

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ЮЛДАШЕВ БАХРОМ СОБИРЖАНЕВИЧ**

**ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА (ХОРАЗМ ВИЛОЯТИ МИСОЛИДА)**  
**ЯШОВЧИ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИ ПОПУЛЯЦИЯСИДА**  
**РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ РАКИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК**  
**ХАРАКТЕРИСТИКАСИ**

**14.00.15 - Патологик анатомия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Content of dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc)**

**Юлдашев Бахром Собиржаневич**

Оролбўйи минтақасида (Хоразм вилояти мисолида)  
яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи  
сут беи ракининг патоморфологик характеристикаси..... 3

**Юлдашев Бахром Собиржаневич**

Патоморфологическая характеристика рецидивирующего  
рака молочной железы у женщин узбекской  
популяции проживающей в регионе Приаралья  
(в примере Хорезмской области)..... 29

**Yuldashev Bakhrom Sobirzhanevich**

Pathological characteristics of recurrent breast cancer in  
Uzbek women population living in the Aral Sea region  
(in the example of the Khorezm region)..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 59

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ЮЛДАШЕВ БАХРОМ СОБИРЖАНЕВИЧ**

**ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА (ХОРАЗМ ВИЛОЯТИ МИСОЛИДА)**  
**ЯШОВЧИ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИ ПОПУЛЯЦИЯСИДА**  
**РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ РАКИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК**  
**ХАРАКТЕРИСТИКАСИ**

**14.00.15 - Патологик анатомия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.DSc/Tib565 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Магруппов Баходир Асадуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нишанов Даниёр Анарбаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Дауреханов Асатой Маметович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Қосимхожиев Муҳаммадjon Иброхимjon ўғли**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси, ректорат биноси, 1 қават. Тел./факс: (+99878) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И. Шайхова**

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

**Д.Ш. Алимухамедов**

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

**Р.Дж. Усманов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долбзарблиги ва зарурати. Дунёда сут беzi раки (СБР) энг кўп учрайдиган ёмон сифатли хосилалар сирасига кириб, аёллар орасидаги ўсмалар ичида биринчи ўринни эгаллайди ва барча ўсмаларнинг 25,2% ни ташкил қилади. Эрта диагностика қилиш имкониятининг юқори кўрсаткичларига қарамасдан хар йили 700 мингдан 1 600 минггача СБР рўйхатга олинади ва улардан 400 мингтаси вафот этади. Муаллифлар маълумотига кўра «...сут беzi раки бор беморларнинг катта кўпчилиги касалликни «рецидивланиши» кўркуви остида яшаб келмоқда. СБР рецидивланиши клиник нуқтаи-назардан долзарб бўлиб қолмоқда, чунки етарли даражада ўрганилмаган муаммоларни юзага келтиради деб ҳисобланади...»<sup>1</sup>. Таъкидлаш муҳим-ки, «эрта» атамаси жуда субъектив ҳисобланади. Кўпчилик ҳолларда саратонни эрта босқичларда даволанди деб ҳисоблашади, бу фақат шунинг учун-ки, бирламчи аралашувдан сўнг йиллар ўтгандан кейин унинг қайта пайдо бўлгани вақтини аниқлаб олиш жуда муҳим бўлиб, у жуда катта қийинчилик туғдиради. Сут беzi ракининг кечки даврлари метастазлари юзага келиши ва/ёки дориларга турғунликнинг пайдо бўлиши ёки иккаласининг бир вақтда ривожланиши билан боради. Ўпкаларга, суякларга, бош миёга, жигарга бериладиган метастазлар эса хирургик имкониятларни анча чегаралайди ва бемолар таргет даволашнинг йўқлигидан азият чекишади. Аёллар ўлими (АЎ) аҳоли соғлиғининг сифатини кўрсатадиган ижтимоий-иқтисодий, сиёсий ва экологик омиллар таъсири баҳолашнинг энг муҳим ва кенг қамровли мезонларидан биридир. Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беzi ракининг патоморфологик характеристикаси ҳақидаги маълумотларни кенгайтириш замонавий фундаментал тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беzi ракининг патоморфологик тавсифи борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ноқулай экологик ҳудудда сут беzi ракини патогистологик жихатдан, танланган ҳудуддаги рецидивланувчи сут беzi ракини иммуногистокимёвий жихатдан, электрон микроскопик аниқланган натижалар бўйича ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш ва рецидивланувчи сут беzi ракининг ривожланишидаги мойиллик омилларини ташхислаш ва онкологик эҳтиёткорлик чораларини ишлаб чиқиш, касалланиш кўламига асосий демографик ва тиббий кўрсаткичларнинг таъсири, касаллик ривожланишида эндоген ва экзоген омилларнинг аҳамияти ва индивидуал башорат қилиш тартиби, ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни шакллантириш учун скрининг тест дастурини яратиш ва касалликни эрта ташхислаш орқали даволаш самарадорлигини ошириш тизимини асослашга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

---

<sup>1</sup> Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49-52.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беги ракиннинг патоморфологик тавсифи борасида қатор илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 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», 2017 йил 25 декабрдаги ПҚ-3440-сон «2018-2022 йилларда болаларда туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш давлат дастури тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866–сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беги ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот ишларга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of California (АҚШ); University of Washington, University of Cornell (АҚШ); University of Louisville (Германия); King's College London (Буюк Британия); Chinese Academy of Medical Science;

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.washington.edu](http://www.washington.edu), [www.ku.edu](http://www.ku.edu), [www.atlantaoralpathology.com](http://www.atlantaoralpathology.com), [www.univr.it](http://www.univr.it), [www.unipv.it](http://www.unipv.it), [www.uksh.de](http://www.uksh.de), [www.keio.ac.jp](http://www.keio.ac.jp), [www.ico.gencat.cat](http://www.ico.gencat.cat), [www.uoa.gr](http://www.uoa.gr), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.yonsei.ac.kr](http://www.yonsei.ac.kr), [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.jazanu.edu.sa](http://www.jazanu.edu.sa), [www.rims.edu.in](http://www.rims.edu.in), [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru), [www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz), [www.toshvilonko.uz](http://www.toshvilonko.uz) сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Sichuan University (Хитой); University Vita-Salute, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); University of Sydney (Австралия); Oswaldo Cruz Institute; University of Lviv, Dnipropetrovsk Medical Academy, University of Ternopil (Украина); Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: аёлларда турли патологиялар натижасида ривожланган дисгормонал касалликларнинг асорати натижасида юзага келадиган рецидивлар аҳамияти исботланган King's College London (Буюк Британия), оналар ўлимида сут беши рақларининг патологик анатомияси такомиллаштирилган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда экологик ноқулай ҳудудларда яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштиришни илмий асослаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ноқулай экологик ҳудудда сут беши ракиннинг патоморфологик хусусиятларни асослаш; қайталанувчи сут беши ракиннинг иммуногистокимёвий хусусиятлари асосида ташхислаш тизимини ишлаб чиқиш, рецидивланувчи сут беши рақини ташхислаш натижалари асосида патоморфологик мезонларни ишлаб чиқиш; рецидивланувчи сут беши ракиннинг ривожланишидаги мойиллик омилларини ташхислаш ва онкологик эҳтиёткорлик чораларини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** СБР натижасида аъзоларда юзага келадиган метастазлар 55 ёшдан кичик бўлган аёллардаги ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади (В.Ф.Семиглазов ва бошқ., 2012; М.А.Aleskandaryan et al., 2009; С.Moutafoff et al., 2011). Шу билан бир қаторда касалликнинг оқибатига аёлнинг овариал-менструал функциялари ҳолати, ёши, репродуктив ҳолати, ирсий факторлар, овқатланиш хусусиятлари, сут беши дисгормонал касалликларининг мавжудлиги ҳам ўз таъсирини кўрсатади (М.И.Давыдов, В.П.Летягин, 2006). Кўпчилик ҳолатларда касаллик ўрта ва катта ёшдаги аёлларда юзага келишига қарамадан кейинги йилларда ёш аёлларда учраш тенденцияси кузатилмоқда (Семиглазов ва ҳаммуал., 2001; В.П.Летягин, 2000, 2004; С.М.Backhouse et al., 1987). Бу гуруҳдаги СБР (сут беши рақ) учраши тўғрисидаги фикрлар қарама-қарши бўлиб, 2,6 % дан 7,5% гача учрайди (М.И.Давыдов, Е.М.Аксель, 2004; P.Bonnier et al., 1995; P.C.Dubsky, 2002). Баъзи муаллифлар эса (K.Innés et al., 2000; A.S.Kothari et al., 2002) бу ёшдагилар учун 6% дан 16% гача бўлган маълумотларни келтиришади. Бу қарама-қарши фикрлар касалликдан кейинги яшаш муддатлари тўғрисидаги бахсларни келтириб чиқармоқда ва баъзи муаллифлар “ёш” аёлларда касалликнинг кечиши катта ёшдагиларга қараганда шиддатлироқ бўлишини айтишмоқда (В.М.Иванов, 1993; Q.Xiong et al., 2001; A.S.Kothari et al., 2002) бошқалар эса ёшнинг касаллик прогнозига алоқаси йўқлигини уқтиришмоқда (P.Bertheau et al., 1999). Шунга қарамадан “ёш” аёллардаги эрта даврдаги сут беши рақларида орган сақловчи операцияларни ўтказиш масаласи ўз ечимини топмасдан

келмоқда, чунки, баъзи муаллифларнинг фикрича катта ёшдаги беморларга қараганда ёш аёлларда локал ўсмаларнинг рецидивланиш ҳолатлари статистик жиҳатдан юқори ва касалликдан кейин яшаш муддатлари кам эканлиги айтилмоқда (Е.Б.Кампова-Полевая, 1975; M.Chung et al., 1996; Q.Xiong et al., 2001), аммо бошқа муаллифлар фикрича уларга орган сақловчи операциялар ўтказилиши керак, чунки улар томонидан 5 йиллик яшаш муддатлари бўйича статистик катта фарқ аниқланмагани айтилмоқда (М.И.Нечушкин ва ҳаммуал., 1998; В.П.Летягин, 2005; U.Veronesi et al., 1995, 2002; N.Kroman et al., 2004).

Юқоридаги келтирилганларга асосан Хоразм вилояти худудида бунга доир ўрганиш ишлари амалга оширилмаган, шуларни инобатга олганда республикамизнинг Оролбўйи худудларида сут бези ракиннинг учраш ҳолатлари, айниқса рецидивланувчи рак ҳолатларининг морфологик хусусиятларини ўрганиш қизиқиш уйғотади. Атроф-муҳит ноқулай омилларининг таъсири, организм гормонал структурасининг ўзгариши, сут безининг турли яллиғланиш касалликлари, ташхислашнинг замонавий усулларини такомиллаштириш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** Оролбўйи худудларида сут бези ракиннинг патоморфологик тавсифини, қайталаниш ҳолатлари, замонавий ўзига хос хусусиятларини ва уларнинг патологоанатомик ташхисида дифференциалланган ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Хоразм вилоятида сут бези рақини патогистологик жиҳатдан баҳолаш;

Хоразм вилояти худудидаги рецидивланувчи сут бези рақини иммуногистокимёвий жиҳатдан баҳолаш;

рецидивланувчи сут бези рақини ҳолатларини электрон микроскопик жиҳатдан баҳолаш;

сут бези рақини аниқланган натижалар бўйича ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ қилиш;

Хоразм вилояти худуди бўйича рецидивланувчи сут бези рақиннинг ривожланишидаги мойиллик омилларни ташхислаш ва онкологик эҳтиёткорлик чораларини ишлаб чиқиш бўйича тавсиялар киритиш.

**Тадқиқотнинг объекти сифатида** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказида 2018-2021 йиллар давомида қайтланувчи сут без хавфли ўсма касалликларининг асоратларидан мурожат қилган 652 нафар бемор шу жумладан 62 нафар рецидивланувчи сут бези рақин билан оғриган аёлларнинг архив материаллари–гистологик ва

биокимёвий лаборатор текширишлари кўчирмаларининг ретроспектив натижаларининг материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида сут беzi рецидивланувчи хавфли ўсма касалликларининг ривожланиш сабаблари, хавфли омиллар, гемостатик кўрсаткичларга боғлиқлигини баҳолашнинг материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беzi ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштиришда ретроспектив, клиник-анамнестик таҳлил, макроскопик, микроскопик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи марта сут беzi саратони шаклларининг тузилиши Хоразм вилоятида (Оролбўйида) яшовчи беморларда ўсманнинг инвазивлиги хусусиятларига асосланган замонавий халқаро гистологик таснифни, қайталаниш хавфининг корреляция боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда ракиннинг гистологик шакли ва градация даражаси аниқланган;

биринчи марта Хоразм вилоятида (Оролбўйи зонаси) яшовчи беморларда кўкрак беzi сут йўли ичи ва бўлак ичи инвазив ракиннинг эрта ва кеч рецидивларнинг ривожланишида етакчи роли аниқланган, шунингдек Ўзбекистоннинг бошқа ҳудудлари билан қиёсий таҳлил қилинган;

биринчи марта морфологик тадқиқотлар мажмуаси, шу жумладан иммуногистокимё ва электрон микроскопия ёрдамида рецидивланувчи сут беzi ўсмаларининг морфологик хусусиятлари ва уларнинг терапевтик патоморфози ўрганилиб, ўсмаларнинг такрорланишини башоратлаш учун стромал реакциялар ва лимфоцитар инфильтрациянинг диагностик аҳамияти исботланган;

биринчи марта Хоразм вилоятида (Оролбўйида) яшовчи беморларнинг ҳолатини ретроспектив таҳлили асосида, сут беzi раки қайталаниши хавфини узоқ муддатли башоратлаш ҳамда комплекс даволашни оптималлаштириш имконини берадиган янги диагностика мезонлари асосланган;

биринчи марта сут беzi ўсмаларининг рецидивланишининг комплекс даволаш ҳажмига, шу жумладан кимётерапия, гормонал терапия ва жарроҳлик ёрдамига боғлиқлигининг математик қийматлари аниқланган;

биринчи мартаба полифакторли таҳлил усуллари асосида рецидивланувчи сут беzi ракиннинг рецидивларини аниқ башоратлаш имконини берадиган полифакторли компьютер моделлаштириш дастури ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

рецидивланган сут беzi ракиннинг дифференциал диагностикасида морфологик маълумотларнинг аҳамияти исботланган;

сут беzi раklarининг рецидивлари ривожланишида патоморфологик ўзгаришлар ёритилган ва тизимлаштирилган;

сут беzi раklarининг рецидивларини аниқлашда ИГК нинг юқори диагностик аҳамияти ёритилган;

сут беzi ракида патоморфологик ўзгаришларнинг юқори IV даражадаги патоморфози индикатор сифатида стромал доминантлик кўрсаткичининг аҳамияти асосланган;

сут беzi раки билан касалланган беморларнинг барчасига таргет терапия ўтказиш учун бўлган заруратни аниқлаш мақсадида ИГК тавсия қилиш ва шу

йўл орқали даво чоралари натижадорлигини назоратини олиб бориш тавсияси киритилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган мурдалар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи ретроспектив, клиник-анамнестик таҳлил, макроскопик, микроскопик ва статистик тадқиқот усулларида Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотлар натижаларининг илмий аҳамияти Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштиришда аёлларда учрайдиган сут беши касалликлари ўзига хос учраш даражаси, касалликнинг ривожланиш морфогенези ва патоморфологик ўзгаришлари ҳақидаги маълумотларнинг касалликнинг ривожланишидаги ўрни ва аҳамияти, ўлимнинг юзага келишида сабабларнинг ва сут беши ракиннинг хавфли даражасига ўтиши, ривожланишидаги боғлиқлиги, ўлимнинг сабаблари сифатида таъсирининг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг амалий аҳамияти Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштиришда аёлларда учрайдиган сут беши касалликларининг учраш даражаси, хавфли ва хавфсиз ўсмаларнинг ривожланиш морфогенези ва патоморфологик ўзгаришларини иммуногистокимёвий усулларда эрта ташхислаш орқали сут беши ракиннинг хавфли даражасига ўтишининг олдини олиш, ўлим даражасини камайтириш, ҳаёт учун хавфли патологик жараёнлар ривожланиши мумкинлигини инобатга олиб, уларнинг олдини олиш учун кўриладиган чора-тадбирларни кучайтиришда аҳамиятли эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Аёлларда сут беши ракида иммуногистокимёвий тадқиқотлар» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 4 ноябрдаги 8н-з/593-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома аёлларда сут беши саратони келиб чиқишининг ривожланиши ва касалликни ташхислашда иммуногистокимёвий тадқиқотлардан фойдаланиш асосида баҳолаш имконини берган;

Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши ракиннинг патоморфологик тавсифини

такомиллаштириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сут беzi касалликларининг патоморфологияси» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 4 ноябрдаги 8н-з/593-сон сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беzi ракиннинг патоморфологик ўзгаришлари олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш орқали касалликни камайтириш ва аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беzi ракиннинг патоморфологик тавсифини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика патологик анатомия маркази, Хоразм вилояти патологик анатомияси бюроси, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази Хоразм филиалининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 13 декабрдаги 08-39444–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сут беzi хавфли ўсма касалликлари ривожланишидаги хавф омилларини эрта ташхислаш, касалликнинг кечиши ва асоратлар хавфини ўз вақтида баҳолаш, касалликни даволаш ва олдини олишга самарали ёндошувларни танлаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида олиб борилган тадқиқот ишларининг долзарблиги ва заруриятлари асосланган бўлиб, тадқиқотнинг мақсади, вазифаси, объекти ва предметлари тўла ҳолда тавсифланган. Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги келтириб ўтилган, ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган бўлиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Сут беzi рецидивланувчи рақини ташхислаш, даволашнинг замонавий усуллари ва ўзига хос регионар хусусиятлари» деб номланган биринчи бобида муаммонинг хорижий ва маҳаллий

адабиётлар шарҳи келтирилган. Диссертациянингсут беи раки ривожланиш муаммолари ва унинг юзага келиш сабаблари, уларнинг ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган мойиллик факторлари, эпидемиологияси , ўсма рецидивининг турли хил молекуляр детерминантлари етарли даражада жуда мураккаб бўлган ўзаро поливалент таъсирларга эгалиги, рецидивга олиб келадиган алоҳида компонентлар орасидаги ўзаро мураккаб алоқаларни ажратиб, аниқлаб олишга, шунингдек минимал токсик таъсирли, самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга кучли эҳтиёж мавжудлиги кўрсатилган.

Сут беи ракидан ўлим, сезиларли даражада рецидивланишга имкон берадиган терапияга турғунлик билан ёки айрим органларга метастазлар билан боғлиқ. Ушбу соҳада ривожланишга кучли тўсқинлик қилаётган омиллардан бири бўлиб, ўсма рецидивланишини ўрганишдаги ҳеч қандай мақбул моделнинг йўқлигидир. *in vitro* тажрибалар кўпинча «физиологик аҳамиятли» аҳамиятсиз бўлиб қоладиган бир вақтда, клиник тадқиқотлар барча ўта муҳим омилларни ва кўпгина бошқа сабабларни ҳисобга олишнинг имкони йўқлиги сабабидан кўпинча ноаниқ бўлиб қолишига тўхталган ва мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Натижаларни баҳолаш учун фойдаланилган материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида РИОваРИАМ Хоразм филиали маммология бўлимидаги 2018 - 2021 йиллар ичида даволанган 652 нафар беморларнинг касаллик тарихлари ва амбулатор карталари маълумотлари, инструментал ва лаборатор, морфологик текширув усуллари натижалари илмий ишнинг материали бўлиб хизмат қилди ва ретроспектив таҳлил қилиниб, шундан рецидивловчи 62 патогистологик лаборатория нам архиви, кўрсатилган йиллардаги гистологик блоклар, ҳар бир беморга тўлдирилган текширув карталари қўлланилди. Касаллик тарихлари тўлиқ ретроспектив таҳлил қилинди.

