

**BOLALAR ONKOLOGIYASI, GEMATOLOGIYASI VA
IMMUNOLOGIYASI ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**TIBBIYOT XODIMLARINING KASBIY MALAKASINI
RIVOJLANTIRISH MARKAZI**

MAMUROV OLIMJON ISLOMOVICH

**KIMYOTERAPIYA QABUL QILGAN KO'KRAK BEZI SARATONI
BO'LGAN BEMORLARNING CHAP QORINCHA FUNKSIONAL
HOLATINI MULTIPARAMETRIK BAHOLASH**

**14.00.19 - Klinik radiologiya
14.00.14 - Onkologiya**

**Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent - 2025

**Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati
mundarijasi**

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

**Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD) on
Medical Sciences**

Mamurov Olimjon Islomovich

Kimyoterapiya olgan sut bezi saratoni bemorlarda chap qorincha funksional holatini ko'p parametrlil baholash..... 3

Мамуров Олимжон Ислмович

Мультипараметрическая оценка функционального состояния левого желудочка у пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию 27

Mamurov Olimjon Islomovich

Multiparametric assessment of left ventricular functional state in breast cancer patients undergoing chemotherapy 51

E'lon qilingan ishlar ro'uxati

Список опубликованных работ
List of publications..... 56

**BOLALAR ONKOLOGIYASI, GEMATOLOGIYASI VA
IMMUNOLOGIYASI ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**TIBBIYOT XODIMLARINING KASBIY MALAKASINI
RIVOJLANTIRISH MARKAZI**

MAMUROV OLIMJON ISLOMOVICH

**KIMYOTERAPIYA QABUL QILGAN KO'KRAK BEZI SARATONI
BO'LGAN BEMORLARNING CHAP QORINCHA FUNKSIONAL
HOLATINI MULTIPARAMETRIK BAHOLASH**

14.00.19 - Klinik radiologiya

14.00.14 - Onkologiya

**Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent - 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2020.2.PhD/Tib1217 raqami bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertasiya Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazida bajarilgan.

Dissertasiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.cancercenter.uz) va “ZiyoNET” Axborot-ta’lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbarlar:

Dadamyans Nataliya Gamletovna
tibbiyot fanlari doktori

Gafur-Axunov Mirza-Ali Aliyarovich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Djurayeva Nigora Muxsumovna
tibbiyot fanlari doktori

Kamishov Sergey Viktorovich
tibbiyot fanlari doktori

Yetakchi tashkilot:

Andijon davlat tibbiyot instituti

Dissertatsiya himoyasi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy amaliy tibbiyot markazi huzuridagi DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 raqamli Ilmiy kengashning 2025 yil «___» _____soat _____dagi majlisida bo‘lib o‘tadi. (Manzil: 100115, Toshkent shahri, Chilonzor tumani, Arnasoy ko‘chasi, 17a. Tel/faks: (+99871) 203-11-03; info@bgokim.uz).

Dissertatsiya bilan Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy amaliy tibbiyot markazining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro‘yxatga olingan). (Manzil: 100115, Toshkent shahri, Chilonzor tumani, Arnasoy ko‘chasi, 17a. Tel/faks: (+99871) 203-11-03; info@bgokim.uz).

Dissertatsiya avtoreferati 2025-yil «___» _____ kuni tarqatildi.

(2025-yil «___» _____dagi _____-raqamli reyestr bayonnomasi).

D.Sh. Polatova

Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy Kengash raisi,
tibbiyot fanlari doktori professor

G.B. Mamedova

Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy kengash kotibi,
tibbiyot fanlari nomzodi

G.A. Yusupaliyeva

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy
kengash qoshidagi Ilmiy seminar raisi,
tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, 2022-yilda 2,3 million ayolga sut bezi saratoni (SBS) tashxisi qo'yilgan va bu kasallik butun dunyo bo'yicha 670 000 o'lim holatiga sabab bo'lgan. Mazkur tashxis dunyoning barcha mamlakatlarida jinsiy balog'atga yetgandan so'ng har qanday yoshdagi ayollarda kuzatiladi, bunda yosh ulg'ayishi bilan kasallanish ko'rsatkichlari ortib boradi. Inson taraqqiyoti indeksi juda yuqori bo'lgan mamlakatlarda hayoti davomida har 12-ayolga sut bezi saratoni (SBS) tashxisi qo'yiladi va bu kasallikdan har 71-ayol vafot etadi. JSSTning 2020-yilda e'lon qilingan ma'lumotlariga ko'ra, O'zbekistonda SBS tufayli o'lim holatlari 1821 taga yetib, bu umumiy o'limning 1,13 foizini tashkil etgan. Zamonaviy davolash usullari, jumladan kimyoterapiya, bemorlarning hayotda qolish imkoniyatlarini sezilarli darajada oshirsa-da, yurak chap qorinchasining (ChQ) funksional holatiga nisbatan, ayniqsa, kardiotsiklik rivojlanishi xavfini yuqori darajada keltirib chiqaradi¹.

Jahonda kimyoviy preparatlarning kardiotsikligini aniqlash bo'yicha qator maqsadli ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda, chunki ular turli a'zolarga, birinchi navbatda yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatib, kardiotsiklikni rivojlantiradi.

Kardiotsiklik chap qorincha miokardi faoliyatining buzilishi, yurak yetishmovchiligi, arterial gipertoniya, yurak ishemik kasalligi (YuIK), yurak ritmi va o'tkazuvchanligining buzilishi ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin. Yurak yetishmovchiligi rivojlanishidan oldin yuzaga keladigan subklinik kardiotsiklik alohida ajratib ko'rsatiladi. Kardiotsiklik chap qorincha miokardi faoliyatining buzilishi, yurak yetishmovchiligi, arterial gipertoniya, YuIK, yurak ritmi va o'tkazuvchanligining buzilishi ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin. Yurak yetishmovchiligi rivojlanishidan oldin yuzaga keladigan subklinik kardiotsiklik alohida ajratib ko'rsatiladi².

Mamlakatimizda SBS klinik jihatlari va davolash usullariga bag'ishlangan bir qator tadqiqotlar olib borilmoqda (D.M. Almuradova 2019, A.N. Abdixakimov 2022, N.S.Shomansurova 2023). Shu bilan bir vaqtda, SBSni erta aniqlashni takomillashtirish maqsadida radiologiya sohasida ham izlanishlar davom ettirilmoqda. A.I.Berezkinaning (2022) ishida SBS ultratovush diagnostikasida multimodal yondashuv taklif etilgan bo'lib, uning asosiy jihatlardan biri elastografiya hisoblanadi. Biroq, kardiotsiklikni spekl-treking exokardiografiya usuli bilan o'rganishga qaratilgan tadqiqotlar deyarli uchramaydi.

Kimyoterapiyaning kardiotsik ta'sirini o'z vaqtida aniqlash va oldindan bashorat qilish asosiy muammo hisoblanadi. Bu esa, chap qorincha funksional holatini baholashning yanada aniq va keng qamrovli usullarini joriy etishni taqozo etadi. Shu nuqtai nazardan, exokardiografik, biokimyoviy va boshqa instrumental

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

² Zamorano JL et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–2801.

usullarni o'z ichiga olgan ko'p parametrli tahlil yurak mushaklarining tuzilishi va funksional o'zgarishlarini batafsil baholash, chap qorincha disfunktsiyasining dastlabki alomatlarini aniqlash hamda xavf guruhlarini belgilash imkonini beradi.

Tadqiqotning dolzarbligi sut bezi saratoni bilan kasallangan bemorlarning yurak-qon tomir holatini kuzatish uchun samarali usullarni ishlab chiqish zarurati bilan belgilanadi. Bu nafaqat asoratlarni kamaytirishga, balki bemorlarning hayot sifatini oshirishga ham imkon beradi. Zamonaviy onkologiya fanlararo yondashuvni talab etadi va chap qorincha funksional holatini ko'p parametrli baholash kardiologiya va onkologiyani o'zaro bog'laydigan shaxsga yo'naltirilgan tibbiyot sari muhim qadam hisoblanadi.

Biroq, o'smaga qarshi davolash usullarini qo'llash cheklangan, chunki ularning nojo'ya ta'sirlari, ba'zi hollarda jiddiy kardiotsik oqibatlar va asoratlari (YuIK, miokardning sistolik yoki diastolik disfunktsiyasi, kardiomiopatiya) mavjud bo'lib, bular kasallik kechishining prognoziga nihoyatda salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shu munosabat bilan yurak-qon tomir tizimining zaharlanish mexanizmlarini maxsus o'rganish, saraton davolanishining yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta'sirini oldini olish va davolash usullarini ishlab chiqish zarurati paydo bo'lmoqda.

Shu sababli so'nggi yillarda kardionkologiya tobora ko'proq xorijiy olimlarning e'tiborini tortmoqda, biroq bu muhim fanlararo muammoning ko'plab jihatlari hozirgi kungacha yetarlicha o'rganilmagan bo'lib qolmoqda.

Shubhasiz, onkologik bemorlarni samarali davolash uchun kardiologlar, onkologlar, kimyoterapevtlar, nur terapevtlari va tasvirlash texnologiyalari bo'yicha mutaxassislarining o'zaro hamkorligi zarur. Afsuski, hozirgi kunda butun dunyoda va mamlakatimizda kardionkologiya sohasidagi ilmiy tadqiqotlarni muvofiqlashtirish yo'lga qo'yilmagan.

YuIK bilan og'rikan bemorlarda chap qorinchaning morfofunktsional va deformatsion xususiyatlarini baholash algoritmlari, koronar ateroskleroz rivojlanishi markerlarini aniqlash, kasallikni erta bosqichlarda tashxislash, bemorlarni xavf omillari bo'yicha tabaqalashtirish, shuningdek YuIK va ko'krak bezi saratonini erta bosqichlarda optimal davolash va tashxislash usullarini ishlab chiqish muhim ahamiyatga ega bo'lib qolmoqda. Bundan tashqari, yurak-qon tomir asoratlari mavjud bemorlarda optimal davolash va revaskulyarizatsiyadan so'ng chap qorinchaning morfofunktsional va deformatsion xususiyatlarini tahlil qilish, teri orqali stentlashning salbiy oqibatlarini erta aniqlash usullarini takomillashtirish, kasallikning boshlanishi va kechishini oldindan aytish, xavf darajasini hisobga olgan holda davolash usullarini ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi.

Ushbu tadqiqot O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 1-noyabrdagi «Ilmiy-tadqiqot muassasalarining infratuzilmasini yanada mustahkamlash va innovatsion faoliyatini rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi PQ-3365-son qarori³ va O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 29-oktyabrdagi PF-6097-son Farmoni bilan tasdiqlangan «Ilm-fanni 2030-

³ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 01.11.2017-yildagi «Ilmiy-tadqiqot muassasalarining infratuzilmasini yanada mustahkamlash va innovatsion faoliyatini rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi PQ-3365-son qarori. <https://lex.uz/docs/-3398528>

yilgacha rivojlantirish konsepsiyasi»⁴ kabi mamlakatning strategik hujjatlarida belgilangan O‘zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning asosiy yo‘nalishlariga to‘liq mos keladi. O‘zbekistonda ilmiy-texnik taraqqiyotning ustuvor yo‘nalishlaridan biri tibbiyot fanini rivojlantirish va sog‘liqni saqlash sohasiga zamonaviy texnologiyalarni joriy etishdan iborat. Xususan, ko‘krak bezi saratoni kabi ijtimoiy ahamiyatga ega kasalliklarni tashxislash, oldini olish va davolashning innovatsion usullariga alohida e‘tibor qaratilmoqda. Bu borada diagnostika, profilaktika va davolash usullarining eng zamonaviy yo‘llari o‘rganilmoqda.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Dissertatsiya ishi O‘zbekiston Respublikasining fan va texnologiyalar rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlari doirasida bajarilgan bo‘lib, VI. «Tibbiyot va farmakologiya» yo‘nalishiga tegishlidir.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. YuIK va sut bezi saratoni bilan og‘rigan bemorlarni tashxislash klinik muammo bo‘lib qolmoqda. Tasvirlash usullari va provokatsion testlarning keng miqyosda qo‘llanilishiga qaramay, hozirgi kunda koronar angiografiyaga yo‘naltirilgan bemorlarning 50 foizidan ko‘prog‘i normal yoki obstruktiv bo‘lmagan YuIKni ko‘rsatmoqda.

5721 nafar bemor ishtirokida o‘tkazilgan 9 ta tadqiqotning meta-tahlili shuni ko‘rsatdiki, chap qorincha chiqarish fraksiyasiga nisbatan o‘lim ko‘rsatkichlarini aniqroq aks ettiradigan global bo‘ylama deformatsiya (GBD) ko‘rsatkichlari qimmatli bashorat qiluvchi omillar ekan⁵.

793 nafar bemor ishtirok etgan FLEMENGHO nomli yirik epidemiologik tadqiqotda GLSning prognostik ahamiyati tahlil qilindi. Unda mutlaq ko‘rsatkichlar pasayishi bilan o‘lim xavfi oshib borishi kuzatildi⁶.

H.Radwan va E.Hussein (2017) tomonidan o‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, stenokardiyaning barqaror shakli bilan og‘rigan bemorlarda koronar tomirlar shikastlanishlari soni ortib borishi bilan GBD ko‘rsatkichlari pasayib borgan. Bundan tashqari, ular GBD va chap qorincha otilib chiqarish fraksiyasi (OF) o‘rtasida ijobiy korrelyatsion bog‘liqlikni aniqlaganlar⁷.

Shu bilan bir qatorda, boshqa bir tadqiqotda tinch holatda chap qorinchaning global va mahalliy qisqarishlarida o‘zgarishlar kuzatilmagan va koronar angiografiyaga yo‘naltirilgan bemorlarda GBD ko‘rsatkichlari tahlil qilindi. Ingliz olimlari GBD va SYNTAX o‘rtasida teskari korrelyatsion bog‘liqlikni aniqladi (bunda GBD ko‘rsatkichi $>-13,95\%$ bo‘lganda yuqori xavf darajasidagi koronar ateroskleroz namoyon bo‘ldi)⁸.

⁴ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 29.10.2020-yildagi PF-6097-son Farmoni bilan tasdiqlangan “Ilm-fanni 2030-yilgacha rivojlantirish konsepsiyasi”. <https://lex.uz/uz/docs/-5073447>

⁵ Szymanski K et al, Should LVEF be replaced by global longitudinal strain? Heart, 2014,100(21), 1655–1656

⁶ Canessa M et al., Global Longitudinal Strain Predicts Survival and Left Ventricular Function After Mitral Valve Surgery: A Meta-analysis. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021

⁷ Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. Egypt Heart J. 2017 Jun;69(2):95-101.

⁸ Vrettos et al. Clinical and subclinical effects of cancer cachexia on hospitalised patients. World Journal of Clinical Oncology. 2016 Aug 10;7(4):58–63

Ikkinchi tadqiqotda, YuIK bilan og‘rigan bemorlarda koronar arteriyalarning ko‘p tomirli shikastlanishi holatida, chap qorinchaning normal qisqaruvchanligi kuzatilganiga qaramay, global bo‘ylama deformatsiya (GBD) va radial streyn ko‘rsatkichlarining pasayishi aniqlandi⁹.

Shunday qilib, mamlakatimizda zamonaviy kardiologiyaning asosiy vazifasi sut bezi saratoni bilan og‘rigan ayollarda koronar aterosklerozning tarqalishi va darajasini noinvaziv usulda aniqlash, koronar aterosklerozning yangi prognostik markerlarini va chap qorinchaning deformatsion xususiyatlari bilan bog‘liqligini o‘rganishdan iborat. Sut bezi saratoni mavjud bo‘lgan YuIK bilan og‘rigan bemorlar uchun eng maqbul davolash usulini tanlash, profilaktika yo‘llarini belgilash va revaskulyarizatsiyaning prognozga ta‘sirini o‘rganish zarur.

Dissertatsiya tadqiqotining ilmiy-tadqiqot muassasasidagi ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Tibbiyot xodimlarining malakasini oshirish markazi Onkologiya kafedrasining «Xavfli o‘smalarni tashxislash va davolashning yangi usullarini ishlab chiqish» mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq amalga oshirilgan.

Tadqiqotning maqsadi sut bezi saratoni bilan kasallangan ayollarda chap qorinchaning deformatsiyalanish xususiyatlariga ko‘ra kardiotoksiklik mezonlarini o‘rganishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

YuIK mavjud va YuIKsiz sut bezi saratoni (SBS) bilan og‘rigan ayollarda klinik-gemodinamik va laboratoriya ko‘rsatkichlarini o‘rganish;

chap qorinchaning umumiy sistolik va diastolik funksiyasi holatini baholash;

sut bezi saratoni bilan kasallangan ayollarda chap qorinchaning bo‘ylama deformatsiyasi xususiyatlarini o‘rganish;

kimyoterapiyaning klinik holat, laboratoriya va asbobiy tekshiruv ma‘lumotlariga, xususan, kimyoterapiyadan so‘ng chap qorinchaning sistolik va diastolik funksiyasi ko‘rsatkichlariga ta‘sirini baholash.

Tadqiqot obyekti sifatida Respublika onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Toshkent viloyati filialida statsionar davolanishda bo‘lgan 27 yoshdan 75 yoshgacha bo‘lgan YuIK bilan va YuIKsiz 232 nafar sut bezi saratoni (SBS) bilan og‘rigan bemorlar olingan.

Tadqiqot predmeti quyidagilardan iborat: klinik tekshiruv, EKG, ultratovush tekshiruv usullari, jumladan standart transtorakal ExoKG, yuqori texnologiyali spekl-treking ExoKG usuli yordamida chap qorinchaning deformatsion xususiyatlarini aniqlash, hamda qonning biokimyoviy va lipid profilini baholash.

Tadqiqot usullari. Ushbu tadqiqotda ko‘krak bezi saratoni bilan kasallangan ayollarda chap qorincha deformatsiyasi xususiyatlariga asoslangan kardiotoksiklik mezonlarini aniqlash maqsadida klinik, biokimyoviy, ultratovush va statistik tekshirish usullaridan foydalanildi.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

yuqori texnologiyali noinvaziv diagnostika usuli – spekl-treking exokardiografiya yordamida YuIK bor va yo‘q ko‘krak bezi saratoni bilan og‘rigan

⁹ se Mu et al. 2016

ayollarda kimyoterapiyadan oldin va keyin chap qorinchaning bo'ylama deformatsiyasi aniqlandi;

sut bezi saratoni bilan kasallangan, YuIK mavjud va mavjud bo'lmagan ayollarda kimyoterapiyadan oldin va keyin CHQning deformatsion xususiyatlari o'rganildi;

YuIK mavjud va mavjud bo'lmagan sut bezi saratoni bilan kasallangan ayollarda CHQ miokardining bo'ylama deformatsiyasi bashorat qiluvchi ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi;

sut bezi saratoni bilan og'rikan bemorlarda kardiotsiklik rivojlanish xavfini baholashni optimallashtirish maqsadida «Onkologik bemorlarda kimyoterapiyaning kardiotsiklik xavfini baholash dasturi» nomli elektron ilova ishlab chiqildi va unga guvohnoma olindi (29.09.2020-yildagi DGU 09258-son guvohnoma).

Tadqiqotning amaliy natijalari: tadqiqot natijalari ko'krak bezi saratoni bilan kasallangan bemorlarda kimyoterapiyadan so'ng chap qorincha disfunktsiyasini GLE usuli yordamida erta tashxislashni takomillashtirish va samaradorligini oshirishga xizmat qiladi.

mazkur tadqiqot natijalarini qo'llash kimyoterapiyaning kardiotsiklik ko'rinishidagi asoratlarga ega bemorlarni o'z vaqtida aniqlashga olib keladi hamda davolashni o'z vaqtida boshlashga qaratilgan bo'lib, bu pirovardida o'lim holatlarini kamaytirishga yordam beradi.

