



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

7 (93) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (93)

2026

Июль

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 618.146 - 006.52 - 089.844

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ (Обзор литературы)**

З. Р. Гулмирзаева, М.А. Гафур-Ахунов, Я. С. Мамадалиева, Р.Н. Талипов,
Д. У. Набиева, Д. Н. Журабоев.

РСНПМЦОиР Ташкентский областной филиал
Узбекистан, 100070, Ташкент, Чиланзарский район, ул. Багистан, дом 1.
тел: (+998) 71 278-73-19 E-mail: qabul@tashoncocenter.uz

✓ **Резюме**

Рак шейки матки остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире. Современная классификация Всемирной организации здравоохранения выделяет HPV-ассоциированные и HPV-независимые опухоли, различающиеся молекулярными механизмами канцерогенеза, радиочувствительностью и прогнозом эффективностью противоопухолевого лечения. В настоящем обзоре представлены современные данные о влиянии HPV-статуса на результаты лучевой и конкурентной химиолучевой терапии, а также рассмотрены молекулярные механизмы радиочувствительности и радиорезистентности, включая нарушения репарации ДНК, особенности сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK. Проанализированы особенности клинического течения HPV-ассоциированных и HPV-независимых карцином, факторы, определяющие эффективность лечения, а также современные подходы к прогнозированию ответа на лучевую терапию.

Особое внимание уделено клиническому значению генотипирования HPV, вирусной нагрузки, интеграционного статуса вируса, персистенции HPV-ДНК после лечения и применению комплексных прогностических моделей. Рассмотрены основные острые и поздние осложнения сочетанной лучевой терапии, адаптивной лучевой терапии и брахитерапии. Интеграция молекулярных биомаркеров с клиническими, радиологическими и дозиметрическими параметрами создает основу для персонализированного выбора лечебной тактики и дальнейшего повышения эффективности лучевой терапии при раке шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; вирус папилломы человека; HPV; лучевая терапия; химиолучевая терапия; радиочувствительность; радиорезистентность; p16; гипоксия; биомаркеры; персонализированная терапия.

**OPV BILAN BOG‘LIQ BACHADON BO‘YNI SARATONINI DAVOLASHGA
ZAMONAVIY YONDASHUV (Adabiyotlar sharhi)**

Z.R. Gulmirzayeva, M.A. G‘afur-Axunov, Ya.S. Mamadaliyeva, R.N. Talipov,
D.U. Nabiyeva, D.N. Jo‘raboyev

RIOvaRIATM Toshkent viloyati filiali
O‘zbekiston, 100070, Toshkent, Chilonzor tumani, Bagiston ko‘chasi, 1-uy.
tel: (+998) 71 278-73-19 Elektron pochta: qabul@tashoncocenter.uz

✓ **Rezyume**

Bachadon bo‘yni saratoni butun dunyo bo‘ylab ayollar o‘rtasida onkologik kasalliklar va o‘limning yetakchi sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining zamonaviy tasnifi kanserogenezning molekulyar mexanizmlari, radiosezigirligi va o‘smaga qarshi davolash samaradorligini bashorat qilish bilan farqlanadigan HPV bilan bog‘liq va HPVga bog‘liq bo‘lmagan o‘smalarni ajratib ko‘rsatadi. Ushbu sharhda HPV holatining nur va raqobatbardosh kimyoviy nur terapiyasi natijalariga ta’siri haqidagi zamonaviy ma’lumotlar keltirilgan bo‘lib, bunda

radiosezgirlik va radiorezistentlikning molekulyar mexanizmlari, jumladan DNK reparatsiyasining buzilishi, PI3K/AKT/mTOR va RAS/MAPK signal yo'llarining xususiyatlari HPV bilan bog'liq va unga bog'liq bo'lmagan karsinomalarning klinik kechish xususiyatlari, davolash samaradorligini belgilovchi omillar, shuningdek, nur terapiyasiga javobni bashorat qilishning zamonaviy yondashuvlari tahlil qilingan.