Беморларни ёш диапазони 19 ёшдан 88 ёшгача. Беморлар 4 та гуруҳга бўлинди: 18-44 ёш, 45-59 ёш, 60-74 ёш, 75-90 ёш.

652 нафар беморларнинг барчасига патогистологик текширишдан кейин сут беи раки диагнози қўйилган. Шулардан 476 нафари операция бўлган бўлиб, 355 нафарида аъзо тўлалигича олинган. 121 нафарига аъзо сақлаш операцияси қилиниб, фақат ўсмани ўзи кесиб олиб ташланган. Аъзо сақлаш радикал операцияларининг 27 ҳолатида (22,3%) рецидив кузатилган. 355 та мастэктомиядан кейин 35 ҳолатда (9,8 %) рецидив аниқланган. Операция бўлганларнинг кўпчилиги 45-59 ёш оралиғига тўғри келади.

2018 - 2021 йиллар ичида 652 нафар беморлардан 111 нафари шу давр оралиғида вафот этган (17%). 4 – ёш гуруҳини (75-90ёш) 5 бемор ташкил қилган. Кузатув даврда бу беморларнинг барчаси вафот этганлиги аниқланди.

Вафот этганларнинг 14,5 % сахар аҳолисига, 85,5% қишлоқ аҳолисига тўғри келади.

СБР рецидив берган беморлар жами 62 нафар бўлиб, уларнинг барчаси операция қилинг.

Клиник морфологик кўринишлари бўйича локал рецидивлар, ўлчамлари, жойлашиши, ўсмаларнинг ўсиш характери бўйича ўзгарувчан кўринишга эга.

Рецидив ўсмаларнинг ўртача ўлчами 2,8см ( 0,3 дан то 11смгача) ташкил қилди, 32 ҳолатда 51,6% ҳолатларда ўсмаларнинг ўлчами 2см ошган эмас;17 та 27,4% беморларда - 2 дан то 5 см гача; 13 та 20,9 % ҳолатларда эса ўсмаларнинг ўлчами 5смдан ортиқни ташкил қилди. Биз аниқлаган ҳолатларда рецидивларнинг юзага келиш ҳолатлари кўпинча операциядан кейинги чандиқларда 38 та (61,3 % ҳолатда), қолган 16 та 25,8 % ҳолатда ўсмалар сут безининг бошқа қисмларида, 8 та 12,9% - ҳолатда кўкрак девори юмшоқ тўқималари соҳасида ривожланган. Текширувимизда чандиқларнинг учдан бири соҳасида ривожланган ўсмалар устунликка эга бўлиб 62 % ҳолатда кузатилган,чандиқларнинг медиал ва латерал учдан бирлигида учрайдиган ҳолатлар 19% кузатилди.Сут безининг қолган соҳаларида жойлашган рецидивлар кўпинча марказий соҳаларда (56%), ташқи бўлақларда жойлашган рецидивлар 26 % ҳолатларда, ички бўлақларда 18 % ҳолатларда аниқланди. Юмшоқ тўқималарда жойлашган рецидивларнинг барчаси операциядан кейинги чандиқлардан юқорида ёки 3 см дан узоқ бўлмаган масофада жойлашган яъни ўрта –ўмров ва олдинги кўлтиқ ости чизиқлари оралиғида жойлашган.

Хоразм вилояти кесимида касаллик кўпроқ қишлоқ аҳолиси орасида учраб,бунда биринчилик Урганч шаҳрига, иккинчи ўрин Урганч туманига тўғри келади.

Сут беши раки рецидивларининг учраши бўйича Урганч шаҳри олдинда бўлса, ундан кейин Урганч ва Шовот туманлари туради.

Текширув гуруҳимизда 30 та ҳолатда кеч рецидивлар аниқланган бўлиб, барчасида маҳаллий рецидивлар метастазлар билан бирга учраганлиги аниқланди. Уларнинг барчаси мастэктомия бўлган беморлардир.

СБР бошқа айрим вилоятлар билан таққосланганда бизлардаги кўрсаткич ўртача кўрсаткичлардан сал баландроқ эканлиги аниқланди.

**Микроскопик текширувлар учун** кесиб олинган бўлақчалар формалиннинг 10 фоизли нейтралланган эритмасида 48 соат мобайнида қотирилди, кейин оқар сувда 4 соат ювилиб, сувсизлантириш учун концентрацияси ошиб борган спиртлардан ўтказилди ва парафин қуйилиб блоклар тайёрланди. Улардан 5-8 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланиб, умумий гистологик тузилиши гематоксилин-эозин бўёғида, даво патоморфозиди пайдо бўладиган бириктирувчи тўқима толалари Ван-Гизон усулида ва Альциан кўки усулида бўялиб ўрганилди. Кесмалар Лейка фирмасининг ёруғлик микроскопи остида ўрганилиб, керакли соҳаларидан микрорасмлар туширилди.

Бирламчи ҳужжатлардан материаллар йиғилганда анамнестик, клиник, патоморофлогик ва ИГК маълумотлари бемор ёши, касаллик босқичи, ўтказилган кимё терапиянинг адъювант ва ноадъювант схемалари, жаррохлик даволаш ҳажми, клиник ва патоморфологик ўзгаришларнинг объектив маълумотлари, ўсманинг гистологик ва ИГК тавсифини ўрганишга асосланди.

Ўтказилган текширувлар бўйича барча беморларда СБР ташхиси операция вақтида ёки бирламчи ўсмани трепан-биопсияси вақтида олинган гистологик препаратлар маълумотлари асосида тасдиқланган.

Ўсманинг морфологик типлари бўйича энг кўп инвазив сут йўли раки, энг кам апокрин ва метапластик типлари аниқланди, бунда инвазив

бўлакчали рақ ва медулляр рақ ҳам кузатилган. Юқорида кўрсатилгандек, хавфлилик даражаси бўйича 2- ва 3-даражали беморлар мос равишда 61,1% ва 39,9 % ни ташкил қилган.

Ўсма локализацияси бўйича 315 ҳолатда 48,31 % ҳолларда чап, 331 ҳолатда 50,76% – ўнг 6 та ҳолатда 0,92 % иккала суғ безида жойлашганлиги аниқланди.

Ўсма рецидиви кузатилган 62 нафар беморнинг 12 нафарида ўсманнинг мультицентриқ ўсиш шакли кузатилган, 36 нафар беморда касаллик инфильтратив-шишли шакл клиник симптомлари билан, 14 нафар беморда ўсма некроз емирилиши, операцион жароҳат соҳасининг яраланиши билан кечган. Юмшоқ тўқималарда жойлашган рецидивларнинг барчаси операциядан кейинги чандиқлардан юқорида ёки 3 см дан узоқ бўлмаган масофада жойлашган.

Иммуногистокимёвий текширув Mediofarm МЧЖ "PREMIUM DIAGNOSTICS" диагностик клиникасида амалга оширилди.

Иммуногистохимик текширувларнинг кўрсаткичларига статистик ишлов бериш Microsoft Excell 7,0 дастурида амалга оширилди. Бу кўрсаткичларнинг ишончлилик даражаси Стьюдентнинг t – мезони билан ҳисобланди.  $P \leq 0,05$  ва ундан кам бўлганда, маълумотлар ишончли деб ҳисобланди.

Электрон микроскопик текширувлар Япониянинг Jeol 2100 Plus Japan электрон микроскопида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Эрта рецидивланувчи суғ бези ракиннинг патоморфологик ўзгаришлари**» деб номланган учинчи бобида текшириш гуруҳидаги 62 нафар беморларнинг 32 нафарида эрта рецидивлар кузатилди (51,6%) ва улар барча ёш гуруҳларида ривожлангани аниқланди. Эрта рецидивларнинг юзага келиш ҳолатлари 3 та гуруҳга яъни I-гуруҳ маҳаллий рецидивлар, II- гуруҳ регионар лимфа тугунларига тарқалиш, III-гуруҳ узоқ аъзоларга бериладиган метастазлар кўринишидаги рецидивлар кўринишида ўрганилди (1-жадвал). Беморларнинг 43 нафарини номаълум сабабларга кўра тўлиқ даво курсини олмаган беморлар ташкил қилган.

#### 1-жадвал

#### Эрта рецидивларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимоти

Ёш гуруҳи	Сони	Тўлиқ даволанмаган	Эрта рецидив	Кеч рецидив
18-44	13	10	6	7
45-59	30	21	13	17
60-74	19	12	13	6
<b>жами</b>	<b>62</b>	<b>43</b>	<b>32</b>	<b>30</b>

Худудийлик бўйича таҳлилда эрта рецидивлар аниқланган беморларнинг 5 (15,6%) нафари шаҳар аҳолиси, қолган 27 (84,4%) нафари қишлоқ жойларида яшовчилар эканлиги аниқланди.

Агар ёшга боғлиқ тақсимотни кўрадиган бўлсак I – маҳаллий рецидивлар ривожланган (жами 6 нафар) гуруҳидаги эрта рецидивларнинг катта қисми 45-59 ёш оралиғидаги контингентга 50% (3 ҳолат) ва 18-44 ёшли

контингентга 33,3% (2 ҳолат) тўғри келади, 60-74 ёш оралиғидаги аёллар гуруҳида 1 та ҳолатда кузатилган (16,7%).

Эрта рецидивлар кузатилган беморларнинг 23,1 % турли хил сабабларга кўра даво курсини охиригача олмаган.

II-гуруҳдаги ёш контингентлари ўрганилганда эрта рецидивлар 13 нафар аёлда аниқланди ва бу гуруҳда уларнинг катта қисми 6 нафари (46,15%) 45-59 ёш оралиғига тўғри келди, 4 нафари (30,6%) 60-74 ёш оралиғига, 3 нафари (23,25%) эса ёш аёллар 18-44 ёш гуруҳига тўғри келди.

III- гуруҳ аёллари қисмига 13 та ҳолатда рецидив тўғри келиб, уларнинг тақсимланиши биров ўзгарган, бу ерда устунлик 45-59 ёш оралиғига тўғри келади ва 7 та ҳолатда кузатилиб 53,8% ни ташкил қилган, 18-44 ёш оралиғида 4 та ҳолатда аниқланган (30,8%), 60-74 ёш гуруҳида 2 та ҳолатни (15,4%) ташкил қилган.

Операциялардан кейин ўтказилган даво чоралари: химиотерапия, нур терапияси, таргет терапия, гормонотерапия кабилар сут беши раки рецидивларнинг олдини олишдаги муҳим чора-тадбирлар ҳисобланади, бизнинг текширишларимиз жараёнида аниқланган 32 та эрта муддатларда ривожланган маҳаллий рецидив ҳолатларида операциядан олдинги ва кейинги даврларда 28 нафар беморда химиотерапия, 18 ҳолатда нур терапияси (42 Гр дан 50 Гр гача) химиотерапия билан ўтказилган. Эрта рецидивлар аниқланган беморларнинг биронтасига дастлабки таъхис кўйишда ПЭТ қилинмаган.

Рецидив ўсмаларнинг сут бешидаги локализацияси ўрганилганда 32 та ҳолатнинг 20 тасида (62,5%), ўсмалар сут бешининг ташқи юқори квадрантида, 9 та ҳолатда (28,1%) юқори ички квадрантда ва 3 та ҳолатда (9,4%) сут бешининг субареоляр қисмида жойлашганлиги аниқланди.

Эрта муддатларда юзага келувчи рецидивлар вилоятнинг туманлар қисмида ўрганилганда 6 та ҳолатда (18,7%) Шовот туманида, Урганч шаҳри, Урганч, Янгиарик туманларида 4 тадан ҳолатда (умумий 37,5%), Хонка туманида 3 та (9,4%) Гурлан, Кўшкўпир, Хива, Богот туманларида 2 тадан (умумий 25%) ҳолат, Хазорасп ва Янгибозор туманларида, Питнак шаҳрида 1 тадан (умумий 9,4%) ҳолатлар аниқланди.

Беморларнинг эрта рецидивгача ва рецидивлардан кейинги даволар натижасидаги яшаш муддатлари таҳлилини биз 7 гуруҳга бўлиб ўргандик (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Беморларнинг яшаш муддатлари бўйича маълумот

Муддат	умумий	Рецидивдан кейин
1 йилгача	2	7
2-йилгача	4	10
3-йилгача	3	10
4-йилгача	5	3
5-йилгача	7	1
5+	9	1
10+	2	
Жами	32	32

Тахлиллар натижасида 28,1% (9 нафар) аёллар касаллангандан кейин 5 йилдан ортик умр кўришяпти, 5 йилгача умр кўраётганларнинг умумий сони 21 нафарни ташкил қилади (65,6%) шулардан 1 йилгача 2 нафар (6,2%), 2 йилгача 4 нафар (12,4%), 3 йилгача 3 нафар (9,3%), 4 йилгача 5 нафар (15,5%) ва 10 йилдан ортик муддат умр кўраётганлар сони 2 нафарни (6,2%) ни ташкил қилган. Бу ҳолат шуни кўрсатадики агар беморлар ўз вақтида касалликни аниқлаш имкониятини колдирсалар узоқ муддат яшаш имкониятига эга бўладилар. Ўсманинг катталиги муҳим прогностик аҳамиятга эга ва биринчи навбатда, макроскопик текширув вақтида кўрсатилиши зарурлиги учун операциядан кейин патогистологик лабораторияга юборилган барча ўсмаларни макроскопик жихатдан баҳолаш ишлари ўтказилди ва бунда ўсмаларнинг қирғоқлари ҳолатига катта эътибор берилди, чунки ўсмаларнинг қирғоқлари ҳолати рецидив юзага келишидаги муҳим факторлардан саналади.

Кўпчилик ҳолатларда ўсма рецидивланиши беморларнинг тўлиқ даво чораларини олмаганлиги натижасида келиб чиққан, буни кўйида амалиётдан келтирилган мисолларда кўрсатамиз:

Бемор Ж.А 1954 й.т. шикоятлари ўнг сут беши ўрнидаги операцион чандиққа, ўнг ўмров усти соҳасида ҳосиллага, ҳолсизликка.

Anamnesis morbi. Бемор ўнг сут бешида ҳосил борлигини 2014й декабрь ойида сезган, текширилмаган. Беморнинг сўзига кўра ҳосил сўрилгандай бўлган, кейин эътибор қилмаган. 2015 й март ойи ўрталарида ҳосил яна пайдо бўлганини сезган, оғриқ билан пайдо бўлган, 27.03.15 й.да ХВОДга муурожаат қилган. Маммография 27.03.15 и. Хайитбоев Б-ўнг сут бешида ҳосил, разм 4 см. УТТ 27.03.15 Й, Ибрагимова Н-ўнг сут бешида ўсма 3,3x3,9 см, ўнг қўлтиқ ости(2,7 см.дан 3,7 см.гача) ва ўнг ўмров ости (2.9x3,1см) лимфа тугунлари катталашган. Цитология .Ns 644(27.03.15й)-.хавфли ўсмага хос. Беморга 6 курс НТ1А1 /АС схемасида ўтказилган. 02.09.15 й.да "Ўнг томонлама РМЭ" операцияси ўтказилган. 2 10-13.11.15 й.да ҚРОДда 42 грей нур терапия (Д1 Г), 2016 й январь ойида ХВОДда 1 курс АПХТРАС схемасида ўтказилган. Шундан кейин бемор даволанмаган. Бемор юқоридаги шикоятлар билан 02.11.16 йилда РИОРИАТМ ХФга муурожаат қилган ва МСКТ қилинган ва ўнг ўмров ости соҳасида рецидив аниқланиб 2 курс ПХТ РАС схемасида ўтказилган. 2 курсдан кейин тўлиқ регрессия. Беморга назоратда юриш тавсия қилинган. 11 ой танаффус. 12.2018 ЙИЛДА 1 курс ПХТ АС схемада ўтказилган. Бемор сўзидан 04.02.2019йилда 'МК1) 1.А/.KR PRO хусусий клипикасида "Бурун усти соҳасидаги ҳосилани кесиб олиш амалиёти бажарилган(касаллик тарихидан кўчирма йўқ). ПГХ.N:151: тери базалиомаси.

Status localis. Чап сут беши ўзгаришсиз, ўнг сут беши ўрнидаги операцион чандиқ тоза. Рецидив аниқланмайди. Ўнг ўмров ости соҳасида 2.5 см. чап томонлама 3.0 см катталиқда ҳосил аниқланади. Диагноз: Ўнг сут беши саратони р TN1Mo. 6 курс НПХТ+операция (РМЭ 02.09.2015й)+НТ+42 гр+ 1 курс АПХТ. Рецидив 2 курс ПХТдан к/х. Тўлиқ регрессия. 11 ой танаффус. Рецидив. 1 курс ПХТ(12.18й: АС)дан к/х.

Диагноз. Ўнг ўнг ўмров ости соҳасида ҳажмли хосила 30x29 мм перифокал л/туганлари катталашиши (13x9мм) билан. Кўкрак қафаси Р-ск 07. 11.17 й. Камолов А-Ўпка ва юракда ёшга мос ўзгаришлар. УТД 20.11.2018й: Ўнг томонлама ретромаммар соҳада (18x0.8 см тугун, умров ости соҳасида 2.0 см хажмдаги конгломерат аниқланади. Чап ўмров ости соҳада 2,7 см хажмдаги конгломерат аниқланади. Жигарда 3.2 см хажмли мтс ўчоқ аниқланади. Гистология хулосаси № 451- инвазив карцинома. Беморга Са glandulae mammae sinistrae T2N1M0 ташхиси куйилиб, 4 курс НПХТ ўтказилган. 17.06.17й. да чап томонлама Мадден буйича РМЭ бажарилган. ПГХ№ инфильтратив карцинома. Потоморфоз 3 даража. 2 курс АПХТ ўтказилган. 2019й. июлда рецидив кузатилган. 3 курс ПХТ олган. 2020 й. июлда УЗИ хулоса: чап сут беши олинган, чандик соҳаси тоза, умров усти л-т- 17x 15 мм., чап култик остида л.т. 12мм., 13мм, 9 мм, умров ости л.т. 15мм, 11мм, 7,5мм. Хозир бемор махсус даво учун ОГМ булимга ётқизилди.

Хозирги кунда бемор доимий назоратда ва зарур даволаш чораларини мунтазам қабул қилапти.

Макроскопик текширув натижаларига кўра бўлимга олиб келинган барча 32 та ҳолатдаги операцион материаллар бир бўлак килиб кесиб олинган ва ўсмаларнинг ўлчамлари ўлчанганда 2-7 смгача.

Материалларни гистологик жиҳатдан текшириш натижалари шуни кўрсатадики сут беши раклари ичида инвазив карцинома кўплаб кузатилган бўлиб, беморларнинг кўпчилиги касалхонага кеч, яъни касалликнинг иккинчи ва учинчи босқичларида мурожаат қилишган. Инвазив карциноманинг кам дифференцирланган тури вилоят онкология марказига мурожаат қилган беморларда кўплаб учраши патоморфологик лабораторияда аниқланган.

