тиждень (сумарно до 400 мг);

– третя група (n = 35) – група порівняння, в якій хворі отримували самостійну променеву терапію в режимі класичного фракціонування дози РОД 2 Гр СОД 60-70 Гр.

Пацієнти усіх груп отримували тривимірну конформну променеву терапію на лінійному прискорювачі Clinac 600С з енергією фотонів 6 МеВ. Слід зазначити, що загальна ізоефективна сумарна осередкова доза, що відображає променеве навантаження на саму пухлину та оточуючі тканини, в усіх групах складала – 60-70 Гр.

При недостатній ефективності проведеної терапії подальше лікування відповідно до наявних показів та соціально-медичних факторів включало хірургічне лікування або паліативну поліхіміотерапію.

Ступінь тяжкості ранніх і пізніх ускладнень здорових тканин, гематологічну токсичність оцінювали відповідно до шкали Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018 рік). Для профілактики гострих променевих реакцій в процесі лікування використовувалися методи неспецифічної підтримки: полоскання порожнини рота відварами трав (ромашки, шавлії), розчином бензідінаміда (тантум-верде). Застосовувалася обробка слизової порожнини рота різними рослинними оліями в суміші з обліпихи (у пропорції 3:1). Пацієнти отримували нестероїдні протизапальні препарати (метамізол, диклофенак, кеторол), за необхідності антибіотики широкого спектру дії і протигрибкові препарати, полівітаміни. При вираженому больовому синдромі призначалися ненаркотичні анагететики. Для профілактики пізніх ускладнень з боку шкіри і підшкірної клітковини в процесі і після закінчення променевого лікування використовували мазі та гель на основі пантенолу.

Оцінка безпосередньої відповіді на лікування проводилась на основі огляду та методів візуалізації пухлинного вогнища (КТ, МРТ) за допомогою критеріїв RECIST v.1.1.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica версії 12 з використанням непараметричних методів для малих вибірок. Також вивчалась загальна однорічна та дворічна виживаність за методом Каплан-Мейєра та таблиць часу життя. Отримані результати були порівняні на підставі критерію правдоподібності лог-ранк, р-критерію значущості статистичних відмінностей. Для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний критерій Фішера. В усіх випадках відмінність вважали статистично достовірною при p < 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналізуючи відповідь на лікування в усіх групах хворих, яким до променевої терапії було додано хіміомодифікуючий агент можна зробити висновок, що частота позитивної відповіді на лікування в них значно переважала такі самі показники ніж у групі порівняння (табл. 1).

Таблиця 1.

**Розподіл пацієнтів за відповіддю на лікування**

Відповідь на лікування	1 група (n = 39), абс. (%)	2 група (n = 34), абс. (%)	3 група (n = 35), абс. (%)	Всі групи (n = 108), абс. (%)
Повна відповідь	15 (38,5)	10 (29,4)	8 (22,9)	33 (30,6)
Часткова відповідь	15 (38,5)	15 (44,1)	12 (34,3)	42 (38,9)
Стабілізація процесу	8 (20,5)	8 (23,5)	13 (37,1)	29 (26,9)
Прогресування	1 (2,5)	1 (2,9)	2 (5,7)	4 (3,7)
Всього:	39 (100)	34 (100)	35 (100,0)	108 (100)

Порівнюючи між собою групи з різними схемами хіміомодифікації можна зробити висновок, що схема хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом та схема хіміопроменевого лікування з цисплатином були майже рівними за ефективністю, а саме 77% та 73,5% відповідно (p = 0,35).

Звичайно, саме показники виживаності грають визначальну роль в виборі схеми лікування хворого, тому аналіз та порівняння цих показників привертає найбільшу увагу серед науковців. В нашому дослідженні найвищі показники виживаності зафіксовані в першій дослідній групі з застосуванням 5-фторурацилу (табл. 2).

Таблиця 2.