HPV genotiplash, virus yuklamasi, virusning integratsion holati, davolanishdan keyin HPV-DNK persistensiyasining klinik ahamiyati va kompleks prognostik modellarni qo'llashga alohida e'tibor qaratilgan. Kombinatsiyalangan nur terapiyasi, adaptiv nur terapiyasi va braxiterapiyaning asosiy o'tkir va kechki asoratlari ko'rib chiqilgan. Molekulyar biomarkerlarni klinik, radiologik va dozimetrik ko'rsatkichlar bilan integratsiyalash davolash taktikasini shaxsiy tanlash va bachadon bo'yni saratonida nur terapiyasi samaradorligini yanada oshirish uchun asos yaratadi.

Kalit so'zlar: bachadon bo'yni saratoni; odam papilloma virusi; HPV; nur terapiyasi; kimyoviy nur terapiyasi; radiosezgirlik; radiorezistentlik; p16; gipoksiya; biomarkerlar; shaxsiylashtirilgan terapiya.

MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL CANCER (Literature Review)

Z.R. Gulmirzayeva, M.A. Gafur-Akhunov, Ya.S. Mamadaliyeva, R.N. Talipov,
D.U. Nabieva, D.N. Juraboev

Tashkent Regional Branch of the RSNPMROiR
Uzbekistan, 100070, Tashkent, Chilanzar district, st. Bagistan, house 1.
tel: (+998) 71 278-73-19 E-mail: qabul@tashoncocenter.uz

✓ Resume

Cervical cancer remains one of the leading causes of oncological morbidity and mortality among women worldwide. The modern classification of the World Health Organization distinguishes HPV-associated and HPV-independent tumors, which differ in the molecular mechanisms of carcinogenesis, radiosensitivity, and prognosis for the effectiveness of antitumor treatment. This review presents modern data on the influence of HPV status on the results of radiation and competitive chemoradiation therapy, examining the molecular mechanisms of radiosensitivity and radioresistance, including DNA repair disorders, features of PI3K/AKT/mTOR and RAS/MAPK signaling pathways. The features of the clinical course of HPV-associated and HPV-independent carcinomas, factors determining treatment efficacy, and modern approaches to predicting the response to radiation therapy were analyzed.

Special attention is paid to the clinical significance of HPV genotyping, viral load, virus integration status, HPV DNA persistence after treatment, and the application of comprehensive prognostic models. The main acute and late complications of combined radiation therapy, adaptive radiation therapy, and brachytherapy were examined. The integration of molecular biomarkers with clinical, radiological, and dosimetric parameters creates a foundation for personalized choice of treatment tactics and further enhancement of radiation therapy efficacy in cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus; HPV; radiation therapy; chemoradiation therapy; radiosensitivity; radioresistance; p16; hypoxia; biomarkers; personalized therapy.

Актуальность

Всемирная организация здравоохранения разделяет карциномы шейки матки на HPV-ассоциированные и HPV-независимые новообразования. Такое разделение имеет не только этиологическое и морфологическое, но также прогностическое и потенциально терапевтическое значение. HPV-ассоциированные опухоли развиваются вследствие персистирующей инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека и составляют подавляющее большинство случаев рака шейки матки. HPV-независимые опухоли встречаются значительно реже, преимущественно представлены аденокарциномами и характеризуются иными молекулярными механизмами канцерогенеза, более агрессивным клиническим течением и менее благоприятными результатами стандартного лечения [20, 1, 2].

К HPV-ассоциированным аденокарциномам шейки матки относятся обычный тип эндоцервикальной аденокарциномы, муцинозная аденокарцинома без дополнительного уточнения, кишечный и перстневидноклеточный варианты, а также инвазивная стратифицированная муцин-продуцирующая карцинома. Для этих опухолей характерны признаки трансформирующей HPV-инфекции, включая диффузную блок-позитивную экспрессию p16, выявление вирусной ДНК или РНК и морфологические особенности, связанные с HPV-опосредованным канцерогенезом [3, 20].

К HPV-независимым аденокарциномам относятся желудочный, светлоклеточный, мезонефральный и эндометриоидный типы. Наиболее распространённым и клинически значимым вариантом является аденокарцинома желудочного типа. Она обычно не связана с высокоонкогенными HPV, часто имеет отрицательную или очаговую экспрессию p16 и характеризуется мутациями TP53, STK11, KRAS, PIK3CA, а также нарушениями сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK [20, 4, 5].