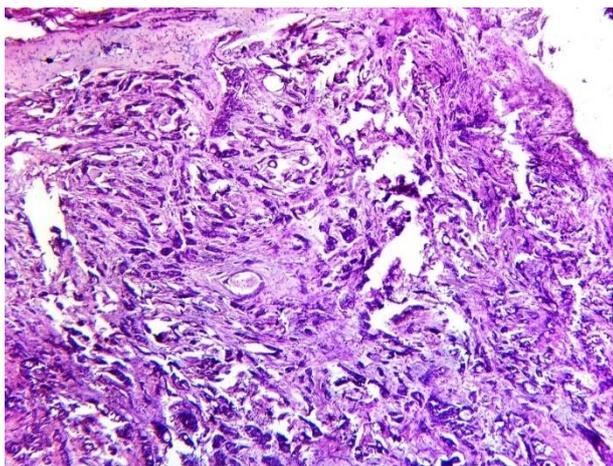
Бизнинг текширув натижаларимиз шуни кўрсатдики патогистологик текширишда кўп ҳолларда инвазив карциномаларда ўсмалар стромаси кичик ва бутун бир қисми эгаллаган (1-расм).

Ёмон сифатли ўсмаларнинг хавфлилик даражасини баҳолашда ўсманинг тузилиши, ҳосил бўлиш қобиляти (безли ва қувурли тузилмаларнинг шаклланиши), ядро полиморфизми ва митотик фаоллик ҳисобга олинади. Ўсма хужайралари тузилишига кўра жуда ўзгарувчан цитоплазма кўпинча кенгроқ ва эозинофил бўлиб кўринади. Сут беши карциномасида ҳам бошқа ёмон сифатли ўсма хужайра ядролари каби гематоксилинга кучли бўялиши характерли. Ўсимта градацияси (дифференцирланиши) жуда аҳамиятли бўлиб, прогностик жиҳатдан муҳим омилдир. Агар операциядан олдин даволаш ўтказилган бўлмаса, патологанатом саратонни фарқлаш даражасини баҳолаши керак бўлади (2-расм).

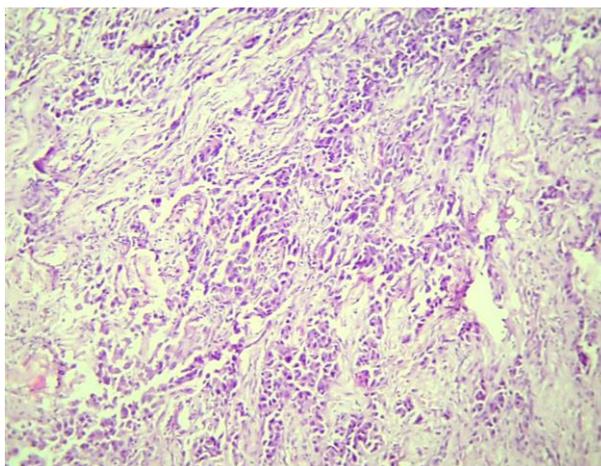
Энг қимматли прогностик белги митотик индексдир. Юқори митотик индекс ёмон прогноз билан ишончли тарзда бирлаштирилади. Айрим пайтлари патогистологик текшириш жараёнида ўсма диагностикасида атипик хужайралар билан бирга гиалиноз, некроз ўчоқлари, яллиғланиш инфильтрациясини аниқланишимиз ва кузатишимиз мумкин.

Ядролар йирик, полиморфизмли ёки мономорф бўлиши мумкин. Чала даволаниш оқибатида инвазив ўсма хужайралари саркоматоз хужайраларга

хос кўриниш беради. Бунда патоморфознинг I-даражаси кузатилиб, митоз ва хужайра атипизми яққол намоён бўлади (3-расм).



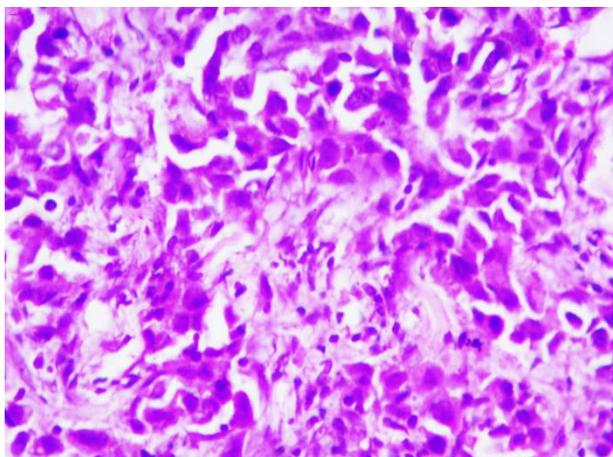
**1-расм. Кам дифференцирланган инвазив карцинома. G-2. (гематоксилин ва эозин, x100).**



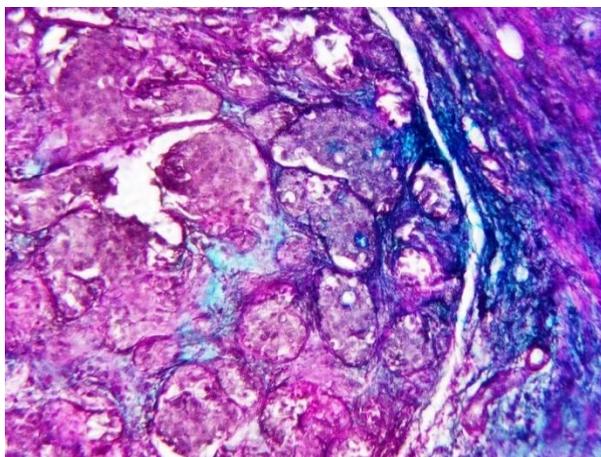
**2-расм. Инвазив лобуляр карцинома. Толали стромада тарқалган ягона хужайралар, занжирлар ёки хужайралар кластерлари.(гематоксилин ва эозин, x200).**

Айрим ҳолларда иккиламчи ўсма ўзгаришларининг ўчоқлари (некроз ва гиалиноз) аниқланади. Ўсманинг қолган қисми маълум бир турга тегишли бўлса, у ҳолда ўсма аралаш ҳисобланади. Митотик фаоллик тўлиқ йўқлигидан бир кўриш соҳасида кам митоз аниқланилади.

Агар ўзига хос бўлмаган турдаги карцинома ўсимта майдонининг 10% дан камини эгаллаган бўлса, унда ташхис ўзига хос турдаги устун компонент томонига мослаб қўйилиши мумкин. Ёши каттароқ беморларда (айниқса 50 ёшдан ошганларда) фиброз толали стромада ўсма хужайралари занжирини ёки хужайралар кластерини кузатиш мумкин бўлади. У бир нечта вариантларда учраши мумкин(4-расм).



**3-расм. Чала даволанган беморлардаги инвазив карциномада митоз ва хужайра атипизми. Патоморфоз I. (гематоксилин ва эозин, x400).**



**4-расм. Эрта юзага келган рецидивларда саратон хужайралари орасида кислотали шлимшиқни (А),атрофида фиброз тўқимада кислотали мукополисахаридларни (Б) кузатиш мумкин. Гистокимёвий бўёк Альциан кўки x200.**

Эрта рецидивлар орасида лобуляр карциноманинг аралаш варианти ҳам учраган бўлиб, классик вариантнинг бошқалар билан комбинацияси ҳисобланади. Қаттиқ лобуляр қарциномада консистенция ўта зич, тўқима кесишда бироз қийинлик туғдиради. Бунда ўсма ҳажми кичик бўлсада эрта метастаз бериши мумкин. Қаттиқ лобуляр карциномаларда фиброз тўқима стромаси бироз устунлик қилади. Даволашнинг самарадорлигини баҳолаш учун қолдиқ ўсмани ёки олиб ташланган ўсма бўлагини баҳолаш керак. Патологоанатом қолдиқ ўсимтанинг макроскопик ҳажмини, шунингдек, резекция чегарасидан масофани белгилаши ва кўрсатиши керак. Қолдиқ ўсма хужайраларида ўзгаришлар бошқача бўлиши мумкин. Кўпинча карцинома ҳажми камаяди ва унинг хужайралиги пасаяди. Қолдиқ ўсимтанинг катталиги ва хужайралигини кўрсатиб ўтиш керак, чунки лимфа тугунларининг ҳолати билан бирга қолдиқ инвазив карциноманинг тарқалиши муҳим диагностик омил ҳисобланади.

Рецидивловчи ўсмаларда кимё терапиядан кейин хужайралар морфологик кўриниши ҳам ўзгариши, гематоксилинга яхши бўялган атипик хужайралар билан бирга, ёруғ цитоплазмали, ядролари парчаланган, айрим ҳолатларда аниқланмайдиган ёруғ атипик хужайралар ҳам кузатилди. Шунинг учун ҳам ҳар қандай шароитда даволанишни охириги босқичгача бажариш керак. Бу саногенезда катта аҳамиятга эга.

Гистокимёвий усулда альциан кўки билан бўяганимизда кислотали мукополисахаридлар ўсма хужайралари ораси фиброз тўқимасида тўпланганлиги аниқланди. Ўсма хужайра орасида шилимшиқлар ҳам кислотали мухитга ўтганлиги кузатилади.

Шуни такидлаш жоизки локал рецидивлар 70,9% ҳолатларда олиб ташланган ўсманинг ўрнида пайдо бўлган; ўсмалар локализацияси эса эрта юзага келган локал рецидивлар локализацияси билан 85% ҳолатларда бир хил бўлган. Рецидив юз берган сут безининг қолган сохаларида жойлашган локал рецидивлар кўпинча марказий сохаларда жойлашгани аниқланди. Аъзо сақловчи операцияларда рецидивлар мастэктомияга қараганда кўпроқ кузатилиши аниқланди. Эрта рецидивларнинг барчасида морфологик текширишлар шуни кўрсатдики, рецидив ўсмаларда инвазив ўсмалар кўп учраб, уларда яллиғланиш инфильтрацияларининг учрамаганлиги беморларнинг иммун тизими пастлиги ва бу ёмон кўрсаткич эканлигидан далолат беради. Эрта юзага келган локал рецидивлар локализацияси билан 85% ҳолатларда бир хил бўлганлиги тўлиқ зарурий даво муолажаси вақтида қилинмаганлигидан далолат беради. Бу орол бўйи минтақасида таргет терапия жуда муҳимлигини, ҳар бир беморга иммуногистокимёвий текшириш зарурлигини кўрсатиб беради. Эрта рецидивланган хавфли ўсмаларда морфологик ўзгаришлар яна шуни кўрсатдики, уларда фиброз тўқима кам, ўсма хужайралари орасида кислотали мукополисахаридлар тўплангани аниқланди. Эрта рецидивларда кам учрайдиган ўсманинг морфологик турлари: тубуляр, медуляр ва бошқалар кузатилиши ёмон натижалардан далолат беради ва айнан шу беморларни даволаш жараёнларида иммунотерапия ўтказилиши даволашни комплекс равишда ташкиллаштириш керак эканлигини билдиради.

Диссертациянинг «Беморларда кеч рецидивланувчи сут беги ракининг патоморфологик ўзгаришлари» деб номланган тўртинчи бобидаги ўрганиш жараёнида 62 та рецидивланувчи ўсмалардан 30 та ҳолатда кечки рецидивлар кузатишга бўлиб, улардан 9 нафари шаҳар аҳолиси (30%), 21 нафари қишлоқ аҳолисини (70%) ташкил қилди. Бу рецидив ҳолатларининг туманлар кесимида тахлилини кўрадиган бўлсак энг кўп ҳолат Урганч шаҳрида 9 нафар аёлда кузатишга ва юқорида кўрсатилган шаҳарда учраган аҳолининг барчасини ташкил қилган. Кейинги ўринларда Урганч, Шовот туманларида 8 нафар аёлда (26,6% дан) ва Хонка туманидан 7 (23,3%) нафар аёлда кузатишга. Бу шуни кўрсатадики бу туманлар аёллари касалликлари бўйича тиббиёт муассасаларига кеч мурожаат қилишган ёки уларда касалликларни аниқлаш вақтида амалга оширилмаган.

Кеч рецидивланувчи ўсмаларни гуруҳлар бўйича тахлилида кечки рецидивларнинг энг кўп миқдори III -гуруҳ зиммасига тўғри келиб 16 нафар аёлда кузатишга (53,3%), II- гуруҳ аёллари орасида 8 та ҳолатда (26,6%) ва 6 та ҳолат I- гуруҳ аёлларида (19,8%) кузатишга.

Ёшлар кесимида ўтказилган тахлиллар шуни кўрсатадики кечки рецидивлар 18-44 ёшдаги аёллар орасида 7 та ҳолатда (23,3%), 45-59 ёшдаги аёллар орасида 17 та ҳолатда (56,6%) ва 60-74 ёшдаги аёллар орасида 6 та ҳолат (20,1%) кузатишга.

Аъзоларга берилган метастазлар бўйича тахлиллар натижаси шуни кўрсатадики: 12 тага аъзога 58 ҳолатда метастазлар кузатишга бўлиб, улардан энг кўп зарарланиш ҳолати ўпка тўқимасига тўғри келиб 18 та ҳолатда (31%), умуртқа поғонасининг турли қисмларига 12 та ҳолатда (20,7%), жигар тўқимасига 8 та ҳолатда (13,8%), турли суякларга 6 та ҳолатда (10,3%), ковурағаларга 3 та ҳолатда (5,2%), плевра, тўш суяги, бош миё, тос суякларига 2 та ҳолатдан тўғри келган (умумий 13,8%) ва 1 та ҳолатдан ҳиқилдок ва ғалвирсимон суяклар, терида кузатишга (5,2%).

Беморларда кечки рецидивлар ривожланиши натижасидаги яшаш муддатлари тахлилида: 17 нафар беморда рецидивларнинг юзага келиши ўсма аниқлангандан 5 йилдан кейинги муддатларга тўғри келади (56,66%), 10 йилдан ортиқ муддат яшаётган беморлар сони 7 нафар (23,33%), 4 -5 йиллар оралиғида яшаётган беморлар сони 3 нафардан бўлиб (умумий 20%) 6 нафарни ташкил қилади. Рецидив аниқланиб даво чораларини олаётган беморлар сони 2 ва 4 йилгача бўлган муддатларда 7 нафардан (умумий 46,7%), 5 нафари 5 йилгача муддат (16,7%), 3 нафари 1 йилгача (10%), яна 3 нафардан 3 йилгача ва 5 йилдан ортиқ муддатларга (20%) тўғри келса, 2 нафари 10 йилдан ортиқ (6,6%) муддатни ташкил қилади (3-жадвал).

Баъзан ўсмаларнинг малигнизацияланиш ҳолатлари, уларни яхши сифатли ўсма деб қабул қилиб органсақловчи операциялар ўтказилиши натижасида, патогистологик ҳулосалар эса ўсманинг ёмон сифатли эканлигини тасдиқлагандан кейин, ҳамда беморлар даво чораларини ўз вақтида етарли даражада қабул қилмасликлари рецидивларнинг юзага келишини кафолатлайдиган омил ҳисобланади.

### 3-жадвал

#### Беморларнинг кечки рецидивлар билан яшаш муддатлари

Муддат	умумий	Рецидивдан кейин
1 йилгача		3
2-йилгача		7
3-йилгача		3
4-йилгача	3	7
5-йилгача	3	5
5+	17	3
10+	7	2
Жами	30	30

Макроскопик жихатдан ўсмаларнинг ўлчамлари рецидивлар юзага келишида катта аҳмият касб этишини ҳисобга олиб бирламчи ўсмаларнинг макропрепаратлари ўлчамлари атрофлича таҳлил қилинди (касаллик тарихларида ва патогистологик хулосаларда кўрсатилган маълумотларга асосланиб). Бунда аниқланган 30 та кеч рецидивлардан 19 тасида (63,3% ) ўсмаларнинг ўлчамлари 5 см дан, қолган 13 та ҳолатда (56,7%) ўсма ўлчамлари 5 см дан кичик ўлчамларни ташкил қилиб, 30 рецидив ҳолатининг деярли барчасида 26 та ҳолат (86,66%) ўсма қирғоклари нотекис кўринишда бўлган ва бу рецидив учун яхши шароит яратади. Сут беги рақларининг рецидивларида ўсма паренхимасининг стромага нисбатини кўриб чиқадиган бўлсак, кеч рецидивларда строманинг устунлик қилганлигини кўришимиз мумкин (4-жадвал). Морфологик текширувларда ҳам кеч юзага келган рецидивларда строманинг устунлик қилиб, фиброз толалари ўсма хужайраларига қараганда кенг тарқалганини кўриш мумкин.

### 4-жадвал

#### Рецидивланиш ҳолатларида паренхима ва строма орасидаги нисбат.

рецидивлар	Эрта		Кеч		P
Ўсма паренхимасига строманинг нисбати					
Кам тарқалган строма	35	66,04	2	22,2	<0,001
Кенг тарқалган строма	18	33,96	7	77,8	<0,001
Ўсмалардаги лимфоцитар инфильтрацияси					
Бор	9	16,98	6	66,6	<0,001
Йўқ	44	83,02	3	33,4	<0,001

Тўлиқ кимётерапия курси олиб даволанган, кеч рецидив берган беморларнинг таҳлилларини гистокимёвий усулда текшириб кўрганимизда, эрта рецидивли сут беги рақларида кузатилгани каби кислотали мукополисахаридлар (гликозаминогликонлар) нинг мавжудлигига гувоҳ бўлдик. Бунда сут беги фиброз тўқимаси оралиғида ўчоқли Шифф мусбат тузилмалар аниқланади. Бу тузилмалар асосан мовий кўкиш рангда фиброз

тўқимада кислотали оралик метаболит моддаларнинг кескин тўпланганлигини билдиради ва периваскуляр тўқима сохаларида чуқур дистрофик ўзгаришларни ривожланишига, фибробластлар пролифератив фаоллигининг кучайишига олиб келади.

Фиброз тўқиманинг яққол намоён кўриниши учун бутун морфолог олимлар Ван-Гизон бўёғида бўяшни афзалроқ билишади, шу сабабли биз ҳам Ван-Гизондан фойдаландик.

Даволаш яхши самара берганда қандай ўзгариш бўлишини аниқлаш учун ИГК вий текширилиб тўлиқ даво олган бемор микропрепаратини текширганимизда, патогистологик препаратда фақат фиброз тўқима компонентлари кўрилди ва бу даво патоморфозининг IV даражаси эканлигидан далолат берди.

Патоморфоз II- даражасида ўсмада 50 фоиз некроз ва фиброзланган ўчоқлар аниқланади. Бунда некротик ўзгаришлар ва бузилмаган ўчоқлар билан биргаликда фиброз билан ўсимта хужайраларининг сезиларли даражада шикастланиши кузатилади.

Патоморфознинг III-даражасида лимфоплазматик инфильтрация, ксантом хужайралари ва "шифобахш гигантлар" типигаги кўп ядроли макрофаглар мавжуд бўлган ўсимта ўрнида кенг тарқалган фиброз сохалари аниқланади; фиброз орасида аниқ дистрофик ўзгаришларга эга ўсимта хужайраларининг кичик комплекслари топилади.

Кечки рецидивларнинг кўпчилигида лимфоцитар инфильтрация сақланиб қолганлиги ва кечки рецидивларда фиброз тўқима компонентлари ўсма хужайраларига қараганда устунлик қилиши тасдиқланди. Бу иммун тизими пасайган беморларда эрта рецидивлар, хали иммун тизими тубдан издан чиқмаган беморларда кеч рецидивлар кузатилишини билдиради.