Kardiotsiklikning og'irlik darajasini aniqlash uchun markerlar ishlab chiqilgan bo'lib, ular YuIK rivojlanishini bashoratlashda katta ahamiyatga ega.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi quyidagi omillar bilan belgilanadi: nazariy yondashuvning to'g'riligi va o'tkazilgan tadqiqotlarning uslubiy jihati, tekshirilgan bemorlar sonining yetarliligi, o'zaro to'ldiruvchi va zamonaviy klinik, analitik, biokimyoviy hamda statistik usullar, shuningdek YuIK bo'lgan va bo'lmagan sut bezi saratoni bilan og'rikan bemorlarning morfofunksional va deformatsion xususiyatlarining kimyoterapiyadan keyingi dinamikasini bashorat qilish va takomillashtirish tartibi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati chap qorincha miokardining kardiotsikligi va deformatsion xususiyatlari o'rtasidagi qonuniyatning aniqlanganligi bilan belgilanadi.

Kimyoterapiyadan keyingi asoratlarni tashxislashning yuqori texnologiyali va noinvaziv qullay usuli ishlab chiqildi. Bu usul YuIK bilan og'rikan sut bezi saratoni bemorlarida kimyoterapiya preparatlarining kardiotsikligini baholash imkonini yaratdi. O'tkazilgan tadqiqotlar kimyoterapiya turini aniqlashda har bir bemorga individual yondashuvni ishlab chiqish imkonini berdi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Olingan ilmiy natijalar asosida kimyoterapiya olgan sut bezi saratoni (SBS) bilan og'rikan bemorlarda miokard shikastlanish darajasi aniqlandi:

birinchi ilmiy yangilik: ilk bor YuIK va sut bezi saratoni bo'lgan ayollarda yuqori texnologiyali noinvaziv tashxislash usuli qo'llanildi. SBSdan tashqari, kimyoterapiyadan oldin va keyin chap qorinchaning bo'ylama deformatsiyalarini spekl-treking exokardiografiya yordamida aniqlash bo'yicha takliflar ishlab chiqildi. Ushbu takliflar Tibbiyot xodimlarining kasbiy ko'nikmalarini rivojlantirish markazining Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan ma'qullangan «Sut

bezi saratoni va YuIK bo‘lgan ayollarda kimyoterapevtik davolash asoratlarini oldini olish yo‘llari» nomli uslubiy tavsiyanomasida o‘z aksini topdi. Ushbu taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Qashqadaryo filialining 2024-yil 19-yanvardagi 6-son va Buxoro filialining 2024-yil 14-martdagi 42-son buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrdagi 07/26-son xulosasiga asosan). *Ijtimoiy samaradorligi:* YuIK bilan og‘rigan sut bezi saratoni bor ayollarda kimyoterapiya davolash samaradorligini oshirishdan iborat. Kimyoterapiyaning yurak faoliyatiga salbiy ta‘sir qilish ehtimolini kamaytirish orqali bemorlarning hayot sifati yaxshilandi. *Iqtisodiy samaradorlik:* ushbu kasallikni statsionar sharoitda davolash uchun sarflanadigan 310 000 so‘mlik byudjet mablag‘lari va dori-darmonlar uchun ajratilgan 1328,0 ming so‘m, doksorubitsinni 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan sut bezi saratoni bilan og‘rigan ayollarga nisbatan statsionarda davolanish muddatini 44,4% ga qisqartirish natijasida tejab qolinadi.

Ikkinchi ilmiy yangilik: kimyoterapiya bilan bog‘liq bo‘lmagan YuIK va sut bezi saratoni mavjud ayollarda chap qorinchaning kimyoviy davolanishdan oldingi va keyingi deformatsiyasi xususiyatlarini aniqlash bo‘yicha takliflar «Sut bezi saratoni va YuIK bo‘lgan ayollarda kimyoviy davolash asoratlarining oldini olish yo‘llari» nomli uslubiy tavsiyanomasiga kiritildi hamda Taraqqiyot markazi huzuridagi Muvofiqlashtiruvchi ekspertlar kengashi tomonidan ma‘qullandi. Ushbu taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Qashqadaryo filialining 2024-yil 19-yanvardagi 6-son va Buxoro filialining 2024-yil 14-martdagi 42-son buyruqlari asosida amaliyotga joriy etildi. (Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktyabrdagi 07/26-son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorlik:* YuIK bilan og‘rigan sut bezi saratoni bor ayollarni kimyoterapevtik davolash samaradorligini oshirish. Kimyoterapiyaning yurak faoliyatiga salbiy ta‘siri ehtimolini kamaytirish orqali bemorlarning hayot sifati yaxshilandi. *Iqtisodiy samaradorlik:* ushbu kasallikni statsionar sharoitda davolash uchun sarflanadigan 310 000 so‘mlik byudjet mablag‘lari va dori-darmonlar uchun ajratilgan 1328,0 ming so‘m, doksorubitsini 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan sut bezi saratoni bor ayollarga nisbatan statsionarda bo‘lish muddatini 44,4% ga qisqartirish natijasida tejab qolinadi.

Uchinchi ilmiy yangilik: YuIK va sut bezi saratoni (sut bezi saratoni bilan bog‘liq bo‘lmagan) mavjud ayollarda chap qorincha miokardining bo‘ylama deformatsiyasi prognostik ahamiyatini aniqlash bo‘yicha tavsiyalar Tibbiyot xodimlarining kasbiy ko‘nikmalarini rivojlantirish markazi Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan ma‘qullangan «Sut bezi saratoni va YuIK bo‘lgan ayollarda kimyoviy davolash asoratlarini oldini olish usullari» nomli uslubiy qo‘llanma tarkibiga kiritildi. Ushbu taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Qashqadaryo filialida 2024-yil 19-yanvardagi 6-son va Buxoro filialida 2024-yil 14-martdagi 42-son buyruqlar bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktyabrdagi 07/26-son xulosasi asosida). *Ijtimoiy samaradorligi:* YuIK bilan og‘rigan sut bezi saratoni bemorlari uchun kimyoterapiya davolash samaradorligini oshirish. Kimyoterapiyaning yurak faoliyatiga salbiy ta‘sirini kamaytirish orqali

bemorlarning hayot sifati yaxshilandi. *Iqtisodiy samaradorlik*: ushbu kasallikni statsionar sharoitda davolash uchun sarflanadigan 310 000 soʻmlik byudjet mablagʻlari va dori-darmonlar uchun ajratilgan 1328,0 ming soʻm, doksorubitsini 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan sut bezi saratoni bilan ogʻrigan ayollarning statsionarda boʻlish muddatini 44,4 foizga qisqartirish natijasida tejab qolinadi.

Toʻrtinchi ilmiy yangilik: onkologik bemorlarni kimyoterapevtik davolashda kardiotsiklik xavfini baholash uchun «Koʻkrak bezi saratoni bilan ogʻrigan bemorlarda kardiotsiklik rivojlanish xavfini baholash dasturi» nomli elektron ilovani ishlab chiqish boʻyicha tavsiyalar, Tibbiyot xodimlarining kasbiy koʻnikmalarini rivojlantirish markazi qoshidagi Muvofiqlashtiruvchi ekspertlar kengashi tomonidan maʼqullangan «Ishemik koʻkrak bezi saratoni va yurak yetishmovchiligi boʻlgan ayollarda kimyoterapiya asoratlarini oldini olish usullari» uslubiy qoʻllanmasiga kiritildi. Ushbu taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Qashqadaryo filialida 2024-yil 19-yanvardagi 6-son va Buxoro filialida 2024-yil 14-martdagi 42-son buyruqlar bilan amaliyotga joriy etilgan (Sogʻliqni saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrdagi 07/26-son xulosasiga asosan). *Ijtimoiy samaradorligi*: YuIK bilan ogʻrigan, sut bezi saratoni bor ayollarning kimyoterapiya davolanish samaradorligini oshirish. Kimyoterapiyaning yurak faoliyatiga salbiy taʼsiri ehtimolini kamaytirish orqali bemorlarning hayot sifati yaxshilandi. *Iqtisodiy samaradorlik*: ushbu kasallikni statsionar sharoitda davolash uchun sarflanadigan 310 000 soʻmlik byudjet mablagʻlari va dori-darmonlar uchun ajratilgan 1328,0 ming soʻmni, doksorubitsini 300 mg/m² gacha miqdorda qabul qilgan sut bezi saratoni bor ayollarga nisbatan statsionarda davolanish muddatini 44,4 foizga qisqartirish natijasida tejab qolindi.

Ilmiy natijalarning aprobatsiyasi. Ushbu tadqiqot natijalari 2 ta xalqaro va 1 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

Tadqiqot natijalarining eʼlon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi boʻyicha jami 12 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan 8 tasi maqola boʻlib, ularning 1 tasi respublika va 7 tasi xorijiy jurnallarda, Oʻzbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda eʼlon qilingan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, toʻrtta bob, xulosa, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar roʻyxatidan iborat. Dissertatsiyaning umumiy hajmi 143 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida tadqiqot mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslangan, muammoning oʻrganilganlik darajasi yoritilgan, ishning maqsadi va vazifalari, tadqiqot obyekti va predmeti aniqlangan, ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, tadqiqot mavzusining ishonchliligi, natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati, amaliyotga tatbiq etilganligi asoslangan, natijalarning nashr etilganligi, dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi haqida maʼlumot berilgan.

Dissertatsiyaning «**Yurak-qon tomir kasalliklari va sut bezi saratoni xavf omillari**» deb nomlangan birinchi bobida oʻrganilayotgan mavzu boʻyicha mahalliy

va xorijiy adabiyotlar tahlili keltirilgan. Ushbu bobda muammoning hozirgi holati batafsil ko'rib chiqilgan, sut bezi saratoni bilan kasallangan ayollarda YuIK patogenezi masalalari yoritilgan. Shuningdek, qo'shimcha o'rganishni talab qiladigan masalalar doirasi belgilangan va tadqiqot ishining dolzarbligi asoslab berilgan.

Dissertatsiyaning «**Klinik materialning umumiy tavsifi va tadqiqot usullari**» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot obyekti, predmetlari va usullari hamda statistik tahlil metodlari batafsil yoritilgan.

Ilmiy ishning maqsadidan kelib chiqib, Respublika onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Toshkent viloyati filialida kimyoterapiya olgan turli bosqichdagi sut bezi saratoni (SBS) tashxisi tasdiqlangan 232 nafar bemor ayol klinik kuzatuvga jalb etildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $52 \pm 7,4$ yilni tashkil etdi. Ayollarni tekshirish ularning xabardor qilingan roziligi asosida amalga oshirildi.

Quyidagilar kiritish mezonlari edi:

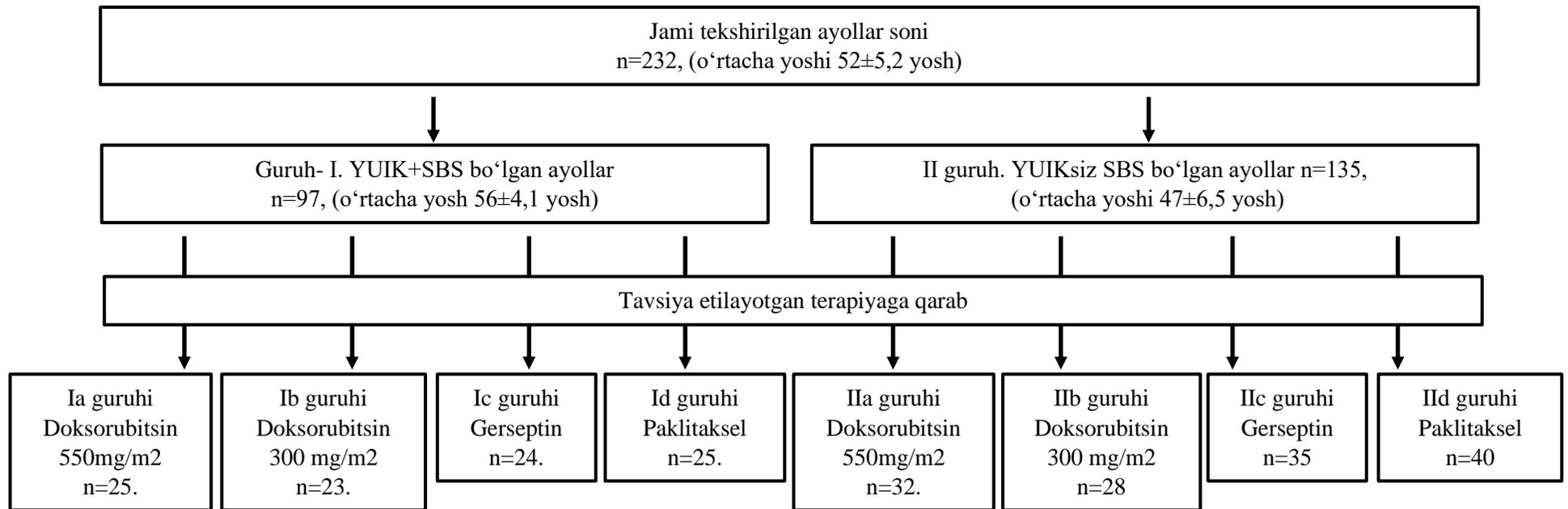
- bemorlarning yoshi 18 yoshdan yuqori bo'lishi.
- SBS (sut bezi saratoni) tasdiqlangan tashxisi.
- tadqiqotda ishtirok etishga rozilik bildirishi.
- YuIKning mavjudligi, ya'ni Kanada kardiologiya jamiyati tasnifiga ko'ra II va III funksional sinfdagi barqaror zo'riqish stenokardiyasi bilan og'rigan bemorlar.

Quyidagilar istisno qilish mezonlari edi:

- 18 yoshdan kichik bo'lish.
- stenokardiyaning beqaror shakllari.
- Surunkali yurak yetishmovchiligining yuqori funksional sinflari, insult yoki o'tkinchi ishemik hujum.
- O'smaga qarshi dorilar tufayli yuzaga kelgan kardiotsiklikning mavjudligi.
- Tadqiqot o'tkazilayotgan paytda oldingi kimyoterapiya kursi o'tkazilganligi.

Bemorlar YuIK mavjudligi yoki yo'qligiga ko'ra ikki guruhga ajratildi. Birinchi (asosiy) guruhni anamnezida YuIK mavjud bo'lgan 97 nafar bemor tashkil etdi. Ikkinchi (nazorat) guruhga esa YuIK bo'lmagan 135 nafar bemor kiritildi (1-son bayonnoma).

1-bayonnoma. YUIK mavjudligi yoki yo‘qligiga va taklif etilayotgan davolashga qarab bemorlarning tavsifi



Stenokardiyaning klinik mezonlari jismoniy faollik paytida paydo bo'ladigan va tinch holatda yoki nitroglitserin qabul qilingandan so'ng kamayib ketadigan, xos joylashuvli bosuvchi, siquvchi xususiyatga ega xurujsimon og'riqlardir.

Stenokardiyaning elektrokardiografik mezonlari og'riqli xuruj vaqtida qayd etilgan yuza, yuklamali va sutkalik EKGda ST segmentining 1 mm dan ortiq gorizonta yoki qiya pastga ko'tarilishidir. Yurak qisqarishlari sonini (YUQS) hisoblash uchun bitta yurak siklining davomiyligini bildiruvchi R-R oralig'i (R yoki S cho'qqilari orasidagi masofa) o'lchandi; $YUQS = 60 / (R-R)$. Notekis yurak urish ritmida QRS miqdori 3 soniyada sanalib, 20 ga ko'paytirildi.

Sut bezi saratoni kompleks tekshiruv asosida tashxis qo'yilgan bo'lib, bu tekshiruv mammografiya, sut bezlari va regionar limfa tugunlarining ultratovush tekshiruvi, kompyuter yoki magnit-rezonans tomografiyasi, gistologik va immunogistokimyoviy tekshiruvlarni o'z ichiga olgan. Sut bezi saratonining bosqichlarini aniqlashda TNM tizimi bo'yicha xalqaro tasnifdan foydalanilgan (2018-yil).

Sut bezi saratoni bilan kasallangan bemorlar YuIK mavjudligiga va o'tkazilgan davolash turiga qarab quyidagi guruhlariga ajratilgan (1-jadval):

1-jadval.

Bemorlarni guruhlariga taqsimlash

1A guruhi	550 mg/m ² dozada doksorubitsin qabul qilgan ko'krak bezi saratoni va YuIK bo'lgan bemorlar
1B- guruhi	300 mg/m ² dozada doksorubitsin qabul qilgan ko'krak bezi saratoni va YuIK bilan og'rigan bemorlar
1C guruhi	Sut bezi saratoni va YuIK bilan og'rigan, Paklitaksel qabul qilgan bemorlar
1D guruhi	Sut bezi saratoni va YuIK bilan og'rigan, Gerseptin qabul qilgan bemorlar
2A guruhi	Ko'krak bezi saratoni bilan og'rigan, YuIK bo'lmagan va doksorubitsini 550 mg/m ² dozada qabul qilgan bemorlar
2B guruhi	300 mg/m ² dozada doksorubitsin qabul qilgan YuIKsiz ko'krak bezi saratoni bilan og'rigan bemorlar
2C guruhi	YuIK bo'lmagan ko'krak bezi saratoni bilan og'rigan va Paklitaksel qabul qilgan bemorlar
2D guruhi	YuIK bo'lmagan ko'krak bezi saratoni bilan og'rigan va Paklitaksel qabul qilgan bemorlar

Barcha bemorlarga klinik tekshiruv o'tkazildi, qon bosimi kuzatib borildi, elektrokardiografiya va exokardiografiya qilindi, chap qorinchaning bo'ylama deformatsiyasi o'rganildi, lipid spektri va S-reaktiv oqsilni aniqlashni o'z ichiga olgan biokimyoviy tahlil o'tkazildi.

Olingan natijalarning statistik tahlili. Tadqiqot davomida olingan barcha ma'lumotlar qo'llanilgan davolash usuli va bemorlarning klinik xususiyatlariga ko'ra saralanib, Excel yig'ma elektron jadvaliga kiritildi. Normal taqsimlanish sharoitida parametrik qiymatlar uchun guruh tavsifi o'rtacha arifmetik qiymat (M) va uning standart chetlanishi (m) ko'rinishida ifodalandi. Guruhlararo taqqoslash juft taqqoslash va ikki guruhni solishtirishda juft va juft bo'lmagan Student

mezonlaridan foydalanildi. Styudentning ko‘p sonli referens qiymatlari mavjud hollarda Bonferroni tuzatishi qo‘llanildi. Noparametrik ko‘rsatkichlarni tavsiflashda chastota tahlili usuli qo‘llanildi. Olingan natijalarning ishonchliligi erkinlik darajalari hisobga olingan jadvallar asosida baholandi. Korrelyatsion aloqalar Pirson mezoni yordamida o‘rganildi.

«Sut bezi saratoni bilan og‘rigan bemorlarda gemodinamik ko‘rsatkichlarning xususiyatlari» deb nomlangan uchinchi bobda EKG va ExoKG ko‘rsatkichlarining dinamikasi tahlil qilingan. Sut bezi saratoni va YuIK bilan og‘rigan tekshirilgan ayollarda EKG manzarasi o‘tkazilgan davolash usuliga qarab turli yo‘nalishlarda namoyon bo‘lgan.