Радиочувствительность HPV-ассоциированных опухолей

HPV-ассоциированные опухоли в целом демонстрируют более благоприятный ответ на лучевую и химиолучевую терапию по сравнению с HPV-независимыми карциномами. Вирусные онкобелки E6 и E7 взаимодействуют с ключевыми регуляторами клеточного цикла и репарации ДНК. Онкобелок E6 способствует функциональной инактивации p53, тогда как E7 нарушает функцию ретинобластомного белка pRb и контроль перехода клетки из фазы G1 в S-фазу. В результате опухолевые клетки приобретают геномную нестабильность и ограниченную способность адекватно реагировать на радиационно-индуцированное повреждение ДНК [20].

HPV-ассоциированные карциномы также обладают более выраженной иммуногенностью вследствие постоянной экспрессии вирусных антигенов E6 и E7. Эти антигены могут распознаваться иммунной системой и способствовать инфильтрации опухоли цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами. Лучевая терапия усиливает высвобождение опухолевых антигенов и провоспалительных сигналов, что потенциально увеличивает иммуногенную гибель опухолевых клеток. При этом экспрессия PD-L1 в части HPV-ассоциированных опухолей создаёт биологические основания для сочетания лучевой терапии с ингибиторами иммунных контрольных точек [20].

Клиническое значение HPV-позитивности

Результаты клинических исследований указывают, что обнаружение HPV до лечения обычно ассоциируется с более благоприятным прогнозом. В систематическом обзоре и метаанализе HPV-позитивный статус до начала лечения был связан с лучшими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с HPV-негативным статусом [16].

Однако HPV-позитивность сама по себе не является абсолютным предиктором ответа. Эффективность лучевой терапии также определяется стадией заболевания, объёмом опухоли, степенью гипоксии, гистологическим типом, поражением лимфатических узлов, длительностью лечения и качеством брахитерапии. Кроме того, выявление вирусной ДНК не всегда означает сохранение биологически активной трансформирующей инфекции. Более информативными могут быть комплексные показатели, включающие экспрессию E6/E7-мРНК, характер окрашивания p16 и клинико-морфологическую классификацию опухоли [16].

Биология HPV-независимых опухолей

HPV-независимые опухоли формируются без участия вирусных онкобелков E6 и E7 и используют собственные соматические молекулярные драйверы. Для них характерны нарушения TP53, PTEN, KRAS, STK11, ARID1A, ARID5B и других генов, регулирующих клеточный цикл, апоптоз, дифференцировку и передачу пролиферативных сигналов. Такие изменения создают биологический профиль, существенно отличающийся от HPV-опосредованного рака шейки матки [20].

HPV-независимые опухоли часто характеризуются меньшей экспрессией p16, иным состоянием p53, активацией сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK и сниженной иммунной инфильтрацией. Отсутствие вирусных антигенов ограничивает иммунное распознавание опухоли, а уменьшение количества CD8⁺-лимфоцитов формирует так называемое

иммунологически «холодное» микроокружение. Это может ослаблять как естественный противоопухолевый иммунитет, так и иммуногенный компонент действия лучевой терапии [20].

Радиорезистентность HPV-независимых опухолей

Клиническая радиорезистентность HPV-независимых опухолей, вероятно, имеет многофакторную природу. В отличие от HPV-ассоциированных карцином, в этих опухолях отсутствует вирус-индуцированная инактивация p53 и pRb. При сохранённом p53 клетки могут активировать остановку клеточного цикла и репарацию сублетальных повреждений ДНК. Вместе с тем опухоли с мутацией TP53 могут избегать апоптоза после облучения и продолжать пролиферацию с повреждённым геномом. Поэтому как сохранённый, так и патологически изменённый p53-зависимый ответ в различных молекулярных контекстах может способствовать устойчивости к лечению [20].

Активация PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK усиливает клеточное выживание, метаболическую адаптацию, репарацию ДНК и устойчивость к апоптозу. Дополнительное значение могут иметь выраженная гипоксия, фиброзная строма, сниженная иммунная инфильтрация и высокая частота ранней лимфогенной и гематогенной диссеминации. В результате стандартная химиолучевая терапия может обеспечивать локальный ответ, но хуже предотвращать ранние рецидивы и отдалённые метастазы [20].