Атрофдаги тўқимага ўсиб кириши, ўсманинг проток ичи компоненти, рак эмболияси, мульти марказлилик ва строманинг лимфоид тўқима инфильтрациясини ўрганганимизда кўпчилик ҳолатларда рецидив ўсмалар (65 %) оралик тўқимага ўсиб кирмаган; кўкрак мушакларига инвазияси 16,5%, дермага - 14,5%; ва 4% ҳолатларда ўсма дермага в кўкрак мушакларига ўсиб кириши кузатилди. Кечки рецидив ўсмаларнинг проток ичи компоненти 21%, мультимарказлилик - 15,5%, строманинг лимфоид инфильтрацияси эрта рецидивларда 16,9%, кеч рецидивларда 66,6% ҳолатларда кузатилиши аниқланди.

Диссертациянинг «**Оролбўйи минтақасида яшовчи аёлларда ривожланган рецидивланган сут беши ракларининг иммуногистокимёвий хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида морфологик текширув натижаларига кўшимча равишда, ҳозирги вақтда бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган иммуногистохимик текширув усули орқали эстроген , прогестерон , Her 2 и Ki 67 ангигенлари орқали ўрганилди (5-жадвал).

Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 7 нафарида 35 % люминал А тип аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив реакциялари, Her2 негатив реакцияси ва Ki67 <14 % реагенти яъни

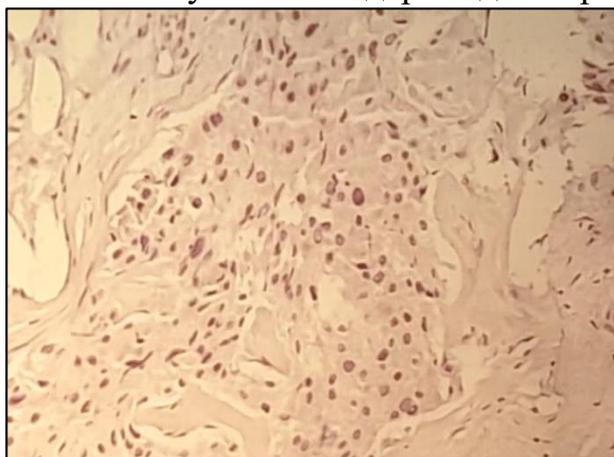
хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлик кўрсаткичи 14 % гача бўлган беморлар аниқланди (5 расм). Эстроген реagenти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича таққосланганда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 4+IS 3= TS 7 баллгача бўлган позитив реакция натижалари аниқланди. Иммуногистохимия текшируви ўтказилган **Люминал А** тури аниқланган 7 нафар беморларнинг барчасида Her2 reagenтининг негатив реакция жараёни кузатилди.

### 5-жадвал

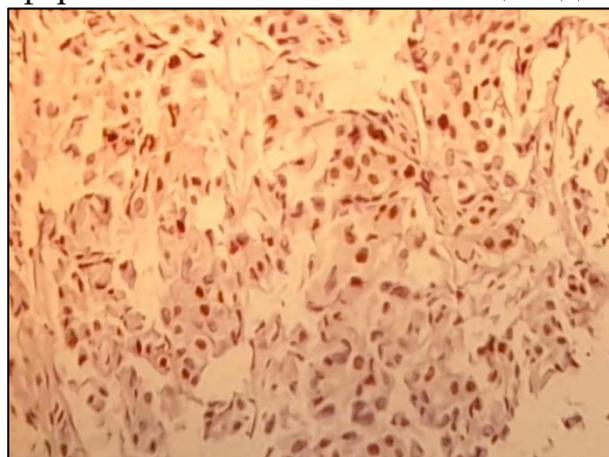
#### Иммуногистохимик хулосалар бериш критерияси

№	Ўсма Подтиплари	Клиник патоморфологик критерия
1	Люминал А	РЭ-ва/ёки РП-позитив Her2 –негатив Ki67 <14 %
2	Люминал В (Her2-негатив)	РЭ-ва/ёки РП –позитив Her2-негатив Ki67>14%
3	Люминал В (Her2-позитив)	РЭ-ва/ёки РП –позитив Ki67-турли Her2 Гиперэкспрессияси /амплификацияси
4	Her2-позитив (Но люминал)	Her2 Гиперэкспрессияси /амплификацияси РЭ-ва/ёки РП –негатив
5	Базалсимон (уч карра негатив)	РЭ-ва/ёки РП –негатив Her2-негатив

Хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган Ki67 - reagenтининг текшируви 7 нафар беморларнинг барчасида 14 % гача бўлган паст даражадаги пролифератив активлик ҳолати аниқланди.



**5-расм.** Ki67 reagenтида хавфли ўсмаларнинг 10 % пролифератив активлик реакция жараёни Бўёк; ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.



**6-расм.** Прогестерон рецепторининг позитив реакцияси PS 3+IS 3= TS6. Хавфли ўсмаларнинг ядроси жигарранг рангга бўялган Бўёк; ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

**Люминал В (Her2 негатив):** Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 6 нафарида 30 % люминал В тип аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив ва негатив реакциялари , Her2 негатив реакцияси ва Ki67 >14 % reagenти яъни хавфли ўсмаларнинг пролифератив

активлик кўрсаткичи 14 % дан катта бўлган беморлар аниқланди. Эстроген реagenти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича таққосланганда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 4+IS 3= TS 7 балгача бўлган позитив реакция натижалари аниқланди. Текширув натижаларига кўра эстроген reagenти билан 6 нафар беморларнинг 2 нафарида эстроген негатив реакция жараёни кузатилди.

Прогестерон reagenти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича таққосланганда 3 нафар беморларда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 3+IS 3= TS 6 баллгача бўлган позитив реакция натижалари кузатилди (6-расм) ва 3 нафар беморларда негатив реакция ҳолати аниқланди. Натижалар замонавий мезонлар асосида алоҳида гуруҳларга бўлиб ўрганилди. Гуруҳларга бўлиб ўрганилганда Люминал А 35 % , Люминал В (Her2-негатив) 30 % , Люминал В (Her2-позитив) 15 % , ва Her2-позитив (Но люминал) 15 % беморларда аниқланди. Базалсимон тури текширув ўтказилган 20 нафар беморларда аниқланмади. Бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган иммуногистохимия текшируви нафакат беморларда даволаш тактикасини тўғри қўллашга, балки кўшимча равишда иқтисодий, ижтимоий , моддий томондан ҳаёт сифатини яхшиланишида ҳам катта ва муҳим аҳамиятга эгадир.

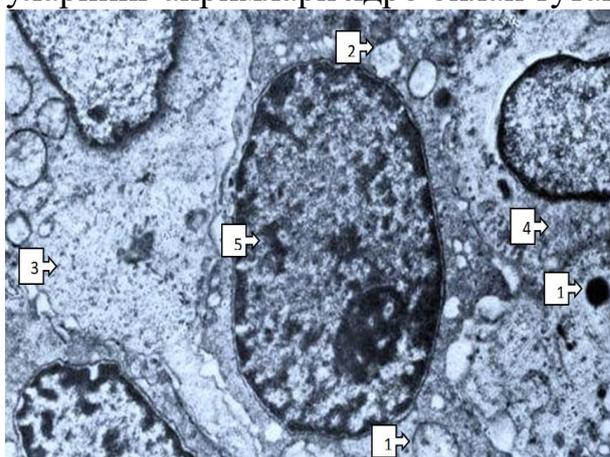
**Диссертациянинг «Сут безининг хавфли ўсмаларида ва рецидивларида юзага келадиган ультраструктур ўзгаришлар»** деб номланган олтинчи бобида раk ҳужайраларини субмикроскопик даражада ўрганишда дастлаб раk ҳужайраларнинг ҳам ядро, ҳам цитоплазмасининг атипиклигига эътибор қаратилди. Кейинги навбатда ҳужайра ичи органеллалари ультраструктураси қай даражада ўзгарганлигини таърифлаб ёзиб чиқилди. Каттароқ ҳажмдаги эпителий ҳужайралари цитоплазмасида кўп миқдордаги ёғли кўшимчалар, грануляр эндоплазматик ретикулум тузулмаларининг кескин ошиши, цистерналарда турли даражадаги кенгайишнинг учраши, оз миқдордаги ўчоқли тўпланиш қайд этилган. Бу соҳаларда полисомалар сони аниқланади. Бу силлиқ ва грануляр эндоплазматик ретикулумнинг гиперплазияси, ёғлар ва углеводларнинг синтези ва мобилизациянинг кучайиши билан намоён бўлади. Бу ҳужайрадаги метаболизмнинг фаоллашишини кўрсатади. Цитоплазмада турли ўлчамдаги осмиофил ва осмиофоб “кўз ёши томчиси” шаклидаги таналар мавжудлиги, нейтрал ёғлар, глициридлар ва мукополисахаридлар миқдорининг кўпайиши, оқсил тизимлари сонининг камайиши аниқланди. Голжи комплекси ҳажмининг камайиши, дистал бўлимларда цистерналарнинг силлиқ цилиндрсимон шакли ҳужайрадаги махсус оқсиллар синтезининг камайганлигини кўрсатади.

Митохондриялар шаклан юмалоқ, ҳажман кичиклашган, митохондриялар тарқоқ жойлашганлиги нафас циклининг нисбатан камайганлигини билдиради. Толали тузилмалар кам сонли бўлганлиги аниқланади. Ядроси шаклан катталашган, кариолема мембраналар чегаралари аниқ, поралари бироз катталашган, ядроча шакли ноаниқ формада, осмиофиллиги ошган, кариоплазмада гетерохроматин

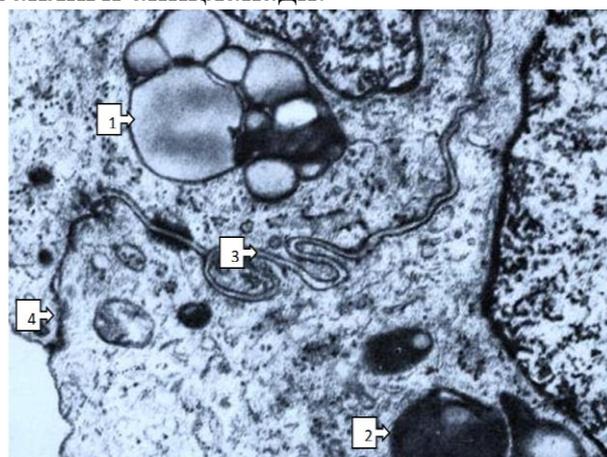
таначаларининг кариолеммага яқин соҳаларда ўчоқли конденсацияланиши аниқланади. Бу турдаги ўзгаришлар ўсма хужайраларининг “доимий кўпайиш” циклига тайёрланаётганлигидан дарак беради (7-расм).

Хужайра мембранаси чегаралари контури нотекис кўринишда, десмасомаларининг аниқ контрастли манзараси ўзгарган, десмасома оралиғида тор ва кенгайган соҳалар аниқланади (8-расм).

Цитоплазманинг ядрога яқин соҳаларида ҳар хил шакл ва катталиқдаги осмиофиллиги ҳам ҳар хил бўлган вакуолалар бир-бири билан туташган ҳолда аномал ҳолдаги тузилма кўринишда тўпланганлиги аниқланади. Цитоплазманинг бошқа жойларида нисбатан майда осмиофил доначалар пайдо бўлганлиги кузатилади. Ушбу хужайрага туташган ёнидаги хужайра цитоплазмасида тўқ қора осмиофил бўялган киритмалар пайдо бўлганлиги, уларнинг айримлари ядро билан туташганлиги аниқланади.



**7-расм. Сут безининг хавфли ўсмаси. Проплиферацияланаётган эпителий хужайралари цитоплазмасида алоҳида алоҳида зич донатор тузилмалар (1), везикулалар (2) аниқланади. Хужайраларнинг цитоплазмаси оч осмиофоб (3), бошқа хужайраларда цитоплазмасида осмиофил киритмалар аниқланади (4). Марказда жойлашган ядро таркибида хроматинларнинг конденсацияси (5). Ўлчами x5000.**



**8-расм. Сут беzi ўсмаси. Секретор хужайраларнинг липидли томчилари (2) ва зич грануляр тузилмалар аниқланади (2). Хужайралар оралиғида десмасома (3) ва хужайранинг апикал жойлашган мембранаси қайрилган соҳаси аниқланади (4). Ўлчами x 15000.**

Хужайра цитоплазмаси хажмининг асосий қисмини ядролар ташкил этиб, ядро мембранаси контури аниқ контрастли бўлиб, ядро таркибида хроматин таначаларининг диффуз конденсацияланиши аниқланади. Митохондриялар сон жиҳатдан камайган, шаклан кичиклашган, кристалари нисбатан камайганлиги аниқланади. Баъзи бир миоэпителиал хужайраларда базал мембранага инвазияланаётган соҳалари аниқланади. Хужайра шаклан амёбасимон бўлиб, ҳар хил шаклда. Эндоплазматик тўрининг донатор тури ва силлиқ турлари аниқланади.

Десмосомаларнинг камайиши билан “эмбрион типдаги” кўплаб дифференциаллашмаган хужайралар кўринади. Хужайралараро алоқа жойларида улар сохта коридорлар шаклида безли йўлларни ҳосил

қилади. Шаклланган полиморф эпителий хужайралари турли ўлчамларга эга бўлиб, ядро-цитоплазматик коэффициентнинг силжиши, цитоплазмада митохондрияларнинг атипик шакллари мавжудлиги билан характерланади.

Шундай қилиб, бу ўзгаришлар асосан хужайра атипизмига хос бўлиб, ўсма хужайрасида анаэроб гликолиз жараёнининг тез ривожланиши, нафас олиш ферментларининг тез фалажланиши ва хужайра ичидаги метаболик ацидознинг ривожланиши кузатилади. Ўз навбатида базал мембрананинг инвагинацияси ўсма хужайраларининг инвазияга мойиллигини, десмосомаларнинг патологияси эса юқори метастатик салохиятни кўрсатади.

Диссертациянинг **«Сут беzi рецидивланувчи ўсмаларининг полифактор тахлили, рецидивланиш ва метастазланишни башоратлашни моделлаштириш»** деб номланган еттинчи бобида омилли тахлилдан фойдаланишнинг чекланиши шундаки, у асосан бир қатор ўзгарувчиларни ҳисобга олади. Бироқ кўкрак беzi саратони сабабларни тахлил қилиш учун муқобил статистика билан боғлиқ омилларни ҳисобга олиш керак. Бундай ҳолда кўкрак беzi саратони омиллини тахлил қилишда юзага келадиган қуйидаги муаммоларни инобатга олиш керак: умумий намуналар одатда кам сонли кузатувларга эга бўлиб омилларни гурухлашнинг мураккаблиги – бир хил омил турли гурухлар ва тизимларга турли йўллар билан, хатто қарама-қарши томонда ҳам таъсир қилиши мумкин; энг муҳим омилларни "тасодифийлик" ва "муқобиллик" туфайли корреляция тахлили учун ўзгарувчан қаторга бирлаштириб бўлмайди, яъни битта омилни ҳеч қандай ўзгарувчан рақамли қиймат билан ифодалаб бўлмайди. Бу одатда 0 белгисининг йўқлиги ёки иккита иккилик қийматда 1 белгининг мавжудлиги сифатида ифодаланиши мумкин. Бу хусусиятлар тахлилий маълумотларнинг ишончлилигини мураккаблаштиради ва кенг қўлланиладиган омил ва корреляцион тахлил усуларидан фойдаланишни чеклайди.

Рақамли маълумотларни қайта ишлаб чиқиш учун клиник ва морфологик омил тахлилининг математик алгоритмини қўллаш техникаси ишлаб чиқилди. Бу муаммонинг ечими детерминант омил тахлилининг нисбий фарқлар усули ҳисобланади. Бу маълумотларни баъзи бир стандарт ўзгарувчига (умумий популяция хажми, нормадаги кўрсаткич ахамияти, назорат гуруҳидаги кўрсаткичнинг ўртача қиймати ва бошқалар) тегишли нисбий қийматларга айлантириш орқали амалга оширилади. Бинар маълумотларнинг тахлили учун "махсус вазнли омил қиймати" ёки "омил коэффициентини" ва ишонччиликни ҳисоблаш учун математик алгоритм ишлаб чиқилди. Алгоритм кўкрак беzi ўсмаларининг хавфлилиги ва инвазивлик даражасининг морфологик мезонларининг хусусиятларини юқори даражадаги ишонччилик билан акс эттиришга қодир. Ушбу усул ўзгаришларни ярим миқдорий баҳолаш ва интеграл кўрсаткичларни олиш ёрдамида амалга оширади.

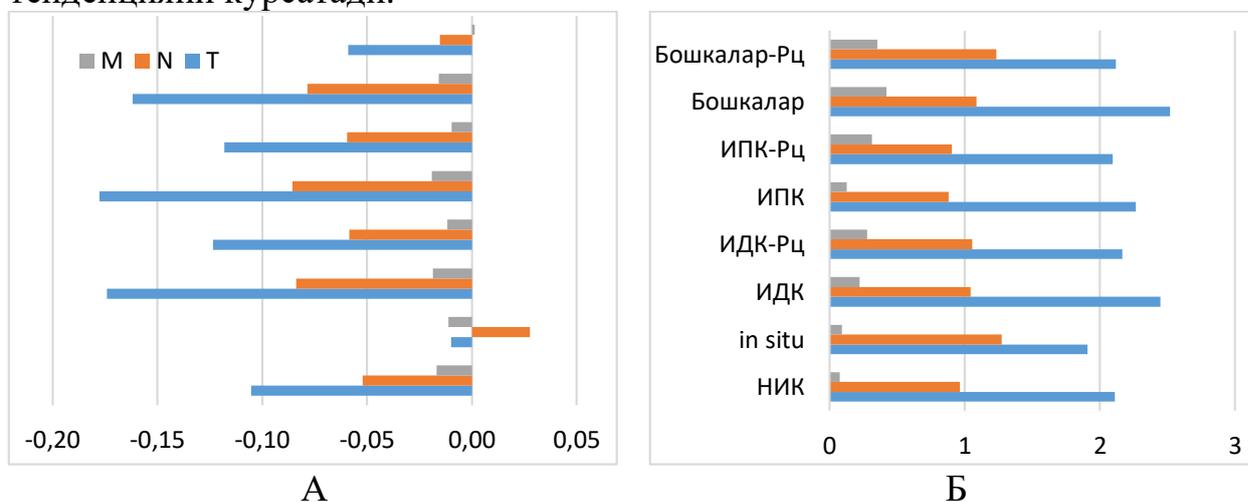
Сут беzi ракиннинг омилли тахлилни ўтказиш учун сут беzi раки барча ҳолатлари (652 нафар бемор) халқаро гистологик классификацияни (2019 й) ҳисобга олган ҳолда нозологик гуруҳларга бўлинди. Шунини таъкидлаш керакки барча нозологик гуруҳларда биронта монокаузал диагноз ҳолати

аниқланмади. Булар одатий кўшилиб келувчи полипатиялардан иборат бўлди (рақобатлашувчи, кўшилиб келувчи ва мухит касалликлар).

Сут беши саратонидаги патологик ўзгаришларга асосланган диагностика алгоритми ушбу ўзгаришларни ярим миқдорий баҳолаш ва интеграл кўрсаткичларни олиш ёрдамида амалга оширилади. Алгоритм кўрсаткичларни таҳлил қилганда дисгормонал касалликлар, хайз даврининг бузилиши, ёшга боғлиқлик, ирсият туфайли патоморфологик ўзгаришларнинг информацион кўрсаткичи ва морфологик ўзгаришлар коэффициенти шикастланишнинг юқори III даражасини кўрсатади.

Сигнал кўрсаткичларининг корреляция таҳлили гистологик градация юқори даражаси ва бемор касаллигининг ёмон оқибати ўртасидаги боғлиқликни аниқлади. Бемор гуруҳларида инвазив ва ноинвазив рақлар ўртасида катта тафовутлар аниқланди, бунда рецидив гуруҳларидаги нисбат бўлакчи ва сут йўли ичи карциномалар орасида ишонарли бўлди.

