

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАХАНОВА ШАХНОЗА ШАВКАТОВНА

**СИЙДИК-ТАНОСИЛ ТИЗИМИ ХАВФЛИ ЎСМАЛАРИНИНГ КўПЛАБ
ОСТЕОГЕН МЕТАСТАЗЛАРИНИ КОМБИНИРЛАНГАН ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.14 – «Онкология»

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
medical sciences**

Шаханова Шахноза Шавкатовна

Сийдик–таносил тизими хавфли ўсмаларининг кўплаб
остеоген метастазларини комбинирланган даволаш
тактикасини такомиллаштириш 3

Шаханова Шахноза Шавкатовна

Совершенствование тактики комбинированного
лечения множественных остеогенных метастазов
злокачественных опухолей мочеполового тракта 23

Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna

Improving the tactics of combined treatment of
multiple osteogenic metastases of malignant
tumors of the genitourinary tract 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАХАНОВА ШАХНОЗА ШАВКАТОВНА

**СИЙДИК-ТАНОСИЛ ТИЗИМИ ХАВФЛИ ЎСМАЛАРИНИНГ КўПЛАБ
ОСТЕОГЕН МЕТАСТАЗЛАРИНИ КОМБИНИРЛАНГАН ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.14 – «Онкология»

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/Tib.1096 рақам рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд Давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Рахимов Нодир Махамматкулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Полатова Джамила Шагайратовна
тиббиёт фанлари доктори

Ахмедов Рустам Носирович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Бухоро Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар Илмий кенгаш қошидаги
Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясига аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг башоратларига кўра, бутун дунёда саратон касаллиги ва ўлим даражаси тобора ошиб бормоқда¹. Ўртача йиллик ўсиш суръати 3,71%ни ташкил қилади. Хавфли ўсмаларда суяк метастазлари 30-70% ҳолларда кузатилади ва ўпка ҳамда жигарнинг метастатик зарарланишидан кейин учраш даражаси бўйича 3-ўринни эгаллайди². Метастатик ўсмалар бирламчи ўсмаларга қараганда кўп учрайди ва скелет тизимининг барча ўсмаларининг 96% ни ташкил қилади. Ўтказилган аутопсия маълумотларига кўра, буйрак саратонида (БС) суяк метастазлари 33-60% ҳолларда ривожланади ва простата ҳамда сут беzi саратонидан кейин учинчи ўринда туради. Диагностика усуллари такомиллашганига қарамай, простата беzi саратони ва буйрак хужайрали саратонида кўплаб остеоген метастазларни аниқлаш ва даволаш замонавий онкоурологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда кўплаб остеоген метастазлари бўлган буйрак хужайрали саратон ва простата беzi саратонини ташхислаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Суякларда метастатик ўчоқлар кўпинча умуртқа поғонаси, тос суяклари, қовурғалар, шунингдек узун суякларнинг проксимал қисмларини зарарлайди ва бу суякларнинг метастатик зарарланиши бўлган беморларда компрессия синдромини даволаш муаммоси энг муҳим ва мураккабларидан биридир. Оғрикни йўқотиш механизми хали-ҳанузгача мунозарали бўлиб қолмоқда ҳамда шу билан бирга, энг асосий муаммо - беморлар ҳаёт сифатининг кескин пасайишидир. Адабиётларда комбинирланган ҳолда ишлатилган бисфосфонатлар, моноклонал антителолар ва радиофармпрепаратлар ёрдамида комбинирланган терапиянинг алоҳида натижалари кам. Бу борада буйрак ва простата беzi саратонининг кўплаб остеоген метастазларини комбинирланган ва комплекс даволашнинг янги концепциясини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва кўламини сезиларли даражада кенгайтириш бўйича кенг кўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилди. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифалар қўйилган. Ушбу вазифалардан келиб

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2017.

² Malawer M.M., Delaney T.F. Treatment of metastatic cancer to the bone. Cancer 2016;2(62):2298–317.

чиқиб, тиббий ёрдам тизимини такомиллаштириш мақсадида сийдик йўллари хавфли ўсмалари бўлган беморларда, хусусан, буйрак ва простата беги саратони кўплаб остеоген метастазларини даволаш усулларини ишлаб чиқиш, такомиллаштириш ва даво самарадорлигини баҳолаш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқотлари республика фан ва техника тараққиётининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ олиб борилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотлари шуни кўрсатадики, дунё бўйлаб 4 миллионга яқин одам ҳар куни саратон касаллигидан азоб чекади; бу одамларнинг ярмида суяк метастазлари безовталик симптомларнинг асосий манбаидир (Павлова Н. С., Сергиенко Е. А., 2020; Radbruch L., 2020). Суяк метастазлари бўлган беморларнинг кўпчилигида касаллик давом этар экан, қаттиқ оғриқ пайдо бўлади, бу уларнинг ҳаёт сифатининг сезиларли даражада пасайишига олиб келади.

Остеоген метастазларда буйракка токсиклиги юқори бўлган нитроген сақловчи бисфосфонатларни томир ичига юбориш химиотерапиянинг асосий муаммоларидан бири ҳисобланади. (Jiang, C., Li, X., Zhao, H., Liu, H. Long, 2016). Хавфли ўсмаларнинг суяк метастазлари бўлган беморларни даволашнинг замонавий имкониятлари бисфосфонатлар, моноклонал антителоларни клиник амалиётга киритилиши билан, шунингдек, вена ичига юбориладиган тизимли нур усулларининг қўшилиши билан сезиларли даражада кенгайди ва индивидуал терапияни режалаштиришда фойдаланиш мумкин (Васильева Е.Б., Важенин А.В., Гелиашвили Т.М., 2017).

Сўнгги йилларда барча асосий локализациялар бўйича хавфли ўсмалар билан касалланишнинг ортиши кузатилмоқда. Афсуски жараённинг кечиккан босқичида аниқланган ўсмаларнинг фоизи юқорилигича сақланиб қолмоқда, узоқ метастазлар, жумладан суяк метастазлари мавжуд бўлганда, ва остеоген метастазлар беморнинг ҳаёт сифатига жуда ёмон таъсир қилиши бу борада

буйрак ҳамда простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазларини комбинирланган даволашнинг янги концепциясини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000260 "Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш" (2018-2022 йй) мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тизимли нур терапияси билан таргет терапияси комбинациясини такомиллаштириш ҳамда жорий қилиш орқали буйрак ва простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазларини даволаш самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

буйрак ва простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазлари учун маҳаллий радиофармпрепарати ҳамда моноклонал антителодан фойдаланган ҳолда комплекс терапиянинг оптимал усулини ишлаб чиқиш;

суяк метастазларини стандарт даволаш усуллари билан комбинир даволашдан сўнг яшовчанлик даражаси ва антиангенал самарадорлигини қиёсий баҳолаш.

кўплаб суяк метастазларининг ҳар хил турдаги скелет ҳодисаларида комбинирланган остеопротектив терапия самарадорлигини ўрганиш.

буйрак ва простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазларида скелет асоратларининг олдини олиш учун прогностик омилларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015 йилдан 2020 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида, шунингдек РИО ва РИАТМ Самарқанд вилояти филиали бўлимларида стационар ва амбулатор даволанган буйрак ва простата беши саратони кўплаб остеоген метастазлари бўлган 110 нафар беморлар киритилди.

Тадқиқотнинг предмети ташхис қўйилган буйрак ва простата беши саратони билан оғриган беморлардан олинган гистологик тасдиқланган материаллар (ретроспектив маълумотларга асосланган), касаллик тарихи, амбулатория ёзувлари, саратон регистри маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: рентгенологик, ультратовуш, радиоизотоп сцинтиграфия, МРТ, МСКТ, морфологик, радионуклид терапия, таргет терапия ва статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

буйрак ва простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазларида суяк тўқимасининг метастатик пролиферация ўчоқларида танлаб тўпланиш мақсадида, бифосфонат ва нурли радиофарм тизимли мажмуада танланган

ўсмага таъсирини инобатга олган ҳолда таргет даволашни қўллаш исботланган;

ностероид анальгетиклар ва наркотик анальгетикларга бўлган талабини пасайтиришда суякларни остеолитик ва остеобластик тавсифидаги метастатик шикастланишини комбинациялашган остеопротектив даволашда шишни олдини олиш ҳисобига β -нурли радиофармни қўллаш самарадорлиги исботланган;

буйрак етишмовчилиги ҳолатида анъанавий даволаш (золедрон кислота) қўллашга нисбатан таққосланганда суяк метастазлари ўрнига нефротоксик самарадорлигини пасайтириш мақсадида радиофарм дори воситаси тизимини танлаб таъсир этиши исботланган;

бирламчи шикастланишлар (буйрак), скелет метастазларини жойлашуви (ўқ суяклар), патологик синишларнинг мавжудлиги, шунингдек, метастазнинг остеолитик тури простата ва буйраклар саратонида остеоген метастазнинг ўсма агрессивлиги натижасида энг салбий башорат омили эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Буйрак ва простата беzi саратонининг кўплаб суяк метастазлари учун таргет терапия ва тизимли нурланиш терапиясига кўрсатмалар ишлаб чиқилди ҳамда даволашдан олдинги ва даволашдан кейинги босқичларида ўсма ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш мезонлари ўрганилди.

Таргет ва тизимли нур терапиясидан фойдаланиш буйрак етишмовчилиги билан асоратланган буйрак ва простата саратонининг кўплаб суяк метастазлари учун танлов усули ҳисобланади.

Тадқиқот натижалари буйрак ва простата беzi саратонининг суяк метастазлари бўлган беморларни даволашнинг энг оқилона тактикасини ишлаб чиқишга маълум даражада ўз ҳиссасини қўшди, бу эса даволаш усулларини оптималлаштириш орқали яшовчанлик даражасини ошириш, ўртача умр кўриш давомийлигини ва беморларнинг ҳаёти сифатини яхшилаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.

Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, функционал, биокимёвий, инструментал, морфологик ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти хулосалар ва таклифларнинг ўзига хос назарий аҳамиятга эга эканлиги билан белгиланади, бу буйрак ва простата

бези саратони кўплаб суяк метастазларини даволаш хусусиятларини ўрганишга катта ҳисса қўшди, ишлаб чиқилган комплекслар ёрдамчи таргет-радионуклид терапиясининг самарадорлигига қараб, буйрак ва простата бези саратонининг кўплаб суяк метастазларини даволаш учун мос келади.

Тадқиқот ишининг амалий аҳамияти шундаки, буйрак ҳамда простата бези саратонининг кўплаб суяк метастазларини таргет-радионуклид терапияси билан даволашнинг янги усули, шунингдек, даволашнинг тактик ва техник жиҳатлари клиник амалиётга ишлаб чиқилди ва жорий қилинди, шунингдек, даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар учраш тезлигини ва меҳнат, ижтимоий чекловлар камайиши имконини берди, ишлаб чиқилган янги даволаш тактикаси диагностика сифатини яхшилашга ва адъювант таргет-радионуклид терапияси турини танлашни оптималлаштиришга имкон берди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Буйрак ва простата бези саратонида кўплаб суяк метастазларини даволаш натижаларини яхшилаш бўйича тадқиқот иши натижалари асосида:

Буйрак ва простата бези саратони остеоген метастазларининг ташхисида хавф параметрларини аниқлаш усулини таклиф этилган "Буйрак ва простата саратони симптомсиз суяк метастазларини ва хавф параметрларини аниқлаш йўллари" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 июндаги 8н-р/496-сонли маълумотномаси).

Буйрак ва простата саратони остеоген метастазининг фармакотерапия усуллари, таргет терапия ва радионуклид терапияси таклиф этилган "Сийдик тизимининг остеоген метастазлари оғриқларини таргет ва радионуклид терапияси" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 14 июндаги 8н-р/525 маълумотномаси).

Сийдик йўллари хавфли ўсмаларининг кўплаб остеоген метастазларини даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро, Фарғона, Қашқадарё ва Сирдарё вилоятлари филиалларининг паллиатив бўлимлари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 июлдаги 8 н-д/225-сонли маълумотномаси). Жорий этилган натижалар буйрак ва простата бези саратони кўплаб остеоген метастазларини даволаш самарадорлигини ошириш, даволаш муддатини қисқартириш, асоратлар сонини камайтириш, ногиронликни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.