При этом радиорезистентность HPV-независимых опухолей не следует считать абсолютной. В многоцентровом исследовании только небольшое число пациенток с HPV-независимой местнораспространённой аденокарциномой получало первичную лучевую терапию, и у всех был зарегистрирован ответ. Однако малый размер этой подгруппы не позволял сделать надёжный вывод о сравнительной эффективности облучения. Основным результатом исследования было значительное ухудшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при HPV-независимых опухолях по сравнению с HPV-ассоциированными аденокарциномами [1].

Аденокарцинома желудочного типа является прототипом HPV-независимого рака шейки матки. Она характеризуется эндофитным ростом, глубокой стромальной инвазией, ранним вовлечением лимфатических сосудов, высокой частотой метастазов в лимфатические узлы, яичники, брюшину и органы брюшной полости. Диагноз нередко устанавливается на поздней стадии, что дополнительно ухудшает результаты лечения [4, 21, 5].

По данным пациентки с местнораспространённой HPV-независимой аденокарциномой, преимущественно желудочного типа, имели статистически значимо худшую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с пациентками с HPV-ассоциированными опухолями. Особенно выраженное различие отмечалось при параметриальной инвазии и стадии IIB [1].

В систематическом обзоре и метаанализе HPV-независимые аденокарциномы были связаны с более чем трёхкратным ухудшением общей выживаемости и почти трёхкратным ухудшением выживаемости без прогрессирования. У них также чаще регистрировались местные рецидивы, отдалённые метастазы и лимфоваскулярная инвазия. Эти результаты отражают общую агрессивность HPV-независимой группы, хотя не позволяют полностью отделить собственную радиорезистентность от влияния стадии, гистотипа и других неблагоприятных факторов [2].

Ответ на радикальную химиолучевую терапию

При местнораспространённом HPV-ассоциированном раке шейки матки стандартная конкурентная химиолучевая терапия с цисплатином и обязательной брахитерапией обеспечивает высокую вероятность регрессии первичной опухоли и локорегионарного контроля. Наиболее благоприятные результаты ожидаются при полном проведении дистанционного облучения, адекватной суммарной дозе брахитерапии и завершении курса без значительных перерывов [7].

HPV-независимые опухоли лечатся по тем же стадийно-ориентированным стандартам, поскольку отдельный доказанный режим для них пока не разработан. Однако исследования эндоцервикальной аденокарциномы показывают более низкую частоту полного ответа и худшие показатели выживаемости после радикальной химиолучевой терапии у HPV-независимой группы. Это особенно характерно для аденокарциномы желудочного типа [1, 7].

Важно учитывать, что большинство сравнительных исследований являются ретроспективными, включают относительно небольшое количество HPV-независимых опухолей

и отличаются по методам определения HPV-статуса. Поэтому имеющиеся данные подтверждают худший прогноз HPV-независимых опухолей, но пока не позволяют точно определить, в какой степени он обусловлен истинной радиорезистентностью, а в какой — более поздней стадией, крупным размером опухоли, неблагоприятным гистотипом и ранней системной диссеминацией.

Различия между двумя группами проявляются не только в ответе первичной опухоли, но и в характере последующего прогрессирования. HPV-ассоциированные опухоли при адекватно выполненной химиолучевой терапии чаще достигают стойкого локорегионарного контроля. HPV-независимые аденокарциномы характеризуются более высокой вероятностью как локального рецидива, так и отдалённого метастазирования.

Практическое значение лучевой терапии

На сегодняшний день HPV-статус не используется как самостоятельное основание для уменьшения дозы или объёма облучения при раке шейки матки. Даже при предполагаемой более высокой радиочувствительности HPV-ассоциированной опухоли деэскалация лечения вне клинических исследований не является обоснованной. Планирование должно соответствовать стадии заболевания, распространённости первичной опухоли и состоянию лимфатических узлов. Из-за повышенного риска раннего прогрессирования пациенткам с HPV-независимыми опухолями может потребоваться более интенсивное динамическое наблюдение. Перспективными направлениями являются исследование ингибиторов PI3K/AKT/mTOR, препаратов, направленных на мутации KRAS, HER2-таргетной терапии, ингибиторов репарации ДНК и иммуномодулирующих комбинаций. Однако такие подходы пока остаются экспериментальными и не заменяют стандартную химиолучевую терапию [20].