Гистологик гуруҳлардаги TNM кўрсаткичлар рецидивланиш ва метастазланиш векторларига нисбатан паст корреляцион даражани кўрсатди (Расм. 9) ( $P = 0,73$ ;  $\Phi K = 0,96$  [95% ДИ, 0,76 дан то 1,2 гача] ва  $P = 0,33$ ; ИВО = 1,1 [95% ДИ от 0,9 до 1,3]). Бунда *in situ* гуруҳларида ўсиш ҳолатлари кузатилди, бу ўз навбатида инвазияга ва метастазланишга хос «ковар» тенденцияни кўрсатади.



9-расм. Рецидивланишнинг TNM омилларига боғлиқлик ҳолати. А) ИВО, Б абсолют кўрсаткичлар

Олинган маълумотларга асосланган ҳолда сут беши рақларининг рецидивланиши ва метастазланишини индивидуал ва умумий когортада башорат қилиш имконини берадиган компьютер дастури ишлаб чиқилди.

## ХУЛОСАЛАР

«Оролбўйи минтақасида (Хоразм вилояти мисолида) яшовчи ўзбек аёллари популяциясида рецидивланувчи сут беши рақининг патоморфологик характеристикаси» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Рецидивларнинг юзага келиши, бирламчи ўсмалар тарқалиши билан тўғри пропорционал тарзда ривожланади. Рецидивлар юзага келишининг ўртача муддати регионар лимфа тугунларда метастазлар бўлганида қисқа бўлади.

2. Паст дифференциаллашган инвазив сут беzi раклари рецидивлар юзага келишида етакчи бўлиб, рецидивларнинг юзага келиши тўлиқ даво олмаганларда тезроқ ва қисқа муддатларда ривожланади.

3. Тўлиқ даволанмаган ёш аёлларда патоморфоз I- даражаси етакчи бўлиб, даво чораларини қабул қилганларда эса тез -тез назорат текширувларини ўтказиб туриш зарур, бу рецидивларни ўз вақтида аниқлаш, тўлиқ комплекс ва комбинацияланган даволашни ўтказиш, беморларнинг рецидивсиз муддатларини, ҳамда хаёт сифати умумий кўрсаткичларини яхшилашга имконият яратади.

4. Сут беzi ракларининг эрта рецидивларида паренхима устунлик қилса, кеч рецидивларда строма устунлик қилади. Рецидив раklar операциядан жароҳат, ҳамда бирламчи ўсма аниқланган соҳада юзага келади.

5. Орган сақловчи операцияларда рецидивлар, мастэктомияга қараганда кўпроқ кузатилади. Эрта рецидивларда лимфоцитар инфильтрация жуда кам кузатилиши, кеч рецидивларда аксинча фиброз ва яллиғланиш инфильтрация устунлиги кузатилди.

6. Сут беzi раки рецидивлари билан даволанган беморларга уларнинг умумий ҳолати, ёши, жараённинг давомийлиги, хирургик аралашувнинг ҳажмини ҳисобга олган ҳолда мажбурий тарздаги тўлиқ даволашни ичига олган комплекс реабилитацион чораларни операциядан кейинги биринчи кунлардан бошлаб тайинлаш, рецидивларни даволашдан кейин юзага келадиган асоратларни бартараф қилишда, ҳамда аёлнинг ишга ва оилавий ҳаётга қайтишида катта аҳамият касб қилади.

7. Сут беzi раки рецидивларини аниқлаш бўйича ишлаб чиқилган башоратловчи компьютер дастури, сут беzi ракиннинг рецидивланиши бўйича башоратлаш омилларини аниқлаш, узоқ муддатли натижаларнинг яхшиланишига, реабилитацион чораларнинг такомиллаштирилишига хизмат қилади, бу ўз навбатида бирламчи ўсмаси бор беморларга даволаш чораларини белгилашда коррекция киритиш имкониятини яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ЮЛДАШЕВ БАХРОМ СОБИРДЖАНЕВИЧ**

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У  
ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРОЖИВАЮЩЕЙ В  
РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ (НА ПРИМЕРЕ ХОРЕЗМСКОЙ  
ОБЛАСТИ)**

**14.00.15 - Патологическая анатомия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема докторской диссертации (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2022.4.DSc/Tib565.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

**Научный консультант:**

**Магрупов Баходир Асадуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Нишанов Данияр Анарбаевич**  
доктор медицинских наук

**Дауреханов Асатай Мамедович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Косимхажиев Мухаммаджон Ибрахимжон угли**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:**

**Бухарский медицинский институт имени Абу али ибн Сино**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел / факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.  
(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2023 года.

**Г.И.Шайхова**

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

**Д.Ш.Алимухамедов**

Учёный секретарь научного совета по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, доцент

**Р.Дж.Усманов**

Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире и лидирует среди онкологических заболеваний у женщин, на его долю приходится 25,2% всех онкологических заболеваний. Несмотря на высокие показатели ранней диагностики, ежегодно регистрируется от 700 000 до 1 600 000 случаев РМЖ, из которых 400 000 умирают. По мнению авторов, «...подавляющее большинство больных раком молочной железы живут под страхом «рецидива» болезни. Рецидив РМЖ остается актуальным с клинической точки зрения, так как считается причиной недостаточно изученных проблем...»<sup>1</sup>. Важно отметить, что термин «ранний» очень субъективен. В большинстве случаев рак считается излеченным на ранних стадиях только потому, что так важно определить время, когда он снова появится спустя годы после первичного вмешательства, что представляет собой большую проблему. Поздние стадии рака молочной железы сопровождаются развитием метастазов и/или лекарственной устойчивости или того и другого. Метастазы в легкие, кости, головной мозг и печень значительно ограничивают хирургические возможности, и пациенты страдают от отсутствия целенаправленного лечения. Женская смертность (ЖС<sup>1</sup>) является одним из важнейших и комплексных критериев оценки влияния социально-экономических, политических и экологических факторов, свидетельствующих о качестве здоровья населения. Расширение сведений о патоморфологических особенностях рецидивов рака молочной железы у популяции узбекских женщин, проживающих в Приаралье, является одной из актуальных проблем современной фундаментальной медицины.

В мире проводится ряд научных исследований по улучшению эпидемиологических характеристик распространения рака молочной железы и патоморфологическому описанию рецидивов рака молочной железы у женщин узбекской популяции проживающих в Приаралье. В связи с этим, особое значение приобретает проведение научных исследований, направленных на создание программы скрининговых тестов для формирования групп повышенного риска развития и обоснование системы повышения эффективности лечения за счет ранней диагностики заболевания, изучение основных демографических факторов, влияющих на масштабы заболеваемости, влияние медицинских показаний, эндогенных и экзогенных факторов на развитие болезни и порядок индивидуальных прогнозов, разработка критериев диагностики рака молочной железы в неблагоприятной экологической зоне рецидивирующего рака молочной железы по результатам патогистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов.

---

<sup>1</sup> Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49-52.

В нашей стране осуществляются определенные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе соответствующие меры в патологических случаях. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, поставлены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»<sup>2</sup> направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач, целесообразно провести ряд научных исследований по патоморфологической характеристике рецидивов рака молочной железы у популяции узбекских женщин, проживающих в регионе Приаралья.

Это диссертационная работа в определенной степени послужит выполнению Указов и постановлений Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», постановления от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № ПЗ- № 3440 от 25 декабря 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2018-2022 годах по Государственной программе раннего выявления», ПП-2866 от 4 апреля 2017 года « О дальнейшей развития онкологической службы и усовершенствования онкологической помощи населению в 2017-2021 годах в Республике Узбекистан»

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.<sup>3</sup>**

Исследования, направленные на улучшение патоморфологической характеристики рецидивного рака молочной железы у популяции узбекских женщин, проживающих в Приаралье, проводятся рядом научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе: University of California (АКШ); University of Washington, University of Cornell (АКШ); University of Louisville (Германия); King's College London (Буюк Британия); Chinese Academy of Medical Science; Sichuan University (Хитой); University Vita-Salute, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); University of Sydney (Австралия); Oswaldo Cruz Institute; University of Lviv, Dnipropetrovsk Medical Academy, University of Ternopil (Украина); Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.washington.edu](http://www.washington.edu), [www.ku.edu](http://www.ku.edu), [www.atlantaoralpathology.com](http://www.atlantaoralpathology.com), [www.univr.it](http://www.univr.it), [www.unipv.it](http://www.unipv.it), [www.uksh.de](http://www.uksh.de), [www.keio.ac.jp](http://www.keio.ac.jp), [www.ico.gencat.cat](http://www.ico.gencat.cat), [www.uoa.gr](http://www.uoa.gr), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.yonsei.ac.kr](http://www.yonsei.ac.kr), [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.jazanu.edu.sa](http://www.jazanu.edu.sa), [www.rims.edu.in](http://www.rims.edu.in), [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru), [www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz), [www.toshvilonko.uz](http://www.toshvilonko.uz)

В результате проведенных исследований для усовершенствования патоморфологических изучений рецидивирующего рака молочной железы среди женщин узбекской популяции проживающей в регионе приаралья и получены и доказаны следующие данные: очень часто развивается рецидивы рака молочной вследствие осложнений развивающиеся в связи дисгормональными заболеваниями в раннем периоде беременности или в первом триместре King's College London (Великобритания), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В мире проводится ряд научных исследований по усовершенствованию патоморфологической характеристики рецидивов рака молочной железы у женщин узбекской популяции, проживающей в экологически неблагоприятных регионах, в том числе по следующим приоритетным направлениям: обоснование патоморфологических особенностей рака молочной железы в экологически неблагоприятных регионах; разработка системы диагностики рецидивов рака молочной железы на основе иммуногистохимических характеристик, разработка патоморфологических критериев по результатам диагностики рецидивов рака молочной железы; диагностика предрасполагающих факторов к развитию рецидива рака молочной железы и разработка онкопрофилактических мероприятий.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Метастазы, возникающие в органах, считаются основной причиной смерти женщин до 55 лет (В.Ф.Семиглазов и др., 2012; М.А. Алескендарани и др., 2009; С. Мутафофф и др., 2011).

Кроме того, на исход заболевания также влияют состояние овариально-менструальной функции женщины, возраст, репродуктивное состояние, генетические факторы, особенности питания, наличие дисгормональных заболеваний молочной железы (М.И.Давыдов, В.П.Летягин, 2006).

Несмотря на то, что в большинстве случаев заболевание встречается у женщин среднего и пожилого возраста, в последнее время наблюдается тенденция к возникновению у молодых женщин (Семиглазов и др., 2001; Летягин В.П., 2000, 2004; Backhouse С.М. et al. , 1987). Мнение о частоте РМЖ (рак молочной железы) в этой группе противоречивы, и он колеблется в пределах от 2,6% до 7,5% (М.И.Давыдов, Е.М.Аксель, 2004; Р.Боннье и др., 1995; П.С. Дубский, 2002). Некоторые авторы (K Innés et al 2000, AS Kothari et al 2002) приводят данные от 6 до 16% для этой возрастной группы. Эти противоречивые мнения приводят к спорам о продолжительности жизни после заболевания, а некоторые авторы предполагают, что течение заболевания у «молодых» женщин тяжелее, чем у пожилых людей (В.М. Иванов 1993, Q Xiong et al. 2001, A.S Kothari. et al. 2002), а другие сообщают, что возраст не имеет отношения к прогнозу заболевания (Р Берто. и др., 1999).

Тем не менее вопрос о проведении органосохраняющих операций при ранних стадиях рака молочной железы у «молодых» женщин не решен, так как, по данным ряда авторов, частота рецидивов локальных опухолей у молодых женщин статистически выше, чем у пожилых пациенток, и сроки выживания после заболевания короче (Е.Б.Кампова-Полевая, 1975; M.Chung et al., 1996; Q.Xiong et al., 2001), но другие авторы считают, что им следует проводить органосохраняющие операции, поскольку не обнаружили статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости (М.И. Нечушкин и др., 1998; В.П. Летягин, 2005; У. Веронези и др., 1995, 2002; Н. Кроман и др., 2004).

В нашей республике, особенно на территории Хорезмской области исследований по этому поводу не проводилось, с учетом этого представляет интерес изучение морфологических особенностей рака молочной железы в связи с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, изменением гормонального статуса организма, различными воспалительными заболеваниями молочной железы и особенно с рецидивирующими раками и требуют совершенствования современных методов диагностики и лечения в регионах приаралья.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 005.01.1500216 «Специфика функциональных, метаболических и структурных изменений показателей жизнедеятельности организма человека и экспериментальных животных под влиянием различных патологических факторов и способов их воздействия, коррекция и новые возможности для экспертной оценки» (2018-2022 гг.).

**Цель исследования:** Цель научной работы: изучить морфологические особенности рецидивирующего рака молочной железы в регионах приаралья Республики Узбекистан.

**Задачи научной работы:**

изучение патоморфологической характеристики рака молочной железы в Хорезмской области;

иммуногистохимическое исследование рецидива рака молочной железы в Хорезмской области;

электронно-микроскопическое изучение рецидивов рака молочной железы в Хорезмской области;

разработка и внедрение диагностических критериев на основе полученных результатов;

выявление предрасполагающих факторов развития рецидивирующего рака молочной железы на территории Хорезмской области и выработка рекомендаций по разработке онкопрофилактических мероприятий.

**Материалом исследования** послужила мокрые архивы гистологических препаратов взятых у 652 пациентов во время биопсии и операции в Хорезмском филиале Республиканского научно-практического

центре онкологии и радиологии за 2018-2021 гг. Проводили ретроспективный анализ мокрых архивных материалов, выписок гистологических и биохимических лабораторных исследований.

**Предмет исследования.** В качестве предмета исследования были взяты материалы для оценки причин, факторов риска и показателей гемостаза рецидивирующего рака молочной железы.

**Методы исследования:** Для решения поставленных задач и достижения цели в работе использованы клинико-анамнестические, морфологические, гистологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и статистические методы.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

впервые изучена структура форм рака молочной железы с учетом современной международной гистологической классификации, базирующейся на свойствах инвазивности опухоли у пациенток, проживающих в Хорезмской области (зона приаралья), выявлена корреляционная зависимость риска рецидивирования от гистологической формы рака и степени градации;

впервые выявлена ведущая роль протокового и долькового инвазивного рака молочной в развитии ранних и поздних рецидивов у пациенток, проживающих в Хорезмской области (зона приаралья) и проведен сравнительный анализ с другими регионами Узбекистана;

впервые изучены морфологические особенности рецидивирующих опухолей молочной железы и их лечебного патоморфоза с использованием комплекса морфологических исследований, в том числе иммуногистохимии и электронной микроскопии, доказано диагностическое значение стромальных реакций и лимфоцитарной инфильтрации для прогнозирования рецидивирования этих опухолей;

впервые обоснованы новые диагностические критерии, основанные на ретроспективном анализе, позволяющие проводить перспективное прогнозировать риска развития рецидива рака молочной железы, а также оптимизировать комплексное лечение;

впервые определены математические значения корреляционной зависимости рецидивирования опухолей молочной железы от объема комплексного лечения, включающего химиотерапию, гормональную терапию и хирургическое пособие, эти данные позволили повысить достоверность прогноза рецидивирования;

впервые с помощью методов полифакторного анализа разработана математическая модель, позволивший повысить достоверность прогноза рецидивов рака молочной железы, в том числе для неинвазивных опухолей. На основании математической модели разработана компьютерная программа для прогнозирования рецидивов рака молочной железы.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказана диагностическая значимость морфологических данных в дифференциальной диагностике рецидивов РМЖ;

показан морфогенез и характерные патоморфологические изменения при развитии рецидивов РМЖ;

показана значимость ИГХ в выявлении развития рецидивов РМЖ;

информативный показатель патоморфологических изменений и соотношение морфологических изменений при патоморфозе высокой IV степени РМЖ;

учитывая, что случаи РМЖ на территории Хорезмской области чаще наблюдаются в пригородных районах, предложено принять меры по усилению санитарно-эпидемиологического контроля за промышленными зонами.

рекомендовано проводить ИГХ исследования всем больным РМЖ для назначения таргетной терапии, осуществлять морфологический контроль за его эффективностью и предотвращения развития рецидивов.

рекомендовано перед началом терапии проведение ПЭТ-обследований, так как это позволяет определить наличие метастазов и развитие рецидивов.

**Достоверность результатов исследования** основана на использовании в процессе исследования современных методов и подходов, сопоставимости теоретических данных с полученными результатами, правильно проведенными исследованиями, адекватности количества патоморфологического материала, которые основаны на клинических, биохимических, морфологических и статистических методах обследования, данные обработаны статистическими методами, а также сопоставлены результаты исследования с международными и отечественными данными, сделаны выводы и полученные результаты подтверждены ответственными за это органами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования:**

Научная значимость результатов исследования заключается в совершенствовании патоморфологической характеристики рецидивирующего рака молочной железы в популяции узбекских женщин проживающих в регионе Приаралья с учётом частоты, морфогенеза и патоморфологических изменений в развитие доброкачественных и злокачественных новообразований значения болезни, объясняется созданием теоретических основ его перехода на злокачественную уровень и ее влияние как причина смерти.

В работе доказана что усовершенствование патоморфологических исследований с применением иммуногистохимических методов предотвращает переход в более злокачественные формы опухоли и улучшает лечение этой патологии и тем самым уменьшает смертельные случаи.

**Внедрение результатов исследований.** На основании научных результатов, полученных на основе патоморфологической характеристики рецидива рака молочной железы были разработаны и утверждены методические рекомендации «Иммуногистохимические исследования рака молочной железы у женщин», по совершенствованию патоморфологической характеристики рецидивирующего рака молочной железы в популяции узбекских женщин, проживающих в Приаралье (справка №8н-з/593 Минздрава от 04.11.2022). Данная методическая рекомендация позволила оценить развитие генеза рака молочной железы у женщин и использование иммуногистохимических исследований в диагностике заболевания, также

утверждена методическая рекомендация «Патоморфология заболеваний молочной железы» (справка № 8н- з/593 от 4 ноября 2022 года Минздрава). Данная методическая рекомендация позволила снизить заболеваемость и улучшить качество жизни женщин за счет разработки системы профилактики патоморфологических изменений рецидивирующего рака молочной железы у женщин узбекской популяции, проживающих в регионе Приаралье.

Данные методические рекомендации позволили диагностировать морфологические изменения, развивающиеся в результате различных рецидивов рака молочной железы у разных слоев населения Хорезмской области и организовать эффективную систему лечения заболеваний;

Научные результаты, полученные на основании патоморфологических исследований рецидивов рака молочной железы, были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Хорезмского филиала Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-практического медицинского центра (справка Минздрава), а также в практику Бюро патологической анатомии Хорезмской области. Внедрение полученных научных результатов в практику позволило провести раннюю диагностику факторов риска развития опухолей молочной железы, своевременную оценку течения заболевания и риска осложнений, выбор эффективных подходов к лечению и профилактике заболевания, оздоровлению качества жизни пациентов.

Полученные научные результаты по совершенствованию патоморфологической характеристики рецидивирующего рака молочной железы у популяции узбекских женщин, проживающих в Приаралье, внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Хорезмского филиала Республиканского центра патологической анатомии, Хорезмского филиала Республиканского Специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, (справка № 08-39444 Минздрава от 13.12.2022). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило провести раннюю диагностику факторов риска развития опухолей молочной железы, своевременную оценку течения заболевания и риска осложнений, выбор эффективных подходов к лечению и профилактике заболевания, оздоровлению качества жизни пациентов.