Диссертация мавзуси бўйича 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда

7 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва қисқартирмалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқ этилаётган муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, тадқиқотнинг мақсад ҳамда вазифалари, объекти, предмети, усуллари, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти, жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилинганлиги ҳамда диссертациянинг ҳажми, тузилиши бўйича маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Кўплаб остеоген метастазларнинг диагностикаси ва даволаш масалаларининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Адабиётлар мушоҳадасида тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда дунёдаги ва Ўзбекистондаги буйрак ва простата беши саратони билан касалланган беморларда кўплаб остеоген метастазларнинг ривожланиши, унинг этиопатогенези, диагностика, мониторинги ва даволашнинг замонавий усуллари, шунингдек, мавзу муаммосининг моҳиятини очиб берувчи адабиётларни ўрганиш тақдим этилди. Юқорида қайд этилганлар бизнинг изланишимизни мақсадини белгилади.

Диссертациянинг «**Материалларнинг клиник тавсифи ва кўлланилган текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган, клиник материалларнинг умумий тавсифи, клиник ва инструментал тадқиқот усуллари берилган. Тадқиқот иши Самарқанд давлат тиббиёт институтининг онкология кафедрасида олиб борилди ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида, шунингдек РИО ва РИАТМ Самарқанд филиалида стационар ва амбулатор даволанган буйрак ва простата беши саратони кўплаб остеоген метастазлари бўлган 110 нафар беморларнинг даволаш натижаларига асосланди. Беморлар ўз навбатида уч гуруҳга бўлинган. 1-гуруҳ – 46 (41,82%) беморлар (ретроспектив гуруҳ, назорат гуруҳи) бисфосфонатлар (золендрон кислота) билан биргаликда специфик ўсмага қарши терапия олган, бу ҳозирги кунда республикада хавфли ўсмаларнинг остеоген метастазларини даволашда стандарт ҳисобланади, 2-гуруҳ – 33 (30%) беморлар (проспектив гуруҳ) деносумаб ва радионуклид терапияси (153-самарий-Оксабифор) билан золендрон

кислотали мақсадли остеопротектив терапия билан биргаликда специфик ўсмага қарши даволаш олган, 3-гурух –31 (28,2%) беморлар (проспектив гуруҳ) специфик ўсмага қарши терапиясини ҳамда остеопротектив терапия қабул қилган, стандарт усул (золендрон кислотаси) самарасиз бўлган, деносуаб терапияси ва радионуклид терапияси (153-самарий-Оксабифор) олган беморларни ўз ичига олди.

Барча беморларда БҲС, ПБС морфологик тасдиқланган ва ОСГ ёки МСКТ ва/ёки МРТ ёрдамида суяк метастазлари аниқланган. Мунтазам текширув усулларида сўнг, ишқорий фосфатаза (ИФ), кислотали фосфатаза (КФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ва зардобда кальцийнинг умумий даражасини аниқлаш ўтказилди. Суякларнинг зарарланиш жойларини, зарарланиш тузилишини ва зарарланган суяклар сонини аниқлаш учун қуйидаги визуализация усуллари қўлланилди: СРИС (суякларни радиоизотопли сканерлаш) “AnyScan” комбинирланган диагностик системасида, Компьютер томографияси 3-авлод SOMATOM AR.TX («Siemens»), МР-томография “Siemens” (Германия) фирмасининг MagnetomOpen/Viva аппарати ёрдамида амалга оширилди.

СМ аниқланганда паллиатив даво ўтказилди: барча беморларга бисфосфонатлар (хар 28 кунда бир марта Зомета 4 мг), простата беги саратонида антиандроген терапия давом эттирилди (қунига 150 мг Бикалутамид) ва гонадотропин-релизинг гормон аналоглари (Золадекс 3.6 мг дан 28 кун ичида 1 марта), М.Н. Тилляшайхов ва бошқаларнинг кўрсатмасида таклиф қилинган (2020) Метастатик буйрак саратонининг бирламчи ўчоғига М.Н. Тилляшайхов ва бошқалар (2019) таклиф қилган таргет терапия қўлланилди.

Тизимли нур терапияси билан даволаш босқичи В.И.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик илмий-амалий марказининг интервенцион радиология бўлимида ўтказилди.

Даволаш натижаларини баҳолаш учун қуйидаги шкалалар ишлатилди: суяк оғриғи динамикасини баҳолаш шкаласи, ЖССТ аналгетик шкаласи, Карновский шкаласи.

Тадқиқотда олинган маълумотлар Microsoft Office Excel-2016 дастурий таъминоти ёрдамида, Pentium-IV шахсий компьютерида IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation) программаси ёрдамида статистик қайта ишланди.

Диссертациянинг «Буйрак хужайрали саратон ва простата беги саратони бўлган суяк метастазлари ривожланган беморларда тизимли нур терапиянинг терапевтик самарасини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида даволаш натижаларини ўрганишга бағишланган. Беморларнинг умумий ҳолати беморларнинг субъектив маълумотларига кўра баҳоланди: жисмоний ва руҳий маълумотлар. Аналгетикларни қабул қилишнинг ўзгариши тиббий ходимлар ва беморларнинг ўзлари томонидан объектив равишда аниқланди. Оғриқ қолдирувчи таъсир беморларнинг аналгетикларга бўлган эҳтиёжининг ўзгаришига қараб субъектив баҳоланди (доимий оғриқ, тунги оғриқ, оғриқ ҳаракат пайтида пайдо бўлади ва ҳоказо).

Беморларни даволанишгача Карновский шкаласи бўйича

тақсимланиши

Карновский шкаласи бўйича баллар	Нозология											
	Буйрак саратони n=48			P	Простата беzi саратони n=62			P	Итого			P
	abs	M(%)	m		abs	M(%)	m		abs	M(%)	m	
40	3	6,25	3,49	Хи-квадрат = 8,750; p = 0,119	5	8,06	3,46	Хи-квадрат = 8,258; p = 0,143	8	7,27	2,48	Хи-квадрат = 16,873; p = 0,005
50	8	16,67	5,38		10	16,13	4,67		18	16,36	3,53	
60	10	20,83	5,86		12	19,35	5,02		22	20,00	3,81	
70	11	22,92	6,07		14	22,58	5,31		25	22,73	4,00	
80	12	25,00	6,25		15	24,19	5,44		27	24,55	4,10	
90	4	8,33	3,99		6	9,68	3,75		10	9,09	2,74	
Итого	48	100,00	0,00		62	100,00	0,00		110	100,00	0,00	
P	Хи-квадрат Пирсон = 0,219; p = 0,999											

Беморларнинг асосий контингентиди беморнинг тўлиқ мустақиллиги сақланиб қолганда, унинг нормал фаолияти чекланган эди, бу 73 (66,36%) беморни ташкил этди. 64 (58,2%) беморга комбинирланган терапия, шу жумладан кўплаб остеоген метастазларни даволашда радиофармтерапия (самарий Оксабифор) билан таргет терапия (деносумаб) буюрилди.

56 беморда таргет терапия ва радиофармтерапия ёрдамида комбинирланган терапиядан сўнг умумий ҳолатнинг яхшиланиши қайд этилди, бу 87,5% ни ташкил этди. Аналгетикларни қабул қилиш ва уларнинг дозалари камайиши 50 та беморда (78,1%) қайд этилди, улардан 14 (21,8%) бемор аналгетикларни қабул қилишни тўхтатди, 50 та бемордан 28 та (56%) беморда аналгетиклар қабул қилиш сони ва дозаси 80%гача камайди. 29 та (45,3%) беморда ҳаракатчанликнинг яхшиланиши, 35 та (54,6%) беморда субъектив тўлиқ ҳаракатчанлик қайд этилди.

2-жадвал

Комбинир терапиядан сўнг оғриқ қолдирувчи самарасининг ойлардаги давомийлиги

Ўсма жойлашуви	1-дозадан сўнг	2-дозадан сўнг	3-дозадан сўнг
Буйрак саратони	5,06±0,19	6,69±0,19	6,19±0,24
Простата беzi саратони	5,66±0,18	7,58±0,19	7,98±0,23

2-жадвалдан кўриниб турибдики, радиофармпрепаратни биринчи марта ишлатилгандан 3 ой ўтгач, такроран юбориш билан оғриқ қолдирувчи таъсирнинг давомийлиги ошди, бу статистик усуллар билан тасдиқланди. Шу билан бирга, препаратнинг 3-дозаси оғриқ қолдирувчи терапия давомийлигининг ошишига олиб келмади.

¹⁵³Sm- Оксабифор юборилгандан 1-3 ой ўтгач, оғриқни баҳолашдаги ўртача қийматлар ва ўзгаришлар 3-жадвалда кўрсатилган.

Оғриқни баҳолашдаги ўзгаришлар

	Базал маълумотлар		1 ойдан сўнг		3 ойдан сўнг	
	М	m	М	m	М	m
Оғриқни баҳолашдаги ўзгаришлар	8,30	0,45	5,31	0,24	4,79	0,19
Оғриқни баҳолаш	abs	%	abs	%	abs	%
0	0	0,00	0	0,00	2	6,25
1	0	0,00	3	9,38	2	6,25
2	0	0,00	2	6,25	5	15,63
3	0	0,00	6	18,75	3	9,38
4	0	0,00	5	15,63	8	25,00
5	0	0,00	5	15,63	6	18,75
6	1	3,13	4	12,50	1	3,13
7	3	9,38	5	15,63	5	15,63
8	14	43,75	2	6,25	0	0,00
9	14	43,75	0	0,00	0	0,00

3-жадвалдан кўришиб турибдики, даволаш бошланишида оғриқ интенсивлиги 6-9 балл даражасида тавсифланган. 153Sm-Оксабифор юборилгандан 1 ой ўтгач оғриқни баҳоланганда куйидагича ўзгарган: 21 (60%) беморда оғриқ камайган, 6 (18,7%) беморда оғриқ кучайган, 5 (15,6%) беморда таъсир кузатилмаган. 153Sm-Оксабифор юборилгандан уч ой ўтгач **охриқ** баҳоланганда 2 (6,3%) беморда оғриқ тўхтади, 27 (84,3%) беморда оғриқ камайди, 2 (6,3%) беморда оғриқ кучайди.

Оғриқ қолдирувчи воситани баҳолаш. Оғриқни йўқотиш аналгетикларнинг керакли дозасини камайтириш билан бирга кечди. Комбинирланган терапиядан 1 ва 3 ой ўтгач аналгетик баллардаги ўзгаришлар 3 -жадвалда кўрсатилган.

БЖССТ шкаласи бўйича оғриқсизлантирувчи самарани баҳолаш

Баллар 0–оғриқсиз- лантирувчи воситаларсиз	Базал маълумотлар		1 ойдан сўнг		3 ойдан сўнг		P		
	abs	%	abs	%	abs	%	Базал маълумотлар	1 ойдан сўнг	3 ойдан сўнг
1-опиат аналгетиклар, НЯҚП ларсиз	0	0,00	5	15,63	7	21,88			
2-енгил опиатлар	7	21,88	10	31,25	12	37,50	Вилкоксона Z белгиланиш мезони ўрни		
3-кучли таъсирли опиатлар	18	56,25	10	31,25	9	28,13	-3,606	-4,690	-3,000
Баллар	7	21,88	7	21,88	4	12,50	0,000	0,000	0,003

Аналгетик таъсирни баҳолаш кўрсаткичлари 1 ва 3 ой давомида дастлабки маълумотлардан куйидагича ўзгарди: аналгетикларни тўхтатиш 15,6% ва 21,9% беморларда, НЯҚВ билан аналгезия 31,3% ва 37,5% беморларда, енгил опиатлар 31,3% ва 28,1% беморларда, кучли опиатлар 21,9% ва 25% беморларда.

Беморнинг ҳаракатчанлиги. Оғриқнинг йўқолиши беморнинг ҳаракатчанлигини яхшиланиши билан бирга кечди. Карновский шкаласи (КШ) асосида ҳаёт сифатининг ўзгариши (ҲСЎ) ўртача қийматлари куйидагича акс этди:

5-жадвал

Комбинирланган терапиядан сўнг беморларнинг ҳаракатчанлиги

Баллар	Базал маълумотлар		1 ойдан сўнг		3 ойдан сўнг	
	М	m	М	m	М	m
Карновский шкаласи	47,00	1,65	67,06	1,50	66,00	1,34
	abs	%	abs	%	abs	%
20%	0	0,00	0	0,00	0	0,00
30%	0	0,00	1	3,13	0	0,00
40%	1	3,13	1	3,13	1	3,13
50%	12	37,50	3	9,38	2	6,25
60%	14	43,75	11	34,38	10	31,25
70%	4	12,50	6	18,75	6	18,75
80%	1	3,13	6	18,75	6	18,75
90%	0	0,00	3	9,38	5	15,63
100%	0	0,00	1	3,13	2	6,25

Комбинирланган терапиядан 1 ой ўтгач, маълумотларни солиштирганда, 1 (3,1%) та беморда базал Карновский Шкаласи 100% бўлган, 3 (9,4%) та беморда Карновский Шкаласи 90% бўлган ва 1 (3,1%) та беморда КШ ёмонлашди, бу 30% ни ташкил этди.