HPV-ассоциированные и HPV-независимые опухоли шейки матки представляют собой биологически различные заболевания. HPV-ассоциированные опухоли обычно характеризуются более выраженной радиочувствительностью, большей иммуногенностью и более благоприятными результатами химиолучевой терапии. HPV-независимые карциномы, особенно аденокарцинома желудочного типа, чаще имеют агрессивные морфологические признаки, демонстрируют ограниченную чувствительность к стандартной терапии и сопровождаются высоким риском локального рецидива, отдалённых метастазов и смерти [20, 1, 2].

Осложнения лучевой терапии

Лучевая терапия и конкурентная химиолучевая терапия являются высокоэффективными методами лечения рака шейки матки, однако облучение органов малого таза может сопровождаться острыми и поздними нежелательными явлениями. Их характер и выраженность зависят от суммарной дозы, режима фракционирования, объёма облучённых тканей, сочетания с химиотерапией, техники дистанционного облучения, параметров брахитерапии, предшествующих хирургических вмешательств и индивидуальных особенностей пациентки. Наиболее часто повреждаются кишечник, прямая кишка, мочевой пузырь, влагалище, костный мозг и костные структуры таза [8, 9, 10].

По времени развития осложнения подразделяются на острые, возникающие во время лечения или в первые 90 дней после его завершения, и поздние, которые могут проявляться через несколько месяцев или лет. Острые реакции преимущественно связаны с повреждением быстро обновляющихся эпителиальных и кроветворных клеток. Поздняя токсичность обусловлена сосудистыми нарушениями, хроническим воспалением, фиброзом, ишемией и прогрессирующей утратой функциональной ткани.

Риск осложнений увеличивается при больших полях облучения, расширеннопольной терапии парааортальных лимфатических узлов, высокой суммарной дозе, превышении дозо-объёмных ограничений для органов риска и сочетании дистанционного облучения с брахитерапией и цитостатической терапией. Дополнительное значение имеют пожилой возраст, низкий индекс массы тела, курение, сахарный диабет, сосудистые заболевания, исходная анемия, недостаточное питание, воспалительные заболевания кишечника и ранее выполненные операции на органах малого таза [10, 11].

Желудочно-кишечные осложнения относятся к наиболее частым последствиям тазовой лучевой терапии. Острый лучевой энтерит обычно развивается на второй–третьей неделе лечения и достигает максимальной выраженности к четвёртой–пятой неделе. Его проявления

включают тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и спазмы в животе, метеоризм, учащённый стул, диарею, тенезмы, слизь или кровь в кале [22]. Поздний лучевой энтерит может проявляться хронической диареей, мальабсорбцией, болями, кишечной непроходимостью, изъязвлением, кровотечением, стриктурами и перфорацией. Патогенез связан с прогрессирующим облитерирующим эндартериитом, ишемией, фиброзом стенки кишки и нарушением её моторики.

Влияние осложнений на качество жизни. Во время химиолучевой терапии наиболее заметно ухудшаются физическое функционирование, эмоциональное состояние и повседневная активность. Диарея, боли, дизурия, слабость и тошнота могут приводить к пропускам лечебных фракций. Между тем увеличение общей продолжительности курса связано со снижением вероятности локального контроля. Поэтому оценка качества жизни должна проводиться не только после лечения, но и до его начала, и в процессе терапии. Особое внимание необходимо уделять пациенткам с выраженными симптомами, тревогой, депрессией и недостаточной социальной поддержкой [12, 13].

HPV-статус как прогностический фактор

HPV-статус может использоваться для предварительной оценки радиочувствительности опухоли. HPV-положительный рак шейки матки в среднем характеризуется лучшим ответом на лучевую терапию и более благоприятными показателями выживаемости по сравнению с HPV-независимыми опухолями. HPV-положительные опухоли отличаются нарушением репарации ДНК, более выраженной остановкой клеточного цикла в фазе G2/M, меньшей гипоксией и более активным иммунным ответом после облучения [18].

Вместе с тем HPV-положительная группа биологически неоднородна. Наличие HPV не гарантирует одинаково высокой чувствительности к облучению, поскольку эффективность лечения зависит от генотипа вируса, степени интеграции вирусной ДНК в геном опухолевой клетки, вирусной нагрузки, экспрессии p16, гипоксии и сопутствующих соматических мутаций. Поэтому HPV-статус следует рассматривать как один из компонентов комплексной прогностической модели, а не как самостоятельный критерий выбора интенсивности лечения [18].