**Загальна виживаність пацієнтів, що отримували променеву терапію з/без хіміомодифікації**

Виживаність	1 група (n = 39), %	2 група (n = 34), %	3 група (n = 35), %	Всі групи, (n = 108), %
Однорічна	66,7±7,6	55,9±8,5	37,1±8,1	53,8±4,8
Дворічна	46,2±8,0	38,2±8,3	25,7±7,4	37,0±4,6

Як видно за даними таблиці, дворічна виживаність при застосуванні хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом складала 46,2±8,0 %, що вище ніж той самий показник при променевому лікуванні з хіміомодифікацією цисплатином (38,2±8,3 %), та значно перевищує показники самостійної ПТ (25,7±7,4 %). Для більш наглядного порівняльного аналізу побудовано криві виживаності за методикою Каплан-Мейєра (рис.).

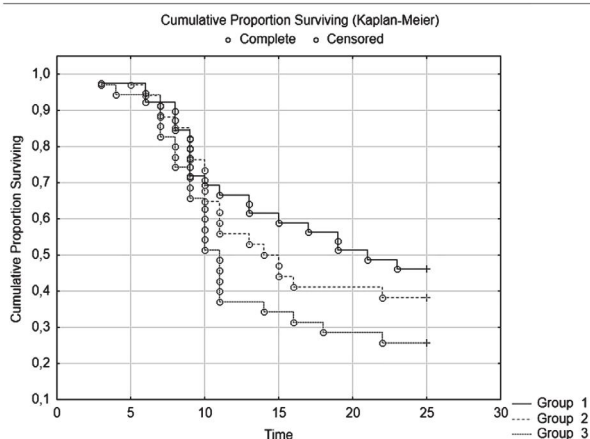


Рис. Криві виживаності за методикою Каплан-Мейера всіх груп дослідження.

Таблиця 3.

**Небажані явища. Променева токсичність**

Променева токсичність	1 група, n = 39		2 група, n = 34		3 група, n = 35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мукозит 1-2 ст.	25	64,1	18	53,0	26	74,3
Мукозит 3-4 ст.	14	35,9	16	47,0	9	25,7
Разом:	39	100,0	34	100,0	35	100,0
Дерматит 1-2 ст.	36	92,3	30	88,2	33	94,3
Дерматит 3-4 ст.	3	7,7	4	11,8	2	5,7
Разом:	39	100,0	34	100,0	35	100,0

На основі кривих виживаності побудованих за методикою Каплан-Мейера та застосуванню до них лонгрангового критерію можна сказати, що відмінності між групами були статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Не менш значущим показником є медіана виживаності, який в першій групі склав  $17,5 \pm 3,6$  місяців проти  $13,2 \pm 3,2$  в другій ( $p < 0,001$ ).

Токсичність лікування має високе значення в лікуванні хворого, тому що від неї залежить і кінцевий результат лікування. Так виражені прояви небажаних явищ призводили к відмові пацієнта від подальшого лікування або погіршенню загального стану, гематологічних показників, появи виражених місцевих реакцій, що вимагало від лікаря зупинки лікування до стабілізації стану пацієнта. Слід також враховувати, що в першій групі 5-фторурацил вводився в хрономодульованому режимі в вечірньо-нічний час, що знижує токсичність його застосування в 5 разів у порівнянні з цілодобовим введенням.

Променеві дерматити та мукозити зафіксовані у кожного хворого в тому чи іншому ступеню (табл. 3).

За даними таблиці порівняння променева токсичність при застосуванні різних хіміомодифікаторів та доведено, що розвиток променевих мукозитів 3-4 ступеню переважав при застосуванні цисплатину ( $p < 0,05$ ). Це потребувало призупинення лікування, госпіталізації та парентеральної підтримки хворих. Розвиток променевого дерматиту був на одному рівні в усіх дослідних групах.

Більш виражені відмінності зареєстровані при аналізі загальних реакцій хворих на хіміотерапевтичний вплив. Диспепсичні явища значно частіше спостерігались в другій групі. Так, нудота спостерігалась

в 58,8 % випадків проти 5,1 % в першій, блювота – в 23,5 % випадків проти 2,6 % відповідно. Корекція цих порушень потребувала призначення ін'єкційних антимиетиків, їх тривалість коливалась від 3 до 7 днів з моменту введення хіміопрепарата (табл. 4).