Уч ой ўтгач беморларнинг умумий ҳаёт сифати яхшиланишга мойил бўлди, яъни даволаниш бошида, Карновский шкаласи бўйича, 47% ни ташкил этди; комбинирланган даволанишдан сўнг, ҳаёт сифатининг яхшиланишида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ бор эди, бошланғич 47% билан 66% ($p \leq 0,05$).

Гематологик токсиклик. 153Sm-Оксабифор билан даволанишнинг ноҳўя таъсирдан бири гематологик токсикликдир. 6-жадвалдан кўришиб турибдики лейкоцитлар ва тромбоцитлар сонининг камайиши энг юқори кўрсаткичлари 1-даволанишдан кейин қайд этилган, аммо 3 ойдан кейин бу кўрсаткичлар нормал ҳолатга қайтди. Шу билан бирга суяк илиги функциясини пасайиши енгил ва вақтинчалик эди.

Ишқорий фосфатаза. Қон зардобдаги ишқорий фосфатаза даражасининг пасайиши, комбинирланган терапиядан 1 ой ўтгач, ишқорий

фосфатаза фракциясининг 8,7 дан пасайиши ($p \leq 0,05$) аниқланди. Жадвалда даволанишдан 1 ва 3 ой ўтгач зардоб ИФ даражаси кўрсатилган.

6-жадвал

Маркерлар кўрсаткичларининг динамикаси

	Базал маълумотлар		1 ойдан сўнг		P	3 ойдан сўнг		P	P
	M	σ	M	σ		M	σ		
Ишқорий фосфатаза (Ед/л)	873,00	11,10	413,03	111,25	0,000	260,00	63,44	0,000	0,000
Суяк фосфотазаси (Мкг/л)	94,66	10,76	45,00	10,32	0,000	19,00	4,84	0,000	0,000
Гемоглобин (г/л)	113,00	3,87	103,00	9,63	0,000	99,00	17,10	0,000	0,282
Лейкоцит (10 ⁹ /л)	8,20	2,44	4,90	1,22	0,000	6,10	1,69	0,000	0,002
Тромбоцит	263,00	62,13	141,00	35,07	0,000	201,97	56,18	0,001	0,000

Sm-153 ва моноклонал антителолардан фойдаланган ҳолда комбинир терапия олган беморларда оғриқ жавоби тезлиги ҳар хил турдаги суяклар рецидив билан оғриган беморлар ўртасида фарқ қилмади, шу билан бирга оғриқ реакцияларининг темпи вақт ўтиши билан аста-секин камайиб борди, 7 ҳафтада энг юқори жавоб қайд этилди (остеобластик жараён учун 91,23%, остеолитик жараён учун 94,44% ва аралаш турдаги 87,5%) ва 12 -ҳафтада энг паст жавоб кузатилди (мос равишда 77,2%, 77,8% ва 62,5%) (№ 7-жадвал).

7-жадвал

Беморларнинг суяк метастазлари хусусиятларига кўра тақсимланиши

Ҳафталар	Бластик жараён			Литик жараён			Аралаш жараён		
	Кузатувлар сони			Кузатувлар сони			Кузатувлар сони		
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	M	abs	M(%)	m
7	52	91,23	3,75	34	94,44	3,82	14	87,50	8,27
8	51	89,47	4,06	33	91,67	4,61	13	81,25	9,76
9	48	84,21	4,83	32	88,89	5,24	12	75,00	10,83
10	46	80,70	5,23	30	83,33	6,21	11	68,75	11,59
12	44	77,19	5,56	28	77,78	6,93	10	62,50	12,10
Всего	57	51,82	4,76	36	32,73	4,47	16	14,55	3,36

Биз суяк метастазларининг ҳар хил турлари ўртасида оғриқли реакцияларда сезиларли фарқларни топдик. Шунинг учун, агар суяк скинтиграфиясида бир нечта суяк шикастланиши аниқланса, бисфосфонатлар, таргет препаратлар ва радиофармтерапия ёрдамида метастатик тугунлар сонидан қатъи назар, терапияни бошлаш керак.

Диссертациянинг «Скелет ҳодисалари учраш даражасини аниқлашда башоратловчи омилларни аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида скелет ҳодисалари учраш даражасини аниқлашда

башоратловчи омиллар ўрганилди. Суяк ҳодисалари кейинчалик ривожланган беморларнинг нисбатларини баҳолаш 8-жадвалда кўрсатилган.

8-жадвал

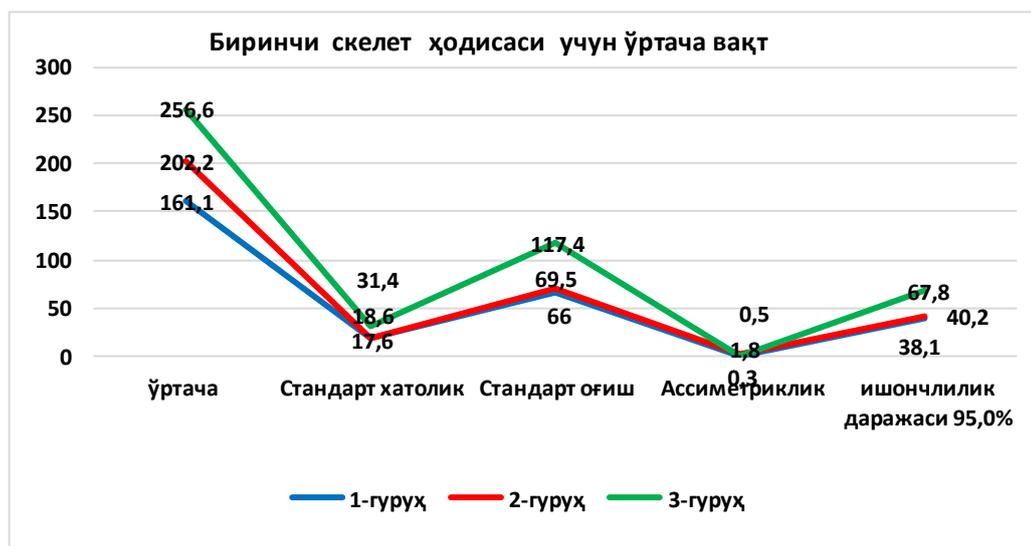
Скелет ҳодисалари бўлган беморлар нисбати

Кўрсаткич	1 гуруҳ			2 гуруҳ			3 гуруҳ		
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	M	abs	M(%)	m
Скелет ҳодисалари бўлган беморлар нисбати	6	13,04	4,97	11	33,33	8,21	9	29,03	8,15
P	Пирсон Хи-квадрати =5,079; p = 0,079								
Скелет ҳодисалари учраш даражаси	0,13			0,33			0,29		

Суяк ҳодисалари кейинчалик ривожланган беморларнинг нисбатларини баҳолашда 2-гуруҳ (комплекс даволаш гуруҳи) беморларида ривожланган скелет ҳодисалари учраш даражасини баҳолашда уларнинг камайиш тенденцияси аниқланди ($p \leq 0,005$). Натижаларни синчковлик билан таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, деносумаб+радиофармпрепарат комбинацияси скелет ҳодисалари учраш даражасининг пасайиш тенденциясини ҳам кўрсатди ($p \leq 0,005$).

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, ҳар 3 ойда 3-чорақда динамик кузатув билан (8 ойдан кейин) 2-гуруҳдаги 3 беморда касалликнинг ривожланиши кузатилди. Худди шу кузатув даврида касалликнинг суяк зоналари ташқарисида ривожланиши (юмшоқ тўқималар, висцерал органлар, регионар ва норегионар лимфа тугунлари) 110 беморнинг 33 тасида янги метастазлар ўсиши ва пайдо бўлишини кўрсатди, бу 17,1% ни ташкил этди. 1-гуруҳдаги стандарт терапияда 9,6% ҳолларда, 3-гуруҳда 9,6% да кузатилди.

Самарадорликни баҳолашнинг кейинги мезони - скелет ҳодисаларининг ривожланиш вақти. Биринчи скелет ҳодисасининг ўртача вақти $161 \pm 17,6$ кун, 1-гуруҳда 66,01 стандарт оғиш билан; 95% ишончлилик даражаси 38,1. 2-гуруҳда скелетнинг биринчи ҳодисасига ўртача вақт $267,2 \pm 31,4$ кун, стандарт оғиш 117,4; 95% ишончлилик даражаси - 67,7. 3-гуруҳда скелетнинг биринчи ҳодисасига ўртача вақт $202,2 \pm 18,6$ кун бўлиб, стандарт оғиш 69,5, 95% ишончлилик даражаси 40,1 ($p = 0,0041$) расм-2.



2-расм. Биринчи скелет ҳодисаси учун ўртача вақт

Диаграммадан кўришиб турибдики, остеопротектив терапиянинг комплекс ёндашуви қўлланилган 2-гуруҳда биринчи скелет ҳодисасининг ўртача вақти стандарт терапия ўтказилган гуруҳга ёки таргет-радиофармтерапия гуруҳига қараганда статистик жиҳатдан анча юқори бўлган. Шу билан бирга, 1 ва 3-гуруҳ натижаларини солиштирганда, таргет+радиофармтерапиядан фойдаланганда таъсир золендрон кислота ишлатилгандек бир хил эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, биз скелет ҳодисалари ўсмага қарши даволаниш самарасиз бўлганда учраб туришини кўрсатдик. Шубҳасиз, бисфосфонатларнинг самарадорлигини баҳолаш ушбу даврдаги баҳолашга асосланиши керак.

Буйрак ва простата беги саратонининг остеоген метастазининг башоратловчи омилларини аниқлаш учун биз қуйидаги мезонлардан фойдаланганмиз (8-жадвал):

1. Бемор билан боғлиқ омиллар: жинси, ёши, неврологик ҳолати ва ECOG га мувофиқ ҳаёт сифати;

2. Бирламчи ўчоқ билан боғлиқ омил - бу бирламчи зарарланиш органи, висцерал метастазларнинг мавжудлиги;