Генотипирование HPV

Определение генотипа вируса может дополнительно уточнять прогноз. Согласно данным, обобщённым у пациенток с опухолями, связанными только с HPV группы α -9, отмечались более благоприятные показатели локального контроля, тогда как инфицирование генотипами группы α -7 ассоциировалось с менее благоприятными результатами. В частности, HPV-18 может быть связан с худшим прогнозом по сравнению с HPV-16, что предположительно объясняется различиями в частоте вирусной интеграции, активности механизмов репарации ДНК и морфологическом типе опухоли [18].

Таким образом, генотипирование потенциально позволяет выделять подгруппы HPV-положительных пациенток с неодинаковой вероятностью ответа на лучевую терапию. Однако генотип вируса пока не используется как самостоятельное основание для изменения стандартной дозы облучения.

Интеграция HPV в геном опухоли

Интеграционный статус HPV является ещё одним потенциальным предиктором радиочувствительности. Вирусная ДНК может встраиваться в различные участки генома клетки, вызывая делеции, перестройки и изменения экспрессии соседних генов. В зависимости от места интеграции эти нарушения могут как снижать, так и усиливать способность опухолевой клетки восстанавливать повреждения ДНК.

В обзоре отмечено, что пациентки с неинтегрированной формой HPV имели более благоприятную безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентками, у которых вирус был интегрирован в геном. Вместе с тем интеграция в области RAD51B может нарушать гомологичную рекомбинацию и повышать радиочувствительность, тогда как изменения вблизи HMG2 способны усиливать восстановление ДНК и способствовать устойчивости к лечению [18].

Исходная вирусная нагрузка

Количественное определение HPV-ДНК позволяет оценивать вирусную нагрузку опухоли. В исследованиях, рассмотренных выше, исходная вирусная нагрузка ассоциировалась с лучшим локальным контролем, тогда как низкая нагрузка была связана с более короткой безрецидивной выживаемостью и повышенным риском локального рецидива [18].

Предполагается, что опухоли с высокой вирусной нагрузкой в большей степени зависят от онкобелков E6 и E7. После облучения уменьшение вирусной нагрузки и экспрессии онкобелков может способствовать частичному восстановлению функций p53 и pRb, активации апоптоза и повышению радиочувствительности. Опухоли с низкой вирусной нагрузкой могут иметь более сложный набор дополнительных генетических изменений, поддерживающих пролиферацию и репарацию ДНК независимо от HPV, что способствует радиорезистентности [18].

Персистенция HPV-ДНК после лучевой терапии

Одним из наиболее практически значимых молекулярных методов является определение HPV-ДНК после завершения лечения. Сохранение высокоонкогенного HPV может указывать на наличие жизнеспособных опухолевых клеток, минимальной остаточной болезни или повышенного риска последующего рецидива.

В систематическом обзоре и метаанализе были проанализированы результаты 1055 пациенток после тазовой лучевой терапии с химиотерапией или без неё. Объединённая чувствительность HPV-ДНК-тестирования для выявления рецидива составила 0,84, тогда как специфичность — только 0,35. Положительный тест после облучения был связан приблизительно с трёхкратным увеличением шансов рецидива [15].

Авторы метаанализа указывают, что молекулярное исследование HPV-ДНК в первые два года после лечения может способствовать раннему выявлению рецидива. Именно в этот период наблюдается наиболее высокая частота прогрессирования заболевания [15].

Оценка клиренса HPV

По данным приведённых исследований через 24 месяца хороший контроль заболевания отмечался у 62% пациенток с клиренсом HPV и только у 30% пациенток с сохраняющейся инфекцией. Персистенция вируса после лучевой терапии была связана с повышенной вероятностью рецидива, поскольку HPV-содержащие опухолевые клетки могли сохранять пролиферативный потенциал после лечения [18].

Молекулярные признаки радиорезистентности

Даже среди HPV-положительных опухолей могут встречаться радиорезистентные варианты. К потенциальным неблагоприятным маркерам относятся снижение экспрессии p16, низкая экспрессия вирусного транскрипта E1⁺E4, мутации TP53, гипоксия и уменьшение иммунной инфильтрации.

Около 5% HPV-положительных опухолей могут быть p16-негативными. В этой группе пятилетняя безрецидивная выживаемость была ниже, чем при выраженной экспрессии p16. Это объясняется тем, что p16 участвует в нарушении репарации двуцепочечных разрывов ДНК, поэтому его отсутствие может способствовать восстановлению радиационных повреждений и выживанию опухолевых клеток [18].

Мутации TP53 также рассматриваются как показатель неблагоприятного ответа. В HPV-независимых опухолях дополнительно могут выявляться изменения PTEN и CTNNB1. Активация PI3K/AKT и Wnt/ β -катенинового путей повышает способность клеток восстанавливать повреждения ДНК, поддерживает ангиогенез и снижает чувствительность к облучению [18].

Гипоксия является одним из важнейших биологических механизмов радиорезистентности. При недостатке кислорода уменьшается фиксация свободнорадикальных повреждений ДНК, вызванных фотонным излучением. Кроме того, гипоксия поддерживает опухолевые стволовые клетки, способствует иммунному уклонению и формированию метастатических клонов.

Гипоксия способна подавлять экспрессию E6 и E7 и переводить HPV-положительные клетки в состояние покоя, при котором они становятся менее чувствительными к радиационному

воздействию. После восстановления оксигенации такие клетки могут вновь вступить в клеточный цикл и стать источником рецидива [18].

Многофакторные модели прогнозирования

Представленные исследования показывают, что ни один показатель не способен полностью предсказать эффективность лечения. Наиболее перспективным является объединение нескольких уровней информации: HPV-статуса, генотипа и вирусной нагрузки, интеграционного статуса вируса, экспрессии p16 и молекулярных нарушений репарации ДНК, признаков гипоксии, динамики HPV-ДНК после лечения, ежедневных анатомических изменений, фактического распределения дозы, радиомических и дозиметрических характеристик [18, 15, 16, 17].

На основании загруженных материалов наиболее обоснованными технологиями прогнозирования эффективности лечения являются исследование HPV-статуса и вирусной нагрузки, оценка персистенции HPV-ДНК после облучения, выявление молекулярных и гипоксических факторов радиорезистентности, ежедневная онлайн-адаптивная лучевая терапия и многофакторный анализ лучевой токсичности [18, 15, 16, 17].

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи, остаются нерешёнными вопросы оптимизации лечения HPV-независимых опухолей, повышения эффективности терапии при радиорезистентных вариантах заболевания, совершенствования методов прогнозирования рецидива и снижения частоты поздних лучевых осложнений. Продолжаются исследования, посвящённые интеграции лучевой терапии с иммунотерапией, внедрению гипофракционированных режимов, развитию адаптивных технологий и использованию искусственного интеллекта в планировании лечения.

Современная лучевая терапия является высокоэффективным и неотъемлемым компонентом комплексного лечения рака шейки матки. Дальнейшее совершенствование технологий облучения, развитие молекулярной диагностики, применение адаптивных методик, интеграция искусственного интеллекта и внедрение новых биомаркеров позволят повысить эффективность лечения, уменьшить токсичность и обеспечить дальнейшее развитие персонализированной радиационной онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Seki T, Kojima A, Okame S, et al. Poor Treatment Outcomes of Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma of Human Papilloma Virus Independent Type, Represented by Gastric Type Adenocarcinoma: A Multi-Center Retrospective Study (Sankai Gynecology Study Group). *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1730. doi:10.3390/cancers15061730.
2. Wu Y, Xue X, Su L, Liu Y. Effect of bladder volume on dose of exposure to dangerous organs and incidence of cystitis and enteritis in patients with cervical cancer after external radiotherapy. *Front Oncol*. 2026;16:1760076. doi:10.3389/fonc.2026.1760076.
3. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):214-226. doi:10.1097/PAS.0000000000000986.
4. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA, Park KJ. Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(11):1449-1457. doi:10.1097/PAS.0000000000000532.
5. Du Q, Liu Q, Zhou Y, Kong Y, Zhang Y, He X. Primary prophylaxis with pegylated G-CSF is associated with improved treatment completion and progression-free survival in locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: a retrospective cohort study. *Future Oncol*. 2026;22(10):1165-1174. doi:10.1080/14796694.2026.2654729.
6. Li N, Noticewala SS, Williamson CW, Shen H, Sirák I, Tarnawski R, Mahantshetty U, Hoh CK, Moore KL, Mell LK. Feasibility of atlas-based active bone marrow sparing intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2017;123(2):325-330. doi:10.1016/j.radonc.2017.02.017.