Kimyoterapiyadan oldin ST depressiyasi bilan og‘rigan bemorlar soni 14 nafar bo‘lib, bu I guruh bemorlarining umumiy sonining 14,4 foizini tashkil etdi. Kimyoterapiyadan oldin guruhlar o‘rtasida ST depressiyasini aniqlashda sezilarli farq kuzatilmadi. Biroq, kimyoterapiyadan so‘ng ST depressiyasi bo‘lgan ayollarning umumiy soni 14 foizdan 26 foizgacha (n=25) ko‘paydi. Tadqiqot davomida kimyoviy preparatlar bilan davolashdan keyin guruhlar bo‘yicha ST segmenti depressiyasining uchrash chastotasida turli yo‘nalishlar aniqlandi.

Doksorubitsini 550 mg/m² dozada qabul qilgan bemorlar guruhida ST depressiyasining yuqori darajada uchrashi aniqlandi. Kimyoterapiyadan oldin ST depressiyasi 4 ta (16%) bemorda aniqlangan bo‘lsa, davolanishdan so‘ng bu ko‘rsatkich 10 ta (44%) bemorda kuzatildi, ya‘ni boshlang‘ich ma‘lumotlarga nisbatan 40% ga (r> 0,001) oshdi. Doksorubitsini 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan bemorlar guruhida ham shunday o‘zgarish kuzatildi. Bu guruhda davolanishdan oldin ST depressiyasi 3 ta (13%) bemorda aniqlangan bo‘lsa, davolanishdan bir oy o‘tgach, o‘rganilayotgan ko‘rsatkich 26% ga (6 ta bemor) yetdi (2-jadval).

2-jadval.

Sut bezi saratoni va YuIK bo‘lgan ayollarda dastlabki ko‘rikda va o‘tkazilgan terapiya fonida EKG ko‘rinishi

O‘rganilayotgan ko‘rsatkichlar	D 550 N=25		D 300 gacha N=23		G N=24		P N=25	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ST depressiyasi bo‘lgan bemorlar	4	16	3	13	3	12,5	4	16
	10	44***	6	26**	4	17	5	20
QRS kompleksi kengaygan bemorlar	2	8	1	4,3	1	4,2	1	8
	5	20**	2	8,7	1	4,2	1	8
Aritmiyaga chalingan bemorlar	3	12	4	17	3	12,5	3	12
	10	40***	7	30**	5	21*	4	16

Izoh: surat – davolashdan oldin, maxraj – davolashdan keyin, D – doksorubitsin, G – gerseptin va P – paklitaksel ko‘rsatkichlari. Dastlabki ma‘lumotlarga nisbatan farqlarning ishonchliligi: *** p < 0,001, ** p < 0,01, * p < 0,05

Gerseptin va Paklitaksel qo'llanilgan ayollar guruhida ST segmenti depressiyasini aniqlashda sezilarli salbiy o'zgarishlar kuzatilmadi.

Tadqiqotda EKGda QRS kompleksining kengayishi qayd etilgan bemorlar qatnashdi. Kimyoterapiyadan oldin QRS kengayishi bo'lgan bemorlarning umumiy soni 5 ta (5%) edi, biroq davolanishdan so'ng bu ko'rsatkich 9 taga (9%) ko'paydi. Ta'kidlash joizki, bunda doksorubitsin qabul qilgan bemorlarning ulushi yuqoriroq edi.

Masalan, Doksorubitsinni 550 mg/m² dozada qabul qilgan bemorlarda QRS kompleksining kengayishi 20% (n=5) holatlarda, 300 mg/m² gacha dozada esa taxminan 9% (n=2) holatlarda aniqlandi. Bu dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan mos ravishda 40% (p>0,001) va 50% (p>0,01) ko'proqdir.

Ko'krak bezi saratoni va YuIK bilan og'rikan ayollarda Gerseptin va Paklitaksel qabul qilish QRS kompleksi kengaygan bemorlar sonining ortishiga olib kelmadi.

Keyingi bosqichda biz ko'krak bezi saratoni va YuIK bilan og'rikan ayollarda yurak aritmiyasining tarqalishini davolanishdan oldin va keyin tahlil qildik. Davolanish boshlanishidan oldin 13 ta (13,4%) ayolda aritmiyalar aniqlangan bo'lsa, davolanishdan keyin (bir oydan so'ng) bu ko'rsatkich 26 ta (27%) ayolga yetdi, ya'ni aritmiyaning uchrash chastotasi 50% ga oshdi. Bu yerda ham Doksorubitsin qabul qilgan ayollarda aritmiya uchrashining yuqori foizi kuzatildi. 550 mg/m² dozadagi Doksorubitsin dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 30% ga (n=10) (p>0,001) yurak aritmiyasining kuchayishiga olib keldi va 40% ni tashkil etdi, davolanishdan oldin esa bu ko'rsatkich 12% (n=3) edi.

Xuddi shunday EKG manzarasi Doksorubitsini 300 mg/m² dozada qabul qilgan bemorlarda ham kuzatiladi. Bu holat, shuningdek, aritmiya bilan og'rikan bemorlar sonining dastlabki ko'rsatkichlarga (n=4) nisbatan 57% ga (n=7) (p<0,001) oshganligi bilan tavsiflanadi. Gerseptin qabul qilayotgan bemorlar ham shunga o'xshash holatni namoyish etdilar. Ushbu guruhda davolanishdan oldin yurak ritmi buzilishi 3 nafar (12,5%) bemorda aniqlangan bo'lsa, davolanishdan so'ng bu ko'rsatkich 5 nafarga yetdi, ya'ni 21% ni tashkil etdi (p<0,05).

Doksorubitsin preparati 550 mg/m² va 300 mg/m² gacha dozada YuIK bo'lmagan bemorlarda ham EKG ko'rsatkichlariga salbiy ta'sir ko'rsatgani 3-jadvalda aks ettirilgan.

Doksorubitsin bilan 550 mg/m² dozada o'tkazilgan kimyoterapiyadan so'ng EKGda ST segmenti depressiyasini aniqlash chastotasi 15,9% ga oshdi (p<0,01). Doksorubitsin dozasi 300 mg/m² gacha bo'lgan bemorlarda davolanishdan oldin ST segmenti depressiyasi kuzatilmagan, biroq davolanishdan bir oy o'tgach, u bemorlarning 2,8% (n=1) ida aniqlandi. Ushbu guruhda QRS kompleksining kengayishi va aritmiyalar bilan og'rikan bemorlar soni statistik jihatdan sezilarli darajada, mos ravishda 6,2% (p<0,05) va 18% (p<0,01) ga ko'paydi (4-jadvalga qarang).

3-jadval.

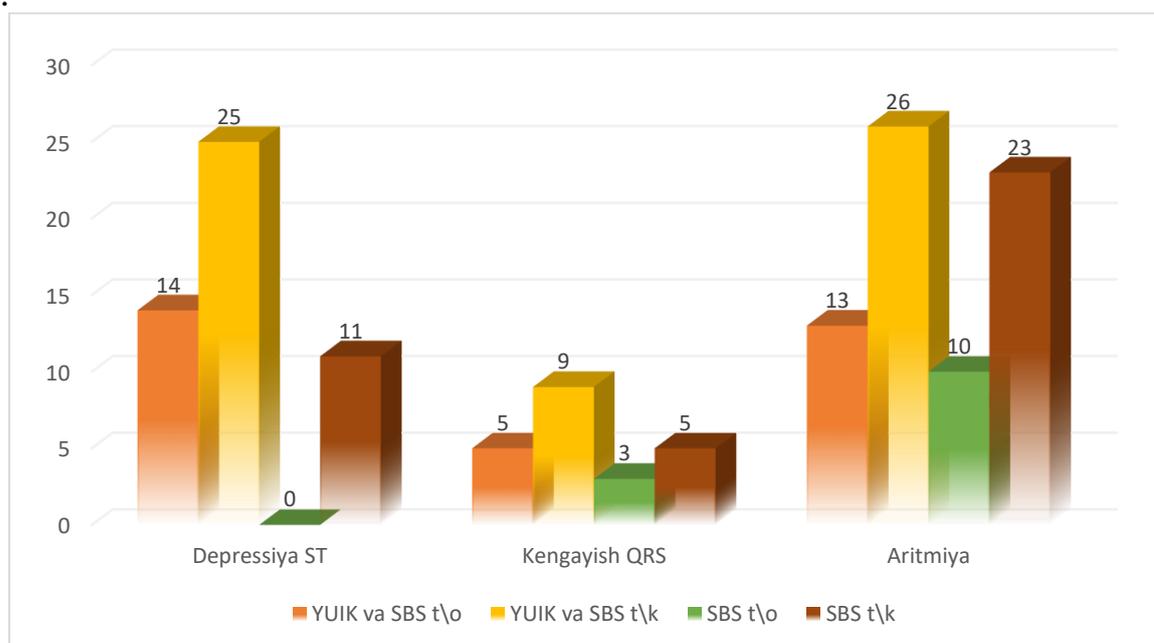
Birlamchi ko'rikda va o'tkazilgan terapiya fonida ko'krak bezi saratoni bo'lgan va YuIK bo'lmagan ayollarda EKG ko'rinishi

O'rganilayotgan ko'rsatkichlar	D 550 mg/m ² N=32		D 300 gacha mg/m ² N=28		Gerseptin N=35		Paklitaksel N=40	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ST depressiyasi bo'lgan bemorlar	1	3,1	0	0	0	0	0	0
	6	19**	3	11**	1	2,8	1	2,5
QRS kompleksi kengaygan bemorlar	1	3,1	0	0	1	2,8	1	2,5
	2	6,2*	1	3,5	1	2,9	1	2,5
Aritmiyaga chalingan bemorlar	3	9,3	2	7,1	2	6	3	7,5
	9	28**	5	18**	4	11,4*	5	12,5*

Izoh: surat - davolashdan oldin, maxraj - davolashdan keyin, D - doksorubitsin, G - gerseptin va P - paklitaksel. ** p>0,01, * p>0,05 boshlang'ich ma'lumotlarga nisbatan farqlarning ishonchliligi

Gerseptin va Paklitaksel bilan davolangan bemorlar guruhida kimyoterapiyadan so'ng yurak aritmiyalari ko'proq kuzatila boshladi. Misol uchun, Gerseptin qabul qilgan ayollar guruhida yurak aritmiyalari dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan 50% ga (p<0,05), Paklitaksel qabul qilgan bemorlarda esa 60% ga (p<0,05) oshdi.

Sut bezi saratoni hamda YuIK bilan og'rigan va YuIKsiz ayollar o'rtasida yuqoridagi ko'rsatkichlarning qiyosiy tahlili ham o'ziga xos xususiyatlarga ega (1-rasm).



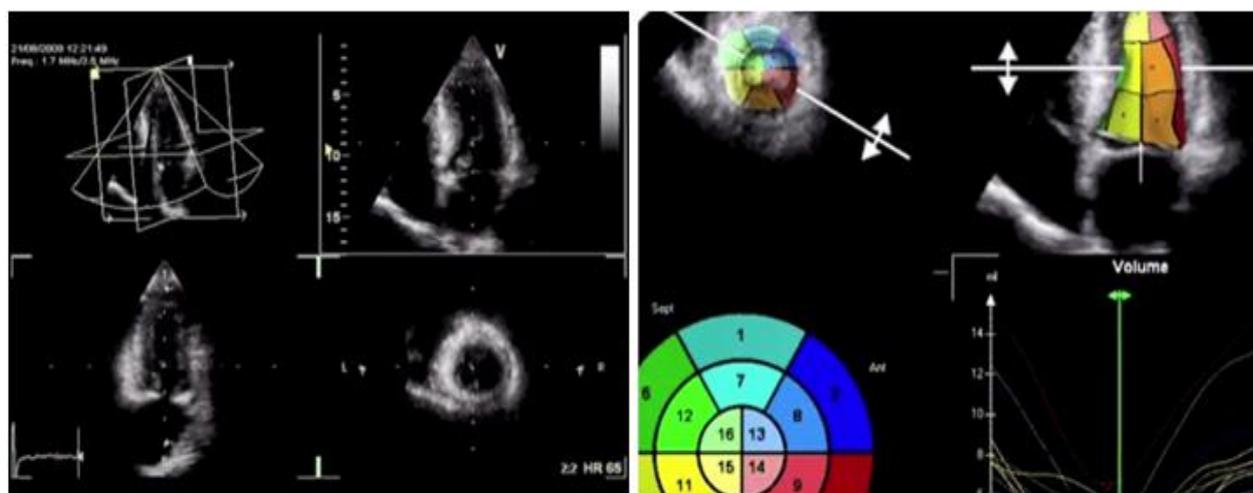
Izoh: t\o - terapiyadan oldin, t\k - terapiyadan keyin

1-rasm. Sut bezi saratoni hamda YuIK bor va yo'q bemorlarda EKG ko'rsatkichlarining qiyosiy tahlili (n)

Davolanishdan so'ng sut bezi saratoni va YuIK bilan kasallangan bemorlarda ST segmenti pasayishining uchrash chastotasi YuIK bo'lmagan ayollar guruhiga nisbatan 44% yuqori bo'lgan. QRS kompleksining cho'zilishi ham YuIK bo'lgan guruhda 33% ko'proq kuzatilgan. Tadqiqotning har ikkala guruhida ham kimyoterapiyadan keyingi yurak aritmiyalari bir xil xususiyatga ega bo'lgan.

Shunday qilib, EKG ma'lumotlaridagi yanada sezilarli salbiy o'zgarishlar, SBS va YuIK mavjud hamda YuIK bo'lmagan ayollar guruhida Doksorubitsinni 500 va 300 mg/m² gacha dozada qabul qilish fonida kuzatiladi. Bu mazkur dori vositasining yanada yaqqol kardiotsikligini ko'rsatadi. Kimyoterapiyaning kardiotsik ta'siri rivojlanishi patogenezida endotelial disfunksiya ham muhim o'rin tutadi. Kimyoterapiya ta'sirida kislorodning faol shakllari perioksidlar va superoksidlar darajasini oshiradi, bu esa o'z navbatida endotelial disfunksiyaga olib keladigan reaksiyalar zanjirini ishga tushiradi.

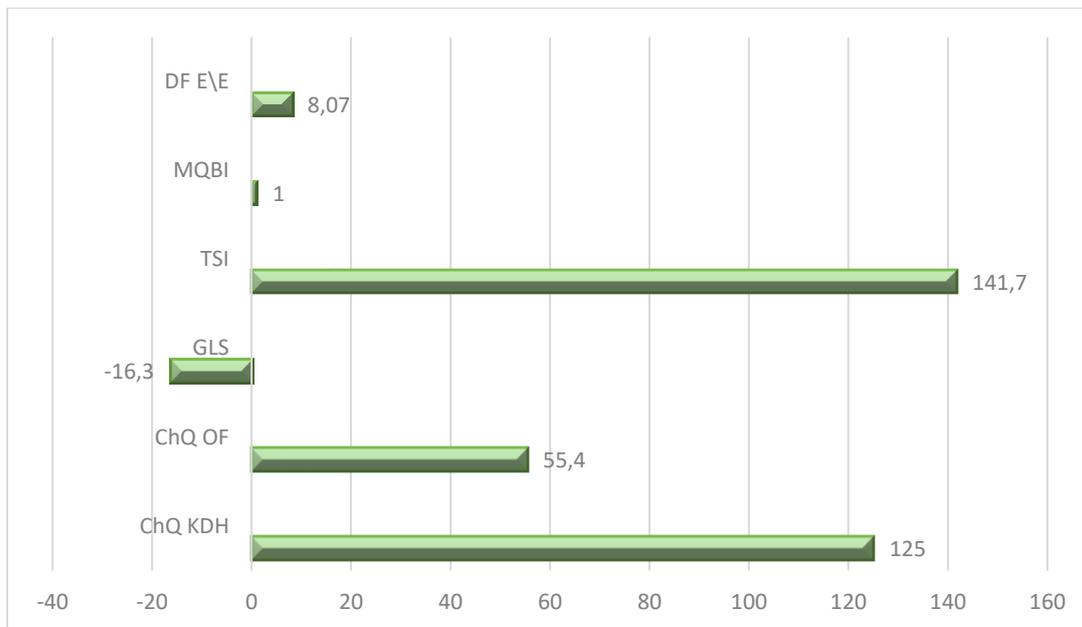
YuIK bilan og'rikan bemorlarda chap qorincha (ChQ) sistolik funksiyasini baholash dinamik exokardiografiya yordamida olib boriladi va bu terapiyani tanlashda katta ahamiyatga ega. Global longitunal deformatsiyani (GLD) hisoblash bilan Speckle Tracking va kontrast exokardiografiya kabi zamonaviy ultratovush texnologiyalari miokard va koronar zaxirani baholashda yuqori axborotli usullar hisoblanadi (2-rasm).



2-rasm. GLS (Global Longitudinal Strain) o'lchovi

Exokardiografiya (ExoKG) «Vivid S70N» General Electric kompaniyasining stasionar ultratovush qurilmasida o'tkazildi. Tekshiruv standart parasternal va apikal proyeksiyalarda amalga oshirildi.

Tekshiruv davomida quyidagi ExoKG parametrlari o'rganildi: ChQ ODH, ChQ OF, GLS, TSI, RQBI va E/E' diastolik funksiyasi (chap qorinchaning bo'shinishi buzilganda chap bo'lmachadan qon oqimi qiyinlashadi, natijada erta passiv to'lish hajmi va tezligi kamayadi hamda E cho'qqisining maksimal tezligi pasayadi). Kimyoterapiyadan oldin quyidagi ko'rsatkichlar qayd etildi: ChQ ODH - 125,0 ml, ChQ OF - 55,4%, GLS - 16,3, TSI - 141,7, RQBI - 1,0 va E/E' - 8,07. Bu ma'lumotlar 3-rasmda aks ettirilgan.



Eslatma: D\F - diastolik funksiya, KDH - keyingi diastolik hajm, ChQOF - chap qorincha otilib berish fraksiyasi, MQBI - mintaqaviy qisqaruvchanlik buzilishi indeksi

3-rasm. Davolanishdan oldin tekshirilgan bemorlarda ExoKG ko'rsatkichlari (ml, %)

Yuqorida keltirilgan ExoKG ko'rsatkichlari sut bezi saratoni (SBS) bo'lgan ayollarda YuIK mavjudligiga qarab tahlil qilindi. Doksorubitsinni 550 mg/m² dozada qabul qilgan SBS va YUIK bilan og'rikan ayollar guruhida chap qorinchaning o'rtacha oxirgi diastolik hajmi (ODH) 142,0 ± 11,8 ml ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkich dastlabki qiymatlarga (131,0 ± 11,1 ml) nisbatan 11,0% ga (p<0,05) oshganligi aniqlandi. Shuningdek, chap qorinchaning o'rtacha otilib chiqarish fraksiyasi (OF) 7,0% ga pasayib, 54,3 ± 1,9% o'rniga 48,6 ± 1,59% ni tashkil etdi.

YuIK bo'lmagan guruhda ham o'rganilayotgan preparat EXOKG ko'rsatkichlariga salbiy ta'sir ko'rsatdi. CHQ ODH 120±11,6 ml dan 134,5±9,1 ml gacha oshdi (12% ga (p<0,05)). Kimyoterapiya qo'llanilishi yurak qon haydash funksiyasining pasayishiga olib keldi. Bunda CHQ OF 56,3±2,15 ml dan 52,3±1,39 ml gacha pasaydi (dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan 8% ga past). Olingan ma'lumotlar statistik jihatdan ishonchli emas deb topildi.

Shunday qilib, 3 oylik davolanishdan so'ng chap qorincha otilib chiqarish fraksiyasining (CHQ OF) yakuniy tahlili dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan sezilarli farq ko'rsatmadi. Bu, ehtimol, kardiomiotsitlar faoliyatining qo'shimcha kompensator elementlari faollashuvining natijasi bo'lishi mumkin.