**Апробация результатов исследований.** Результаты исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследований.** Всего по теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 10 статей опубликованы в научных изданиях признанный ВАК РУз, в том числе в 7 отечественных и 3 зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 192 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и необходимость исследовательской работы, а также полностью описываются цели, задачи, объекты и предметы исследования. Отмечается актуальность приоритетных направлений развития науки и техники республики, описываются научная новизна и практические результаты исследований, а также приводится информация о применении результатов исследований, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Диагностика рецидивов рака молочной железы, современные методы лечения и региональные особенности»** дан обзор зарубежной и отечественной литературы по проблеме развития рака молочной железы и его причины, предрасполагающие факторы, которые могут привести к их развитию, эпидемиология, показано, что различные молекулярные детерминанты рецидива опухоли обладают достаточно сложными взаимными поливалентными эффектами, что существует острая необходимость в выделении и уточнении сложных взаимодействий между отдельными компонентами, приводящих к рецидиву, а также в разработке эффективных методов лечения с минимальной токсичностью.

Смерть от рака молочной железы в значительной степени связана с рецидивом или резистентностью к терапии, или с метастазами в определенные органы. Одним из факторов, сильно сдерживающих развитие в этой области, является отсутствие какой-либо приемлемой модели изучения рецидива опухоли. В то же время, что эксперименты *in-vitro* часто становятся незначительными «физиологически значимыми», было указано, что клинические исследования часто остаются безрезультатными из-за невозможности учета всех наиболее важных факторов и многих других причин, был создан подход к разработке научной решение этой проблемы.

Во второй главе диссертационной работы **«Материалы и методы, использованные для оценки результатов»** были использованы материалы 652 больных, пролеченных в 2018 - 2021 гг. в Хорезмском филиале РОНПЦРУ из которых наблюдали 62 случаев рецидива. Были ретроспективно проанализированы материалы историй болезни, данные амбулаторных карт, результаты инструментально-лабораторных, морфологических исследований, на каждого больного использовали гистологические блоки указанных лет, заполнены карты обследования.

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни. Диапазон возраста пациенток составил от 19 до 88 лет. Пациентки были разделены на 4 группы: 18-44 года, 45-59 лет, 60-74 года, 75-90 лет.

У всех 652 больных диагноз - рак молочной железы был верифицирован на основании гистологических исследований. 476 пациенток были подвергнуты различным видам хирургического лечения, в том числе 355 мастэктомий и 121 органосохраняющая операция, при этом была удалена только сама опухоль. Рецидив наблюдался в 27 случаях (22,3%) органосохраняющих радикальных операций и был обнаружен в 35 случаях

(9,8%) после мастэктомий. Среди оперированных преобладали женщины 2-й возрастной группы (45-59 лет).

За период с 2018 по 2021 год из 652 пациенток летальный исход наступил у 111 (17%). 14,5% умерших были городскими, 85,5% - сельскими жителями. В 4-ю возрастную группу (75-90 лет) составили 5 пациенток. У всех в течение периода наблюдения наступил летальный исход, обусловленный РМЖ.

Рецидивы РМЖ выявлены у 62 пациенток, все они были прооперированы.

По клинико-морфологическим проявлениям местные рецидивы имеют переменный вид по размерам, локализации, характеру роста опухолей. Средний размер рецидивных опухолей составил 2,8 см (от 0,3 до 11 см), в 32 случаях (51,6%) размер опухоли не превышал 2 см, у 17 больных (27,4%) - от 2 до 5 см; у 13 больных (20,9%) - более 5 см. В выявленных нами случаях локальные рецидивы возникали преимущественно в послеоперационных рубцах в 38 случаях (61,3% случаев), у остальных 16 больных (25,8%) опухоли развивались в других отделах молочной железы, у 8 пациенток (12,9%) - в области мягких тканей грудной стенки.

Следует отметить, что опухоли, расположившиеся у 1/3 рубцов после рецидива, были преобладающими и наблюдались в 62% случаев, а расположения в медиальной и латеральной 1/3 рубцов по 19% случаев, локальные рецидивы располагались в молочной железе чаще всего в центральных частях (56). Рецидивы в мягких тканях располагались выше или в пределах 3 см от послеоперационных рубцов, между средней задней и передней подмышечной линиями.

В разрезе районов Хорезмской области, заболевание чаще встречается у сельского населения, первое место по выявлению РМЖ занимает город Ургенч, второе место занимает Ургенчский район. Больные с диагнозом РМЖ приезжают на лечение в Хорезмскую область также из соседних регионов (Республика Каракалпакстан).

Наиболее часто рецидивы были среди жителей города Ургенч и Ургенчского района, а также Шаватского района.

В основной группе поздние рецидивы выявлены в 30 случаях, все они сопровождались метастазами. Всем была проведена мастэктомия.

При сравнении количества выявленных пациенток с РМЖ в Хорезмской области с другими регионами установлено, что этот показатель несколько превышает средние показатели по Узбекистану.

**Для микроскопического исследования** срезы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов, промывали в проточной воде в течение 4 часов, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и готовили блоки путем заливки в парафин. Срезы толщиной 5-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона и альциановым синим. Просмотр и фотографирование препаратов производили на микроскопе Leica (ФРГ).

При анализе первичных документов обращали внимание на анамнестические, клинические, патоморфологические и ИГХ данные, возраст больных, стадии заболевания, схемах химиотерапии, объема хирургического лечения, объективных данных лабораторных и патоморфологических исследований.

Диагноз РМЖ был верифицирован у всех больных на основании данных гистологических исследований (операционный материал или пункционная биопсия первичной опухоли).

Морфологически наиболее часто диагностирован инвазивный рак молочной железы, реже апокринный и метапластический, инвазивный дольковый рак и медуллярный рак. 61,1% и 39,9% пациентов соответственно были с уровнем риска 2 и 3 степени.

По локализации в 315 случаях (48,31%) опухоль была в левом, в 331 случаях (50,76%) в правом и в 6 случаях (0,92%) - была обнаружены в обеих молочных железах.

Из 62 больных с рецидивом опухоли у 12 был мультицентричный рост опухоли, у 36 - клинические проявления инфильтративно-отечной формы, у 14 – эрозии и изъязвления в области операционной раны. Все рецидивы мягких тканей располагались выше или в пределах 3 см от послеоперационных рубцов.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в диагностической клинике Медиофарм ООО «ПРЕМИУМ ДИАГНОСТИКА».

Статистическую обработку показателей проводили с использованием программы Microsoft Excell 7.0. Уровень достоверности этих показателей рассчитывали по критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Электронно-микроскопические исследования проводили при помощи микроскопа Joli 2100 plus.

В третьей главе диссертации «Патоморфологические изменения раннего рецидивирующего рака молочной железы» рассмотрены вопросы ранних рецидивов, где рецидивы наблюдались у 32 больных (51,6%), 6 из них были в I группе (местные рецидивы) и перенесли органосохраняющие операции, а остальные 7 больных перенесли РМЭ по Маддену, в этой группе у всех наблюдались поздние рецидивы. Не получили полного курса лечения 43 из 62 больных по различным причинам (таблица 1).

**Таблица 1**

**Распределение пациенток с РМЖ по возрасту с ранними и поздними рецидивами**

Возраст	Количество	Количество не получивших полное лечение	Ранний рецидив	Поздний рецидив
18-44	13	10	6	7
45-59	30	21	13	17
60-74	19	12	13	6
Всего	62	43	32	30

Выявлено что 5 (15,6%) больных с локальным рецидивом были городскими жителями, а 27 (84,4%) – жителями сельской местности.

Если выделить по возрасту, то большинство ранних рецидивов в I группе приходится на 45-59-летнего контингента 50% (3 случая) и 33,3% (2 случая) 18-44-летнего контингента, 1 случай наблюдался в группе женщин 60-74 лет (16,7%). 23,1% больных с рецидивами не завершили курс лечения по разным причинам.

При изучении ранних рецидивов в II группе (рецидивы в лимфатические узлы) рецидивы выявлены у 13 женщин, причем в этой группе тоже превалирует женщины среднего (45-59 лет) возраста 6 случаев (46,15%), 4 случаев (30,6%) встречалось в возрастном диапазоне 60-74лет, 3 случая (23,25%) были у молодых женщин в возрастной группе 18-44 лет.

В III группе рецидивы были в 13 случаях, их распределение изменилось незначительно, где большая часть рецидивов наблюдалось у женщин 45-59 летнего возраста и составило 7 случаев (53,8%), а в молодом 18-44 летнем возрасте выявлена в 4 случаях (30,8%), в возрастной группе 60-74 лет было 2 случая (15,4%).

Послеоперационные лечебные мероприятия: химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, гормональная терапия считаются важными мерами профилактики рецидивов рака молочной железы, из 32 больных с рецидивами 28 больных получили химиотерапию в до- и послеоперационном периодах, 18 больных получили лучевую терапию (от 42 Гр до 50 Гр) и химиотерапию. Ни одной из пациентов с ранними рецидивами не было проведено ПЭТ диагностика.

При изучении локализации рака в молочной железе в 20 случаях из 32 (62,5%) опухоли располагались в наружно-верхнем квадранте молочной железы, в 9 случаях (28,1%) — в верхне-внутреннем квадранте и в 3 случаях (9,4%) в субареолярных отделах молочной железы.

При изучении ранних рецидивов в разрезе районов Хорезмской области мы наблюдали 6 случаев (18,7%) в Шаватском районе, по 4 случая в г.Ургенче, в Ургенчском и Янгиарыкском районах (общ. 37,5%), 3 случая в Ханкинском районе (9,4%), по 2 случая (всего 25%) выявлено в Гурленском, Кошкопирском, Хивинском, Багатском районах, по 1 случаю (всего 9,4%) в Хазораспском и Янгибазарском районах и в г. Питнак.

Мы проанализировали выживаемость больных до появления ранних рецидивов и после появления рецидива разделив их на 7 групп (таблица 2).

Результаты анализа показывает что в 28,1% (9 женщин) случаях женщины живут более 5 лет после заболевания, общее число доживших до 5 лет составляет 21 (65,6%), из них 2 (6,2%) до 1 года. , 4 до 2 лет (12,4%), 3 (9,3%) до 3 лет, 5 (15,5%) до 4 лет и 2 (6,2%) более 10 лет. Ранние выявления болезни дает возможность прожить долго. Размеры опухоли имеют важное прогностическое значение и, в первую очередь, должны быть учтены при макроскопическом исследовании, все опухоли, направляемые в патогистологическую лабораторию после операции, оценивались с макроскопической точки зрения, и при этом обращали внимание на

состояние краев опухолей, так как состояние краев опухолей является одним из важных факторов возникновения рецидива.

**Таблица 2**

**Сроки выживаемости при ранних рецидивах**

Сроки	Общий	После рецидива
До 1 года	2	7
До 2-лет	4	10
До 3-лет	3	10
До 4-лет	5	3
До 5-лет	7	1
5+	9	1
10+	2	
Всего	32	32

В большинстве случаев рецидив опухоли был вызван тем, что больные не получали полноценную лечение, что мы покажем ниже на примерах из практики:

Больная Ж.А., 1954 г.р. жалуется на боли в области послеоперационного рубца в правой молочной железе, на припухлость в области правой надключичной области, слабость.

Из анамнеза в декабре 2014 г. больная заметила уплотнение в правой молочной железе, которое не исследовала. Со слов больной новообразование как бы рассосалась, и после этого не обращала внимания. В марте 2015 года вновь появилось образования, уже с болями в этой области. В 27 марта 2015 года. Маммография – Новообразование правый молочной железе с размерами 4 см. УЗИ- Новообразование правый молочной железы размерами 3,3х3,9 см, увеличение лимфоузлов правой подмышечной области (от 2,7х3,7 см) и правой подключичной области (2.9х3,1см). Цитология N 644(27.03.15 г.)-атипия, характерная для злокачественных новообразований. Больной проведено 6 курсов ЛТ1А1/по АС схеме. 02.09.15 г. операция правосторонняя РМЭ по Маддену.

10-13.11.15 г. получила 42 грей лучевую терапию (Д1Г), в январе 2016 г. 1 курс химиотерапии по схеме АИХТРАС. После этого больная не лечилась и обращалась в лечебное учреждение. При МСКТ обнаружен рецидив в правой подключичной области. Получила 2 курса по схеме ПХТ РАС. Полная регрессия после 2 курса. Больной рекомендована находиться под надзором. Перерыв 11 мес. 12.2018 г. 1 курс ПХТ по АС схеме.

Status localis. Левая молочная железа без изменений, на месте правой молочной железы рубец. Рецидив не обнаруживается. В правой подключичной области обнаруживается новообразования размерами 2.5 см. в левой стороне размерами 3.0 см. МТС в печени размерами 3,2 см. ПГЗ №451-инвазивная карцинома.

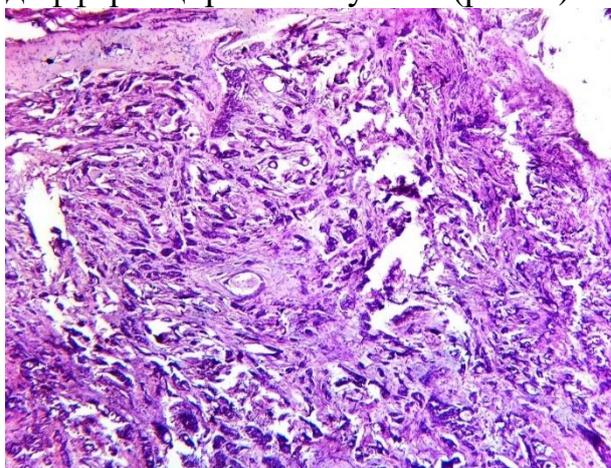
Диагноз: Рак правой молочной железы р T2N1Mo. 6 курс НПХТ+операция (РМЭ 02.09.2015й)+НТ+42 гр+ 1 курс АПХТ. Рецидив 2 курс состояния после ПХТ. Состояние после операции левосторонней РМЭ по Маддену 17.06.17 г. Патоморфоз 3 степени. Рецидив в июле 2019 года. Состояние после 1 курс ПХТ(12.18г: АС).

Настоящее время больной получает плановое лечение.

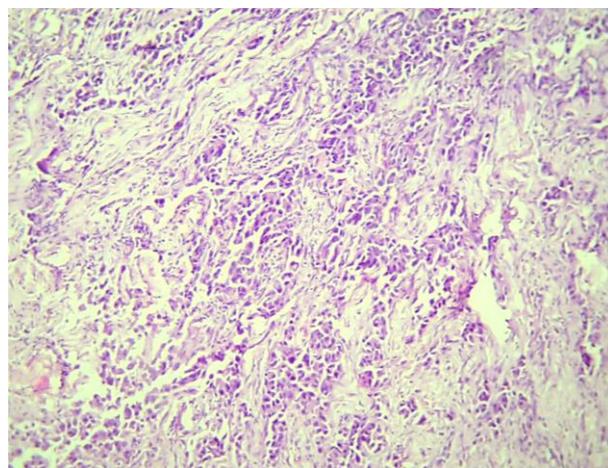
В 32 случаях операционный материал рецидивов был исследован в полном объеме, а размеры опухолей не превышали 2 см, все случаи рецидивов являются местными. Среди раков молочной железы преобладали инвазивные карциномы, при этом большинство больных обращались в стационар поздно, на второй и третьей стадиях заболевания. В патоморфологической лаборатории у всех больных, обратившихся в областной онкологический диспансер, выявлен низкодифференцированный тип инвазивной карциномы.

В большинстве случаев инвазивных карцином наблюдалось доминирование стромы опухолей (рис. 1).

Для оценки степени рецидивной опасности низкодифференцированных опухолей необходимо учитывать строение, способность к формированию железистых и тубулярных структур, ядерный полиморфизм и митотическую активность опухоли. Цитоплазма, которая сильно различается по структуре опухолевых клеток, часто эозинофильная. При карциноме молочной железы, как и в других недифференцированных опухолях ядра, характеризуется интенсивным окрашиванием гематоксилином. Идентификация опухоли по степени дифференцировки должна обязательно быть проведена и является важным прогностическим фактором. При отсутствии предоперационной терапии патологоанатому обязательно необходимо оценивать степень дифференцировки опухоли (рис .2).



**Рис.1. Низкодифференцированная инвазивная карцинома G-2. (гематоксилин и эозин, x100).**



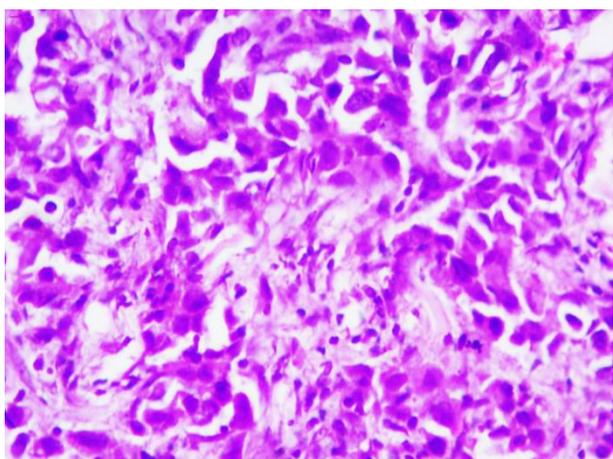
**Рис. 2. Инвазивная дольковая карцинома. Одиночные клетки, цепочки или скопления клеток, разбросанных по фиброзной строме (гематоксилин и эозин, x200).**

Наиболее ценным прогностическим признаком является митотический индекс. Высокий митотический индекс достоверно связан с

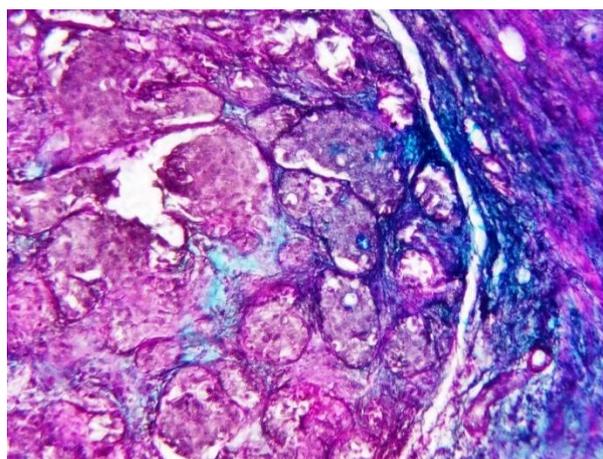
неблагоприятным прогнозом. Иногда при патологоанатомическом исследовании мы можем выявить и наблюдать гиалиноз, очаги некроза, воспалительную инфильтрацию наряду с атипичными клетками при диагностике опухоли.

Ядра могут быть крупными, полиморфными или мономорфными. В результате неполного лечения инвазивные опухолевые клетки приобретают типичный вид саркоматозных клеток. Наблюдается патоморфоз, выражены митоз и клеточный атипизм (рис. 3).

Если карцинома неспецифического типа занимает менее 10% площади опухоли, то диагноз можно скорректировать в сторону доминирующего компонента специфического типа. У пожилых пациентов (особенно старше 50 лет) можно наблюдать цепочку опухолевых клеток или скопление клеток в фиброзной строме, встречающееся в нескольких вариантах (рис. 4).