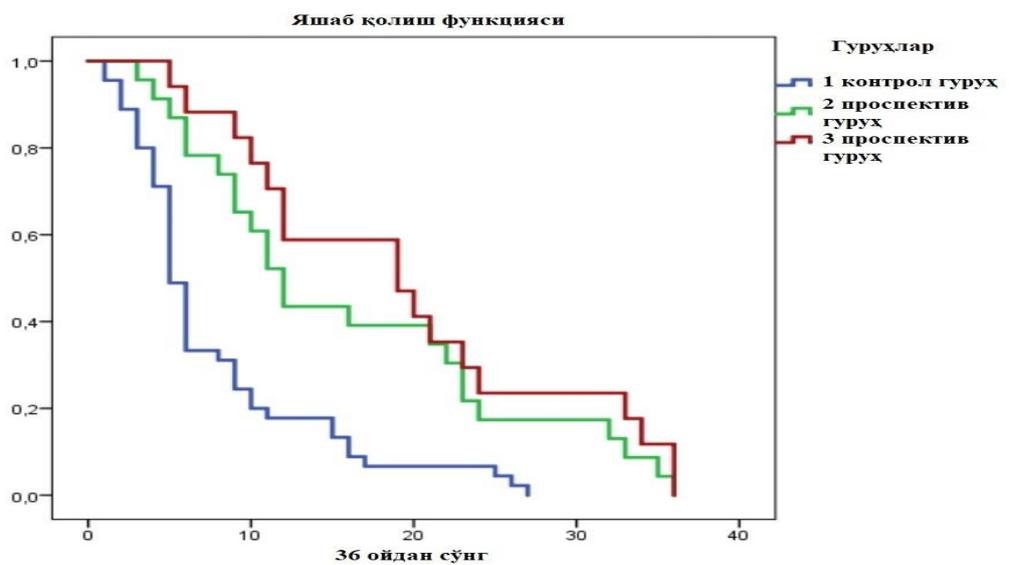
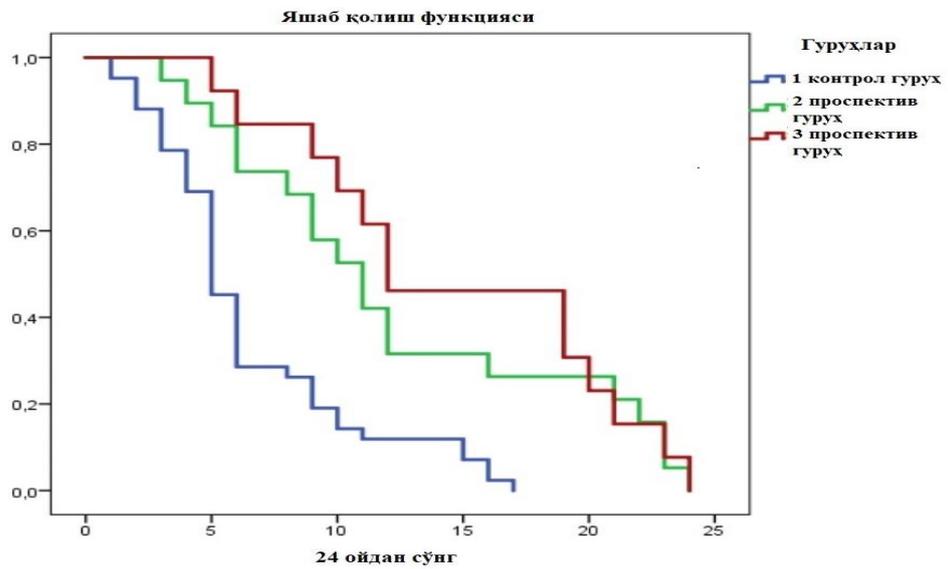
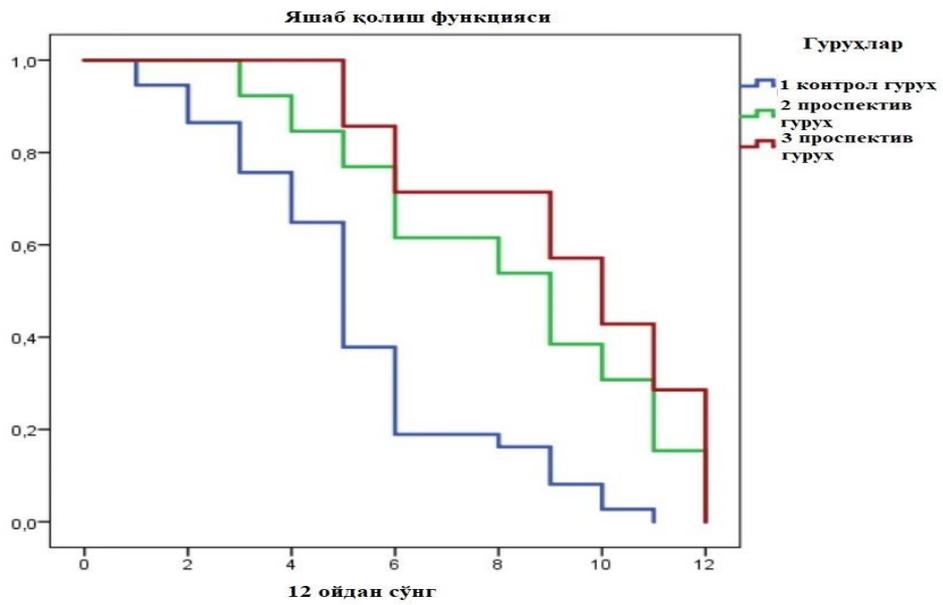
3. Скелет метастазлари билан боғлиқ омил - оғриқсиз интервал, скелет метастазларининг жойлашуви, метастазлар сони ва патологик синиш киради.

9-жадвал

Башоратловчи ҳолатлар эхтимolini тақсимланиши

Омиллар	Башоратловчи ҳолатлар	гуруҳлар	Abs	M(%)	m
Бемор билан боғлиқ омиллар	Жинси	эркаклар	89	80,91	3,75
		аёллар	21	19,09	3,75
	Ёши (йил)	60 дан кичик	61	55,45	4,74
		60 дан юқори	49	44,55	4,74
	Неврологик ҳолати	йўқ	78	70,91	4,33
		ха	32	29,09	4,33
	ЕСОГ га мувофиқ ҳаёт сифати	0-2 балл	69	62,73	4,61
		3-4 балл	0	0,00	0,00
Бирламчи ўчоқ билан боғлиқ омил	Бирламчи зарарланиш	Буйрак	48	43,64	4,73
		Простата беzi	62	56,36	4,73
	Висцерал метастазлар	йўқ	54	49,09	4,77
		ха	56	50,91	4,77
Скелет метастазлари билан боғлиқ омил	Оғриксиз давр	йўқ	51	46,36	4,75
		ха	59	53,64	4,75
	Скелет метастазлари жойлашуви	Ҳаракатланувчи суяклар (одам скелетининг ҳаракатланувчи қисмларини ташкил этувчи суяклар)	13	11,82	3,08
		Ўқ суяклар	69	62,73	4,61
		Ҳаракатланувчи ва ўқ суяклар	28	25,45	4,15
	Кўплаб метастазлар	йўқ	35	31,82	4,44
		ха	75	68,18	4,44
	Патологик синиш	йўқ	60	54,55	4,75
		ха	50	45,45	4,75
	Метастаз характери	Остеолитик	48	43,64	4,73
Остеобластик		62	56,36	4,73	

Яшовчанлик даражаси Каплан-Майер усули ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Юқоридаги фикрларнинг барчаси мустақил ўзгарувчилар сифатида Кокс пропорционал хавфлар усули ёрдамида киритилган. Олинган натижалар: бутун гуруҳнинг яшовчанлик даражаси 6 ойда 66%, 12 ойда 48%, 24 ойда 33%, 36 ойда 23% ни ташкил этди.



2-расм. Каплан-Майер бўйича яшовчанлик

Бирламчи ўсманинг кўп ўлчовли таҳлилида, ECOG ҳолати 3 ёки 4 га нисбатан висцерал метастазлар ва кўплаб скелетли метастазлар муҳим алоҳида башоратловчи омиллар эди (9-жадвал).

9-жадвал

Бирламчи ўсманинг кўп ўлчовли таҳлили

Ўзгарувчан (кодлаш)	Регресс Кoeffициент	Стандарт хатолик	Тест статистикаси	р кўрсаткичи	Хавфлар нисбати (95% ИО)
Жинси (аёл-0, эркак-1)	-0,115	0,144	0,641	0,423	0,891 (0,672-1,181)
Ёши йилларда ≥60-0; ≤60-1	0,048	0,139	0,122	0,727	1,05 (0,80-1,37)
ECOG 0-2:0; 3-4:1	0,402	0,151	7,112	0,008	1,495 (1,11-2,01)
Бирламчи ўчоқ буйрак	1,646	0,177	86,109	≤0,001	5,189 (3,66-7,34)
Бирламчи ўчоқ простата беши	0,908	0,193	22,142	≤0,001	2,47 (1,69-3,61)
Висцерал метастазлар	0,796	0,136	34,075	≤0,001	2,21 (1,69-2,89)
Суюқларда метастаз пайдо бўлгунча оғриқсиз давр	0,295	0,205	2,069	0,15	1,343 (0,899-2,006)
Скелет метастазлари жойлашуви	0,186	0,278	0,447	0,504	1,204 (0,698-2,078)
Кўплаб метастазлар	0,339	0,171	3,927	0,001	1,404 (1,004-1,964)
Патологик синиш	0,144	0,136	1,127	0,288	1,155 (0,885-1,508)
Остеолитик	0,009	0,157	0,004	0,953	1,009 (0,743-1,372)
Остеобластик	0,011	0,124	0,003	0,753	1,010 (0,743-1,372)

Бирламчи ўсманинг кўп ўлчовли таҳлилида бирламчи ўсма учун энг юқори хавф нисбати аниқланди. Натижалар шуни кўрсатадики, буйракда бирламчи локализацияли ва простата безининг бирламчи локализациясига

эга беморлар мос равишда 5,19 ва 2,48 бўлган, яъни ўлим эҳтимоли буйрак гуруҳида простата гуруҳига қараганда юқори бўлди.

Бизнинг тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, ёш ва кўплаб скелетли метастазлар муҳим башоратловчи омиллар ҳисобланади. Бу тадқиқот истиқболли бўлиб, таргет-радионуклид терапияси билан даволанган беморларда ўтказилган ва танлов терапияси бўлиши мумкин. Бизнинг тадқиқотимиздан кўриниб турибдики, неврологик ҳолат яшаб қолишга таъсир қилмайди. Простата беши саратони билан оғриган беморларда кўкрак умуртқалари ва тос суяги ижобий башоратловчи омил, бел-думғаза каудал соҳадаги метастазлар эса салбий башоратловчи омил ҳисобланади. Простата безининг бирламчи шикастланиши билан даволаш пайтида аллақачон скелет метастазлари бўлган беморлар, суяк сканерида топилган скелетнинг бир қанча шикастланишларидан қатъи назар, ижобий башоратловчи омилга эга бўлган. Шундай қилиб, биз бирламчи саратондан скелет метастазигача бўлган касалликсиз давр яшаб қолишга таъсир қилиши мумкинлигини кутгандик, аммо бу топилмади. Патологик синишга келсак, у буйрак саратонининг салбий башоратловчи омили эди, лекин простата беши саратонида бу яшовчанлик даражасига сезиларли таъсир кўрсатмади.

Башоратловчи омил 3 дан 5 гача баҳоланган беморлар учун олти ойда кутилган ўлим даражаси 71%ни, бир йилдан кейин эса 49%ни ташкил қилди. Бундан фарқли ўлароқ, башоратловчи омил 6 дан 8 гача баҳоланган беморларда олти ойда кутилган яшовчанлик даражаси 31%ни ташкил қилди ва бир йилдан кейин - 11%ни ташкил қилди. Радионуклид терапия ва таргет терапия - бу метастазли беморлар учун энг яхши танлов усули ҳисобланди.

ХУЛОСА

“Сийдик-таносил тизими хавфли ўсмаларининг кўплаб остеоген метастазларини комбинирланган даволаш тактикасини такомиллаштириш” мавзусидаги илмий изланишлар асосида куйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Буйрак ва простата беши саратонининг кўплаб остеоген метастазларини даволашнинг янги усули, стандарт терапияга (бисфосфонатлар) самарий ва деносумаб комбинацияси қўшиш билан мукамаллаштирилди ва синовдан ўтказилди; бу ижобий натижаларга эришиш имконини берди - 87,8% ҳолларда аналгетик таъсирининг давомийлиги; ҳаракатчанликни 66% ҳолларда яхшиланиши; ишқорий фосфатаза даражасини 70%га камайишига олиб келди. Бисфосфонатларга қарши кўрсатма (буйрак етишмовчилиги) мавжуд бўлганда, агар бисфосфонатлар самарасиз бўлса, танлов усули фақат деносумаб ва самарий комбинациясини буюришдир.

2. Бисфосфонат (золендрон кислота), деносумаб ва самарий комбинациясидан фойдаланганда беморларнинг уч йиллик яшаб қолишининг 32,3%га, беш йиллик яшаб қолишининг 15,0% га эришилганлиги аниқланди.

Саратон касаллигининг яшовчанлик даражаси 66% - 6 ой, 12 ойдан кейин 48%, 24 ойдан кейин - 33%, 36 ойдан кейин - 23% га ошди.

3. Ишонч билан исботланганки, 2-гуруҳ беморларида (комбинир даволаш гуруҳида) скелет ходисалари учраш даражасини баҳолашда уларнинг камайиш тенденцияси аниқланган ($p \leq 0,005$). Деносуаб+радиофармпрепарат комбинацияси, шунингдек, скелет ходисалари учраш даражасининг пасайиш тенденциясини кўрсатди ($p \leq 0,005$). Биринчи скелет ходисасининг ўртача вақти 1-гуруҳда $161 \pm 17,6$ кун эди. Иккинчи гуруҳда биринчи скелет ходисасига ўртача вақт $267,2 \pm 31,4$ кунни ташкил этди. Учинчи гуруҳда биринчи скелет ходисасининг ўртача вақти $202,2 \pm 18,6$ кунни ташкил этди ($p = 0,0041$).

4. Буйрак саратонида суяк метастазларининг бел соҳаси билан чегараланиши ($p \leq 0,001$) салбий башоратловчи омилга эга бўлса, простата беzi саратони метастазлари ($p \leq 0,001$) бўлган беморларда кўкрак умуртқаси ва тос суяги ижобий башоратловчи омил бўлган. Шунингдек, бел-думғаза кисмидан каудал умуртқа поғонасидаги метастазлар салбий башоратловчи омиллар эди. Простата безининг бирламчи шикастланиши билан мурожаат қилган, аллақачон скелет метастазлари бўлган беморлар, суякларни радиацион сцинтиграфияда аниқланган кўплаб суяк шикастланишидан қатъий назар, ижобий башорат омилга эга бўлган (регрессия коэффиценти 0,339). Буйрак саратонида суяк патологик синиши 95% ишончлилик интервали билан Автореферат (1,155 (0,885-1,508)) салбий башоратловчи омил эди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШАХАНОВА ШАХНОЗА ШАВКАТОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ОСТЕОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА**

14.00.14 – «Онкология»

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.4.PhD/Tib.1096.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Рахимов Нодир Махамматкулович**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Полатова Джамила Шагайратовна**
доктор медицинских наук

Ахмедов Рустам Носирович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Бухарский Государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ___). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2022 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По прогнозам ВОЗ заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний во всем мире неуклонно растет¹: среднегодовой темп прироста – 3,71%. Метастазы в кости при диссеминированных злокачественных опухолях возникают в 30–70% случаев и занимают 3-е место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени². Метастатические опухоли более распространены, чем первичные, и составляют около 96% всех новообразований костной системы. По данным выполненных аутопсий, костные метастазы при раке почки (РП) развиваются в 33–60% случаев и стоят на 3-м месте после рака предстательной и молочной желез. Несмотря на совершенствование методов диагностики, обнаружение и лечение множественных остеогенных метастазов при раке предстательной железы и почечно-клеточном раке остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на разработку эффективных новых подходов к диагностике и лечению множественных остеогенных метастазов почечно-клеточного рака и рака простаты. Метастатические очаги часто поражают позвоночник, таз, ребра, а также проксимальные части длинных костей, и это одна из наиболее важных и сложных проблем при лечении компрессионного синдрома у пациентов с метастатическим поражением костей. Проблема лечения болевого синдрома у больных с метастатическим поражением остается актуальной, так как вызывает резкое снижение качества жизни пациентов. В литературе опубликованы отдельные результаты комбинированной терапии с использованием бисфосфонатов, моноклональных антител и радиофармпрепаратов, но они весьма редки. В связи с этим особое значение приобрела разработка новой концепции комбинированного и комплексного лечения остеогенных метастазов рака почки и простаты.

В нашей стране предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В соответствии оказания медицинской помощи населению определены следующие задачи, предусмотренные Указами Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, в постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении. Исходя из этих задач, разработка, совершенствование и оценка эффективности методов лечения множественных остеогенных

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2017.

² Malawer M.M., Delaney T.F. Treatment of metastatic cancer to the bone. Cancer 2016;2(62):2298–317.

метастазов у пациентов со злокачественными опухолями мочевыводящих путей, в частности, раком почек и предстательной железы, с целью совершенствования системы медицинской помощи являются одним из актуальных научных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года и № УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», № ПП-4063 от 18 декабря 2018 г. «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии VI приоритетом направления развития науки и техники республики «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывают, что около 4 миллионов человек во всем мире ежедневно испытывают боль из-за злокачественных образований; у половины этих людей дискомфорт из-за метастазов в кости является доминирующим источником симптомов (Павлова Н. С., Сергиенко Е. А., 2020; Radbruch L., 2020). У большинства пациентов с метастазами в кости по мере прогрессирования болезни развивается боль, интенсивность которой приводит к значительному снижению качества их жизни.

Почечная токсичность является основной проблемой внутривенного назначения нитрогенсодержащих бисфосфонатов (Jiang, C., Li, X., Zhao, H., Liu, H., Long, 2016). Современные возможности лечения больных с костными метастазами злокачественных опухолей существенно расширились с внедрением в клиническую практику бисфосфонатов, моноклональных антител, а также расширением внутривенных лучевых методов и могут быть использованы для индивидуального планирования терапии (Васильева Е.Б., Важенин А.В., Гелиашвили Т.М., 2017).

Неуклонный рост развития злокачественных новообразований, их поздняя выявляемость при наличии отделенных метастазов, в том числе и костях, высокий уровень интенсивности костной боли и ее влияние на качество жизни пациентов побудило нас к изучению новой концепции комбинированного лечения множественных остеогенных метастазов рака почки и простаты.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института за №012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных социально значимых заболеваний организма человека» (2018-2022 гг).

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения множественных остеогенных метастазов рака почки и простаты за счет улучшения и внедрения комбинации системной лучевой и таргетной терапии.

Задачи исследования:

разработать оптимальный метод комплексной терапии с использованием отечественного радиофармпрепарата и моноклональных антител при множественных остеогенных метастазах рака почки и предстательной железы;

провести сравнительную оценку показателей выживаемости и антианалгетической эффективности после комбинированного лечения костных метастазов стандартными методами лечения;

изучить эффективность комбинированной остеопротективной терапии при множественных остеогенных метастазах;

выявить проностические факторы с целью профилактики скелетных осложнений при множественных остеогенных метастазах рака почки и простаты.

Объектом исследования явились 110 больных с множественными метастазами в кости у онкоурологических больных, получавших стационарное и амбулаторное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии, а также в Самаркандском областном филиале РСНПМЦОиР за период с 2015 по 2020 гг.

Предметом исследования послужили результаты гистологических материалов (на основе ретроспективных данных), полученных от больных раком почки и простаты с верифицированным диагнозом, истории болезни, амбулаторные карты, данные канцер регистра.

Методы исследования: для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались следующие методы: рентгенография, УЗИ, радиоизотопная сцинтиграфия, МРТ, МСКТ, морфологический анализ, системная лучевая терапия, таргетная терапия и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что при множественных остеогенных метастазах рака почки и предстательной железы бисфосфонатные и лучевые радиофармпрепараты обеспечивают целенаправленное лечение с учетом их действия на костные метастазы с избирательным накоплением в очагах метастатической пролиферации костной ткани;

доказана эффективность применения β -лучевых радиофармпрепаратов при комбинированном остеопротекторном лечении метастатических

поражений костей остеолитического и остеобластического характера, которое приводит к снижению потребности в нестероидных и наркотических анальгетиках за счёт уменьшения метастатических очагов;

доказано, что при почечной недостаточности радиофармпрепараты по сравнению с традиционной терапией (золедроновая кислота) избирательно влияют на костные метастазы, снижая нефротоксический эффект;

выявлено, что первичное поражение (почка), локализация скелетных метастазов (осевые кости), наличие патологических переломов при раке почки, а также остеолитический тип метастазирования являются наиболее негативными прогностическими факторами при раке предстательной железы и почки.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Доказано, что при множественных остеогенных метастазах рака почки и предстательной железы в группе высокого риска опухолевой прогрессии предпочтение следует отдавать таргетно-радиофармтерапии с использованием деносуаба и отечественного препарата самария в группе высокого риска опухолевой прогрессии.

Использование таргетно-системной лучевой терапии является методом выбора при множественных костных метастазах рака почки и простаты, осложненных почечной недостаточностью.

Результаты проведенных исследований внесли определённый вклад в разработку наиболее рациональной тактики лечения больных с множественными костными метастазами рака почки и простаты, что позволило оптимизировать методы лечения, увеличив показатели выживаемости, среднюю продолжительность жизни и улучшив качество жизни пациентов.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением современных методов и подходов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследования, достаточным количеством пациентов, основана на общеклинических, инструментальных, морфологических и статистических методах исследования, обработке всех данных с использованием современной компьютерной технологии, а также на сравнении полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, подтверждении выводов и полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определена тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которая внесла существенный вклад в изучение особенностей лечения множественных костных метастазов рака почки и простаты, разработанное комплексное лечение оптимально при костных метастазах рака почки и простаты.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработан и внедрен в клиническую практику новый метод таргетно-системной лучевой

терапии множественных костных метастазов рака почки и простаты, а также модернизированы тактико-технические аспекты лечения, что позволило повысить эффективность лечения, уменьшить частоту осложнений и трудовых, социальных ограничений, разработанная новая тактика лечения позволила оптимизировать выбор вида адъювантной таргетно-системной лучевой терапии.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по совершенствованию результатов лечения множественных костных метастазов рака почки и простаты разработаны:

рекомендация «Способ определения параметров риска при выявлении бессимптомных костных метастазов рака почки и простаты» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8н-г / 496 от 11 июня 2021 г.)

рекомендация «Таргетная и радионуклидная терапия метастатической боли в костях при раке мочевыделительной системы» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за 8н-р / 525 от июня 14, 2021)

Результаты научных исследований по совершенствованию методов лечения множественных остеогенных метастазов злокачественных опухолей мочевыводящих путей внедрены в практику паллиативных отделений филиалов Республиканских специализированных онкологического и урологического научно-практических медицинских центра Бухарской, Ферганской, Кашкадарьинской и Сырдарьинской областей (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за 8 н-д/225 от 9 июля 2021 года). Результаты исследования позволили повысить эффективность лечения множественных остеогенных метастазов при раке почки и предстательной железы, сократить продолжительность лечения, уменьшить количество осложнений, снизить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 7 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в частности, 4 в национальных и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списков использованной литературы и аббревиатур. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет

исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, по опубликованным работам и структуре диссертации

В первой главе **«Современное состояние вопросов диагностики и лечения множественных остеогенных метастазов»** подробно освещены результаты исследований, посвященных данной теме, проведен анализ зарубежной и отечественной литературы. В обзоре литературы представлены этиопатогенез, диагностика, мониторинг и современные методы лечения множественных остеогенных метастазов в мире и в Узбекистане, продемонстрированы имеющиеся проблемы и недостатки. Главу завершают выводы, которые подчеркивают актуальность данного исследования.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования. Работа выполнена на кафедре онкологии Самаркандского Государственного Медицинского Института и в работе было использованы материалы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии, а также его Самаркандского филиала. В основу диссертационной работы положены данные наблюдения за 110 больными с морфологически верифицированными злокачественными новообразованиями органов мочевыделительной системы с множественными остеогенными метастазами. Больные распределены следующим образом: 1-ая группа - 46 (41,8%) больных (ретроспективная группа, группа контроля), получавших специфическую противоопухолевую терапию в сочетании с бисфосфонатами (золендроновая кислота), что на сегодняшний день считается стандартом в лечении остеогенных метастазов солидных опухолей в Республике Узбекистан; 2-ая группа - 33 (30%) больных (проспективная группа), получавших специфическую противоопухолевую терапию в сочетании с направленной остеопротективной терапией золендроновой кислотой с добавлением деносумаба и радионуклидной терапией (153-самарий-Оксабифором); 3-группа - 31 (28,2%) больных (проспективная группа), получавший специфическую противоопухолевую терапию в сочетании с направленной остеопротективной терапией, у которых была неэффективна золендроновая кислота, и были проведены терапия деносумабом и радионуклидная терапия (153-самарий-Оксабифором).

Все пациенты имели морфологически верифицированный диагноз ПКР, РПЖ с остеогенными метастазами по данным ОСГ или МСКТ и/или МРТ. После рутинных методов обследования обязательным было определение общего уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), кислой фосфотазы (КФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и кальция в сыворотке крови. Для определения

участков поражения костей, а также структуры поражения и количества пораженных костей, использовались следующие методы визуализации: РИСК (радиоизотопное сканирование костей) на комбинированной диагностической системе “AnyScan”, компьютерная томография на компьютерном томографе 3-го поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия), МР-томография на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы “Siemens” (Германия)

При выявлении КМ проводилось паллиативное лечение: все больные получали бисфосфонаты (Зомета 4 мг 1 раз в 28 дней), при РПЖ – проводилась антиандрогенная терапия (Бикалутамид 150 мг в день) и использовались аналоги гонадотропин-релизинг гормона (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней), предложенного в методической рекомендации М.Н Тилляшайхова М.Н и других (2020г). На первичный очаг при метастатическом раке почки использовалась таргетная терапия, предложенная М.Н. Тилляшайховым и другими (2019г).

Системная лучевая терапия проводилась в отделении интервенционной радиологии Республиканского специализированного научно-практического центра хирургии имени Вохидова.

Для оценки результатов лечения использовались следующие шкалы: шкала оценки динамики костных болей, анальгетическая шкала ВОЗ, шкала Карновского.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel-2016 v.26 (IBM Corporation).

В третьей главе диссертации «Оценка терапевтической эффективности системной лучевой терапии больных с костными метастазами рака почки и простаты» приведены данные сравнительной оценки результатов лечения. Общее состояние больных оценивалось по субъективным данным пациентов: физические и психические данные. Изменение приема анальгетиков объективно определялось медперсоналом и самими пациентами. Изменения мобильности пациентов зависели от ощущения боли при ходьбе с опорой или без нее. Анальгетический эффект оценивался субъективно пациентами и по изменению их потребности в анальгетиках (постоянная боль, ночная боль, боль происходит во время движения и т. д.).

Таблица №1

Распределение больных по шкале Карновского до лечения

Баллы по шкале Карновского	Нозология											
	Рак почки n=48			P	Рак предстательной железы n=62			P	Итого			P
	abs	M(%)	m		abs	M(%)	m		abs	M(%)	m	
40	3	6,25	3,49	Хи-квадрат = 8,750; p = 0,119	5	8,06	3,46	Хи-квадрат = 8,258; p = 0,143	8	7,27	2,48	Хи-квадрат = 16,873; p = 0,005
50	8	16,67	5,38		10	16,13	4,67		18	16,36	3,53	
60	10	20,83	5,86		12	19,35	5,02		22	20,00	3,81	
70	11	22,92	6,07		14	22,58	5,31		25	22,73	4,00	
80	12	25,00	6,25		15	24,19	5,44		27	24,55	4,10	
90	4	8,33	3,99		6	9,68	3,75		10	9,09	2,74	
Итого	48	100,00	0,00		62	100,00	0,00		110	100,00	0,00	
P	Хи-квадрат Пирсон = 0,219; p = 0,999											

Как видно из таблицы, 73 (66,36%) больных имели ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного. 64 (58,2%) пациента получали комбинированную терапию, включающую таргетную терапию (деносумаб) с радиофармтерапией (153-самарий Оксабифор). Субъективное уменьшение болевых ощущений и улучшение общего состояния отмечено у 56 больных, что составило 87,5%. Уменьшение кратности приема анальгетиков и их дозировки отмечено у 50 (78,1%) больных, из них у 14 (21,8%) отменен прием анальгетика. Улучшение мобильности отмечено у 29 (45,3%) больных, субъективные ощущения полной мобильности отмечено у 35 (54,6%).

Таблица №2

Продолжительность обезболивающего эффекта после комбинированной терапии в месяцах

Локализация	После 1 дозы	После 2 дозы	После 3 дозы
Рак почки	5,06±0,19	6,69±0,19	6,19±0,24
Рак предстательной железы	5,66±0,18	7,58±0,19	7,98±0,23

Как видно из таблицы 2, при повторном введении радиофармпрепарата через 3 месяца после первичного использования продолжительность антианальгетического эффекта увеличивается, в то время как третья доза препарата не приводит к еще большему его увеличению.

Средние значения и изменения при оценке боли через 1-3 месяца после введения 153 Sm-Оксабифора показаны в таблице 3.

Таблица №3.

**Средние значения и изменения при оценке боли через 1-3 месяца
после введения 153 Sm-Оксабифора**

	Базальные данные		Через 1 месяц		Через 3 месяца	
	М	m	М	m	М	m
Изменения в оценке боли	8,30	0,45	5,31	0,24	4,79	0,19
Оценка боли	abs	%	abs	%	abs	%
0	0	0,00	0	0,00	2	6,25
1	0	0,00	3	9,38	2	6,25
2	0	0,00	2	6,25	5	15,63
3	0	0,00	6	18,75	3	9,38
4	0	0,00	5	15,63	8	25,00
5	0	0,00	5	15,63	6	18,75
6	1	3,13	4	12,50	1	3,13
7	3	9,38	5	15,63	5	15,63
8	14	43,75	2	6,25	0	0,00
9	14	43,75	0	0,00	0	0,00

Как видно из таблицы 3, в начале лечения боль имела интенсивность в 6-9 баллов. Через 1 месяц после введения 153 Sm-Оксабифор ОБ интенсивность изменилась следующим образом: у 21 (60%) больных отмечено уменьшение боли, у 6 (18,7%) - усиление боли, у 5 (15,6%) эффект не наблюдался. Через три месяца после введения 153 Sm-Оксабифора у 2 (6,3%) больных прекратились боли, у 27(84,3%) наблюдалось уменьшение боли, у 2(6,3%) - усиление боли.

Обезболивание сопровождалось снижением необходимой дозировки анальгетиков. Изменения по анальгетическому баллу через 1 и 3 месяца после комбинированной терапии показаны в таблице 4.

Таблица №4

Оценка обезболивающего эффекта по шкале ВОЗ

Баллы	Базальные данные		Через 1 месяц		Через 3 месяца	
	abs	%	abs	%	abs	%
0 -без анальгетика	0	0,00	5	15,63	7	21,88
1 без опиатных анальгетиков, НПВП	7	21,88	10	31,25	12	37,50
2 легкие опиаты	18	56,25	10	31,25	9	28,13
3 сильно действующие опиаты	7	21,88	7	21,88	4	12,50

Оценка обезболивающего эффекта изменялась следующим образом от базальных данных: прекращение приема анальгетиков в 15,6% и 21,9%, обезболивание при помощи НПВП в 31,3% и 37,5%, легкие опиаты в 31,3% и

28,1%, сильнодействующие опиаты в 21,9% и 25% случаях через 1 и 3 месяцев соответственно.

Подвижность пациента. Обезболивание сопровождалось увеличением подвижности пациента. Средние значения и изменения качества жизни (КЖ) на основе шкале Карновского (ШК) выглядят следующим образом.

Таблица №5

Подвижность пациентов после комбинированного лечения

Показатель	Базальные данные		Через 1 месяц		Через 3 месяца	
	М	m	М	m	М	m
Шкала Карновского	47,00	1,65	67,06	1,50	66,00	1,34
	abs	%	abs	%	abs	%
20%	0	0,00	0	0,00	0	0,00
30%	0	0,00	1	3,13	0	0,00
40%	1	3,13	1	3,13	1	3,13
50%	12	37,50	3	9,38	2	6,25
60%	14	43,75	11	34,38	10	31,25
70%	4	12,50	6	18,75	6	18,75
80%	1	3,13	6	18,75	6	18,75
90%	0	0,00	3	9,38	5	15,63
100%	0	0,00	1	3,13	2	6,25

При сравнении данных через 1 месяц после комбинированной терапии у 1(3,1%) пациента был достигнут уровень 100% по шкале Карновского, у 3 (9,4%) – 90%, у 1 (3,1%) больного наблюдалось ухудшение до 30%.

Через три месяца общее качество жизни больных имело тенденцию к улучшению, то есть при начале лечения по шкале Карновского было 47%, после комплексного лечения отмечался статистически достоверная разница в улучшении качества жизни до 66%, ухудшения КЖ не наблюдалось ни в одном случае ($p \leq 0,05$).

Гематологическая токсичность. Одним из побочных эффектов при лечении 153 Sm-ОКСАБИФОР является гематологическая токсичность. Как видно из таблицы 6, самые высокие показатели снижения лейкоцитов и тромбоцитов отмечены через 1 после лечения, но через 3 месяца эти показатели возвратились в норму. Таким образом, воздействие на костный мозг было мягким и преходящим.

Снижение уровня ЩФ в сыворотке, через 1 месяц после комбинированной терапии было обнаружено уменьшение фракции щелочной фосфатазы с 8,7 ($p \leq 0,05$). В таблице показан уровень ЩФ в сыворотке в динамике. через 1 и 3 месяца после лечения.

Таблица №6

Показатели маркеров в динамике

	Базальные данные		Через 1 месяц		P	Через 3 месяца		P	P
	M	σ	M	σ		M	σ		
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	873,00	11,10	413,03	111,25	0,000	260,00	63,44	0,000	0,000
Костная фосфатаза (Мкг/л)	94,66	10,76	45,00	10,32	0,000	19,00	4,84	0,000	0,000
Гемоглобин (г/л)	113,00	3,87	103,00	9,63	0,000	99,00	17,10	0,000	0,282
Лейкоцит ($10^9/л$)	8,20	2,44	4,90	1,22	0,000	6,10	1,69	0,000	0,002
Тромбоцит (тысяч Ед/мкл)	263,00	62,13	141,00	35,07	0,000	201,97	56,18	0,001	0,000

Скорость болевого ответа среди пациентов, получавших комбинированную терапию с использованием Sm- 153 и моноклональных антител не различалась между пациентами с разными типами рецидивов костей, в то время как частота болевых реакций постепенно снижалась со временем, что было зафиксировано самым высоким ответом на 7 неделе (для остеолитического процесса 91,2%, для остеобластического процесса 94,4% и для смешанного типа 87,5% соответственно) и самым низким на 12 неделе (77,2%, 77,8% и 62,5%) соответственно (таб №7).

Таблица №7

Распределение больных по метастатическому процессу поражения костей

Сроки в неделях	Бластический процесс			Литический процесс			Смешанный процесс		
	Количество наблюдений			Количество наблюдений			Количество наблюдений		
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m
7	52	91,23	3,75	34	94,44	3,82	14	87,50	8,27
8	51	89,47	4,06	33	91,67	4,61	13	81,25	9,76
9	48	84,21	4,83	32	88,89	5,24	12	75,00	10,83
10	46	80,70	5,23	30	83,33	6,21	11	68,75	11,59
12	44	77,19	5,56	28	77,78	6,93	10	62,50	12,10
Всего	57	51,82	4,76	36	32,73	4,47	16	14,55	3,36

Мы обнаружили значительную разницу в болевой реакции между различными типами метастатического поражения костей. Следовательно, при обнаружении более одного поражения костей при скинтиграфии костей терапия должна быть начата независимо от количества метастатических

узлов с использованием бисфосфонатов, таргетных препаратов и радиофармтерапией.

В четвертой главе диссертации «Выявления фактора прогноза при выявлении частоты скелетных событий» нами определены факторы прогноза при выявлении частоты скелетных случаев.

Соотношение больных, у которых в дальнейшем развились скелетные события показана на таблице 8.

Таблица №8

Соотношение больных со скелетными событиями

	1 группа			2 группа			3 группа		
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m
Соотношения больных со скелетными событиями	6	13,04	4,97	11	33,33	8,21	9	29,03	8,15
P	Хи-квадрат Пирсона =5,079; p = 0,079								
Частота скелетных событий	0,13			0,33			0,29		

При оценке частоты скелетных событий, развившихся у больных во 2 группе (группа комплексного лечения) выявлена тенденция к их уменьшению ($p \leq 0,005$). При тщательном анализе результатов также отмечено, что комбинация деносумаб+радиофармпрепарат также приводила к уменьшению частоты скелетных событий ($p \leq 0,005$).

Также надо отметить, что при динамическом наблюдении каждые 3 месяца на 3 квартале наблюдалась прогрессия заболевания у 3 больных во 2 группе. За тот же период наблюдения прогресс болезни вне костных зон (мягкие ткани, висцеральные органы, регионарные и нерегионарные лимфатические узлы) и появление новых метастазов наблюдались в 33 из 110 больных, что составило 17,1%: в 9,6% случаях в 1-группе, получавших стандартную терапию и в 9,6% - в 3 группе.

Следующим критерием оценки эффективности было время до развития скелетных событий. Медиана времени до первого скелетного события составила $161 \pm 17,6$ дней в 1 группе со стандартным отклонением 66,01, 95% уровень надежности составил 38,1. Во второй группе медиана времени до первого скелетного события составила $267,2 \pm 31,4$ дней со стандартным отклонением 117,4, 95%, уровень надежности составил 67,7. В третьей группе Медиана времени до первого скелетного события составила $202,2 \pm 18,6$ дней со стандартным отклонением 69,5, 95%, уровень надежности составил 40,1 ($p=0,0041$), (рис. 1).

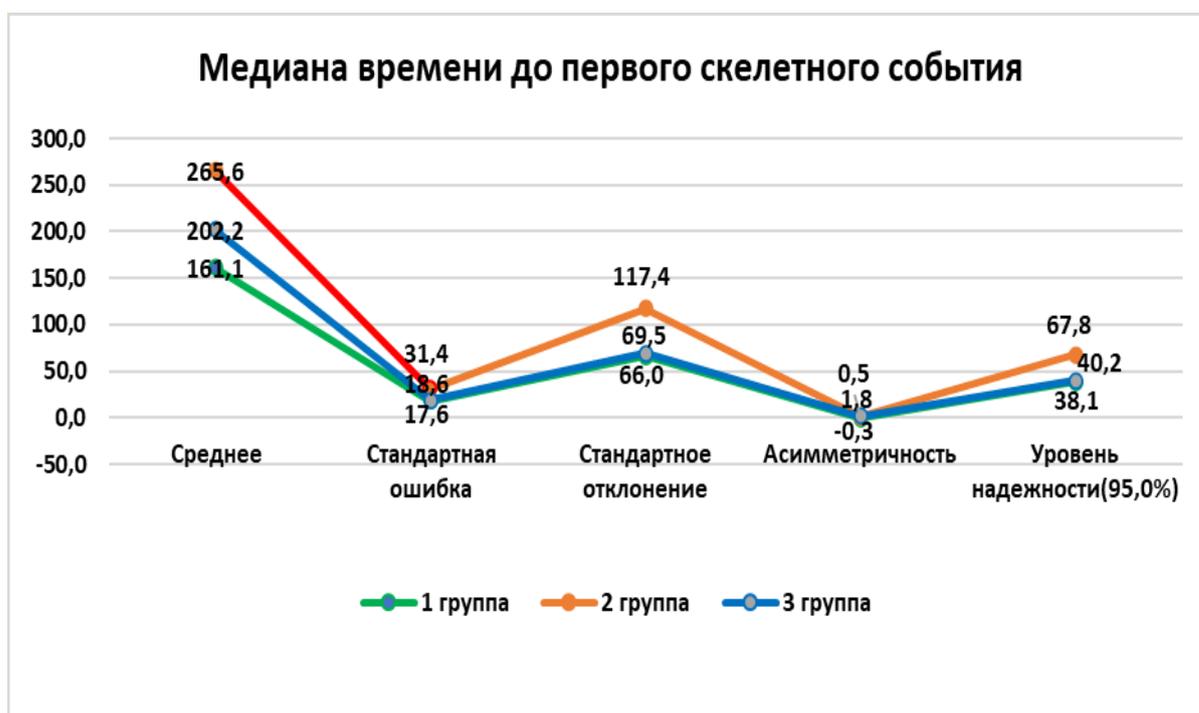


Рис. 1. Медиана времени до первого скелетного события

Как видно из диаграммы, во второй группе, где использовался комплексный подход остеопротективной терапии, медиана времени до первого скелетного события статистически достоверно выше, чем в группе со стандартной терапией или в группе с таргетно-радиофармтерапией. В то же время при сопоставлении результатов 1 и 3 группы, выявлено что при использовании таргетно+радиофармтерапии эффект равносильен таковому при использовании золендроновой кислоты.

Таким образом, нами продемонстрировано, что скелетные события значительно чаще встречаются при неэффективном противоопухолевом лечении. Тем самым, очевидно, что основой в оценке эффективности бисфосфонатов должна быть оценка именно в указанные периоды.

Для того чтобы определить прогностические факторы остеогенного метастаза рака почки и простаты мы использовали следующие критерии (табл. 9)

1. Факторы, связанные с больным: пол, возраст, неврологический статус и качество жизни по ECOG
2. Факторы, связанные с первичным очагом-это орган первичного поражения, наличие висцеральных метастазов
3. Факторы, связанные со скелетным метастазом: безболезненный интервал, расположение скелетных метастазов, количество метастазов и патологических переломов.

Таблица №9

Распределение вероятных прогностических моментов

Факторы	Прогностические моменты	группы	abs	M(%)	m
Факторы, связанные с больным	пол	Мужчина	89	80,91	3,75
		женщина	21	19,09	3,75
	Возраст (лет)	Менее 60	61	55,45	4,74
		Более 60	49	44,55	4,74
	Неврологическое состояние	Нет	78	70,91	4,33
		да	32	29,09	4,33
	Качество жизни по ECOG	0-2 балл	69	62,73	4,61
3-4 бал		0	0,00	0,00	
Фактор, связанный с первичным образованием	Первичное поражение	Почка	48	43,64	4,73
		Простата	62	56,36	4,73
	Висцеральные метастазы	Нет	54	49,09	4,77
		да	56	50,91	4,77
Фактор связанный со скелетным метастазом	Безболезненный интервал	Нет	51	46,36	4,75
		да	59	53,64	4,75
	Расположение скелетных метастазов	Движущие кости (кости, которые составляют движущую часть человеческого скелета)	13	11,82	3,08
		Осевая кость	69	62,73	4,61
		Движущие и осевая кость	28	25,45	4,15
	Множественные метастазы	Нет	35	31,82	4,44
		Да	75	68,18	4,44
	Патологическим перелом	Нет	60	54,55	4,75
		Да	50	45,45	4,75
	Вид Метастаза	Остеолитическая	48	43,64	4,73
Остеобластическая		62	56,36	4,73	

Показатели выживаемости были рассчитаны методом Каплан-Майер. Все вышеперечисленные соображения были введены как независимые переменные с использованием метода пропорционального риска Кокса. Полученные результаты: Общая выживаемость всей группы составила 0,66% через 6 месяцев, 0,48% через 12 месяцев, 0,33% через 24 месяца, 0,23% через 36 месяцев.

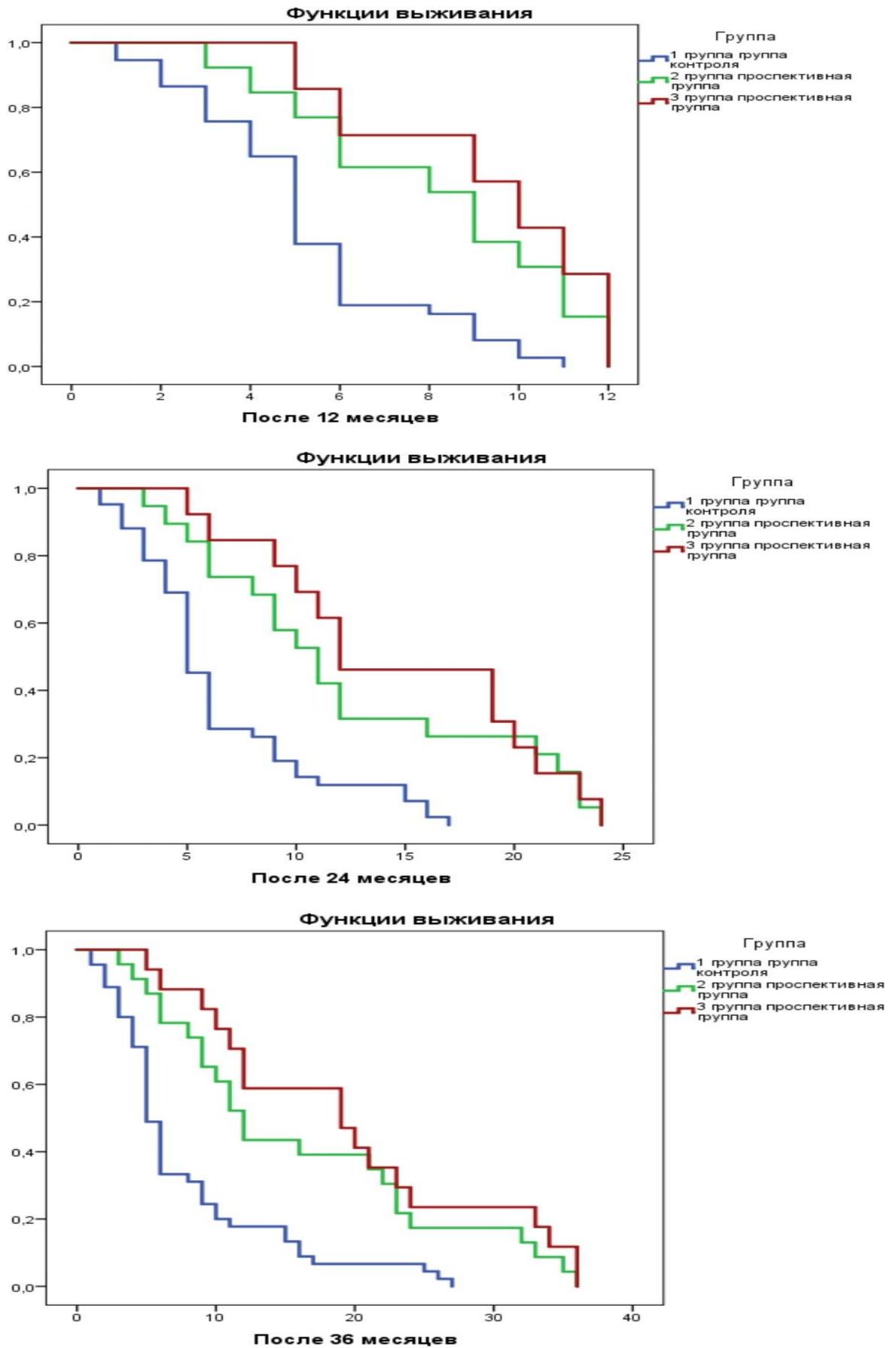


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость по Каплану-Мейеру.

Таблица №10

Многомерный анализ первичной опухоли

Переменная (кодировка)	Регресс коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика теста	значение р	Соотношение рисков (95% ДИ)
Пол (женский-0, мужской-1)	-0,115	0,144	0,641	0,423	0,891 (0,672-1,181)
Возраст в годах $\geq 60-0; \leq 60-1$	0,048	0,139	0,122	0,727	1,05 (0,80-1,37)
ECOG 0-2:0; 3-4:1	0.402	0.151	7.112	0.008	1.495 (1,11-2,01)
Первичный очаг почка	1,646	0,177	86,109	$\leq 0,001$	5,189 (3,66-7,34)
Первичный очаг простат	0,908	0,193	22,142	$\leq 0,001$	2,47 (1,69-3,61)
Висцеральные метастазы	0,796	0,136	34,075	$\leq 0,001$	2,21 (1,69-2,89)
безболезненный период до появления метастазов в скелете	0,295	0,205	2,069	0,15	1,343 (0,899-2,006)
Расположение скелетных метастазов	0,186	0,278	0,447	0,504	1,204 (0,698-2,078)
Множественные метастазы	0,339	0,171	3,927	0,001	1,404 (1,004-1,964)
Патологическим перелом	0,144	0,136	1,127	0,288	1,155 (0,885-1,508)
Остеолитическая	0.009	0.157	0,004	0,953	1,009 (0,743-1,372)
остеобластическая	0.011	0.124	0,003	0,753	1,010 (0,743-1,372)

При многомерном анализе первичной опухоли выявлено, что наивысшие коэффициенты опасности были обнаружены для первичного участка опухоли. Результаты показывают, что пациенты с первичной локализацией в почке и с первичной локализацией в простате составили 5,19 и 2,48 соответственно, значить вероятность смерти выше в группе с почкой, чем в группе простаты (таб 10).

Наше исследование показало, что возраст и множественные скелетные метастазы являются значительным прогностическим факторами. Т.к. данное исследование имело проспективный характер и проводилось на пациентах, пролеченных таргетно-радионуклидной терапией, возможно имела место быть предвзятость отбора. Из нашего исследования кажется очевидным, что неврологический статус не влияют на выживаемость. Поражение грудного отдела позвоночника и таза явилось благоприятным прогностическим фактором среди пациентов с метастазами при раке простаты, в то время как

метастазы в скелете каудальнее пояснично-крестцового отдела - отрицательным. Пациенты, у которых уже были скелетные метастазы на момент обращения с первичным поражением простаты, имели благоприятный прогноз, независимо от множественного поражение скелета, обнаруживаемого при сканировании костей. Таким образом, мы ожидали, что период без признаков болезни от первичного рака до развития скелетных метастазов может повлиять на выживаемость, но этого не обнаружено. Что касается наличия патологического перелома, при раке почки это явилось отрицательным прогностическим фактором, но при раке предстательной железы он не влиял на выживаемость.

Пациентам с прогностической оценкой от 3 до 5 ожидаемая скорость смерти через шесть месяцев составляет 71%, а через год - 49%. Напротив, у пациентов с прогностической оценкой от 6 до 8, ожидаемая выживаемость через шесть месяцев составляет 31%. а через год - 11%. Системная лучевая терапия и таргетная терапия - лучший выбор для данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В результате исследования диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Совершенствование тактики комбинированного лечения множественных остеогенных метастазов злокачественных опухолей мочевого тракта»** были сформулированы следующие выводы:

1. Усовершенствована и апробирована новая методика лечения множественных остеогенных метастазов рака почки и простаты с добавлением комбинации самария и деносуаба к стандартной терапии (бисфосфонаты), которая позволила получить положительные результаты: продолжительность обезболивающего эффекта в 87,8% случаев; улучшение подвижности на 66%; снижения уровня щелочной фосфатазы на 70%. Установлено, что при наличии противопоказаний к приему бисфосфонатов (почечная недостаточность) и при неэффективности бисфосфонатов методом выбора является назначение только комбинации деносуаба и самария.

2. Установлено, что при использовании комбинации: бисфосфонат (золендроновая кислота), деносуаб и самарий получено увеличения трехлетней выживаемости больных на 32,3%, а пятилетней выживаемости - на 15,0%. Канцер специфическая выживаемость увеличилась на 66% через 6 месяцев, 48% через 12 месяцев, 33% через 24 месяца, 23% через 36 месяцев

3. Достоверно доказано, что при оценке частоты скелетных событий, развившихся у больных во 2 группе (группа комплексного лечения) выявлена тенденция к их уменьшению ($p \leq 0,005$). В комбинации деносуаб+радиофармпрепарат также выявлена тенденция к уменьшению частоты скелетных событий ($p \leq 0,005$). Медиана времени до первого скелетного события составила $161 \pm 17,6$ дней в 1 группе. Во второй группе медиана времени до первого скелетного события составила $267,2 \pm 31,4$ дней.

В третьей группе медиана времени до первого скелетного события составила $202,2 \pm 18,6$ дней ($p=0,0041$).

4. Поражение скелета при раке почки, ограничивающимся поясничным отделом ($p \leq 0,001$), являлось отрицательным прогностическим фактором, в то время как поражение грудного отдела позвоночника и таза были благоприятными прогностическим фактором среди пациентов с метастазами при раке простаты ($p \leq 0,001$), метастазы в скелете каудальнее пояснично-крестцового отдела также явились отрицательным прогностическим фактором. Пациенты, у которых уже имелись скелетные метастазы на момент обращения с первичным поражением простаты имели благоприятный прогноз, независимо от множественного поражения скелета, обнаруживаемого при сканировании костей (регресс коэффициента $0,339$). Патологический перелом при раке почки явился отрицательным прогностическим фактором 95% ДИ ($1,155 (0,885-1,508)$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

SHAKHANOVA SHAKHNOZA SHAVKATOVNA

**IMPROVING THE TACTICS OF COMBINED TREATMENT OF
MULTIPLE OSTEOGENIC METASTASES OF MALIGNANT TUMORS
OF THE GENITOURINARY TRACT**

14.00.14 – Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The theme of doctor of Phylosofy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.4.PhD/Tib.1096.

The doctor of Phylosofy (PhD) dissertation has been prepared at the Samarkand State Medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (abstract)) languages on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) and Informational and Educational portal of “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Rahimov Nodir Mahamatkulovich**
doctor of medical sciences, associate professor

Official opponents: **Polatova Djamila Shagayratovna**
doctor of medical sciences

Akhmedov Rustam Nosirovich
doctor of medical sciences

Leading organization: **Bukhara State Medical Institute**

The defense of the thesis will be held on « _____ » _____ 2022 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100173, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100173, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2022 year.

(Protocol of mailing № _____ on « _____ » _____ 2022 year)

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the one-time scientific council on award of scientific degrees doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (doctoral) dissertation)

The aim of the reaseach work: is to increase the effectiveness of treatment of multiple osteogenic metastases of kidney and prostate cancer by improving and introducing a combination of systemic light therapy and targeted therapy.

The object of the scientific research work:from 2015 to 2021 in the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, as well as in the Samarkand regional department of Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology were included 110 patients with multiple osteogenic metastases of inpatient and outpatient kidney and prostate cancer.

The scientific novelty of the research work is:

In many osteogenic metastases of renal and prostate cancer, the use of bisphosphonate and radiation radiopharmaceuticals in the systemic complex for the purpose of selective accumulation in the foci of metastatic proliferation of bone tissue has been proven to target treatment;

the effectiveness of the use of b-beam radiopharmaceuticals in the prevention of tumors in the combined osteoprotective treatment of metastatic injuries of bones of osteolytic and osteoblastic character has been proven to reduce the demand for nonsteroidal analgesics and narcotic analgesics;

has been shown to selectively affect radiopharmaceuticals in order to reduce nephrotoxic efficacy instead of bone metastases compared to conventional therapy (zoledronic acid) in renal failure;

primary injuries (kidney), location of skeletal metastases (bullet bones), the presence of pathological fractures, as well as the osteolytic type of metastasis has been shown to be the most negative prognostic factor as a result of tumor aggression of osteogenic metastasis in prostate and kidney cancer.

Implementation of research results. Based on the results of a study to improve the treatment outcome of multiple bone metastases in kidney and prostate cancer:

A methodical recommendation entitled “Ways to detect asymptomatic bone metastases and risk parameters of kidney and prostate cancer” proposed in the method of determining risk parameters in the diagnosis of osteogenic metastases of kidney and prostate cancer was approved (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8n-r/496 of 11 June 2021).

Pharmacotherapeutic methods of osteogenic metastasis of kidney and prostate cancer, targeted therapy and radionuclide therapy have been approved (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8n-r/525 of 14 June 2021).

This methodological recommendation allowed to choose the optimal treatment method for chronic pain in many osteogenic metastases of kidney and prostate cancer, and the proposed methods increased the effectiveness of treatment. The results of scientific research on improving the treatment of many osteogenic metastases of malignant tumors of the urinary tract were introduced into the practice of palliative care of Bukhara, Fergana, Kashkadarya and Syrdarya regional

branches of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8n-r /225 of 9 July 2021). The results presented allowed to increase the effectiveness of treatment of many osteogenic metastases of kidney and prostate cancer, shorten the duration of treatment, reduce the number of complications, reduce disability and improve the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and abbreviations. The volume of the dissertation was 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М., Рауфов Ф.М. Комбинированная и комплексная остеопротективная терапия остеогенного метастаза рака предстательной железы // Журнал биомедицины и практики. Специальный выпуск -2, 2020 -С. 710-716. (14.00.00; №24).

2. Rahimov N.M., Shakhanova Sh.Sh., Raupov F. Development of new approaches in treatment of metastatic renal cell carcinoma // Journal of research in health Science. Volume 5-6 issue 4. - Israel, Yashresh, 2020. -С. 82-95. (14.00.00; (2) (SJIF) 2020: 6.224).

3. Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М. Мультимодальный подход к лечению множественных остеогенных метастазов рака почки и предстательной железы. (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная онкология. -№ 4 (14) -2020, -С. 50-56. (14.00.00; №21).

4. Shakhanova Sh.Sh., Djuraev M.D., Rakhimov N.M., Karimova M.N., Asatulayev A.F. Determination Of Risk Parameters In The Detection Of Asymptomatic Bone Metastases Of Kidney And Prostate Cancer // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. Published: February 28, 2021, -С. 161-174. (14.00.00; (23) (SJIF) 2021: 5.64).

5. Шаханова Ш. Ш., Рахимов Н.М., Эсанкулова Б.С., Корабоев Ф.Т., Хакимов А.А. Осложнения таргетной терапии при лечении почечно-клеточного рака с метастазами в костях и лимфоузлах // Вестник врача № 2 (99) - 2021, -С. 115-119. (14.00.00; №20).

6. Shakhanova S., Rakhimov N. Morphological Verification Of Malignant Neoplasm Of The Urinary System With Multiple Bone Metastases // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, -Published: June 30, 2021, -С. 145-149. (14.00.00; (23) (SJIF) 2021: 5.64).

7. Юсупов Ш.Х., Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М., Хакимов А.А., Корабоев Ф.Т. Остеоген диссеминациялашган рефрактер простата беги саратонида иккинчи линиядаги гормонал терапия // Биология ва тиббиёт муаммолари 2021, №3 (128) 3, -С. 157-163. (14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; part II)

8. Атаханова Н.Э., Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш. Способ комплексной терапии множественных метастазов в кости рака почки и предстательной железы // Рационализаторское предложение. ТМА 07.07.2020, Удостоверение № 794.

9. Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М. Качество жизни больных раком почки с множественными костными метастазами при применении радионуклидной терапии // Материалы Республиканской 19-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно-практические исследования в Узбекистане» № 19. 31 август 2020, Ташкент, -С. 19.

10. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш. Роль эпидермального фактора роста в патогенезе развития костных метастазов рака предстательной железы // Евразийский онкологический журнал 2020, том 8, № 2 приложение, Казань, Россия, -С. 542.

11. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш. Комбинированная остеопротективная терапия в лечении остеогенного метастаза почечно-клеточного рака // Евразийский онкологический журнал 2020, том 8, № 2 приложение, Казань, Россия, - С. 542-543.

12. Шаханова Ш.Ш. Моноклональное антитело в лечение остеогенного метастаза рака простаты // Дистанционные возможности и достижения науки. Сборник научных публикаций. -Киев 2020, -С. 60.

13. Шаханова Ш.Ш, Тураев С.Р., Рахимов Н.М. Альтернативный метод лечения злокачественной гиперкальциемии у больных с множественными остеогенными метастазами рака предстательной железы // Республиканский научный журнал “VESTNIK” № 4 (91), 2020, Том IV. – Казахстан, -С. 127-128.

14. Шаханова Ш.Ш., Корабоев Ф.Т, Самадов А.А. Буйрак етишмовчилиги билан кечаётган простата беги саратонинг остеоген метастазларида даволаш мезонлари // «Илмий ишлар ва инновациялар» халқаро конференция 26 ноябр 2020 йил, Тошкент. -С. 392-393.

15. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш., Миннуллин И.Р., Карабаев Ф.Т., Самадов С.А., Карабаев Ф.Т., Хакимов А.А. Лечебная тактика множественных остеогенных метастазов рака предстательной железы с хронической почечной недостаточностью // Евразийский онкологический журнал. 2021, том 9, №1, онлайн, – С. 389.

16. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш. Программа для выбора метода лечения множественного остеогенного метастаза рака почки и простаты // Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан Программа для ЭВМ, № DGU 08248, 2021.

17. Шаханова Ш.Ш. Рахимов Н.М. Определение параметров риска при выявлении бессимптомных костных метастазов рака почки и простаты // Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. - Душанбе 30 апрел 2021, -С. 200-201.

18. Шаханова.Ш.Ш., Рахимов Н.М., Кулиев А.А., Хакимов А.А. Способ определения параметров риска при выявлении бессимптомных костных метастазов рака почки и простаты// Сборник тезисов. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана. “Профилактика, диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей”. Андижан, 24-25 сентября 2021 г. 132-стр.

19. Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М., Рахматов Д.Б., Корабоев Ф.Т. Таргетная и радионуклидная терапия метастатической боли в костях при раке мочевыделительной системы // Сборник тезисов. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана. “Профилактика, диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей”. Андижан, 24-25 сентября 2021 г. 145-стр.

20. Рахимов Н.М., Каримова М.Н., Шаханова Ш.Ш., Бобокулов С.Т., Файзиев И.И. Тарқалган простата беги саратонини замонавий даволаш концепсияси (адабиёт шарҳи)// Репродуктив саломатлик ва уронефрологик тадқиқотлар журнали , № 1-2021, Узбекистан, -С. 28-32.

21. Рахимов Н.М., Ассатулаев А.Ф., Шаханова Ш.Ш., Юсупов Ш.Х., Файзиев И.И. Тарқалган простата беги саратонини даволашда хирургик кастрация ўрни // Репродуктив саломатлик ва уронефрологик тадқиқотлар журнали, № 1-2021, Узбекистан, -С. 58-62.

22. Рахимов Н.М., Шаханова Ш. Ш. Способ определение параметров риска при выявлении бессимптомных костных метастазов рака почки и простаты// Методические рекомендации. Самарканд -2021. 30.С.

23. Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М. Таргетная и радионуклидная терапия метастатической боли в костях при раке мочевыделительной системы // Методические рекомендации. Самарканд -2021. 30.С.