Keyingi bosqichda biz doksorubitsinni 550 mg/m² dozada qabul qilayotgan ko'krak bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollarda global bo'ylama deformatsiya (GBD) parametrlarini tahlil qildik. Kimyoterapiyadan oldin ushbu guruhda o'rtacha GBD -15,4±0,61 ni tashkil etgan bo'lsa, 3 oydan keyin u 10,6±0,5 ga teng bo'ldi, ya'ni boshlang'ich qiymatlarga nisbatan 45% ga (p<0,05) pasaydi.

YuIKsiz SBS bo'lgan ayollar guruhida o'rganilayotgan parametr dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 37% ga (p<0,01) pasaydi (-17±0,76 dan -12,4±0,5 gacha).

YuIK mavjud bo'lgan SBSli ayollarda birinchi tashrifda mexanik dispersiya vaqtining o'rtacha qiymati (TSI - to'qima sinxronizatsiyasi tasvirlash) 145,4±0,73 ms ni tashkil etdi. 550 mg/m² dozada Doksorubitsin bilan davolashdan so'ng

ko'rsatkich $186,4 \pm 1,97$ ms ga yetdi, bu birinchi tashrif ma'lumotlariga nisbatan o'rganilayotgan parametrning 28% ga ($p < 0,01$) yuqori ekanligini ko'rsatdi. YuIK bo'lmagan bemorlar guruhida esa bu ko'rsatkich 25,0% ga ($p < 0,01$) yuqori bo'ldi.

Tahlil qilinayotgan guruhlarda TSI bo'yicha uch oylik natijalar turli yo'nalishlarda namoyon bo'ldi. SBS va YuIK bilan kasallangan ayollarda YuIK bo'lmagan ayollarga nisbatan TSI ko'rsatkichi 8% ga yuqori bo'lgan, biroq bu natijalar statistik jihatdan ishonchli emas edi.

Biz EXoKG ko'rsatkichlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqliklarni tahlil qildik. 300 mg/m² gacha dozadagi Doksorubitsun ham ikkala guruhda bir qator o'zgarishlarning rivojlanishiga olib keldi. SBS va YuIK bilan og'rikan bemorlar guruhida chap qorincha KDH (KДO)ning dastlabki ko'rsatkichi YuIKsiz SBS bilan og'rikan ayollarga nisbatan 13% ga ($p < 0,05$) yuqori edi. 300 mg/m² gacha dozada Doksorubitsun bilan davolashdan so'ng ikkala guruhda ham chap qorincha KDH ko'rsatkichi ortib bordi. Sut bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollar guruhida bu ko'rsatkich dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 10% ga ($p < 0,05$), YuIK bo'lmagan bemorlar guruhida esa 22% ga ($p < 0,001$) oshdi (4-jadval).

4-jadval.

Doksorubitsin 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan bemorlarning exokardiografik ko'rsatkichlari

Ko'rsatkich	YuIK mavjud bo'lganda		YuIK mavjud bo'lmaganda	
	23		28	
	Dastlab	Dinamikada	Dastlab	Dinamikada
ChQ KDH, ml	$126,52 \pm 13,07^{\circ}$	$138,74 \pm 5,93^{**}$	$111,71 \pm 11,61$	$136,43 \pm 6,85^{***}$
ChQOF, %	$58,61 \pm 4,69$	$55,65 \pm 3,94$	$61,00 \pm 2,05$	$58,18 \pm 2,57$
GLS	$-17,03 \pm 1,84$	$-12,48 \pm 1,33^{**\circ}$	$-18,20 \pm 1,43$	$-15,11 \pm 1,75^*$
TSI	$124,59 \pm 9,41$	$172,17 \pm 10,08^{***\circ\circ}$	$122,32 \pm 7,32$	$154,33 \pm 8,23^{**}$
MQBI	$1,01 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,08$
Diastolik funksiya, E/E'	$7,07 \pm 3,63$	$10,89 \pm 2,11^{**}$	$7,65 \pm 2,49$	$11,32 \pm 2,10^{**}$

Sut bezi saratoni va YuIK bo'lgan bemorlarda chap qorinchaning qon haydash fraksiyasi YuIK bo'lmagan bemorlar guruhiga nisbatan 4% yuqori bo'lgan. Doksorubitsin bilan 300 mg/m² gacha dozada davolashdan so'ng, ikkala guruh bemorlarida o'rganilayotgan ko'rsatkichlarning biroz pasayish tendensiyasi kuzatildi: mos ravishda 5,4% va 5,2% ga.

GLS ning dastlabki ko'rsatkichlari bo'yicha guruhlar orasida farq kuzatilmadi. Ko'krak bezi saratoni va YuIK bo'lgan guruhda bu qiymat $17,03 \pm 1,84$ ni, YuIK bo'lmagan bemorlar guruhida esa $18,20 \pm 1,43$ ni tashkil etdi. GLS ko'rsatkichining o'zgarishi salbiy xususiyatga ega bo'ldi. Kimyoterapiyadan so'ng ko'krak bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollar guruhida o'rganilayotgan parametr dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 36,2% ga ($p < 0,01$) pasaydi. YuIK bo'lmagan bemorlar guruhida esa bu ko'rsatkich faqat 20% ga kamaydi.

Shunday qilib, davolashdan so'ng 3 oylik kuzatuv davrida GLS ko'rsatkichi YuIK mavjud bo'lgan sut bezi saratoni bilan og'rikan ayollarda YuIKsiz bemorlarga nisbatan 21% ga ($p < 0,05$) past bo'lib qolmoqda.

TSI parametri bo'yicha esa aksincha holat kuzatiladi. Davolashdan oldin bu ko'rsatkich guruhlarida deyarli bir xil edi. Kimyoterapiyadan 3 oy o'tgach, o'rganilayotgan ko'rsatkich ikkala guruhda ham dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 38,2% ($p<0,001$) va 26% ga ($p<0,001$) oshdi. Bemorlarning ikkala guruhida ham davolashdan oldin va keyin MQBI ko'rsatkichi bo'yicha turli yo'nalishlar kuzatilmadi.

Diastolik funksiyani baholash uchun E/E' nisbatining qiymatini o'rganish tavsiya etiladi. E/e' < 8 nisbat me'yoriy holat hisoblanadi, > 15 nisbat esa chap qorincha to'lish bosimining oshganligini ko'rsatadi. Bizning tadqiqotlarimizda kimyoterapiyadan oldin ikkala guruhda ham E/E' nisbatining o'rtacha qiymati deyarli bir xil edi (5-jadval). Kimyoterapiyadan so'ng sut bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollar guruhida bu ko'rsatkich dastlabki qiymatga nisbatan 55,6% ga ($p<0,01$), YuIK bo'lmagan ayollar guruhida esa 48,9% ga ($p<0,01$) oshdi.

Keyingi bosqichda biz EXOKG parametrlari o'rtasidagi korrelyatsion tahlilni amalga oshirdik. Ma'lumki, GLS yurak-qon tomir hodisalari va barcha sabablarga ko'ra o'limning mustaqil bashoratchisi hisoblanadi.

Biz o'tkazgan korrelyatsion tahlil natijasida ikkala guruhda ham GLS, ChQ ODH va OF o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi. Korrelyatsion aloqalar soni doksorubitsin 550 mg/m² qabul qilgan bemorlarga qaraganda kamroq bo'lsa-da, ular mantiqiy xususiyatga ega ekanligi ma'lum bo'ldi.

Keyingi bosqichda biz Gerseptin bilan davolanayotgan sut bezi saratoni bor ayollarda EXOKGning ko'rsatkichlarini tahlil qildik. Gerseptin qabul qilayotgan sut bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollar guruhida ChQning ODH 142,0 ± 11,8 ml ni tashkil etdi. 5-jadvaldan ko'rinishicha, bu ko'rsatkich dastlabki qiymatga nisbatan 15,0% ga oshgan ($p<0,05$), ChQning o'rtacha OF esa dastlabki ma'lumotlarga qaraganda 4,5% ga pasaygan.

5-jadval.

Gerseptin qabul qilgan bemorlarning exokardiografik ko'rsatkichlari

Ko'rsatkich	YuIK mavjud bo'lganda N=24		YuIK mavjud bo'lmaganda N=35	
	Dastlab	Dinamikada	Dastlab	Dinamikada
	ChQ KDH , ml	121,29±13,57	138,74±5,93*	113,31±12,03
ChQOF , %	60,63±3,61	58,38±2,30	61,17±3,35	59,23±2,78
GLS	-17,82±1,60	-15,75±1,81*	-17,68±1,62	-15,53±1,72*
TSI	131,49±6,26	178,81±10,24***	132,13±7,6	159,71±9,13** ^{oo}
MQBI	1±0	1,04±0,11	1±0	1,01±1,01
Diastolik funksiya, E/E'	4,97±1,93	8,24±2,03**	5,16±1,80	7,05±2,17*

Izoh: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ *** $p<0,001$ dastlabki ma'lumotlarga, ^{oo} $p<0,01$, guruhlar o'rtasida

YuIK qayd etilmagan guruhda ham dori vosita EXOKG ko'rsatkichlariga salbiy ta'sir ko'rsatdi. Xususan, CHQ ODH dastlabki ma'lumotlarga nisbatan 20,7% ga ($p<0,01$) oshdi. Gerseptin qo'llanilishi yurak qon haydash funksiyasining 4% ga

pasayishiga olib keldi, ammo bu o'zgarish ishonchli emas edi. Ya'ni, bemorlarning ushbu guruhida CHQ OF pasayish tendensiyasi haqida gapirish mumkin.

Gerseptin fonida ko'krak bezi saratoni va YuIK bo'lgan ayollarda GLS ko'rsatkichlari boshlang'ich ma'lumotlarga nisbatan 13% ga pasaydi ($p < 0,05$). YuIK bo'lmagan ayollar guruhida o'rganilayotgan ko'rsatkichning kamayishi 14% ni tashkil etdi ($p < 0,05$).

Gerseptin bilan davolanishdan so'ng YuIK mavjud bo'lgan ko'krak bezi saratoni bor ayollarda birinchi tashrif ma'lumotlariga nisbatan TSI ko'rsatkichining o'rtacha qiymati 36% ga ($p < 0,001$) yuqori bo'ldi, YuIK bo'lmagan bemorlar guruhida esa bu ko'rsatkich 20,9% ga ($p < 0,01$) oshdi.

Gerseptin bilan davolanishdan so'ng E/E' ko'rsatkichida ham salbiy o'zgarishlar aniqlandi. Sut bezi saratoni va YuIK bilan kasallangan ayollar guruhida bu parametr davolashning 3-oyida dastlabki natijalarga nisbatan 66% ga ($p < 0,01$), YuIK bo'lmagan sut bezi saratoni bor ayollarda esa 35,6% ga ($p < 0,01$) pasaydi.

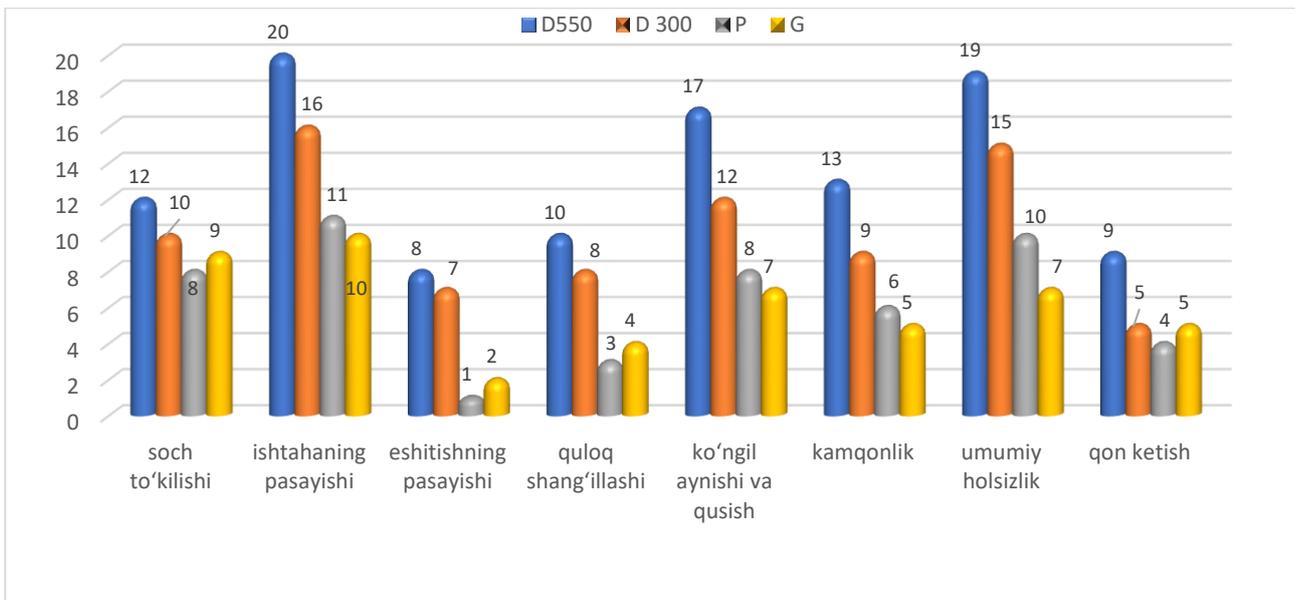
Paklitaksel fonida sezilarli va ishonchli salbiy o'zgarishlar faqat E/E' va TSI ko'rsatkichlarida kuzatildi. Sut bezi saratoni va YuIK bilan og'rigan bemorlarda TSI ko'rsatkichi dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan 19% ga ($p < 0,01$), YuIK bo'lmagan bemorlarda esa 16,5% ga ($p < 0,05$) ko'tarildi. Shu bilan bir vaqtda, E/E' ko'rsatkichi mos ravishda 24% ($p < 0,01$) va 35% ga ($p < 0,01$) oshdi.

«Kimyoterapiya preparatlarining nojo'ya ta'sirlarini tahlil qilish» deb nomlangan to'rtinchi bobda YuIK mavjud va mavjud bo'lmagan ko'krak saratoni bilan og'rigan ayollarda kimyoterapiyaning nojo'ya ta'sirlari atroflicha o'rganilgan. Asosiy e'tibor uchta kimyoterapiya preparati - Doksorubitsin (550 mg/m^2 va 300 mg/m^2 gacha dozalarda), Paklitaksel va Gertseptinning nojo'ya ta'sirlarining chastotasi va ifodalanish darajasi, ularning qonning gematologik va biokimyoviy ko'rsatkichlariga ta'siri, shuningdek, lipid profili hamda chap qorinchaning bo'ylama deformatsiyasi (GLS) ko'rsatkichlariga ta'sirini qiyosiy tahlil qilishga qaratilgan.

Doksorubitsinni yuqori dozada (550 mg/m^2) qabul qilgan bemorlarda eng kuchli nojo'ya ta'sirlar kuzatilgani aniqlandi. Bemorlar ko'pincha quyidagilarni qayd etishdi: ishtahaning pasayishi (80% gacha holatlarda), ko'ngil aynishi va qusish (68% gacha), umumiy holsizlik (76%), kamqonlik (52%), soch to'kilishi (48%), quloqda shovqin va eshitishning pasayishi (mos ravishda 40% va 32% gacha) hamda qon ketishi (36%).

Paklitaksel va Gerseptin qabul qilgan bemorlar nojo'ya ta'sirlar haqida kamroq xabar berishdi. Masalan, umumiy holsizlik mos ravishda 40% va 29% holatlarda qayd etilgan bo'lib, bu Doksorubitsin qo'llanilgandagi ko'rsatkichlardan ancha past hisoblanadi.

Shuningdek, nojo'ya ta'sirlarning ifodalanish darajasi YuIK mavjudligiga bog'liqligi aniqlandi. YuIK bilan kasallangan ayollarda nojo'ya reaksiyalar kardiologik patologiyasi bo'lmagan bemorlarga qaraganda tez-tez va kuchliroq ko'rinishda kuzatildi (4-rasm).

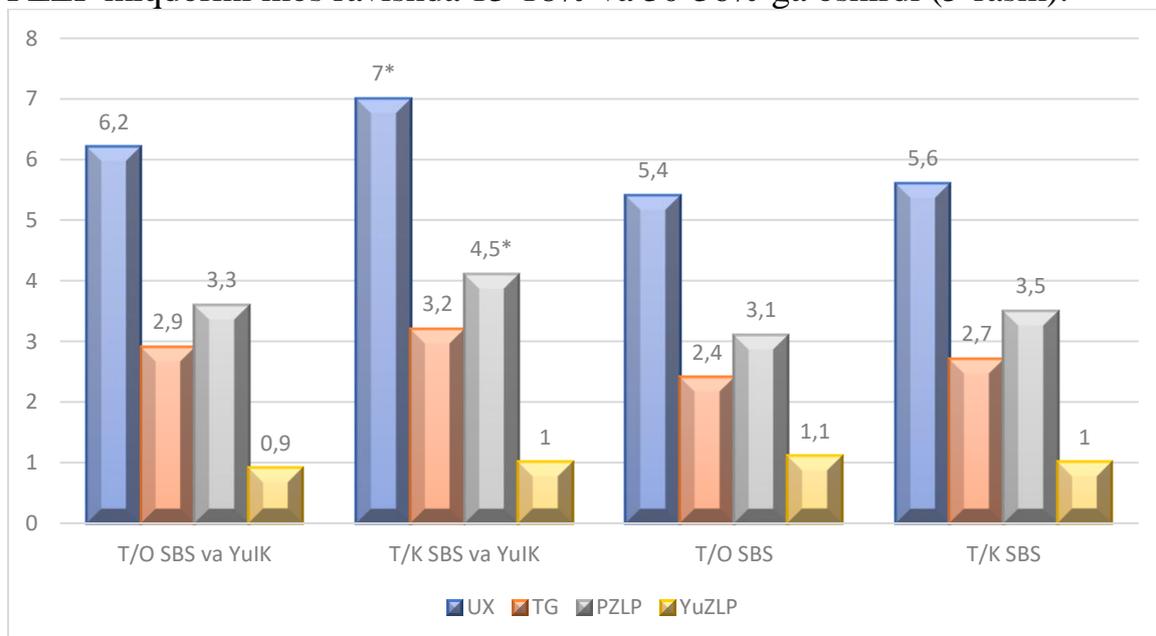


4-rasm. Kimyoterapiya olgan ko'krak bezi saratoni va YuK bilan og'riqan bemorlarda nojo'ya ta'sirlar (n)

Kimyoterapiya dorilarini qo'llashdan so'ng lipid almashinuvining buzilishi ham o'rganib chiqildi. Lipid almashinuvining eng sezilarli buzilishlari doksorubitsinni 550 mg/m² dozada qo'llaganda kuzatildi:

- umumiy xolesterin (UX) miqdorining 25% gacha ko'payishi,
- triglitseridlar (TG) miqdorining 48% gacha ortishi,
- past zichlikdagi lipoproteinlar (PZLP) miqdorining 30% gacha oshishi.

YuK bo'lmagan ayollarda ham bu ko'rsatkichlar o'zgardi, biroq kamroq darajada. Gerseptin va paklitaxsel lipid almashinuviga o'rtacha ta'sir ko'rsatib, UX va PZLP miqdorini mos ravishda 13-18% va 30-36% ga oshirdi (5-rasm).



Izoh: * p < 0,05-dastlabki qiymatlarga nisbatan farqlarning ishonchliligi T\O - terapiyadan oldin, T\K-terapiyadan keyin

5-rasm. Gerseptin terapiyasidan oldin va keyin qonning lipid tarkibi

Ishda global bo‘ylama deformatsiya (GBD) parametrlari va lipid profili komponentlari orasidagi o‘zaro bog‘liqlik tahlili keltirilgan. 6-jadvalda ko‘rsatilgan ishonchli korrelyatsiyalar aniqlandi.