Як видно з таблиці, ці небажані явища значно порушували харчування хворих, тому в 26,5 % випадках у хворих другої групи зафіксовано зниження маси тіла більше ніж на 10 %, а у хворих першої групи на 12,8 %, що більшою мірою було пов'язано з розвитком променевого мукозиту.

Лейкопенія 1 ступеню спостерігалась в 20,5 % випадків при лікуванні з використанням 5-фторурацила в хрономодульованому режимі, в той час як при використанні в якості хіміомодифікатора цисплатина цей показник складав 52,9 %, що є статистично значимою різницею ( $p = 0,002$ ). Пацієнти з лейкопенією 1 ступеню не отримували додаткової медикаментозної корекції і не потребували перерви в лікуванні. Натомість більш виражена лейкопенія 2-3 ступеню, що потребувала введення колонієстимулюючих факторів і стероїдних гормональних препаратів та була причиною затримки лікування на 2-5 днів, була зареєстрована в 5,1 % в першій групі та в 14,7 % в другій групі ( $p = 0,08$ ). Лейкопенії 4 ступеню зареєстровано не було.

Таблиця 4.

**Небажані явища. Загальні ускладнення променевої терапії та хіміопроменевого лікування**

Загальна реакція	1 група, n = 39		2 група, n = 34		3 група, n = 35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість 2-3 ст.	9	23,1	21	61,8	6	17,1
Нудота	2	5,1	20	58,8	3	8,6
Блювота	1	2,6	8	23,5	1	2,9
Втрата маси тіла (більш 10 %)	5	12,8	9	26,5	5	14,3

**Висновки.** Таким чином, аналізуючи безпосередні та найближчі віддалені результати лікування не виявлено суттєвої різниці показників при застосуванні розробленого методу хрономодульованої радіохіміотерапії у порівнянні з традиційною хіміопроменевою терапією з цисплатином. Тим часом самостійна променева терапія демонструє значно нижчі показники і тому може бути рекомендована хворим на місцевопоширені форми РГШ лише з паліативною метою. Також слід відзначити високу токсичність цисплатину як хіміомодифікатора променевої терапії на відміну від хрономодульованого введення 5-фторурацилу. Саме тому використання схеми з 5-фторурацилом при лікуванні хворих зі зниженим соматичним статусом та літніх пацієнтів є більш доцільним на відміну від схем з застосуванням цисплатину.

**Перспективи подальших досліджень.** Збільшення числа спостережень для більш точного статистичного порівняння ефективності різних схем хіміопроменевого лікування, розробка критеріїв відбору пацієнтів для застосування розробленого методу хрономодульованої радіохіміотерапії, удосконалення методів профілактики ускладнень лікування.

## Література

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21387
2. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuY. *Rak v Ukraini, 2015-2016. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. Biul. natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy, № 18. K.; 2017. 120 s. [in Ukrainian].*
3. Chin D, Boyle GM, Porceddu S, Theile DR, Parsons PG, Coman WB. Head and neck cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Jul;6(7):1111-8. DOI: 10.1586/14737140.6.7.1111
4. Aliyeva SB, Matyakin EG, Zaderenko IA, Zharkov IA. Khirurgicheskoye lecheniye bolnykh s ostatochnymi i retsidivnymi opukholyami posle radikalnykh kursov khimioluchevoy terapii raka glotki. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN.* 2009. s. 28-31. [in Russian].
5. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010;21(5):184-6. DOI: 10.1093/annonc/mdq185
6. Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Strategies for non-resectable head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(4):492-504. DOI: 10.1007/s11864-013-0260-6
7. Das S, Thomas S, Pal SK, Isiah R, John S. Hypofractionated Palliative Radiotherapy in Locally Advanced Inoperable Head and Neck Cancer: CMC Vellore Experience. *Indian J Palliat Care.* 2013;19(2):93-8. DOI: 10.4103/0973-1075.116709
8. Ko C, Citrin D. Radiotherapy for the management of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Dis.* 2009;15(2):121-32. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01495.x
9. Sukhina EN, Svinarenko AV, Starenkiy VP, Grishchenko TP, Nasonova AN, Nesterenko AS. Angioblastomnyy effekt i toksichnost khronoradioterapii raka pryamoy kishki i sheyki matki. *URZh.* 2015;XXIII(2):97-101. [in Russian].
10. Svinarenko AV, Grishchenko TP, Sukhina EN. Khronomodulirovannaya radiokhimioterapiya kak sposob snizheniya toksichnosti lecheniya raka pryamoy kishki. *Tekhnogenna bezpeka.* 2011;157(169):83-7. [in Russian].