**Рис. 3. Митоз и клеточный атипизм при инвазивной карциноме. Патоморфоз I. (гематоксилин-эозин, x400).**



**Рис. 4. При ранних рецидивах среди раковых клеток можно наблюдать кислую слизь, а в окружающей фиброзной ткани — кислые мукополисахариды. (альциановый синий x200).**

Среди ранних рецидивов встречается также смешанный вариант дольковой карциномы, представляющий собой сочетание классического варианта с другими. При солидно-дольковой карциноме консистенция очень плотная, что вызывает некоторые трудности при рассечении ткани. В этом случае, хотя размер опухоли небольшой, она может рано метастазировать. В солидных лобулярных карциномах строма из фиброзной ткани преобладает незначительно.

Для оценки эффективности лечения следует оценить остаточную опухоль или удаленный кусочек опухоли. Патолог должен определить и указать макроскопический размер остаточной опухоли, а также расстояние от края резекции. Изменения остаточных опухолевых клеток могут быть различными. Нередко размеры карциномы уменьшаются на фоне стромального доминирования. Следует обязательно констатировать размер опухоли и состояние стромы остаточной опухоли, поскольку

распространение резидуальной инвазивной карциномы наряду с состоянием лимфатических узлов является важным диагностическим фактором.

При рецидивирующих опухолях после химиотерапии также менялся морфологический вид клеток, наряду с атипичными клетками, хорошо окрашиваемыми гематоксилином, наблюдались яркие атипичные клетки со светлой цитоплазмой, фрагментированными ядрами, в ряде случаев неопределяемые светлые атипичные клетки. Поэтому в любом случае лечение нужно проводить до последней стадии. Это имеет большое значение в саногенезе.

Гистохимическое окрашивание альциановым синим показало, что кислые мукополисахариды накапливаются в фиброзной ткани между опухолевыми клетками.

Следует отметить, что локальные рецидивы возникали на месте удаленной опухоли в 70,9% случаев; а локализация опухолей совпадала с локализацией ранних местных рецидивов в 85% случаев. Выявлено, что локальные рецидивы, расположенные в оставшихся участках молочной железы, где возник рецидив, чаще располагаются в центральных отделах. Выявлено, что рецидивы чаще возникают при органосохраняющих операциях, чем при мастэктомиях.

Во всех ранних рецидивах морфологическое исследование показало, что рецидивные опухоли имели более инвазивные опухоли и отсутствие воспалительных инфильтратов, что свидетельствовало о низком уровне иммунной системы больных, что является плохим показателем. Тот факт, что ранние местные рецидивы одинаковы по локализации в 85% случаев, свидетельствует о том, что на момент обращения не было проведено полноценное необходимое лечение, это свидетельствует о том, что таргетная терапия очень важна, а иммуногистохимическое исследование необходимо каждому больному. Морфологические изменения при ранних рецидивах злокачественных опухолей также показали, что они имеют меньшую фиброзную ткань и накопление кислых мукополисахаридов среди опухолевых клеток. Наблюдение редких при ранних рецидивах морфологических типов опухолей, таких как тубулярные, медуллярные и др., свидетельствует о плохих результатах, а в лечении этих больных применяют иммунотерапию, что означает, что лечение должно быть организовано комплексно.

**В четвертой главе диссертации, посвященной патоморфологическим изменениям поздних рецидивов рака молочной железы у больных,** были исследованы поздние рецидивы и наблюдались в 30 случаях из 62 рецидивирующих опухолей, из них 9 у городских жителей (30%), 21 у сельских жителей (70%). Если эти случаи проанализировать в разрезе районов, то наибольшее количество случаев наблюдалось в городе Ургенче у 9 женщин и составило 30 %. В Ургенчском, Шавотском районах у 8 женщин (общ. 26,6 %) и у 7 женщин (23,3 %) в Ханкинском районе. Это свидетельствует о том, что женщины этих районов либо поздно обращались в

медицинские учреждения по поводу своих заболеваний или заболевания не было вовремя диагностировано.

При анализе поздних рецидивирующих опухолей по группам: т.е. локальные рецидивы - I группа, регионарные рецидивы, т.е. отдающие в лимфатические узлы - II группа и отдаленные рецидивы (метастазы во внутренние органы) - III группа, то наибольшее количество поздних рецидивов относится к группе III и наблюдается у 16 женщин (53,3%), 8 случаев (26,6%) у женщин II группы и 6 случаев (19,8%) у женщин I группы.

Анализ проведенный в возрастном аспекте показал, что поздние рецидивы встречались в 7 случаях (23,3 %) среди женщин 18–44 лет, в 17 случаях (56,6 %) среди женщин 45–59 лет и в 6 случаях среди женщин 60–74 лет (20,1 %).

При анализе случаев метастазирования во внутренние органы выяснили, что: метастазы наблюдались в 12 органов в 58 случаях, из них наиболее часто поражение наблюдалось в легочной ткани в 18 случаях (31%), в 12 случаях в различных отделах позвоночника (20,7%) , 8 случаев в ткани печени (13,8%), 6 случаев в различных костях (10,3%), 3 в ребрах (5,2%), по 2 случая в плевре, груди, черепе, костях таза (всего 13,8%) и по 1 случаю на коже, в гортани и пазухах носа (5,2%).

Анализе выживаемости больных в результате развития поздних рецидивов показал: у 17 больных рецидивы выявили после 5 лет обнаружения первичной опухоли, что составляет (56,66%), число больных, проживающих более 10 лет - 7 (23,33%), количество больных живущих по 4- по 5 лет по 3 больных и составляет 6 случаев ((20%), живущих от 3 до 6 лет (20% от общего числа) - 6. Выживаемость после получения лечения по поводу рецидивов составляет: до 2 лет и до 4 лет - по 7 больных (всего 14-46,7%), 5 больных до 5 лет (16,7%), 3 больных – до 1 года (10%), еще по 3 больных – до 3 лет и более 5 лет (6-20%), 2 – более 10 лет (6,6%) (таблица 3).

**Таблица 3**

**Выживаемость больных с поздними рецидивами**

Срок	общий	После рецидива
До 1года		3
До 2-лет		7
До 3-лет		3
До 4-лет	3	7
До 5-лет	3	5
5+	17	3
10+	7	2
Всего	30	30

Иногда наблюдались случаи малигнизации новообразований, и в результате проводились органосохраняющие операции расценивая их как доброкачественные опухоли, а после патогистологических заключений выяснялись злокачественность опухоли, а к этому времени больные не получали соответствующее лечение, что является фактором, гарантирующим возникновение рецидивов.

Принимая во внимание, что размеры опухолей с макроскопической точки зрения имеют большое значение в возникновении рецидивов, был проведен детальный анализ размеров макропрепаратов первичных опухолей (на основании данных, приведенных в историях болезни и патологоанатомических заключений). В 19 из 30 поздних рецидивов (63,3 %) размер опухоли был более 5 см, в остальных 13 случаях (56,7 %) размер опухоли были менее 5 см, из 30 рецидивов, в 26 (86,66%) случаях края опухоли имели неровный вид, что создает хорошие условия для рецидива.

Если рассмотреть соотношение паренхимы опухоли и стромы при рецидивах рака молочной железы, то можно увидеть, что при поздних рецидивах преобладает строма (табл. 4). Морфологические исследования также показывают, что при поздних рецидивах преобладает строма, а фиброзные волокна встречаются чаще, чем опухолевые клетки.

**Таблица 4**

**Соотношение паренхимы опухоли и стромы при рецидивах рака молочной железы**

<b>Рецидивы</b>	<b>ранние</b>		<b>поздние</b>		<b>P</b>
<b>Соотношение стромы к паренхимы опухоли</b>					
Преобладающая паренхима	35	66,04	2	22,2	<0,001
Преобладающая строма	18	33,96	7	77,8	<0,001
<b>Лимфоцитарная инфильтрация опухолей</b>					
Имеется	9	16,98	6	66,6	<0,001
Не имеется	44	83,02	3	33,4	<0,001

При изучении гистохимических анализов пациентов с поздним рецидивом, прошедших полный курс химиотерапии, мы засвидетельствовали присутствие кислых мукополисахаридов (гликозаминогликонов), как это наблюдается при раннем рецидиве рака молочной железы. При этом между фиброзной тканью молочной железы определяются Шифф-позитивные структуры с очагами. Эти структуры имеют преимущественно голубоватый цвет и свидетельствуют о резком накоплении кислых промежуточных метаболитов в фиброзной ткани и приводят к развитию глубоких дистрофических изменений в периваскулярных участках ткани и повышению пролиферативной активности фибробластов.

Для визуализации фиброзной ткани очень наглядные результаты позволяет получить окраска по Ван-Гизону. Для оценки эффективности лечения, гистологическое исследование материала больного, получившего полное лечение, после обследования ИГХ. Наличие в гистологическом препарате только компонентов фиброзной ткани, следует относить лечебному патоморфозу к IV степени.

При II степени патоморфоза ткань на 50% некротизирована и фибрирована. Характеризуется значительным поражением опухолевых клеток с фиброзом в сочетании с некротическими изменениями и интактными очагами.

III степень характеризуется участками распространенного фиброза в месте опухоли, с лимфоплазматической инфильтрацией, ксантомными клетками и многоядерными макрофагами типа «целестных гигантов»; среди фиброза обнаруживаются небольшие комплексы опухолевых клеток с выраженными дистрофическими изменениями.

Подтверждено сохранение лимфоцитарной инфильтрации в большинстве поздних рецидивов и преобладание фиброзных компонентов ткани над опухолевыми клетками. Это возможно означает что ранние рецидивы возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом и поздние рецидивы наступает у пациентов не до конца нарушенным иммунитетом.

В ходе исследования изучали инвазию опухоли в окружающие ткани, интрапротоковый компонент опухоли, раковую эмболию, мультицентричность, инфильтрацию стромы лимфоидной тканью. В большинстве случаев рецидив опухоли (65%) не прорастал в интерстициальную ткань; инвазия грудных мышц в 16,5% случаев, в дерму - 14,5%; и в 4% случаев наблюдалось прорастание опухоли в дерму и грудные мышцы. Установлено, что поздние рецидивы опухолей имеют внутрипротоковый компонент в 21%, мультицентричность - в 15,5%, лимфоидную инфильтрацию стромы - в 16,9% случаях при ранних рецидивах и в 66,6% случаях при поздних рецидивах.

В пятой главе диссертации **«Иммуногистохимические особенности рецидивирующих форм рака молочной железы у женщин, проживающих в регионе приаралья»** наряду с классическими морфологическими методами изучены иммуногистохимические особенности рецидивирующих опухолей молочной железы. Этот метод признан в настоящее время золотым стандартом в мире для определения эстрогена, прогестерона, Her 2 и Ki 67 (таблица 5).

Люминальный A тип выявлен у 7 из 20 больных (35%), которым проводилось иммуногистохимическое исследование. Были проанализированы больные с положительной реакцией на эстроген и прогестерон, отрицательной реакцией на Her2 и Ki67 <14% реагента, т.е. индексом пролиферативной активности злокачественных опухолей до 14%. При сравнении результатов эстрогенового реагента по 8-балльной шкале результаты положительной реакции анализировали от ПС 1+ИС 1= ПС 2 положительной реакции до ПС 4+ИС 3= ПС 7 баллов. У всех 7 пациентов с

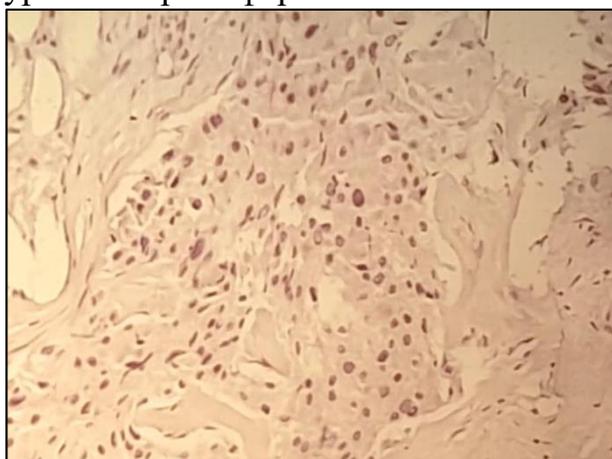
люминальным типом А, которым проводилось иммуногистохимическое исследование, был отмечен отрицательный процесс реакции Her2.

**Таблица 5**

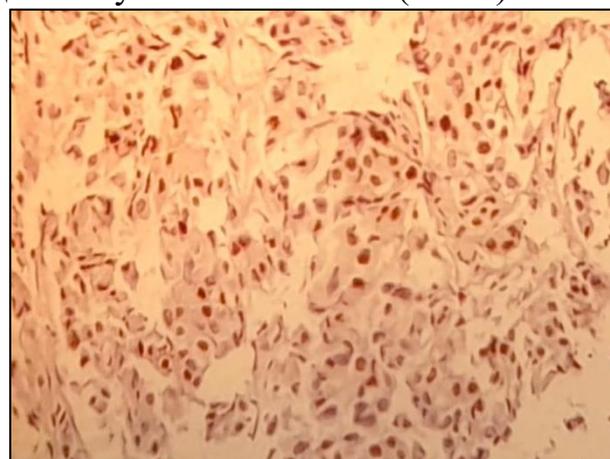
**Критерии иммуногистохимических исследований**

№	Подтипы опухолей	Клинико- патоморфологические критерии
1	Люминальный А	РЭ-и/или РП-положительный Her2 –негативный Ki67 <14 %
2	Люминальный В (Her2-негативный)	РЭ-и/или РП –положительный Her2-негативный Ki67>14%
3	Люминальный В (Her2-положительный)	РЭ-и/или РП –положительный Ki67-любой Гиперэкспрессия /амплификация Her2
4	Her2-положительный (Не люминальный)	Гиперэкспрессия /амплификация Her2 РЭ-и/или РП –негативный
5	Базальноподобный (трижды негативный )	РЭ-и/или РП –негативный Her2-негативный

Исследование на Ki67, которое проводилось для выявления пролиферативной активности злокачественных опухолей, выявило низкий уровень пролиферативной активности до 14% у всех 7 больных (Рис.5).



**Рис. 5. 10% пролиферативная активность процесса реакции злокачественных опухолей в реагенте Ki67 Красситель: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.**



**Рис. 6. Положительная реакция на прогестероновые рецепторы PS 3+IS 3= TS6. Ядра злокачественных опухолей окрашиваются в коричневый цвет. Цвет: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.**

Люминальный В тип (Her2-отрицательный): 30% люминального В типа выявлено у 6 из 20 пациентов, прошедших иммуногистохимическое исследование. Были проанализированы больные с положительной и отрицательной реакцией на эстроген и прогестерон, отрицательной реакцией на Her2 и Ki67 >14% реагента, т.е. индексом пролиферативной активности злокачественных опухолей более 14%. При сравнении результатов эстрогенового реагента по 8-балльной шкале результаты положительной реакции анализировали от PS 1+IS 1= TS 2 положительной реакции до PS

4+IS 3= TS 7 баллов. У 2 из 6 пациенток с реагентом эстрогена была отрицательная эстрогеновая реакция на результаты теста.

При сравнении результатов на прогестерон по 8-балльной шкале положительные результаты реакции в диапазоне от PS 1+IS 1=TS 2 положительная реакция до PS 3+IS 3=TS 6 баллов наблюдались у 3 больных, отрицательная реакция выявлено у 3 пациентов (Рис.6).

Результаты были проанализированы в отдельных группах на основе современных критериев. При разделении на группы люминальный А тип был обнаружен у 35%, люминальный В тип (Her2-отрицательный) у 30%, люминальный В тип (Her2-положительный) у 15% и Her2-положительный (не люминальный) у 15% пациентов. Базальный тип не был выявлен у 20 пациентов. Данные этого иммуногистохимического исследования, признанного золотым стандартом в мире, имеют большое и важное значение не только для правильного применения лечебной тактики у больных, но и для улучшения качества жизни с экономической, социальной и материальной точки зрения.

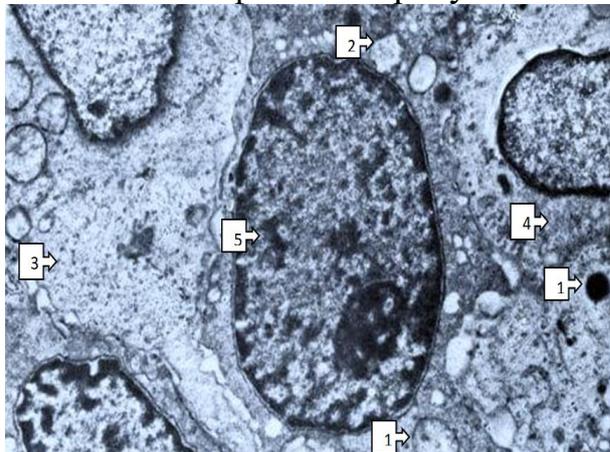
В шестой главе диссертации под названием **«Ультраструктурные изменения при злокачественных опухолях молочной железы и рецидивах»**, при изучении опухолевых клеток на ультраструктурном уровне выявлены особенности атипических признаков как ядра, так и их цитоплазмы, а также особенности изменения клеточных органелл.

Именно в цитоплазме эпителиоцитов более крупных размеров отмечается большое количество жировых включений, резкое увеличение структур зернистого эндоплазматического ретикулума, встреча различных степеней расширения в цистернах, очаговые определяется скопление небольшого количества полисом в этих областях. Это манифестируется гиперплазией гладкого и зернистого эндоплазматического ретикулума, усилением синтеза и мобилизации жиров и углеводов. Этот указывает на активизацию метаболизма в клетке. Выявлено наличие в цитоплазме осмиофильных и осмиофобных каплевидных телец различных размеров, увеличение содержания нейтральных жиров, глицеридов и мукополисахаридов и уменьшение количества белковых структур. Уменьшение размеров комплекса Гольджи, гладкая цилиндрическая форма цистерн в дистальных отделах свидетельствует о снижении синтеза в клетке специализированных белков.

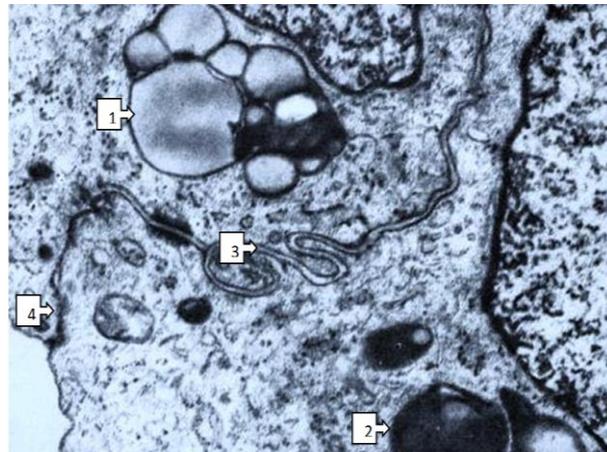
Митохондрии округлой формы (в норме они длинные и нитевидные, кристаллы очень многочисленные, уплотнены, осмофильность повышена), размеры уменьшены, рассеянное расположение митохондрий означает, что дыхательный цикл относительно снижен. Волокнистые структуры обнаруживаются в небольшом количестве. Ядро увеличено по форме, границы оболочек кариолеммы четкие, поры слегка расширены, форма ядра нечеткая, осмофильность повышена, в участках, близких к кариолемме, выявляется очаговая конденсация гетерохроматиновых телец в участках, близких к кариолемме. кариоплазма. Эти типы изменений указывают на то, что опухолевые клетки готовятся к «непрерывному циклу размножения» (см.

рис.7). Очертания границ клеточной оболочки неровные, четкая контрастность десмосом изменена, между десмосомами выявляются узкие и расширенные (рис 8).

В участках цитоплазмы, близких к ядру, отмечается полиморфная вакуолизация. В других участках цитоплазмы визуализируются относительно мелкие осмиофильные гранулы.