6-jadval.

Global bo‘ylama deformatsiyaning (GLS) funksional ko‘rsatkichlari va qon lipid tarkibi o‘rtasidagi korrelyatsion o‘zaro bog‘liqlik

№	O‘rganilayotgan parametrlar	r	p
1	GLS va UX	0,51	< 0,01
		0,31	<0,05
2	GLS va PZLP	-0,61	<0,01
		-0,32	<0,05
3	GLS va TG	-0,45	<0,05
4	GLS va YuZLP	-0,21	>0,05

Tadqiqotda kimyoterapiyaning qon ko‘rsatkichlariga ta’siri o‘rganildi. Kimyoterapiya kurslaridan so‘ng bemorlarning barcha guruhlarida quyidagi holatlar kuzatildi:

- gemoglobin miqdorining pasayishi,
- leykotsitlar va trombositlar sonining kamayishi (mielosupressiya),
- eritrotsitlarning cho‘kish tezligi (ECHT) ko‘tarilishi.

Eng sezilarli o‘zgarishlar 550 mg/m² dozada Doksorubitsin qabul qilgan ayollarda qayd etildi:

- ECHT 58% ga oshdi (p<0,01),
- leykotsitlar soni 35% ga kamaydi (p<0,05),
- gemoglobin miqdori ishonchli va yaqqol darajada pasaydi.

Kimyoterapevtik davolash, ayniqsa Doksorubitsinning yuqori dozalari qo‘llanilganda, ham somatik, ham metabolik xususiyatli nojo‘ya ta’sirlarning yuqori darajada uchrashi bilan bog‘liq. YuIK kasalligi mavjud ayollar dislipidemiya, yurak funksional ko‘rsatkichlarining (GLS) yomonlashuvi, shuningdek, gematologik buzilishlar rivojlanishiga ko‘proq moyil bo‘ladilar.

Paklitaxsel va Gerseptin nisbatan qulay nojo‘ya ta’sirlar profilini namoyon etdi, biroq ular ham, ayniqsa yurak-qon tomir patologiyasi bor bemorlarda lipid almashinuvining buzilishiga olib keladi.

Onkologik bemorlarda kimyoterapiyaning kardiotsiklik xavfini baholash dasturi

Sut bezi saratoni bilan og‘rigan bemorlarda kardiotsiklik rivojlanish xavfini baholashni osonlashtirish maqsadida biz “Onkologik bemorlarda kimyoterapiyaning

kardiotoksiklik xavfini baholash dasturi” nomli elektron ilova ishlab chiqdik. Bu ilova anamnestik ma’lumotlarga, oldingi qabul qilingan dori vositalari va ularning dozalariga hamda exokardiografik ko‘rsatkichlarga asoslangan dastlabki ma’lumotlarga tayanadi. Kiritilgan ma’lumotlar asosida ilova kimyoterapiya preparatlarining kardiotoksiklik xavfi haqida istiqbolli ma’lumot olish imkonini beradi. Ishlab chiqilgan ilova uchun guvohnoma olingan (29.09.2020-yildagi № DGU 09258).

Программа для оценки риска развития тяжелого макулярного отека

Фамилия: _____
 Имя: _____
 Отчество: _____
 Дата рождения: 18.06.2020
 Диагноз (примечание): _____
 Дата оценки: 18.06.2020

Критерии оценки:

Химиопрепараты:
 доксорубин 320 мг/кг
 доксорубин 500 мг/кг
 паклитаксел 100мг/кг
 трансрутамид 2мг/кг
 трансрутамид 4мг/кг

Анамнез жизни:
 Артериальная гипертензия
 ПИКС

Данные ЭхоКГ:
 ФВЛЖ 50-46%
 ФВЛЖ 45-41%
 ФВЛЖ 40-36%
 ФВЛЖ <35%

Данные ЭхоКГ:
 GLS -15-11
 GLS -10-6
 GLS -5-1
 GLS >0

Данные ЭхоКГ:
 TSI 150-160
 TSI 159-180
 TSI 181-200
 TSI > 200

Риска кардиотоксичности химиопрепаратов и онкологических больных:
Высокий.

Имя: _____
 Отчество: _____
 Дата рождения: 18.06.2020
 Диагноз (примечание): _____
 Дата оценки: 18.06.2020
 Результат: риск развития кардиотоксичности у онкологических больных от химиопрепаратов - **Высокий.**
 Завершено!

ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI GUVOHNOMA

СВИДЕТЕЛЬСТВО ОБ ОФИЦИАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭЛЕКТРОННЫХ –ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ МАШИН

О'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI HUZURIDAGI INTELLEKTUAL MULK AGENTLIGI
 АГЕНТСТВО ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

№ DGU 09258

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi ENM uchun dasturga berildi:

Nastoihlar sertifikatiga berildi. Issiq egas (egalar): «O' pravovoy ohrana programi dlya elektronnyh vychislitelnyh mashin i baz danih» na spetsialnoye programi dlya ZBM.

Онкологич беморларда химиотерапияни кардиотоксиклиги хавфини аниқлаш учун дастур
 Программа для оценки риска кардиотоксичности химиотерапии у онкологических больных

Talabnoma kelib tushgan sana: 29.09.2020
 Дата поступления заявки: _____
 Talabnoma raqami: DGU 2020 1662
 №: _____

Huquq egas (egalar): Дадамянов Наталия Гамлетовна, Мамуров Олимжон Исмолович, Гафур-Ахунев Мирза Алиерович, УЗ
 Правообладатель(и): _____

Dastur muallif(lar): Дадамянов Наталия Гамлетовна, Мамуров Олимжон Исмолович, Гафур-Ахунев Мирза Алиерович, УЗ
 Автор(ы) программы: _____

О'zbekiston Respublikasi elektron hisoblash mashinalari uchun dasturlar davlat ro'yxatida 26.10.2020 yilda Toshkent shahrida ro'yxatdan o'tkazilgan.
 Зарегистрирован в государственном реестре программ для электронных вычислительных машин Республики Узбекистан, в г. Ташкенте, 26.10.2020 г.

Direktor: Т. Абдусаттаров

Интеллектуал Мулк Агентлиги

XULOSALAR

1. YuIK va ko‘krak bezi saratoni bilan og‘rigan bemorlarda qonda aterogen lipidlar fraksiyalari oshganligi aniqlandi. Xususan, doksorubitsin qabul qilgan bemorlarda triglitseridlar darajasi boshlang‘ich ko‘rsatkichlarga nisbatan 48% ga, past zichlikdagi lipoproteidlar esa 30% ga ko‘tarildi.

2. Ko‘krak bezi saratoni bilan og‘rigan, anamnezida YuIK mavjud bo‘lgan va bo‘lmagan ayollarda chap qorincha qon haydash fraksiyasi va diastolik disfunktsiya ko‘rsatkichi - E/E’ o‘rtasida bir xil yo‘nalishli o‘zgarish kuzatildi.

3. Miokard deformatsiyasini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, ko‘krak bezi saratoni va YuIK bilan og‘rigan ayollarda chap qorincha devorlarining shikastlanishi va zo‘riqishi ko‘proq kuzatiladi.

4. Ko‘krak bezi saratoni va YuIK bilan og‘rigan, shuningdek YuIK bo‘lmagan ayollarda klinik-gemodinamik holat jihatidan jiddiyroq oqibatlar kuzatildi: dislipidemiyaning kuchayishi, chap qorincha otish fraksiyasining pasayishi. O‘zgarishlar diastolik disfunktsiya ko‘rsatkichlariga ham ta’sir ko‘rsatdi - chap

qorinchaning bo'ylama deformatsiyasi (GLS) E/E' nisbati, shuningdek, chap qorincha segmentlararo dissinxroniyasi (TSI) ko'rsatkichlari o'zgardi. Doksorubitsinni 550 va 300 mg/m² gacha dozada qabul qilgan hamda anamnezida YuIK mavjud bo'lgan bemorlar, Gerseptin va Paklitaksel qabul qilgan bemorlarga nisbatan yuqoridagi ko'rsatkichlar bo'yicha sezilarli farq ko'rsatdi (CHQ OF 7% ga past, GLS 45% ga kamaygan ($p < 0,05$), TSI 28% ga ortgan, E/E' 55,6% ga yuqori).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.177. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

МАМУРОВ ОЛИМЖОН ИСЛОМОВИЧ

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ**

14.00.19 - Клиническая радиология
14.00.14- Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2020.2.PhD/Tib1217.

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трёх языках: узбекский, русский, английский (резюме) размещён на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZioNet» (www.zionet.uz)

Научные руководители:	Дадамьянц Наталия Гамлетовна доктор медицинских наук
	Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Джураева Нигора Мухсумовна доктор медицинских наук
	Камышов Сергей Викторович доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 при Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Адрес: 100115, г.Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай 17а, Тел/факс: (+99871) 203-11-03; info@bgokim.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай 17а, Тел/факс: (+99871) 203-11-03.

Автореферат диссертации разослан «_» _____ 2025 года.

(протокол реестра рассылки № от «_» _____ 2025 года).

Д.Ш. Полатова
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.Б. Мамедова
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук

Г.А. Юсупалиева
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ в 2022 году рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и вызвал 670 000 случаев смерти во всём мире. Этот диагноз встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом. В странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала РМЖ диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины. Согласно последним данным ВОЗ, опубликованным в 2020 года, смертельные случаи от РМЖ в Узбекистан достигли 1821 или 1,13% от общей смертности. Современные методы лечения, включая химиотерапию, значительно повышают выживаемость пациентов, однако сопровождаются высоким риском развития кардиотоксичности, особенно в отношении функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) сердца¹.

В мире проводят ряд целевых научных исследований по выявлению кардиотоксичности химиопрепаратов, так как они оказывают неблагоприятное воздействие на различные органы, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему с развитием кардиотоксичности.

Кардиотоксичность может проявиться в виде дисфункции миокарда левого желудочка, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости сердца. Выделяют субклиническую кардиотоксичность, предшествующую развитию сердечной недостаточности².

В нашей стране проводится целый ряд исследований, посвящённых клиническим аспектам РМЖ и методам лечения (Алмурадова Д.М. 2019, Абдихакимов А.Н. 2022, Шомансурова Н.С. 2023). Параллельно ведутся разработки в области радиологии, направленные на улучшение ранней диагностики РМЖ. В работе Берёзкиной А.И. (2022) предложен мультимодальный подход в ультразвуковой диагностике РМЖ, одним из ключевых аспектов которого явилось эластография. Однако работ, направленных на исследование кардиотоксичности методом спекл-трекинг эхокардиографии, практически не встречается.

Ключевой проблемой является своевременная диагностика и прогнозирование кардиотоксических эффектов химиотерапии, что требует внедрения более точных и комплексных методов оценки функционального состояния ЛЖ. В этом контексте мультипараметрический анализ, включающий эхокардиографические, биохимические и другие инструментальные методы, позволяет детально оценить структурные и функциональные изменения сердечной мышцы, выявить ранние признаки дисфункции ЛЖ и определить группы риска.

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

² Zamorano JL et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–2801.

Востребованность исследования определяется необходимостью разработки эффективных подходов к мониторингу сердечно-сосудистого состояния пациентов с РМЖ, что позволит не только минимизировать осложнения, но и повысить качество жизни больных. Современная онкология требует междисциплинарного подхода, и мультипараметрическая оценка функционального состояния ЛЖ является важным шагом на пути к персонализированной медицине, интегрирующей кардиологию и онкологию.

Но применение противоопухолевой терапии ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжёлых кардиотоксических эффектов и осложнений (ИБС, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, кардиомиопатия), крайне неблагоприятно влияющих на прогноз течения заболевания. В связи с этим возникает необходимость специального изучения механизмов сердечно-сосудистой токсичности, разработки методов профилактики и лечения негативного влияния терапии рака на сердечно-сосудистую систему.

Именно поэтому в последние годы кардиоонкология всё чаще оказывается в центре внимания зарубежных учёных, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными.

Очевидно, что для успешного лечения онкологических больных необходимо взаимодействие кардиологов, онкологов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов и специалистов в области визуализирующих технологий. В настоящее время во всём мире и в нашей стране отсутствует координация научных исследований в области кардиоонкологии.

Важными остаются алгоритмы оценки морфофункциональных и деформационных характеристик ЛЖ у пациентов с ИБС, определение маркеров развития коронарного атеросклероза, диагностика заболевания на ранних стадиях, стратификация пациентов по факторам риска, разработка оптимального лечения и диагностики ИБС и РМЖ на ранних стадиях. Кроме того, важно проанализировать морфофункциональные и деформационные характеристики ЛЖ после оптимального лечения и реваскуляризации у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, усовершенствовать методы ранней оценки неблагоприятных последствий чрескожного стентирования, прогнозировать начало и течение заболевания, разрабатывать лечение с учётом стратификации риска.

Данное исследование полностью соответствует основным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, определённым в стратегических документах страны, таких как Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-3365 от 1 ноября 2017 года «О мерах по дальнейшему укреплению инфраструктуры научно-исследовательских учреждений и развитию инновационной деятельности»³ и Указ Президента Республики Узбекистан УП-6097 от 29 октября 2020 года, которым

³ Постановление Президента Республики Узбекистан от 01.11.2017 № ПП-3365 «О мерах по дальнейшему укреплению инфраструктуры научно-исследовательских учреждений и развитию инновационной деятельности». <https://lex.uz/docs/-3398528>

утверждена «Концепция развития науки до 2030 года»⁴. Одним из приоритетных направлений научно-технического прогресса в Узбекистане является развитие медицинской науки и внедрение передовых технологий в здравоохранение. В частности, особое внимание уделяется инновационным методам диагностики, профилактики и лечения социально значимых заболеваний, к которым относится и рак молочной железы.

Соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Диагностика пациентов с ишемической болезнью сердца и РМЖ остаётся клинической проблемой. Несмотря на высоко масштабное использование визуализации и провокационного тестирования, более 50% пациентов, в настоящее время направленных на коронарную ангиографию, показывают нормальную или необструктивную ИБС.

Мета-анализ 9 исследований, проведённых с участием 5721 больных показал, что показатели глобальной продольной деформации (GLS), указывающие на показатели летальности по сравнению с фракцией выброса левого желудочка являются ценными предикторами⁵.

В крупном эпидемиологическом исследовании FLEMENGHO с участием 793 больных, проанализировано прогностическое значение GLS, где наблюдается повышение риска летальности по мере снижения абсолютных показателей⁶.

Исследователи Radwan H. и Hussein E.(2017) выявили снижение GLS показателей по мере нарастания количества повреждений коронарных сосудов у пациентов со стабильной формой стенокардии. Также ими была установлена положительная корреляционная связь между GLS и ФВ ЛЖ⁷.

Наряду с этим, в другом исследовании проанализировали GLS параметры у больных, у которых не наблюдалось изменений в глобальных/локальных сокращениях левого желудочка в покое, и эти больные были направлены на коронароангиографию. Английские учёные выявили обратную корреляционную связь между GLS и SYNTAX (при этом показатель GLS >-13,95% проявил коронарный атеросклероз высокого уровня риска)⁸.

Во втором исследовании при нормальной сократимости ЛЖ при многососудистом поражении коронарных артерий у больных ИБС выявили снижение GLS и показателей радиального стрейна⁹.

Таким образом, основной задачей современной кардиологии в нашей стране является неинвазивная диагностика распространения и степени

⁴ «Концепция развития науки до 2030 года», утвержденная Указом Президента Республики Узбекистан от 29.10.2020 № УП-6097. <https://lex.uz/uz/docs/-5073447>

⁵ Szymanski K et al, Should LVEF be replaced by global longitudinal strain? Heart, 2014,100(21), 1655–1656

⁶ Canessa M et al., Global Longitudinal Strain Predicts Survival and Left Ventricular Function After Mitral Valve Surgery: A Meta-analysis. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021

⁷ Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. Egypt Heart J. 2017 Jun;69(2):95-101.

⁸ Vrettos et al. Clinical and subclinical effects of cancer cachexia on hospitalised patients. World Journal of Clinical Oncology. 2016 Aug 10;7(4):58–63

⁹ se Mu et al. 2016

коронарного атеросклероза у пациенток РМЖ, определение новых прогностических маркеров коронарного атеросклероза и связи с деформационными свойствами левого желудочка. Необходимо выбирать оптимальный тип терапии, пути профилактики и разрабатывать прогностические аспекты реваскуляризации у пациентов ИБС с наличием рака молочной железы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы по теме: «Разработка новых методов диагностики и лечения злокачественных опухолей» в Центре повышения профессиональной квалификации медицинских работников кафедры онкологии.

Целью исследования явилось изучение критериев кардиотоксичности в зависимости от деформационных свойств левого желудочка у женщин, страдающих раком молочной железы.

Задачи исследования:

изучить клинико-гемодинамические и лабораторные показатели у женщин РМЖ с наличием ИБС и без ИБС;

оценить состояние глобальной систолической и диастолической функции левого желудочка;

изучить особенности продольной деформации левого желудочка у пациенток с раком молочной железы;

оценить последствия химиотерапии на клинический статус, лабораторно-инструментальные данные, в частности, на показатели систолической и диастолической функции ЛЖ после проведенной химиотерапии.

Объектом исследования являлись 232 больных с РМЖ с ИБС и без ИБС в возрасте от 27 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в Ташкентском областном филиале Республиканского Научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Предмет исследования – клиническое обследование, ЭКГ, ультразвуковые методы исследования, в том числе, стандартная трансторакальная ЭхоКГ, определение деформационных свойств левого желудочка с помощью высокотехнологического метода спекл-трекинг ЭхоКГ, оценка биохимического и липидного профиля крови.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, биохимические, ультразвуковые и статистические методы исследования для определения критериев кардиотоксичности, основанных на характеристиках деформации левого желудочка у женщин раком молочной железы.

Научная новизна исследования состоит из нижеследующего:

определена продольная деформация левого желудочка до и после химиотерапии с помощью высокотехнологического неинвазивного метода диагностики – спекл-трекинг эхокардиографии у женщин с раком молочной железы с и без ИБС;

изучены деформационные свойства ЛЖ до и после химиотерапии у женщин с раком молочной железы с наличием и без ИБС;

выявлена предикторная значимость продольной деформации миокарда ЛЖ у женщин с раком молочной железы с и без ИБС;

с целью оптимизации оценки риска развития кардиотоксичности у больных раком молочной железы нами был разработано электронное приложение “Программа для оценки риска кардиотоксичности химиотерапии у онкологических больных”, и получено свидетельство (№ DGU 09258 от 29.09.2020).

Практические результаты исследования:

результаты исследования способствуют улучшению и оптимизации ранней диагностики дисфункции левого желудочка методом GLE после химиотерапии у больных РМЖ.

применение результатов данного исследования приводит к своевременному выявлению больных с последствиями химиотерапии в виде кардиотоксичности и направлено на своевременное начало терапии, что, в конечном итоге, способствует снижению летальности.

разработаны маркеры для определения тяжести кардиотоксичности, которые имеют большое значение в прогнозировании прогрессирования ИБС.

Достоверность результатов исследования определяется правильностью теоретического подхода и методологического аспекта проведённых исследований, достаточным количеством обследованных пациентов, взаимодополняемыми и современными клиническими, аналитическими, биохимическими и статистическими методами, режимом прогноза и совершенствования после химиотерапии динамики морфофункциональных и деформационных свойств больных раком молочной железы с и без ИБС.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в представленной закономерности между кардиотоксичностью и деформационными свойствами миокарда ЛЖ.

Разработан высокотехнологичный неинвазивный доступный метод диагностики осложнений после химиотерапии, что создало возможность оценить кардиотоксичность химиопрепаратов у пациенток с раком молочной железы с ИБС. Проведённые исследования дали возможность выработать индивидуальный подход при определении типа химиотерапии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов определена степень поражения миокарда у больных РМЖ, получивших химиотерапию:

первая научная новизна: впервые применён метод высокотехнологичной неинвазивной диагностики у женщин с ишемической болезнью сердца и раком молочной железы, кроме рака молочной железы — предложения по выявлению продольных деформаций левого желудочка до и после химиотерапии с помощью спекл-трекинговой эхокардиографии были изложены в методических рекомендациях «Пути профилактики осложнений химиотерапевтического лечения у женщин с раком молочной железы и ишемической болезнью сердца», одобренных Координационным экспертным советом Центра развития профессиональных навыков медицинского персонала. Данное предложение было внедрено в практику Кашкадарьинского

филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии приказами № 6 от 19.01.2024 г. и № 42 от 14.03.2024 г. по Бухарскому филиалу (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 07/26 от 22 октября, 2024). *Социальная эффективность:* повышение эффективности химиотерапевтического лечения женщин с раком молочной железы, страдающих ишемической болезнью сердца. Качество жизни пациентов улучшилось за счёт снижения вероятности неблагоприятного воздействия химиотерапии на работу сердца. *Экономическая эффективность:* бюджетные средства в размере 310 000 сумов, потраченные на лечение данного заболевания в стационарных условиях, и 1328,0 тыс. сумов на медикаменты будут сэкономлены в результате сокращения сроков пребывания в стационаре на 44,4% по сравнению с женщинами с раком молочной железы, получавшими доксорубицин в дозе до 300 мг/м²;

вторая научная новизна: предложения по выявлению особенностей до- и постхимической деформации левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца и раком молочной железы, не связанным с химиотерапией, были включены в содержание методической рекомендации, озаглавленной «Пути профилактики осложнений химического лечения у женщин с раком молочной железы и ишемической болезнью сердца», одобрено Координационным экспертным советом при Центре развития. Данное предложение было внедрено в практику Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии приказами № 6 от 19.01.2024 г. и № 42 от 14.03.2024 г. по Бухарскому филиалу (Заключение № 07/26 от 22 октября 2024 г., научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). *Социальная эффективность:* повышение эффективности химиотерапевтического лечения женщин с раком молочной железы, страдающих ишемической болезнью сердца. Качество жизни пациентов улучшилось за счёт снижения вероятности неблагоприятного воздействия химиотерапии на работу сердца. *Экономическая эффективность:* бюджетные средства в размере 310 000 сумов, потраченные на лечение данного заболевания в стационарных условиях, и 1328,0 тыс. сумов на медикаменты будут сэкономлены в результате сокращения сроков пребывания в стационаре на 44,4% по сравнению с женщинами с раком молочной железы, получавшими доксорубицин в дозе до 300 мг/м²;

третья научная новизна: предложения по определению прогностической значимости продольной деформации миокарда левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца и раком молочной железы, не связанным с раком молочной железы, были включены в содержание методической рекомендации «Способы профилактики осложнений химического лечения у женщин с раком молочной железы и ишемической болезнью сердца», одобренных Координационным экспертным советом Центра развитие профессиональных навыков медицинского персонала. Данное предложение было внедрено в практику в Кашкадарьинском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии приказами № 6 от 19.01.2024 г. и № 42 от 14.03.2024 г. по Бухарскому филиалу

(Заключение № 07/26 от 22 октября 2024 г. научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). *Социальная эффективность*: повышение эффективности химиотерапевтического лечения женщин с раком молочной железы, страдающих ишемической болезнью сердца. Качество жизни пациентов улучшилось за счёт снижения вероятности неблагоприятного воздействия химиотерапии на работу сердца. *Экономическая эффективность*: бюджетные средства в размере 310 000 сумов, потраченные на лечение данного заболевания в стационарных условиях, и 1328,0 тыс. сумов на медикаменты будут сэкономлены в результате сокращения сроков пребывания в стационаре на 44,4% по сравнению с женщинами с раком молочной железы, получавшими доксорубицин в дозе до 300 мг/м²;

четвёртая научная новизна: предложения по разработке электронного приложения «Программа оценки риска кардиотоксичности при химиотерапевтическом лечении онкологических больных», которое облегчает оценку риска развития кардиотоксичности у больных раком молочной железы, были включены в содержание методической рекомендации «Способы предотвращения осложнений химического лечения у женщин с ишемическим раком молочной железы и сердечной недостаточностью», одобренных Координационным экспертным советом Центра развития профессиональных навыков медицинского персонала. Данное предложение было внедрено в практику Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии приказами № 6 от 19.01.2024 г. и № 42 от 14.03.2024 г. по Бухарскому филиалу (заключение № 07/26 от 22 октября, 2024 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). *Социальная эффективность*: повышение эффективности химиотерапевтического лечения женщин с раком молочной железы, страдающих ишемической болезнью сердца. Качество жизни пациентов улучшилось за счет снижения вероятности неблагоприятного воздействия химиотерапии на работу сердца. *Экономическая эффективность*: бюджет в размере 310 000 сумов, потраченный на лечение этого заболевания в стационарных условиях, и 1328,0 тыс. сумов на медикаменты – это экономия в результате сокращения сроков пребывания в стационаре на 44,4% по сравнению с женщинами с раком молочной железы, которые получали доксорубицин в дозе до 300 мг/м².

Апробация научных результатов. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, в том числе 8 журнальных статей, из которых 1 в республиканском и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Объём диссертации составляет 143 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и рак молочной железы»** приведён обзор отечественной и зарубежной литературы, по изучаемой теме. В главе представлен анализ современного состояния проблемы, описаны вопросы патогенеза ИБС у женщин с раком молочной железы. Определен круг вопросов, требующих дальнейшего изучения, обоснована актуальность работы.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования»**, описаны объект, предметы и методы исследования и статистические методы.

Исходя из поставленной цели в научной работе, для клинического наблюдения были привлечены 232 пациентки с подтверждённым диагнозом РМЖ различных стадий, получивших химиотерапию в Ташкентском областном филиале Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Средний возраст больных составил $52 \pm 7,4$ лет. Обследование женщин осуществляли на основе информированного согласия.

Критериями включения явились:

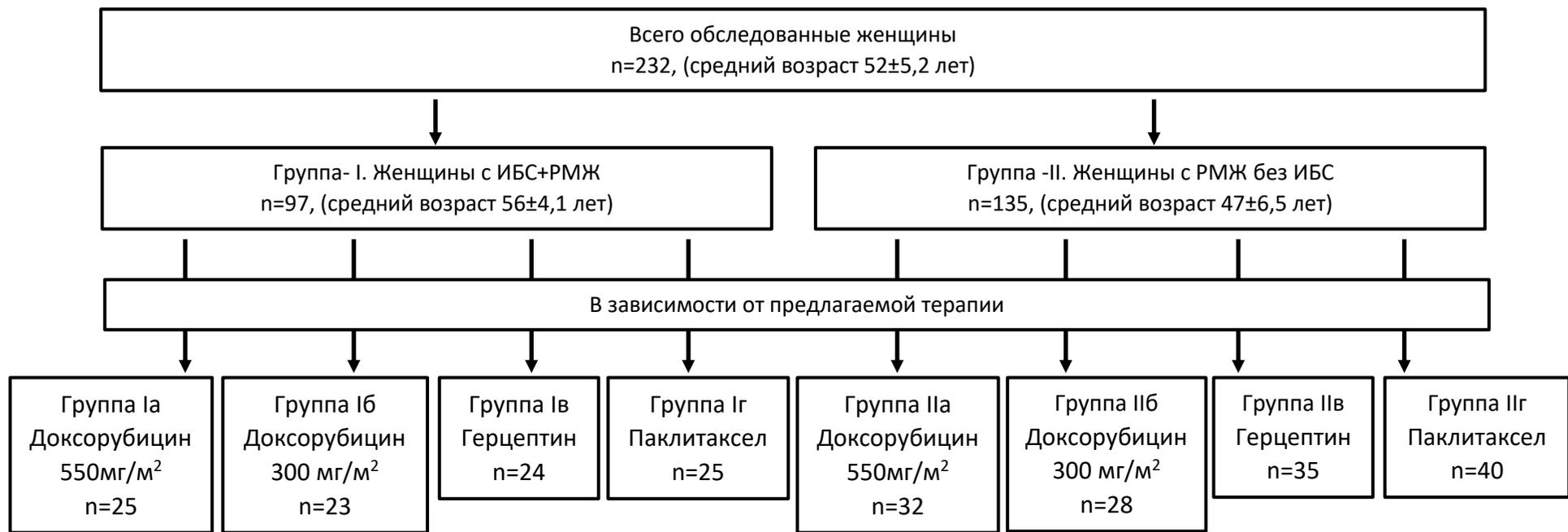
- возраст больных старше 18 лет.
- подтверждённый диагноз РМЖ.
- согласие на участие в исследовании.
- Наличие ишемической болезни сердца, т.е. пациентов со стабильной стенокардией напряжения II и II функциональных классов по классификации Канадского кардиологического общества.

Критериями исключения явились:

- возраст младше 18 лет.
- нестабильные варианты стенокардии.
- Высокофункциональные классы хронической сердечной недостаточности, инсульты или транзиторная ишемическая атака.
- Наличие кардиотоксичности, вызванной противоопухолевыми препаратами.
- Предшествующая химиотерапия на момент проведения исследования.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Группу 1 (основную) составили 97 пациенток, имеющих в анамнезе ИБС. Во вторую (контрольную) группу были включены 135 больных без ИБС (Протокол 1).

Протокол 1. Характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия ИБС и предлагаемого лечения



Клиническими критериями стенокардии явились приступообразные боли типичной локализации давящего, сжимающего характера, возникающие при физической активности и уменьшающиеся в покое или после приёма нитроглицерина.

Электрокардиографическими критериями стенокардии является горизонтальный или косо нисходящий подъём сегмента ST более чем на 1 мм на поверхностной, нагрузочной и суточной ЭКГ, зарегистрированной в период болевого приступа. Для расчёта ЧСС измерялся интервал R-R (расстояние между вершинами R или S) продолжительностью одного сердечного цикла; ЧСС = 60/(R-R)). При неправильном ритме ЧСС подсчитывали количество QRS за 3 секунд и умножали его на 20.

Рак молочной железы был диагностирован на основании комплексного обследования, включающего в себя маммографию, УЗИ молочных желёз и регионарных лимфоузлов, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Использована международная классификация рака молочной железы по стадиям по системе TNM (2018г.).

Пациентки с раком молочной железы в зависимости от наличия у них ИБС и в зависимости от проводимого лечения были разделены на следующие группы (таблица 1):

Таблица 1.

Распределение пациентов по группам

Группа 1А	Больные с раком молочной железы и ИБС, получавшие доксорубицин в дозе 550 мг/м ²
Группа 1Б-	Больные с раком молочной железы и ИБС, получавшие доксорубицин в дозе 300 мг/м ²
Группа 1В	Больные с раком молочной железы и ИБС, получавшие Паклитаксел
Группа 1Г	Больные с раком молочной железы и ИБС, получавшие Герцептин
Группа 2А	Больные с раком молочной железы без ИБС, получавшие доксорубицин в дозе 550 мг/м ²
Группа 2Б	Больные с раком молочной железы без ИБС, получавшие доксорубицин в дозе 300 мг/м ²
Группа 2В	Больные с раком молочной железы без ИБС, получавшие Паклитаксел
Группа 2Г	Больные с раком молочной железы без ИБС, получавшие Герцептин

Всем больным проводилось клиническое обследование, мониторинг АД, электрокардиография, эхокардиография, исследовалась продольная деформация ЛЖ, биохимический анализ, включающий определение липидного спектра, С-реактивный белок.

Статистическая обработка полученных результатов. Все данные, полученные в ходе исследования, были внесены в сводную электронную таблицу Excel с последующей сортировкой в зависимости от применяемой терапии и клинических особенностей больных. В случае параметрических

величин при условии нормального распределения, групповая характеристика описывалась как средняя арифметическая величина (M) и её стандартное отклонение (m). Межгрупповое сравнение проводилось с использованием парного и непарного критерия Стьюдента для парного сравнения и сравнения 2-х групп. В случае многочисленных референсных значений Стьюдента проводили коррекцию Бонферрони. Для описания непараметрических величин использовался частотный анализ. Надёжность полученных результатов оценивали по таблицам, где учитывали степени свободы. Корреляционные взаимосвязи изучали с использованием критерия Пирсона.

В третьей главе, озаглавленной «**Особенности гемодинамических показателей больных раком молочной железы**», проанализирована динамика показателей ЭКГ, ЭхоКГ. ЭКГ картина у обследованных женщин с раком молочной железы и ИБС имела разнонаправленный характер в зависимости от проведённой терапии.

До химиотерапии количество пациентов с депрессией ST было 14, что составило 14,4% из общего количества больных I группы. До химиотерапии существенная разница по выявлению депрессии ST по группам не выявляется. Однако после химиотерапии общее количество женщин с депрессией ST выросло с 14 % до 26% (n=25). В ходе изучения обнаружена разнонаправленность по частоте встречаемости депрессии сегмента ST по группам после проведённой терапии химическими препаратами.

Выявлен большой процент встречаемости депрессии ST в группе пациентов, принимавших Доксорубин в дозе 550 мг/м². Если до проведённой химиотерапии депрессия ST выявлена у 4 (16%), больных, то после проведённой терапии у 10 (44%), то есть на 40% (p > 0,001) больше по отношению к исходным данным. В группе пациентов, лечащихся Доксорубином в дозе до 300 мг/м², прослеживается такая же динамика. В данной группе пациентов до терапии депрессия ST была выявлена у 3 (13%), через месяц после терапии изучаемый показатель был равен 26% (n=6) (Таблица 2).

Таблица 2.

ЭКГ картина у женщин раком молочной железы и ИБС при первичном осмотре и на фоне проведённой терапии

Исследуемые показатели	Д 550 N=25		Д до 300 N=23		Г N=24		П N=25	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные депрессией ST	4	16	3	13	3	12,5	4	16
	10	44***	6	26**	4	17	5	20
Больные расширением QRS	2	8	1	4,3	1	4,2	1	8
	5	20**	2	8,7	1	4,2	1	8
Больные аритмиями	3	12	4	17	3	12,5	3	12
	10	40***	7	30**	5	21*	4	16

Примечание: числитель – до терапии, знаменатель – после терапии, Д-доксорубин, Г-герцептин и П-паклитаксел, *** p < 0,001, ** p < 0,01, * p < 0,05 достоверность различий по отношению к исходным данным

В группе женщин на фоне Герцептина и Паклитаксела значимая отрицательная динамика по выявлению депрессии сегмента ST не наблюдалась.

В исследовании были пациентки, у которых на ЭКГ регистрировали уширение QRS комплекса. До химиотерапии общее количество пациентов с уширением QRS составило 5 (5%), но после терапии число пациентов стало больше 9 (9%). Надо подчеркнуть, что при этом доля пациентов, принимавших доксорубицин, была выше.

Например, у пациентов, получавших Доксорубицин в дозе 550 мг/м², уширение комплекса QRS выявили в 20% (n=5) случаев, а в дозе до 300 мг/м² около 9% (n=2). Это на 40% (p> 0,001) и 50% (p> 0,01) больше в сравнении с исходными значениями.

Приём Герцептина и Паклитаксела у женщин с раком молочной железы и ИБС не способствовал увеличению числа пациентов с уширением QRS комплекса.

На следующем этапе мы анализировали распространенность аритмии сердца среди женщин с раком молочной железы и ИБС до и после проведенной терапии. До начала терапии аритмии были выявлены у 13 (13,4%) женщин, а после терапии (через месяц) у 26 (27%), то есть на 50% выросла частота встречаемости аритмии. Здесь также большой процент встречаемости аритмии отмечался у женщин, принимавших Доксорубицин. Доксорубицин в дозе 550 мг/м² на 30% (n=10) (p>0,001) способствовал нарастанию аритмии сердца по отношению к исходным данным и составил при этом 40%, до терапии показатель был равен 12% (n=3).

Аналогичная ЭКГ картина выявляется и у больных, принимавших Доксорубицин в дозе 300 мг/м². Она также характеризуется увеличением количества пациентов с аритмиями на 57% (n=7) (p<0,001) по отношению к исходным данным (n=4). Пациентки, получающие Герцептин, демонстрировали сходную картину. В данной группе до терапии нарушения ритма сердца были выявлены у 3 (12,5%) пациенток, а после проведенной терапии у 5, что составило 21% (p<0,05).

Препарат Доксорубицин в дозе 550 мг/м² и до 300 мг/м² также оказал негативное действие на ЭКГ показатели даже у пациентов без ИБС, что продемонстрировано в таблице 3.

Прирост частоты выявления депрессии сегмента ST на ЭКГ после химиотерапии Доксорубицином в дозе 550 мг/м² составил 15,9% (p<0,01). У больных с дозой Доксорубицина до 300 мг/м² до терапии не была зарегистрирована депрессия сегмента ST, но после терапии через месяц она выявлена у 2,8% (n=1) больных. В данной группе отмечалось статистически значимое увеличение количества больных с расширением комплекса QRS и аритмиями на 6,2% (p<0,05) и 18% (p<0,01) соответственно (таблица 4).

Таблица 3

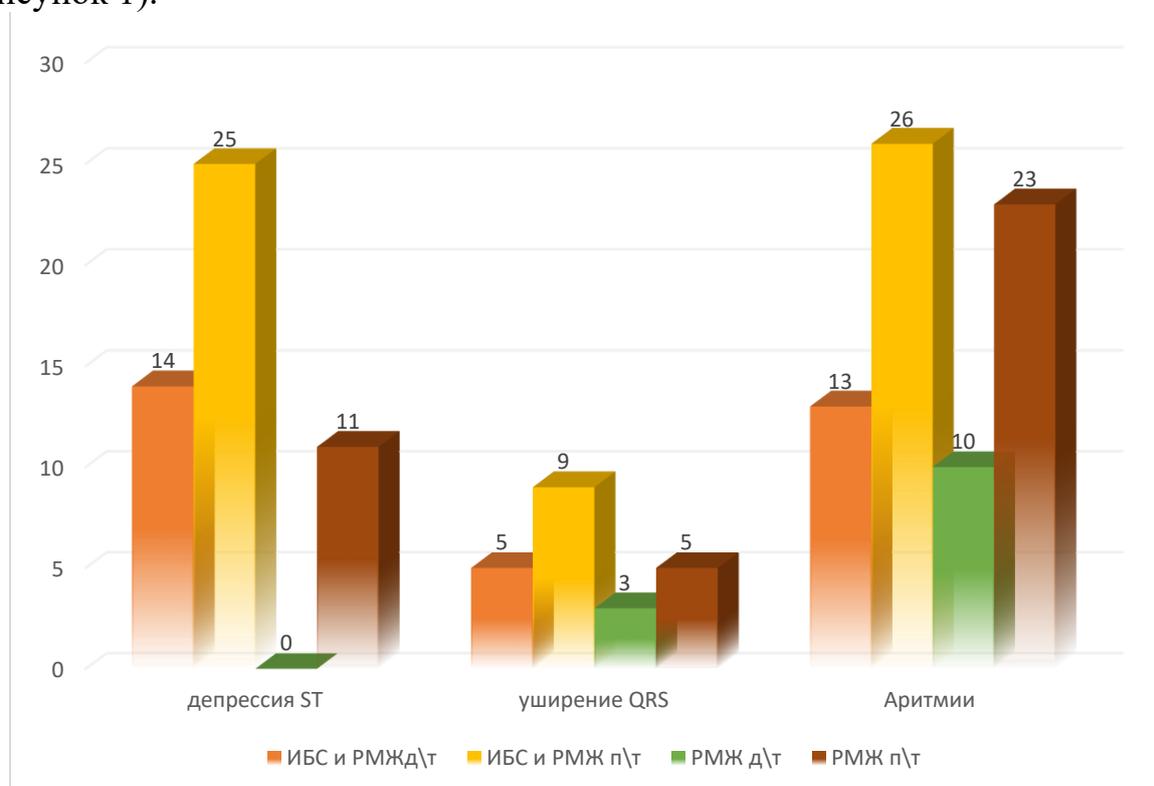
**ЭКГ картина у женщин раком молочной железы и без ИБС при
первичном осмотре и на фоне проведенной терапии**

Исследуемые показатели	Д 550мг/м ² N=32		Д до 300 мг/м ² N=28		Герцептин N=35		Паклитаксел N=40	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные депрессией ST	1	3,1	0	0	0	0	0	0
	6	19**	3	11**	1	2,8	1	2,5
Больные расширением QRS	1	3,1	0	0	1	2,8	1	2,5
	2	6,2*	1	3,5	1	2,9	1	2,5
Больные аритмиями	3	9,3	2	7,1	2	6	3	7,5
	9	28**	5	18**	4	11,4*	5	12,5*

Примечание: числитель – до терапии, знаменатель – после терапии, Д-доксорубин, Г-герцептин и П-паклитаксел, ** p >0,01, * p >0,05 достоверность различий по отношению к исходным данным

В группе пациентов с Герцептином и Паклитакселом после химиотерапии стали больше проявляться аритмии сердца, например, в группе женщин, принимавших Герцептин, аритмии сердца по отношению к первоначальным данным возросли на 50% (p <0,05), а у пациентов, получавших Паклитаксел, на 60% (p <0,05).

Сравнительный анализ выше указанных показателей между женщинами с раком молочной железы и ИБС и без ИБС также имеет свои особенности (Рисунок 1).



Примечание: д\т-до терапии, п\т-после терапии

Рисунок 1. Сравнительный анализ ЭКГ картины у пациентов с раком молочной железы и ИБС и без ИБС (n)

После терапии частота встречаемости депрессии сегмента ST у пациенток с раком молочной железы и ИБС была на 44% выше по сравнению с группой женщин без ИБС. Удлинение комплекса QRS также было на 33% больше в группе с ИБС. Аритмии сердца после химиотерапии в обеих группах исследования имели однозначный характер.

Таким образом, более выраженная отрицательная динамика со стороны ЭКГ данных имеет место в группе женщин с РМЖ и ИБС и без ИБС на фоне приёма Доксорубина в дозе 500 и до 300 мг/м². Это свидетельствует в пользу более выраженной кардиотоксичности данного препарата. В патогенезе развития кардиотоксичного эффекта химиотерапии лежит также эндотелиальная дисфункция. Под действием химиотерапии активные формы кислорода увеличивают уровень пероксидов и супероксидов, это в свою очередь, запускает каскад реакций, приводящих к эндотелиальной дисфункции.

При динамической эхокардиографии оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, страдающих ИБС, имеет большое значение при подборе терапии. Современные ультразвуковые технологии такие как Speckle Tracking с расчётом Global longitudinal strain (GLS) и контрастная эхокардиография являются высокоинформативными методами в оценке миокардиального и коронарного резерва (Рисунок 2).

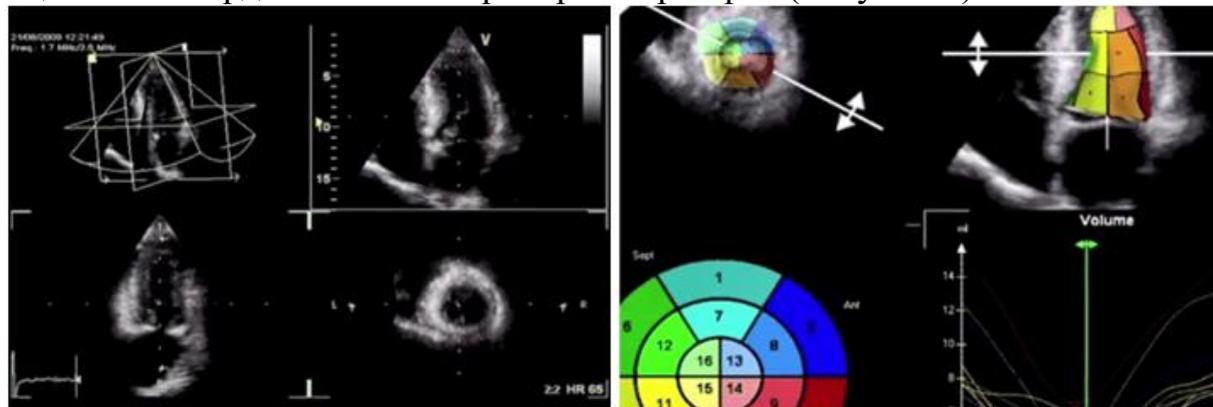
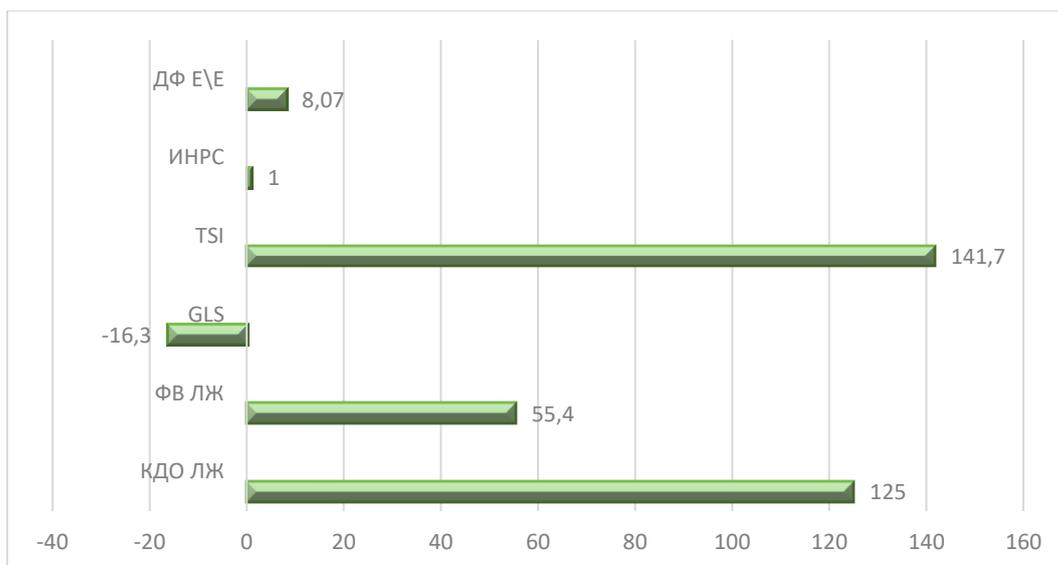


Рисунок 2. Измерение GLS (Global Longitudinal strain)

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на стационарном УЗИ аппарате «Vivid S70N» General Electric. Исследование проводили в стандартных проекциях: парастернальной и апикальной.

В ходе исследования были изучены следующие ЭХОКГ параметры: КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, GLS, TSI, ИНРС и диастолическая функция E/E' (нарушенное расслабление левого желудочка приводит к затруднению оттока крови из левого предсердия в связи с чем объём и скорость раннего пассивного наполнения уменьшаются, и максимальная скорость пика E снижается). До проведения химиотерапии получены следующие значения: КДО ЛЖ-125,0 мл, ФВ ЛЖ -55,4%, GLS -16,3, TSI - 141,7, ИНРС - 1,0 и E/E' - 8,07, представленные на Рисунке 3.



Примечание: Д\Ф-диастолическая функция, КДО-конечный диастолический объём, ФВЛЖ-фракция выброса левого желудочка, ИНРС- индекс нарушения регионарной сократимости

Рисунок 3. ЭХОКГ показатели у обследованных пациентов до терапии (мл, %)

Вышеуказанные ЭХОКГ показатели были анализированы у женщин с РМЖ в зависимости от наличия ИБС и без ИБС. В группе женщин РМЖ и ИБС, принимавших Доксорубин в дозе 550 мг/м², средний КДО ЛЖ составил 142,0 ± 11,8 мл, то есть данный показатель на 11,0 % (p<0,05) стал нарастать по отношению к исходным значениям (131,0±11,1 мл), а средняя ФВ ЛЖ на 7,0% была ниже (48,6±1,59 против 54,3±1,9 %).

В группе без ИБС изучаемый препарат также негативно повлиял на ЭХОКГ параметры. КДО ЛЖ нарастал с 120±11,6 до 134,5±9,1 мл (на 12% (p<0,05)). Применение химиотерапии сопровождалось снижением функции сердечного выброса. При этом ФВ ЛЖ снижалась с 56,3±2,15 до 52,3±1,39 мл (на 8% ниже по сравнению с исходными данными). Полученные данные не отличаются статистической достоверностью.

Таким образом, окончательный анализ ФВ ЛЖ через 3 месяца терапии достоверно не различается по сравнению с исходными данными. Это, возможно, является следствием активации добавочных компенсаторных элементов функционирования кардиомиоцитов.

На следующем этапе мы анализировали параметры GLS у женщин с раком молочной железы и ИБС на фоне приёма Доксорубина в дозе 550 мг/м². Если до химиотерапии средний GLS в данной группе составил -15,4±0,61, то через 3 месяца он был равен на 10,6±0,5, то есть снизился на 45% (p <0,05) по отношению к исходным значениям.

В группе женщин с РМЖ без ИБС изучаемый параметр по отношению к исходным данным снизился на 37% (p <0,01) по сравнению с исходными данными (с -17±0,76 до -12,4±0,5).

Среднее значение времени механической дисперсии (TSI (Tissue synchronization imaging)) у женщин РМЖ с наличием ИБС при первом визите

составило $145,4 \pm 0,73$ мс. После терапии Доксорубицином в дозе 550 мг/м^2 , показатель был равен на $186,4 \pm 1,97$ мс, по отношению к данным первого визита изучаемый параметр был на 28% ($p < 0,01$) выше, а в группе пациентов без ИБС на 25,0% ($p < 0,01$).

Трёхмесячные результаты по TSI в анализируемых группах имеют разнонаправленный характер. У женщин РМЖ и ИБС по отношению к женщинам без ИБС параметр TSI на 8% был больше, однако результаты не носили достоверный характер.

Нами был проведён анализ корреляционной взаимосвязи между ЭХОКГ показателями. Доксорубицин в дозе до 300 мг/м^2 также способствовал развитию ряда изменений обеих группах. Исходный показатель КДО левого желудочка в группе пациенток РМЖ и ИБС на 13% ($p < 0,05$) имел высокое значение по отношению к женщинам, страдающим РМЖ без ИБС. После терапии Доксорубицином в дозе до 300 мг/м^2 в обеих группах показатель КДО левого желудочка стал нарастать. В группе женщин с раком молочной железы и ИБС этот показатель вырос на 10% ($p < 0,05$), а в группе больных без ИБС на 22% ($p < 0,001$) в сравнении с исходными данными (Таблица 4).

Таблица 4.

Эхокардиографические показатели больных, получивших доксорубицин в дозе до 300 мг/м^2

Показатель	При наличии ИБС		При отсутствии ИБС	
	23		28	
	Исходно	В динамике	Исходно	В динамике
КДО ЛЖ, мл	$126,52 \pm 13,07^\circ$	$138,74 \pm 5,93^{**}$	$111,71 \pm 11,61$	$136,43 \pm 6,85^{***}$
ФВ ЛЖ, %	$58,61 \pm 4,69$	$55,65 \pm 3,94$	$61,00 \pm 2,05$	$58,18 \pm 2,57$
GLS	$-17,03 \pm 1,84$	$-12,48 \pm 1,33^{***\circ}$	$-18,20 \pm 1,43$	$-15,11 \pm 1,75^*$
TSI	$124,59 \pm 9,41$	$172,17 \pm 10,08^{***\circ\circ}$	$122,32 \pm 7,32$	$154,33 \pm 8,23^{**}$
ИНРС	$1,01 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,08$
Диастолическая функция E/E'	$7,07 \pm 3,63$	$10,89 \pm 2,11^{**}$	$7,65 \pm 2,49$	$11,32 \pm 2,10^{**}$

Фракция выброса левого желудочка на 4% была больше у больных раком молочной железы и ИБС по отношению к группе больных без ИБС. После терапии Доксорубицином в дозе до 300 мг/м^2 в обеих группах больных имела место тенденция к незначительному снижению изучаемых показателей: на 5,4% и 5,2% соответственно.

По исходным показателям GLS группы не различались, его значение в группе с раком молочной железы и ИБС составило $-17,03 \pm 1,84$, а в группе больных без ИБС $-18,20 \pm 1,43$. Динамика показателя GLS носила негативный характер. После химиотерапии изучаемый параметр в группе женщин с раком молочной железы и ИБС был ниже на 36,2 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными, тогда как в группе пациентов без ИБС этот показатель был ниже лишь на 20%.

Таким образом, показатель GLS после проведённой терапии на 3 месяце наблюдения остаётся на 21% ($p < 0,05$) ниже у женщин с раком молочной железы с наличием ИБС, чем у пациенток без ИБС.

Обратная картина прослеживается со стороны TSI параметра. Данный показатель до проведенной терапии в группах носил почти одинаковый характер. Через 3 месяца после химиотерапии изучаемый показатель в обеих группах стал нарастать на 38,2% ($p < 0,001$) и 26% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными. В обеих группах пациентов со стороны показателя ИНРС до и после проведенной терапии не прослеживается разнонаправленность.

Для оценки диастолической функции рекомендуется изучать значение отношения E/E' . Соотношение $E/e' < 8$ считается нормальным, а соотношение > 15 считается отражающим увеличение давления наполнения ЛЖ. В наших исследованиях среднее значение отношения E/E' в обеих группах до химиотерапии носило почти одинаковый характер (таблица 5). После проведенной химиотерапии в группе женщин с раком молочной железы и ИБС данный показатель на 55,6% ($p < 0,01$) стал больше по сравнению с исходным значением, в группе женщин без ИБС он вырос на 48,9% ($p < 0,01$).

На следующем этапе нами был проведен корреляционный анализ между параметрами ЭХОКГ. Известно, что GLS является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин.

Проведенный нами корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь между GLS, КДО ЛЖ и ФВ в обеих группах. Количество корреляционных связей меньше, чем у пациентов, принимающих Доксорубин 550 мг/м, но они носят логичный характер.

На следующем этапе мы анализировали ЭХОКГ показатели у женщин с раком молочной железы на фоне терапии Герцептином. В группе женщин с раком молочной железы и ИБС, принимавших Герцептин, КДО ЛЖ составил $142,0 \pm 11,8$ мл. Как видно из таблицы 5, данный показатель увеличился на 15,0 % ($p < 0,05$) по отношению к исходным значениям, а средняя ФВ ЛЖ была ниже на 4,5% по сравнению с исходными данными.

Таблица 5.

Эхокардиографические показатели больных, получивших Герцептин

Показатель	При наличии ИБС		При отсутствии ИБС	
	N=24		N=35	
	Исходно	В динамике	Исходно	В динамике
КДО ЛЖ, мл	$121,29 \pm 13,57$	$138,74 \pm 5,93^*$	$113,31 \pm 12,03$	$136,43 \pm 6,85^{**}$
ФВ ЛЖ, %	$60,63 \pm 3,61$	$58,38 \pm 2,30$	$61,17 \pm 3,35$	$59,23 \pm 2,78$
GLS	$-17,82 \pm 1,60$	$-15,75 \pm 1,81^*$	$-17,68 \pm 1,62$	$-15,53 \pm 1,72^*$
TSI	$131,49 \pm 6,26$	$178,81 \pm 10,24^{***}$	$132,13 \pm 7,6$	$159,71 \pm 9,13^{**\circ\circ}$
ИНРС	1 ± 0	$1,04 \pm 0,11$	1 ± 0	$1,01 \pm 1,01$
Диастолическая функция E/E'	$4,97 \pm 1,93$	$8,24 \pm 2,03^{**}$	$5,16 \pm 1,80$	$7,05 \pm 2,17^*$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$
к исходным данным, $^{\circ\circ}$ $p < 0,01$, между группами

В группе, где не регистрировали ИБС, препарат также отрицательно повлиял на ЭХОКГ параметры. Так, КДО ЛЖ нарастал на 20,7% ($p < 0,01$) по

отношению к первичным данным. Применение Герцептина способствовало снижению функции сердечного выброса на 4% и носило недостоверный характер, т.е. у данной когорты больных можно говорить о тенденции к снижению ФВ ЛЖ.

Параметры GLS у женщин с раком молочной железы и ИБС на фоне Герцептина были снижены на 13% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным. В группе женщин без ИБС снижение изучаемого показателя составило 14% ($p < 0,05$).

Среднее значение показателя TSI у женщин с раком молочной железы с наличием ИБС после терапии Герцептином по отношению к данным первого визита был на 36% ($p < 0,001$) выше, а в группе пациентов без ИБС на 20,9% ($p < 0,01$).

Со стороны E/E' после проведенной терапии Герцептином также выявляется отрицательная динамика. Данный параметр в группе женщин с раком молочной железы и ИБС на 3 месяце терапии снизился на 66% ($p < 0,01$), а у женщин с раком молочной железы без ИБС на 35,6% ($p < 0,01$) по сравнению с первоначальными результатами.

Более значимая и достоверная отрицательная динамика на фоне Паклитаксела прослеживается только со стороны показателей E/E' и TSI. Показатель TSI стал нарастать у пациентов с раком молочной железы и ИБС на 19% ($p < 0,01$) по отношению к исходным показателям, у пациентов без ИБС на 16,5% ($p < 0,05$). В то же время показатель E/E' дал прирост на 24% ($p < 0,01$), и 35% ($p < 0,01$) соответственно.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной **«Анализ побочных эффектов химиопрепаратов»**, проведён всесторонний анализ побочных эффектов химиотерапии у женщин с раком молочной железы как с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), так и без неё. Основное внимание уделено сравнению действия трёх химиопрепаратов — Доксорубицина (в дозах 550 мг/м² и до 300 мг/м²), Паклитаксела и Герцептина — по частоте и выраженности побочных эффектов, их влиянию на гематологические и биохимические показатели крови, а также липидный профиль и продольную деформацию ЛЖ (GLS).

Установлено, что наиболее выраженные побочные эффекты наблюдаются у пациенток, получавших Доксорубицин в высокой дозировке (550 мг/м²). Наиболее часто пациентки отмечали: снижение аппетита (до 80% случаев), тошноту и рвоту (до 68%), общую слабость (76%), анемию (52%), выпадение волос (48%), шум в ушах и снижение слуха (до 40% и 32% соответственно) и кровотечения (36%).

Пациентки, получавшие Паклитаксел и Герцептин, реже сообщали о побочных реакциях. Например, общая слабость регистрировалась в 40% и 29% случаев, соответственно, что значительно ниже показателей при использовании Доксорубицина.

Также была выявлена зависимость выраженности побочных эффектов от наличия ИБС. У женщин с ИБС побочные реакции наблюдались чаще и в более выраженной форме, чем у пациенток без кардиологической патологии (рисунок 4).

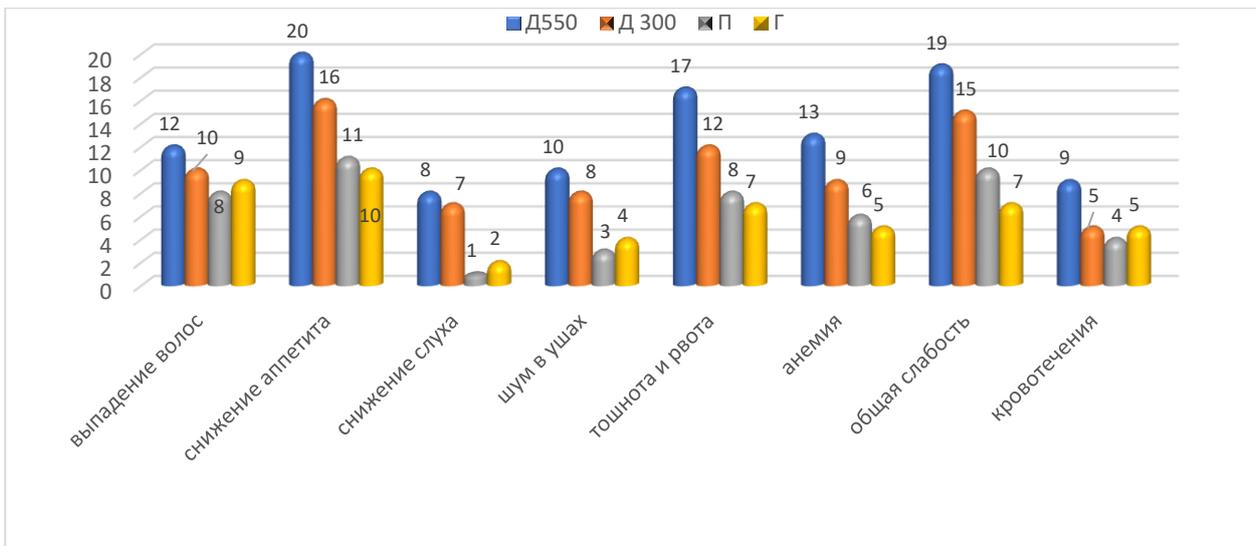
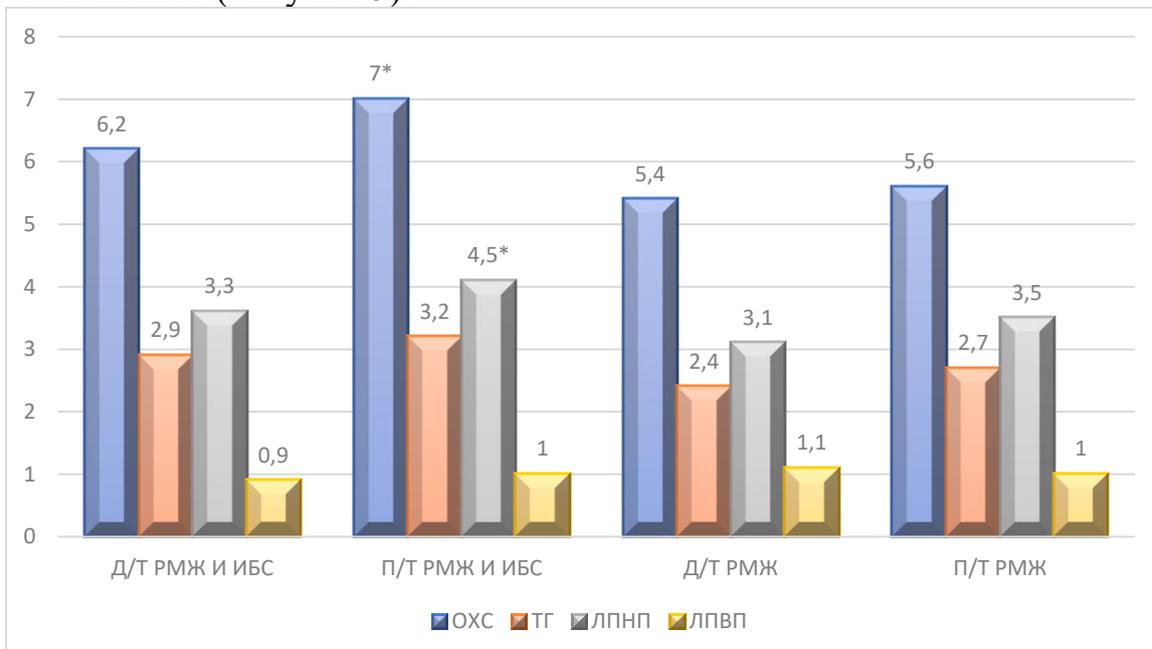


Рисунок 4. Побочные эффекты у пациентов с раком молочной железы и ИБС, получавших химиотерапию(n)

Также были изучены нарушения липидного обмена после применения химиопрепаратов. Наиболее значимые нарушения липидного обмена зафиксированы при применении доксорубина в дозе 550 мг/м²:

- увеличение общего холестерина (ОХС) до 25%,
- триглицеридов (ТГ) до 48%,
- липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 30%.

У женщин без ИБС эти показатели также изменялись, но в меньшей степени. Герцептин и паклитаксел демонстрировали умеренное влияние на липидный обмен, увеличивая уровень ОХС и ЛПНП на 13–18% и 30–36% соответственно (Рисунок 5).



Примечание: * $p < 0,05$ -достоверность различий по отношению к исходным значениям Д\Т – до терапии, П\Т - после терапии

Рисунок 5. Липидный состав крови до и после проведенной терапии Герцептином

В работе приведён анализ взаимосвязи между параметрами глобальной продольной деформации (GLS) и компонентами липидного профиля. Обнаружены достоверные корреляции, представленные в таблице 6.

Таблица 6.

Корреляционная взаимосвязь между функциональными параметрами глобальной продольной деформации (GLS) и липидным составом крови

№	Исследуемые параметры	r	p
1	GLS и ОХС	0,51	< 0,01
		0,31	<0,05
2	GLS и ЛПНП	-0,61	<0,01
		-0,32	<0,05
3	GLS и ТГ	-0,45	<0,05
4	GLS и ЛПВП	-0,21	>0,05

В работе изучено влияние химиотерапии на картину крови. После прохождения курсов химиотерапии у всех групп пациенток наблюдалось:

- снижение уровня гемоглобина,
- уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов (миелосупрессия),
- повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Наиболее выраженные изменения зафиксированы у женщин, получавших Доксорубин в дозе 550 мг/м²:

- СОЭ увеличивалась на 58% (p<0,01),
- снижение лейкоцитов – на 35% (p<0,05),
- снижение гемоглобина – достоверное и выраженное.

Химиотерапевтическое лечение, особенно при использовании высоких доз Доксорубина, сопряжено с высокой частотой побочных эффектов как соматического, так и метаболического характера. Женщины с сопутствующей ИБС более подвержены развитию дислипидемии, ухудшению функциональных показателей сердца (GLS), а также гематологических нарушений.

Паклитаксел и Герцептин продемонстрировали сравнительно более благоприятный профиль побочных реакций, однако и они вызывают нарушения липидного обмена, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Программа для оценки риска кардиотоксичности химиотерапии у онкологических больных

С целью облегчения оценки риска развития кардиотоксичности у больных РМЖ нами было разработано электронное приложение «Программа

для оценки риска кардиотоксичности химиотерапии у онкологических больных». Оно основано на исходных данных, опирающихся на анамнестические данные, касающиеся ранее полученных препаратов и их доз, эхокардиографических показателей. На основе введенных данных приложение позволяет получить проспективную информацию о риске кардиотоксичности химиопрепаратов. На разработанное приложение получено удостоверение (№ DGU 09258 от 29.09.2020).

The image shows two documents side-by-side. On the left is a software application window titled "Программа для оценки риска развития тяжелого макулярногo отека". It contains input fields for patient data (Surname, Name, Patronymic, Birth Date: 18.06.2020, Diagnosis, Assessment Date: 18.06.2020) and a list of criteria for assessment. The criteria include chemotherapy drugs (doxorubicin 320 mg/kg, 500 mg/kg, 100 mg/kg, trastuzumab 2 mg/kg, 4 mg/kg), anamnesis (arterial hypertension, MI), and ECG data (QRS width, PR interval, ST-T changes). The result is displayed as "Риск кардиотоксичности химиопрепаратов у онкологических больных: **ВЫСОКИЙ.**". On the right is a certificate titled "EЛЕКТРОН HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI GUVOHNOMA". It is issued by the Agency for Intellectual Property Rights of the Republic of Uzbekistan, No. DGU 09258, dated 29.09.2020. The certificate confirms the registration of the software for assessing the risk of severe macular edema in oncology patients.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что у пациенток, страдающих ИБС и раком молочной железы, в крови повышались фракции атерогенных липидов. В частности, у пациенток, получавших Доксорубин, уровень триглицеридов повысился на 48%, а липопротеидов низкой плотности на 30% по сравнению с исходными данными.

2. Установлена однонаправленность со стороны фракции выброса левого желудочка и показателя диастолической дисфункции- E/E' у женщин с РМЖ, имеющих в анамнезе ИБС и без ИБС.

3. Исследование деформации миокарда показало, что женщины с раком молочной железы и ИБС имеют большую предрасположенность к повреждениям и увеличенному напряжению стенок левого желудочка.

4. У женщин с раком молочной железы и ИБС, а также без ИБС наблюдали более значимые последствия со стороны клинико-гемодинамического статуса: прогрессирование дислипидемии, снижение фракции выброса ЛЖ. Изменения затронули и показатели диастолической дисфункции -E/E' продольной деформации ЛЖ (GLS), а также

межсегментарной диссинхронии ЛЖ (TSI). Пациентки, принимавшие Доксорубицин в дозе 550 и до 300 мг/м² и имеющие в анамнезе ИБС, резко отличались по выше указанным показателям (ФВ ЛЖ ниже на 7%, снижение GLS на 45% (p <0,05), увеличение TSI на 28%, E/E' больше на 55,6%) по сравнению с пациентками принимавшими Герцептин и Паклитаксел.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.04/07.06.2024 Tib 177.01 AT THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PEDIATRIC ONCOLOGY, HEMATOLOGY AND
IMMUNOLOGY**

**MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
CENTER FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATION
OF MEDICAL STAFF**

MAMUROV OLIMJON ISLOMOVICH

**MULTIPARAMETRIC ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR
FUNCTIONING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER RECEIVING
CHEMOTHERAPY**

14.00.19 – Clinical radiology

14.00.14 – Oncology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent – 2025

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan of Higher Education, Science and Innovation under the No. B2020.2.PhD/Tib1217.

The dissertation was prepared at the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers.

The Dissertation synopsis in three languages (Uzbek, Russian, English (resume) is available on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisors

Dadamyans Nataliya Gamletovna
Doctor of medical sciences

Gafur-Axunov Mirza-Ali Aliyarovich
Doctor of medical sciences, Professor

Official opponents:

Djurayeva Nigora Mukhsumovna
Doctor of medical sciences

Kamishov Sergey Viktorovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading Organization

Andijan state medical institute

The dissertation defense will take place on "___" _____ 2025 at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 at the Scientific-Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, (Address: 100115, Tashkent, dist., Chilanzar, st. Arnasay, 17A. Phone/Fax: (+99871) 203-11-03; info@bgokim.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of Scientific-Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (registered under number No ____). Address: 100115, Tashkent, dist., Chilanzar, st. Arnasay, 17A. Phone/Fax: (+99871) 203-11-03.

Abstract of the dissertation sent out on "___" of _____ 2025 year.

(Protocol of protocol № ___ on "___" of _____ 2025 year).

D.Sh.Polatova

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

G.B. Mamedova

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of philosophy in medical sciences (PhD)

G.A. Yusupaliyeva

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

Introduction (annotation of Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences dissertation

The aim of the study was to study the criteria of cardiotoxicity depending on the deformational properties of the left ventricle in women suffering from breast cancer.

The object of the study was 232 patients with breast cancer with and without coronary artery disease aged from 27 to 75 years who were undergoing inpatient treatment at the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The scientific novelty of the study the study is as follows:

longitudinal deformation of the left ventricle was determined before and after chemotherapy using a high-tech noninvasive diagnostic method – speckle-tracking echocardiography in women with breast cancer with and without coronary artery disease.

The deformational properties of LV before and after chemotherapy in women with breast cancer with and without coronary artery disease have been studied.

The predictor significance of longitudinal deformation of the LV myocardium in women with breast cancer with and without coronary artery disease has been revealed.

In order to optimize the assessment of the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients, we have developed an electronic application “Program for assessing the risk of cardiotoxicity of chemotherapy in cancer patients” and received a certificate (No. DGU 09258, dated 09/29/2020).

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained, the degree of myocardial damage in breast cancer (BC) patients receiving chemotherapy was determined:

The first scientific novelty: for the first time, a high-tech noninvasive diagnostic method was used in women with coronary heart disease and breast cancer, except for breast cancer. Suggestions for detecting longitudinal deformities of the left ventricle before and after chemotherapy using speckle-tracking echocardiography were outlined in the guidelines “Ways to prevent complications of chemotherapeutic treatment in women with breast cancer and coronary heart disease”, approved by the Coordinating Expert Council of the Center for the Development of Professional Skills of Medical Personnel. This proposal was implemented in the practice of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology by orders No. 6 dated 01/19/2024 and No. 42 dated 03/14/2024 for the Bukhara branch (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 07/26 dated October 22, 2024). *Social effectiveness:* improving the effectiveness of chemotherapeutic treatment for women with breast cancer and suffering from coronary heart disease. The quality of life of patients has improved by reducing the likelihood of adverse effects of chemotherapy on heart function. *Cost-effectiveness:* budget funds in the amount of 310,000 soums spent on inpatient treatment of this disease and 1,328.0 thousand soums for medicines will be saved as a result of a

44.4% reduction in hospital stays compared with women with breast cancer who received doxorubicin at a dose of up to 300 mg/m².;

The second scientific novelty: proposals to identify the features of pre- and post-chemical deformity of the left ventricle in women with coronary heart disease and breast cancer unrelated to chemotherapy were included in the content of the methodological recommendation entitled “Ways to prevent complications of chemical treatment in women with breast cancer and coronary heart disease”, approved by the Coordinating Expert the Council of the Development Center. This proposal was implemented in the practice of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology by Orders No. 6 dated 01/19/2024 and No. 42 dated 03/14/2024 for the Bukhara branch (Conclusion No. 07/26 dated October 22, 2024, Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: improving the effectiveness of chemotherapeutic treatment for women with breast cancer and suffering from coronary heart disease. The quality of life of patients has improved by reducing the likelihood of adverse effects of chemotherapy on heart function. *Cost-effectiveness*: budget funds in the amount of 310,000 Uzbek soums spent on inpatient treatment of this disease and 1,328.0 thousand Uzbek soums for medicines will be saved as a result of a 44.4% reduction in hospital stays compared with women with breast cancer who received doxorubicin at a dose of up to 300 mg/m².;

The third scientific novelty: proposals for determining the prognostic significance of longitudinal left ventricular myocardial deformity in women with coronary heart disease and breast cancer unrelated to breast cancer were included in the content of the methodological recommendation “Methods for preventing complications of chemical treatment in women with breast cancer and coronary heart disease”, approved by the Coordinating Expert Council The Center develops professional skills of medical staff. This proposal was put into practice in the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology by Orders No. 6 dated 01/19/2024 and No. 42 dated 03/14/2024 for the Bukhara branch (Conclusion No. 07/26 dated October 22, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: improving the effectiveness of chemotherapeutic treatment for women with breast cancer and suffering from coronary heart disease. The quality of life of patients has improved by reducing the likelihood of adverse effects of chemotherapy on heart function. *Cost-effectiveness*: budget funds in the amount of 310,000 Uzbek soums spent on inpatient treatment of this disease and 1,328.0 thousand Uzbek soums for medicines will be saved as a result of a 44.4% reduction in hospital stays compared with women with breast cancer who received doxorubicin at a dose of up to 300 mg/m².;

The fourth scientific novelty: proposals for the development of an electronic application “Cardiotoxicity risk assessment program in the chemotherapeutic treatment of cancer patients”, which facilitates the assessment of the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients, were included in the content of the methodological recommendation “Ways to prevent complications of chemical treatment in women with ischemic breast cancer and heart failure” approved by the

Coordinating Expert Council The Center develops professional skills of medical staff. This proposal was implemented in the practice of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology by orders No. 6 dated 01/19/2024 and No. 42 dated 03/14/2024 for the Bukhara branch (conclusion No. 07/26 dated October 22, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). Social effectiveness: improving the effectiveness of chemotherapeutic treatment for women with breast cancer and suffering from coronary heart disease. The quality of life of patients has improved by reducing the likelihood of adverse effects of chemotherapy on heart function. *Cost-effectiveness*: a budget of 310,000 Uzbek soums spent on inpatient treatment of this disease and 1,328.0 thousand Uzbek soums for medicines is a saving resulting from a 44.4% reduction in hospital stays compared with women with breast cancer who received doxorubicin at a dose of up to 300 mg/m².

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters of conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 143 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые препараты //Вестник «Ташкентской медицинской академии» - Ташкент - 2020,- №1,- С. 31-36. (14.00.00; №13)

2. Мамуров О.И. Modern methods of diagnosis and treatment of cardiotoxicity during chemotherapy in cancer patients. //International Journal of Medicine, Nursing and Health Sciences - Austria. – 2021.-Vol:2, Issue: 2. – Page.-254-259 Scopus

3. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Preparations on longitudinal deformation of the left ventricle. //International medical scientific Journal “Art of Medicine” .- USA. – 2021.-Vol:1, Issue: 2. – Page.-49-50

4. Мамуров О.И. Risk factors cardiovascular diseases and breast cancer clinical characteristics of the examined persons. //Eurasian journal of medical and natural sciences. - Tashkent. – 2023.-Vol: 3, Issue: 6. – part 2.-Page.-142-147. (14.00.00; №)

5. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Cardiovascular Disease and Breast Cancer. //American Journal of Medicine and Medical Sciences.- USA. – 2023-Vol:13, Issue: 7. – Page.-897-900. (14.00.00; №2)

6. Мамуров О.И. Hemodynamic Parameters in the Examined Women with Breast Cancer with and Without Coronary heart Disease. //American Journal of Medicine and Medical Sciences - USA. – 2024.-Vol: 14, Issue: 2. – Page.-263-267. (14.00.00; №2)

7. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. The Examined Patients Before and After Chemotherapy in the Study Groups. //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences - USA. – 2024 - Vol:2, Issue: 2. – Page - 364-367. (14.00.00; №)

8. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Оценка влияния антрациклиновых препаратов на продольную деформацию левого желудочка //«Еразийский онкологический» журнал.- Казань.-2020,-№2-8,- С.421. (14.00.00; №)

II бўлим (II часть; part II)

9. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Факторы риска сердечно – сосудистые заболевания и рак молочной железы. (Обзор литературы) //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research.- USA. – 2023.-Vol:4, Issue: 6. – Page.-160-167 Impact factor 8,2

10. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов получивших таксанов. //Материалы «Российского национального конгресса кардиологов».- Санкт-Петербург.-2017.-С.-472

11. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Оценка диссинхронии левого желудочка с использованием визуализации синхронизации тканей после приема трастузумаба. //Материалы XVII «Научно – практическая конференция Паллиативная онкология: Новые горизонты и перспективы». – Ташкент. - 2020,-С.-65

12. Мамуров О.И., Гафур-Ахунов М.А., Дадамьянц Н.Г. Пути профилактики осложнений химиотерапии у женщин с раком молочной железы и ишемической болезнью сердца //Методические рекомендации. Ташкент 2023.



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 07.07.2025 y.
Bichimi: 60x84 ^{1/16} «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog'i 3.6. Adadi 100. Buyurtma: № 106
Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09
Guvohnoma reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko'chasi, 6 uy.