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОМОДИФІКАЦІЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШІЇ

Артюх С. В.

**Резюме.** В роботі представлено результати проведеного дослідження щодо ефективності та токсичності різних схем хіміомодифікації променевої терапії у хворих на плоскоклітинний рак голови та шії. Доказано, що безпосередні результати лікування та показники виживаності вище в групах з застосуванням цисплатину та 5-фторурацилу ніж при використанні самостійної променевої терапії. Проте, розроблений метод хрономодульованої радіохіміотерапії в режимі гіпофракціонування дози опромінення з 5-фторурацилом проявляє меншу токсичність у порівнянні з застосуванням схеми променева терапія+цисплатин і тому може бути рекомендований хворим похилого віку та пацієнтам з низьким соматичним статусом.

**Ключові слова:** рак голови та шії, хрономодульована терапія, гіпофракціонування, хіміопроменеве лікування, променева токсичність.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ХИМИОМОДИФИКАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Артюх С. В.

**Резюме.** В работе представлены результаты проведенного исследования по эффективности и токсичности различных схем химиомодификации лучевой терапии у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи. Доказано, что результаты лечения и показатели выживаемости выше в группах с применением цисплатина и 5-фторурацила, чем при использовании самостоятельной лучевой терапии. Однако, разработанный метод хрономодулированной радиохимиотерапии в режиме гипофракционирования дозы облучения с 5-фторурацилом показывает меньшую токсичность по сравнению с применением схемы лучевая терапия+цисплатин и поэтому может быть рекомендован больным пожилого возраста и пациентам с низким соматическим статусом.

**Ключевые слова:** рак головы и шеи, хрономодулированная терапия, гипофракционирование, химиолучевое лечение, лучевая токсичность.

### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY DIFFERENT CHEMOMODIFICATION SCHEMES OF RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCAL CANCER HEADS AND NECK

Artiukh S. V.

**Abstract.** Every year, more than 500,000 new cases of head and neck cancer are recorded, but about 40.0 % of patients with this pathology don't live past one year after the diagnosis. This is primarily due to the fact that in most cases (60.0 %) the disease is already diagnosed in locally advanced stages (III, IVa, IVb) despite the fact that head and neck cancer is dominated by visual forms. At present, the standard of treatment for patients with inoperable locally advanced head and neck cancer is chemoradiotherapy in the classical dose fractionation mode with chemomodification with cisplatin. But this regimen is toxic, therefore, it has significant restrictions on use, such as the age of the patient over 70 years, low somatic status, concomitant heart, kidney and liver disease. That is why an urgent need is present to develop new methods of chemoradiation therapy, which could improve the efficiency of complex treatment and reduce overall toxicity. One of the ways in which this result could be achieved is by using chronomodulated irradiation and chemo-drug administration.

The paper presents the results of a study on the efficacy and toxicity of various chemomodification regimens of radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. The study involved 108 patients, who have been divided into 3 groups. In the first group, patients received chronomodulated radiochemotherapy with 5-fluorouracil in the dose hypofractionation mode (n = 39), in the second – radiotherapy in the classical dose fractionation mode with cisplatin (n = 34), in the third – independent radiation therapy (n = 35). All patients received

three-dimensional conformal radiotherapy on a linear accelerator Clinac 600 C with photon energy 6 MeV to an isoeffective total focal dose of 60.0-70.0 Gy.

The evaluation of the immediate response to treatment was based on the review and methods of visualization of the tumor cell (CT, MRI) using the criteria of RECIST v.1.1. The obtained data was processed in statistic software STATISTICA v. 12 using nonparametric methods for a small number of elements of the sample population. Also, the overall one-year and two-year survival was studied using the Kaplan-Meier method and life time tables. The obtained results were compared on the basis of the probability criterion of log-rank, p-criterion of significance of statistical differences. In all cases, the difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

The direct results of treatment in radiochemotherapy groups were shown to be equal and amounted to 77.0 % with 5-fluorouracil and 73.5 % with cisplatin ( $p = 0.35$ ). These rates exceed the results of radiotherapy only treatment – 58.2 % ( $p < 0.05$ ).

Two-year survival rate was higher when using the developed method of chronomodulated radiochemotherapy with 5-fluorouracil in the dose hypofractionation mode than when using radiotherapy alone – ( $46.2 \pm 8.0$ ) versus ( $25.7 \pm 7.4$ ) %, respectively ( $p = 0.03$ ), whereas, when using radiotherapy with cisplatin, this figure was ( $38.2 \pm 8.3$ ) % ( $p = 0.13$ ). Median survival when using chronomodulated radiochemotherapy with 5-fluorouracil was ( $17.5 \pm 3.6$ ) months versus ( $13.2 \pm 3.2$ ) in the group using radiochemotherapy with cisplatin ( $p < 0.0001$ ).

The toxicity of therapy is of great importance in the treatment of the patient, because the final result of the process depends on it. Thus, expressed manifestations of unwanted events led to the patient's refusal from further treatment or to deterioration of their general condition, hematological parameters, appearance of pronounced local reactions, which required the doctor to stop treatment before stabilizing the patient's condition, and in some cases, their hospitalization.

In our study, grade 3-4 radiation mucositis was more commonly observed with cisplatin (47.0 %). With the use of 5-fluorouracil and with only radiotherapy, the development rate of grade 3 radiation mucositis was 35.9 and 25.7 %, respectively ( $p = 0.17$ ), and no case of grade 4 mucositis was recorded. Dyspeptic events were significantly more frequent in the radiochemotherapy group with cisplatin – 58.8 vs. 5.1 % with chronomodulated administration of 5-fluorouracil ( $p < 0.0001$ ). This led to a more than 10.0 % decrease in body weight in most patients receiving cisplatin. Concerning hematological toxicity, in the case of cisplatin, grade 2-3 leukopenia was registered in 14.7 % of cases, compared with 5.1 % with the use of chronomodulated administration of 5-fluorouracil.

Thus, by analyzing the immediate and long-term results of treatment, there was no significant difference in the indices when using the developed method of chronomodulated radiochemotherapy in comparison with traditional radiochemotherapy with cisplatin. However, high toxicity of radiochemotherapy with cisplatin was noted, in contrast to chronomodulated administration of 5-fluorouracil. That is why it is expedient to use the regimen with 5-fluorouracil in the treatment of patients with reduced somatic status and elderly patients.

**Key words:** head and neck cancer, chronomodulated therapy, hypofraction, chemoradiotherapy, radiation toxicity.

*Рецензент – проф. Баштан В. П.  
Стаття надійшла 15.05.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-135-138

УДК 618.3-06:618.39-021.3

*Ахундова Г. И.*

### ОСОБЕННОСТИ И ПРИЧИНЫ ВЫКИДЫШЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей

им. А. Алиева (г. Баку, Азербайджан)

[nauchnayastatya@yandex.ru](mailto:nauchnayastatya@yandex.ru)

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Прогнозирование и профилактика потери беременности первой половины».

**Вступление.** На современном этапе развития акушерства основными его задачами являются создание оптимальных условий для осуществления функции материнства, сохранения ее здоровья и обеспечения здорового ребенка [1,2]. В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности, к I триместру, так как именно в этот период происходит формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, что в большинстве случаев

определяет дальнейшее течение беременности и рождение здорового ребенка.

Причины невынашивания беременности разнообразны [2]. По данным В.М. Сидельниковой и соавторов отмечено [3], что инфицирование половых путей играет одну из ведущих ролей в генезе невынашивания. Немаловажную роль играют неблагоприятные социально-биологические факторы, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, инфекционно-воспалительные заболевания, экстрагенитальная патология [1,4,5]. Генетически обусловленные нарушения развития эмбриона, которые имеют наследственный характер или возникают под влиянием различных факторов: инфекционных, гормональных, химических и др., являются наиболее частой причиной невынашивания беременности в I триместре [6,7].