7. Baek JY, Kim HS, Cho WK, Kim BG, Lee JW, Choi CH, Kim TJ, Lee YY, Park W. Significance of HPV status on tumor response and treatment outcomes in endocervical adenocarcinoma treated with definitive chemoradiotherapy: a retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2025;36(6):e92. doi:10.3802/jgo.2025.36.e92.
8. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2003;68(3):217-226. doi:10.1016/S0167-8140(03)00197-X.
9. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, Cao X. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):177. doi:10.1186/s13014-018-1126-7.
10. Dröge LH, von Sivers FF, Schirmer MA, Wolff HA. Conventional 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy for cervical cancer: Comparison of clinical results with special consideration of the influence of patient- and treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(6):520-527. doi:10.1007/s00066-021-01782-5.
11. Mora-Soto N, Morante-Caicedo C, Caicedo-Martínez M, Viveros-Carreño D, Sánchez Díaz E, Rodríguez J, et al. Morbidity of radical surgery and postoperative radiotherapy in cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025;171(Suppl 1):189-198. doi:10.1002/ijgo.70281.
12. Kirchheiner K, Nout RA, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Sturdza A, Dimopoulos JC, Dörr W, Pötter R. Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery—a mono-institutional prospective study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(3):415-423. doi:10.1016/j.ygyno.2014.10.031.
13. Yoder AK, Dong E, Yu X, Echeverria A, Sharma S, Montealegre J, Ludwig MS. Effect of Quality of Life on Radiation Adherence for Patients With Cervical Cancer in an Urban Safety Net Health System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;116(1):182-190. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.10.013.
14. Liang Y, Huang X, Zhang J, Liu H, Li Y, Wang D, et al. Comparison of survival, acute toxicities, and dose-volume parameters between intensity-modulated radiotherapy with or without internal target volume delineation method and three-dimensional conformal radiotherapy in cervical cancer patients: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Cancer Med.* 2022;11(1):151-165. doi:10.1002/cam4.4439.
15. Sabeena S, Kuriakose S, Damodaran B, Ravishankar N, Arunkumar G. Human papillomavirus (HPV) DNA testing for detection of recurrence after radiotherapy in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(2):e20. doi:10.3802/jgo.2020.31.e20.
16. Li P, Tan Y, Zhu LX, Zhou LN, Zeng P, Liu Q, et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(39):66352-66359. doi:10.18632/oncotarget.18558.
17. Xiao H, Guo F, Wang Z, Pei K, Wei S, Qu A, Wang J, Jiang P. Is Moderately Hypofractionated Radiotherapy a Safe and Effective Strategy for Cervical Cancer?—A Review of Current Evidence. *Curr Oncol.* 2026;33(1):24. doi:10.3390/curroncol33010024.
18. Huang Y, Zou D, Guo M, He M, He H, Li X, Zheng Q, Li Q, Mao Z. HPV and radiosensitivity of cervical cancer: A narrative review. *Ann Transl Med.* 2022;10(24):1405. doi:10.21037/atm-22-5930.
19. Lee SW, Kim A, Lee SJ, Kim SH, Lee JH. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer to Reduce Toxicity and Enhance Efficacy—An Option or a Must?: A Narrative Review. *Cancer Res Treat.* 2024;56(1):1-17. doi:10.4143/crt.2023.562.
20. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(1):1-7. doi:10.1136/ijgc-2021-003014.
21. Shi F, Yoder AK, Mach C, Dalwadi S, Anderson ML, Hall TR, Ludwig MS. Impact of hematologic toxicities during concurrent chemoradiation for cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2022;65(2):176-187. doi:10.5468/ogs.21308.
22. Ma X, Fang J, Zhang L, Huang Y, Shen H, Ma X, Zhang S, Zhang B. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;184:103953. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.103953.

Поступила 20.06.2026