**Рис.7** В цитоплазме пролиферирующих эпителиальных клеток можно обнаружить плотные зернистые структуры (1), везикулы (2). Цитоплазма клеток осмиофильная (3), остальные клетки имеют осмиофильные (4). Конденсация хроматина в центрально расположенном ядре (5). ТЭМх5000.



**Рис.8** Идентифицируются липидные капли секреторных клеток (1) и плотные зернистые структуры (2). Между клетками определяются десмосомы (3) и апикальный участок клеточной оболочки (4). ТЭМ x 15000.

Ядра составляют основную часть объема цитоплазмы клетки, очертание ядерной оболочки четко контрастно, в ядре выявляется диффузное сгущение хроматина. Установлено, что митохондрии уменьшены в числе, имеют меньшую форму и меньшее количество кристаллов. В некоторых миоэпителиальных клетках идентифицируются участки, инвагинаций базальной мембраны. Выявляется увеличение структур гладкого эндоплазматического ретикулума.

Визуализируется множества плотно расположенных друг с другом низкодифференцированных клеток, «эмбрионального вида», с уменьшением десмосом. В местах межклеточных контактов они образуют железистые ходы в виде ложных коридоров. Сформированные полиморфные эпителиальные клетки имеют разный размер, со сдвигом ядерно-цитоплазматического коэффициента., наличием в цитоплазме атипичных форм митохондрий.

Таким образом, эти изменения в основном характерны для клеточного атипизма, в опухолевой клетке наблюдается быстрое развитие процесса анаэробного гликолиза, паралич дыхательных ферментов, развитие метаболического ацидоза внутри клетки. В свою очередь инвагинации базальных мембран свидетельствует о тенденции к инвазии опухолевых клеток, патология десмосом о высоком метастатическом потенциале.

Глава VII **«Полифакторный анализ рецидивов злокачественных опухолей молочной железы и моделирование прогноза рецидивирования и метастазирования».** Ограничение использования факторного анализа заключается в том, что он в основном учитывает ряд переменных. Однако для анализа причин рака молочной железы необходимо учитывать факторы, связанные с альтернативной статистикой. При этом необходимо учитывать следующие проблемы, возникающие при факторном анализе рака молочной железы: общие выборки обычно имеют небольшое количество наблюдений; сложность группировки факторов - один и тот же фактор может по-разному влиять на разные группы и системы, даже на противоположную сторону; наиболее важные факторы не могут быть объединены в переменный ряд для корреляционного анализа из-за их «случайности» и «альтернативности», т. е. один фактор не может быть выражен каким-либо переменным числовым значением. Обычно это может быть выражено как отсутствие символа 0 или наличие символа 1 в двух двоичных значениях. Эти особенности усложняют достоверность аналитических данных и ограничивают использование широко распространенных методов факторного и корреляционного анализа.

Разработана методика применения математического алгоритма клинкоморфологического факторного анализа для цифровой обработки данных. Решением этой проблемы является способ относительных разниц детерминированного факторного анализа. Он осуществляется путем трансформации данных в относительные величины, отнесенные к какой либо стандартной переменной (величина генеральной совокупности, значение показателя в норме, среднее значение показателя в контрольной группе и др.)

Разработан математический алгоритм расчета значения и достоверности – т.н. «удельного взвешенного факторного значения» или «факторного коэффициента» для анализа бинарных данных. Алгоритм способен с высокой степенью достоверности отражать особенности морфологических критериев степени злокачественности и инвазивности опухолей молочной железы. Метод реализуется с помощью полуколичественной оценки этих изменений и получения интегральных показателей.

Для проведения факторного анализа рака молочной железы все случаи рака молочной железы были разделены на нозологические группы (652 пациентки) с учетом требований международной гистологической классификации (2019). Следует отметить, что во всех нозологических группах не наблюдалось ни одного случая моноказуального диагноза. Это были обычные различные сочетанные полипатии (конкурирующие, сочетанные и фоновые).

Алгоритм диагностики на основе патоморфологических изменений рака молочной железы осуществляется с использованием полуколичественной оценки этих изменений и получения интегральных показателей. При анализе показателей алгоритма выяснилось, что дисгормональные заболевания, нарушения менструального цикла, возрастная зависимость, информативный индекс патоморфологических изменений, обусловленных

наследственностью, и коэффициент морфологических изменений свидетельствуют о высоком III уровне поражения.

Корреляционный анализ сигнальных показателей выявил связь между более высокой степенью гистологической градации и худшим исходом пациентов. Были обнаружены различия в группах пациентов с наиболее значительным различием между неинвазивными и инвазивными, при этом, соотношение по рецидивным группам также было достоверными, в том числе и между дольковыми и протоковыми карциномами. Многофакторный анализ TNM показателей по гистологическим группам относительно векторов рецидивирования и метастазирования (Рис.9) показал низкий уровень корреляции ( $P= 0,73$ ;  $\Phi K = 0,96$  [95% ДИ, от 0,76 до 1,2] и  $P= 0,33$ ; ИВО = 1,1 [95% ДИ от 0,9 до 1,3] ). При этом инверсионная тенденция наблюдали в группе *in situ*, что указывает на «коварную» тенденцию к последующей инвазии и метастазированию.

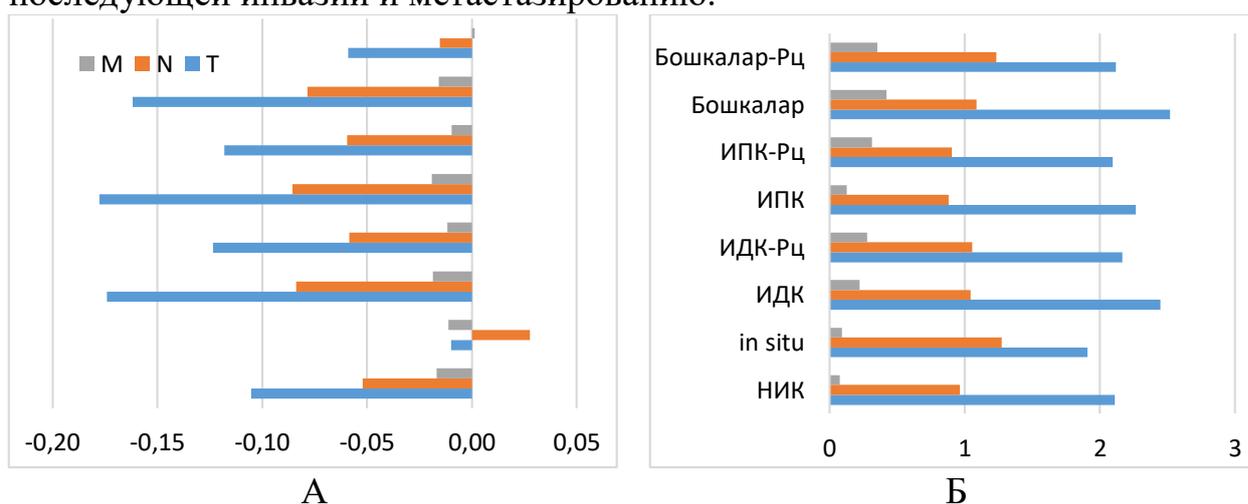


Рис. 9. Зависимость рецидивирования от статуса TNM факторов. А) ИВО, Б) абсолютные показатели

На основании полученных данных разработана компьютерная программа, позволяющая проводить индивидуальные и когортные прогнозы рецидивирования и метастазирования злокачественных опухолей молочной железы.

## ВЫВОДЫ

На основе собственных диссертационных исследований на тему «Патоморфологическая характеристика рецидивирующего рака молочной железы у женщин узбекской популяции проживающей в регионе Приаралья (в примере Хорезмской области)» сформулированы следующие выводы:

1. Возникновение рецидивов развивается прямо пропорционально распространению первичных опухолей. Среднее время до рецидива короче, если метастазы обнаружены в регионарных лимфатических узлах.

2. Лидером по рецидивам является низкодифференцированный инвазивный рак молочной железы, причем возникновение рецидивов

развивается быстро и в короткие сроки у тех, кто не получает полноценного лечения.

3. Патоморфоз I является ведущим у молодых женщин, не получавших полноценного лечения, а при получении соответствующую лечению необходимо проведение экспресс-контрольных обследований, что даст возможность своевременно выявить рецидивы, провести полное комплексное и комбинированное лечение, улучшить безрецидивные периоды больных, а также общие показатели качества жизни.

4. При ранних рецидивах рака молочной железы преобладает паренхима, а при поздних - строма. Рецидив рака возникает в области, где были выявлены операционная травма и первичная опухоль.

5. Рецидивы при органосохраняющих операциях встречаются чаще, чем при мастэктомии. При ранних рецидивах редко наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация, а при поздних преобладали фиброз и воспалительная инфильтрация.

6. С учетом общего состояния, возраста, давности процесса, объема оперативного вмешательства, назначение комплексных реабилитационных мероприятий, в том числе обязательное полноценное лечение, с первых дней после операции больным, лечившимся по поводу рецидивов рака молочной железы способствует устранению осложнений, возникающих после лечения рецидивов, а также большое значение имеет в возвращение женщины к трудовой и семейной жизни.

7. Использование математических алгоритмов, разработанных для выявления рецидивов рака молочной железы, в подходах к выявлению прогностических факторов рецидива рака молочной железы послужит улучшению отдаленных результатов и совершенствованию реабилитационных мероприятий, что в свою очередь создает возможность внести коррективы в определение лечебных мероприятий для больных с первичными опухолями.

**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03  
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**YULDASHEV BAKHROM SOBIRDZHANEVICH**

**PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF RECURRENT BREAST CANCER IN WOMEN OF THE UZBEK  
POPULATION LIVING IN THE ARAL REGION (ON THE EXAMPLE OF  
THE KHOREZM REGION)**

**14.00.15 - Pathological anatomy**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT– 2023**

**The topic of the dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.4.DSc/Tib565.**

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.tta.uz](http://www.tta.uz)) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:** **Magrupov Bakhodir Asadullaevich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Nishanov Daniyar Anarbaevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Daurekhanov Asatay Mamedovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Kosimkhazhiev Muhammadjon Ibrahimjon coals**  
Doctor of medical sciences, professor

**Lead organization:** **Bukhara Medical Institute named after  
Abu Ali ibn Sino**

The defense of the thesis will take place on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023. at \_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobiy St., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78 -25, e-mail:[tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tashkent Medical Academy, administration building, 1st floor. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25).

The abstract of the dissertation was sent out « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023  
(registry of the mailing protocol No. \_\_\_\_\_ dated « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023).

**G.I. Shaykhova**

Chairman of the Scientific Council awarding  
scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,  
professor

**D. Sh. Alimukhamedov**

Scientific Secretary of the Scientific Council  
awarding scientific degrees,  
Doctor of Medical Sciences, docent

**R. Dj. Usmonov**

Chairman of the Scientific Seminar under the  
Scientific Council awarding scientific degrees,  
Doctor of Medical Sciences, docent

## INTRODUCTION (abstract of Doctor of Science (DSc) thesis)

**The aim of the research work** The aim of the research work: The purpose of the scientific work: to study the morphological features of recurrent breast cancer in the Aral Sea regions of the Republic of Uzbekistan.

**Research material** was wet archives of histological preparations taken from 652 patients during biopsy and surgery at the Khorezm branch of the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology during 2018-2021. A retrospective analysis of wet archival materials, extracts from histological and biochemical laboratory studies were carried out.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

for the first time the structure of breast cancer forms were studied taking into account the modern international histological classification based on the properties of tumor invasiveness in patients living in the Khorezm region (Aral Sea area), a correlation dependence of the risk of recurrence on the histological form of cancer and the degree of gradation were revealed;

originally, the leading role of ductal and lobular invasive breast cancer in the development of early and late relapses in patients living in the Khorezm region (Aral Sea zone) was defined and a comparative analysis was conducted with other regions of Uzbekistan;

the morphological features of recurrent breast tumors and their therapeutic pathomorphosis were studied for the first time using a complex of morphological studies, including immunohistochemistry and electron microscopy, the diagnostic value of stromal reactions and lymphocytic infiltration for predicting the recurrence of these tumors were proved;

for the first time, new diagnostic criteria based on a retrospective analysis were substantiated, allowing for a long-term prediction of the risk of developing breast cancer recurrence, as well as optimizing complex treatment;

primarily, the mathematical values of the correlation dependence of the recurrence of breast tumors on the amount of complex treatment, including chemotherapy, hormonal therapy and surgical support, were determined; these data made it possible to increase the reliability of the prognosis of recurrence;

first identified, using the methods of multifactorial analysis, a mathematical model was developed that made it possible to increase the reliability of the prognosis of breast cancer relapse, including for non-invasive tumors. Based on the mathematical model, a computer program was developed to predict the recurrence of breast cancer.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained on the basis of the pathomorphological characteristics of breast cancer recurrence, methodological recommendations “Immunohistochemical studies of breast cancer in women” were developed (reference 8 n-r /593 of the Ministry of Health), and a methodological recommendation “Pathomorphology of breast diseases” were improved (reference 8 n-r /593 of the Ministry of Health) which were approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. These guidelines made it possible to diagnose morphological changes that develop as a

result of various recurrences of breast cancer in different segments of the population of the Khorezm region and organize an effective system for treating diseases;

The scientific results obtained on the basis of pathomorphological studies of breast cancer relapses were introduced into healthcare practice, including into the clinical practice of the Khorezm branch of the Republican Specialized Oncological and Radiological Scientific and Practical Medical Center (certificate № 08-39444 13.12.2022 of the Ministry of Health), as well as into the practice of the Bureau of Pathological Anatomy of the Khorezm areas. The introduction of the obtained scientific results into practice has made it possible to carry out early diagnosis of risk factors for the development of breast tumors, timely assessment of the course of the disease and the risk of complications, the choice of effective approaches to the treatment and prevention of the disease, and the improvement of the quality of life of patients.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 192 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Юлдашев Б.С., Ходжаниязов А.А. Патоморфологическая характеристика рака молочной железы в регионах Приаралья //Проблемы биологии и медицины. -2021. -№6(132). -С. 116–120. (14.00.00; №6).

2. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х., Ходжаниязов А.А. Trends and morphological characteristics of precancer breast diseases in women living in regions of Khorezm in Uzbekistan //Galaxy international interdisciplinary research journal. -2022. -№10. -Р. 214–219. (14.00.00; № 10).

3. Юлдашев Б.С. Morphological and Immunohistochemical Study of Changes in Women with Breast Cancer Living in the Aral Sea Region //American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2022. -№12(2). -Р. 223–227. (14.00.00; №2).

4. Юлдашев Б.С. Pathomorphological characteristics of breast cancer in the aral region //American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2022. - №11(12). – Р. 913-917. (14.00.00; №2).

5. Юлдашев Б.С. Оролбўйи худудида яшовчи аёллардаги сут беги ўсмаларининг морфологик характеристикаси //Тиббиётда янги кун. -2022. - №2(40). -102-106-б. (14.00.00; №2).

6. Юлдашев Б.С. Генетические и молекулярные механизмы рецидивирующего рака молочной железы //Вестник Ташкентской медицинской академии. -2022. -№3. -С. 76-79. (14.00.00; №3).

7. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Сут беги рак олди касалликларининг хавф омиллари ва ривожланиш механизмлари //Биология ва тиббиёт муаммолари. -2022. -№4(137).-341-347-б. (14.00.00; №4).

8. Юлдашев Б.С., Ходжаниязов А.А. Metastatic neoplasms of the mammary glands //Евразийский вестник педиатрии, медицинский-инновационный журнал. -2022. -№4. -С. 112-115. (14.00.00; №4).

9. Юлдашев Б.С. Хоразм вилоятида яшовчи аёлларда сут беги ракиннинг патоморфологик характеристикаси //Евразийский вестник педиатрии, медицинский-инновационный журнал. -2022. -№4. -С. 117-119. (14.00.00; №4).

**II бўлим (II часть; II part)**

10. Юлдашев Б.С. Особенности проблемы рака молочной железы по регионам (обзор литературы) // Тиббиётда янги кун. 2021, № 5(37). – 51-54-б. (14.00.00; № 5).

11. Юлдашев Б.С. Регионарные особенности проблемы рецидивирующего рака молочной железы (обзор литературы) //Вестник Ташкентской медицинской академии. 2022, №3.- С-86-89. (14.00.00; №3).

12. Юлдашев Б.С. Рецидивирующий рак молочной железы в регионах Приаралья республики Узбекистан // «Морфологиянинг COVID-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари» мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари. 2021 йил, 10-12 май. 40-41-б.

13. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Сут беги ўсма олди касалликларининг дисгормонал ўзгаришларга боғлиқлиги // «Морфологиянинг COVID-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари» мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари. 2021 йил, 10-12 май. 36-37-б.

14. Юлдашев Б.С., Ходжаниязов А.А. Частота метастазирующего рака молочной железы в зависимости от возраста // «Морфологиянинг COVID-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари» мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари. 2021 йил, 10-12 май. 41-42-б.

15. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Сут беги дисгормонал гиперплазиясининг орол бўйи худудида яшовчи аёлларда учраш тенденцияси // Клиническая и экспериментальная онкология сборник тезисов “Профилактика, диагностика и современное лечение урогенетальнкх опухолей” Андижон 2021й 24-25-сентябрь С-74.

16. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Хоразм вилояти айрим худудларида яшовчи аёлларда сут беги рак олди касалликларининг учраш тенденцияси ва морфологик характеристикаси // Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари. 2021-йил 362-б, .

17. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Орол бўйи худудида яшовчи аёлларда сут беги рак олди касалликларининг учраш тенденцияси // Клиническая и экспериментальная онкология сборник тезисов “Современные подходы к лекарственной тарпии, радиологии и хирургии в онкологии» Нукус-2022г. 20-21 май. С-78.

18. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Аёлларда сут беги рак олди касалликларининг морфологик характеристикаси // “Ёш олимлар куни” тезислар тўплами. Тошкент 29 апрел 2022 й. 511-512-б.

19. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Аёлларда сут беги фиброаденомаси морфологик таъхисининг долзарб муаммолари // Вестник Тошкенткой Медицинской Академии спецвыпуск посвящён международной научно-практической конференции Ташкент 2022г. 17 май. С-377-378.

20. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х. Частота и факторы риска дисормональных заболеваний молочных желез у женщин, проживающих в приаралье // «МОЛОДЫЕ УЧЕННЫЕ – МЕДИЦИНЕ» Материалы XXI научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Владикавказ, 20 мая 2022 года, С-47-52.

21. Юлдашев Б.С., Каримов Р.Х., Сабиров Р.О., Мусаев У.М., Сапаев М.Ф., Рузметова Д.Т. Лечение и диагностика фиброаденомы молочной железы // «Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине» Материалы Международной научно-практической конференции посвящённой 30 летию основания филиала. 29-30-сентября 2022 год. С-376-377.

22. Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х., Джуманиязова Н.С. Тенденция и морфологическая характеристика предраковой заболелание молочной железы у женщин, проживающих в приаралье // «Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине» Материалы Международной научно-практической конференции посвящённой 30 летию основания филиала. 29-30-сентября 2022 год. С-267-268.

23. Юлдашев Б.С., Каримов Р.Х. Аёлларда сут беги ракида иммуногистокимёвий текширувлар // Услужий тавсиянома. Тошкент – 2022. 17-б.

24. Магруппов Б.А., Юлдашев Б.С., Раджапов А.А. Патоморфология болезней молочной железы // Услужий тавсиянома. Тошкент – 2022. – 36 б.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журнаלי  
тахририятида тахрирдан ўтказилиди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 30 декабря 2022 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № СИГ -2023. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru