

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ЮСУПОВ ШЕРАЛИ ХАСАНОВИЧ**

**ТАРҚАЛГАН ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ ДАВОЛАШДА  
ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.14 - Онкология**

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

**ТОШКЕНТ -2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Юсупов Шерали Хасанович**

Тарқалган простата бези саратонини даволашда замонавий

ёндашувлар.....3

**Юсупов Шерали Хасанович**

Современные подходы к лечению распространенного

рака предстательной железы .....23

**Yusupov Sherali Khasanovich**

Modern approaches to the treatment of disseminated prostate cancer.....43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....46

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ЮСУПОВ ШЕРАЛИ ХАСАНОВИЧ**

**ТАРҚАЛГАН ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ ДАВОЛАШДА  
ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.14 - Онкология**

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

**ТОШКЕНТ -2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib356 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб–саҳифасида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва “ZiyoNet” ахборот–таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ходжаев Абдувоҳид Валиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ахмедов Рустам Носирович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Қозоғистон Республикаси онкология илмий  
маркази (Қозоғистон Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04.12.2018. Tib.77.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96; e–mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган. Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**М. А. Гафур-Ахунов**  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш раиси, ўринбосари, т. ф. д., профессор

**А. А. Адилходжаев**  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш илмий котиби, т. ф. д., доцент

**М. Х. Ходжибеков**  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш қошидаги илмий семинар  
раиси, т. ф. д., профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, простата беши саратони дунёда эркаларнинг орасида 3 ўринни эгалаган ҳолда, ҳар йили 550000дан зиёд бирламчи аниқланади<sup>1</sup>. Бирламчи мурожаат этган беморларнинг 60–80% ҳолатда жараён маҳаллий тарқалган ёки узоклашган метастазлар кўринишида аниқланади. Простата беши саратони билан касалланиш жиддий географик ва ирқий ўзгарувчанликка эга бўлиб «...ушбу ўсма касаллиги билан касалланиш АҚШ афро-америкаликларда оқ ирқ вакилларига нисбатан 60% кўпроқ учраса, энг кам касалланиш хитой миллатига мансублиги аниқланган. АҚШда 65 ёшдаги эркалар орасида касалланиш кўрсаткичи, ҳар 100000 аҳолига нисбатан 44 ни ташкил қилса, 65–75 ёшда бу кўрсаткич 900 гача кўтарилади...»<sup>2</sup>, бу эса ташхислаш ва даволашни яхшиланишини кўрсатади. Шу нуқтаи назардан, бу йўналишдаги тадқиқотлар ўсма жараёнининг иммунологик, морфологик хусусиятларига қараб жарроҳлик ва консерватив даволаш усулларининг хусусиятларини танлаш ва простата беши саратони касалликларининг даволаш мезонларини баҳолаш, цитогенетик, информатив онкомаркерларни, шунингдек, муайян даволаш тактикасини қўллашни танлаш ва самарадорлигини баҳолаш учун специфик ташхисот тестларни излаш, метастатик простата беши саратонини гормонал ва антигормонал даволаш усулларининг хусусиятларини, ушбу тоифадаги беморларнинг даволанишидан кейинги тактикасини танлаш учун махсус даво мезонларини ишлаб чиқиш ҳал қилиниши лозим муаммолардан биридир.

Жаҳонда тарқалган простата беши саратонини даволашда замонавий ёндашувларни асослашда қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада тарқалган простата беши саратони билан касалланган беморларда жарроҳлик кастрацияси ва эстроген терапия ёки унинг комбинацияси қўлланилганда даволаш натижаларини, гормонотерапиянинг максимал андроген блокада ва монотерапия усуллари қўлланилганда клиник самарадорлигини асослашдан иборат. Тарқалган простата беши саратони билан касалланган беморларда турли хил даволаш усулларини қиёслаш ҳамда максимал андроген блокадани даврий тизимга асосланган ҳолда қулай усули ва даволаш давомийлигини ишлаб чиқиш ҳисобига максимал андроген блокада терапияни модификациялаш ва янгича даволаш усулларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавfli ўсма касалликларини камайтириш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги

<sup>1</sup> ЖССТнинг 2016 йил ҳисоботининг маълумотлари

<sup>2</sup> Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease // Eur. Urol. — 2016. — Vol. 35. — P. 377–387

Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, таххис кўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини кўллаб–қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолида онкологик касалликларни таххислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866–сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда жарроҳлик кастрациядан кейин беморларда кучли рухий бузилишлар кузатилганлиги сабабли, гормонал эндокрин терапия усули ишлаб чиқилган. Бу усул қондаги андрогенлар таъсирини ва простата бези (ПБ) ҳужайраларидаги рецепторларнинг андрогенларга сезгирлигини камайтириши қатор олимларнинг ишларида келтирилган (Bostwick D.G 2015; Watanade.H 2016). Баъзи олимларнинг фикрича, рилизинг гормони ингибиторларини кўллаганда беморда простата специфик антиген титрини кескин камайиши аниқланган бўлиб, лекин шу билан бирга сексуал холати ва либидони пасайиши исботланган. Шу билан бирга антиандрогенлар тавсия этилганда простата специфик антиген титрини секин пасайиши йўлида, либидо ва сексуал потенцияни йўқолмагани аниқланган. Бугунги кунга келиб мавжуд бўлган маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, патологик тавсифга ёки нохуш

---

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

клиник ҳолатдаги касалликни маҳаллий ривожланиши (Глиссонни юқори даражаси, йирик ҳавfli ўсмалар, саркаматоид белгиларнинг ёки ҳавfli ўсманинг коагуляцион некрози кузатилган беморларда (Т3–Т4) нур терапияни қўшиш фойдалидир. Бироқ лимфа тугунларида метастазларга эга бўлган беморларда кўпинча узоқ метастаз белгилари ҳам аниқланади, кўп сондаги ретроспектив рандомизирланган тадқиқотлар ҳатто шу гуруҳ беморларида ҳам антигормонал давонинг самарали имкониятларини кўрсатади (Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2013; Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., 2015).

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда турли ички аъзоларнинг хавфсиз ва хавfli ўсма касалликларини консерватив ва жаррохлик усулларда даволаш тизимида қатор ишлар бажарилган, яъни простата беzi саратонини даволашда гипертермияни даволаш самарадорлиги ошиши исботланган (А.Х.Пармонов); хавfli ўсма хужайраларини молекуляр–генетик башорат қилиш омилларини р53 индуктор апоптози, Bcl 2 индуктор апоптози ва Ki–67 маркер пролифацияси исботланган (Д.М.Низамов, 2012); метастазланган хавfli ўсма касалликларида иммунокимёвий таҳлил йўли билан VEGF ўрни ва таргет терапияни ўтказганда самарали натижалар олинган (Н.М.Рахимов, 2019) каби тадқиқотлар олиб борилган.

Простата беzi саратони таҳхисотида ноинвазив визуализация усулларининг самарадорлигини, даволашга мўлжалланган мақсадли даволашнинг оптимал усулларини такомиллаштириш, замонавий онкологик даволаш тизими самарадорлигини ошириш учун чуқур ўрганиш заруриятини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг илмий–тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** тарқалган простата беzi саратонида турли хил гормонотерапия усулларини қўллаш орқали даволаш натижаларини яхшилашни такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

тарқалган простата беzi саратони билан касалланган беморларда жаррохлик кастрацияси ва эстроген терапия ёки унинг комбинацияси қўлланилганда даволаш натижаларини ўрганиш;

простата беzi саратонида гормонотерапияни максимал андроген блокада ва монотерапия усуллари қўлланилганда клиник самарадорлигини баҳолаш;

тарқалган простата беzi саратони билан касалланган беморларда турли хил даволаш усулларини қўллаганда, уларнинг қиёсий таққослаш натижаларига баҳо бериш;

максимал андроген блокадани даврий тизимга асосланган ҳолда қулай усули ва даволаш давомийлигини ишлаб чиқиш ҳисобига максимал андроген блокада терапияни модификациялаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИОваРИАТМ) ҳамда РИОваРИАТМни Тошкент шаҳар филиали клиникасида (2009–2017 йй.) даволанган 236 нафар тарқалган простата беzi саратони бўлган беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида простата беzi саратон ташхисига эга беморлардан олинган гистологик препаратлар ва ўсма касалликлари регистри маълумотларининг материаллари, касаллик тарихи ва амбулатор карталаридан кўчирмалар олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда рентгенологик, ултратовуш, морфологик, клиник ва статистик усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

тарқалган простата беzi саратонини ташхисотида трансректал сонография, қон зардобида простат-специфик антигенни бирламчи ва даврий, яъни ҳар уч ойда аниқлаш ҳамда клиник-патоморфологик кўрсаткичлар асосида онкологик жараёни ташхислаш комплекс мажмуаси такомиллаштирилган;

турли хил гормонал даволаш натижаларини беш йиллик ҳаёт кўрсаткичини солиштирма таққослаш асосида умумий ва коррекциялашни максимал андроген блокада ҳамда монотерапия гормонал давонинг ножўя таъсирини инобатга олган ҳолда гормонал терапия усулини қўллаш стратегияси исботланган;

тарқалган простата беzi саратонини даволашда босқичма-босқич максимал андроген блокадани қисқа вақт оралиғидаги самарадорлиги эстроген гуруҳида даволаш тизими ва монотерапияга нисбатан беморлардаги ижобий кўрсаткичлар исботланган;

такомиллаштирилган даврий максимал андроген блокадали даволаш усули тарқалган простата беzi саратонини давомли ўсиши ва касалликнинг қайталаниш даражасини камайишига олиб келиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат.

тарқалган простата беzi саратонида гормон терапия схемасини танлашда кўрсатмалар ишлаб чиқиш ва беморларни текшириш ва даволашнинг гормонотерапиядан олдинги ва кейинги босқичларида ўсма авж олиши хавфи юқори гуруҳга мансублигини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган даволаш алгоритмини тадбиқ қилиш маҳаллий тарқалган простата саратонида беморларнинг ўлим кўрсаткичини камайтирган, ўртача умр кўришини оширган;

тарқалган простата беzi саратони мавжуд беморларни даволашнинг энг оқилона тактикасини ишлаб чиқилган;

простата безини тарқалган ўсма касалигини даволаш тизимини такомиллаштириш беморларнинг ҳаёт кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган.



**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи клиник–экспериментал, функционал, биокимёвий, морфологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тарқалган простата беzi саратони ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тарқалган простата беzi саратони ташхислаш ва даволаш хусусиятларини ўрганишга муҳим ҳисса қўшувчи назарий аҳамиятга эга. Адъювант гормонал даволаш самарадорлигига қараб, тарқалган простата беzi саратонини даволаш учун комплекс ёндашув ишлаб чиқилди. Простат-специфик антиген ва патогистологик ҳулоса ҳамда Глиссон даражаси маълумотларини ҳисобга олган ҳолда маълум бир гормонал даво стратегиясини ўтказишнинг мақсадга мувофиқлиги тасдиқланган. Ишнинг якуний натижалари курсантларни ўқитиш дастурининг таркибини ва структурасини мукамаллаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тарқалган простата беzi саратонини даволашда самарали тизимларни ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга жорий қилиниши, шунингдек даволаш тизимининг тактик ва техник жиҳатларини модернизация қилиш, даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар ва меҳнат, ижтимоий чекловлар сонини камайтириш имконини берган. Простат–специфик антиген, простатадан трансректал мултифокал биопсия таҳлили ва трансректал ултратовуш энг юқори эҳтимоллик билан беморлар гуруҳини ажратиш имконини бериши, бу эса оптимал даволаш тактикасини танлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. Ишлаб чиқилган алгоритм ташхислаш сифатини яхшилаш ва адъювант гормонотерапия турини танлашни оптималлаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Тарқалган простата беzi саратонини даволашда замонавий ёндашувларнинг асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тарқалган простата беzi саратонини даволашдаги замонавий ёндашувлар» услубий тавсия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 сентябрдаги 8н–р/187–сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсия тарқалган простата беzi саратонини ташхислаш, даволашнинг самарали тизимини ишлаб чиқиш имконини берган;

Тарқалган простата беzi саратонини даволашда замонавий ёндашувлар бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, РИОваРИАТМ ҳамда РИОваРИАТМни Тошкент шаҳар филиали

бўлимларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 апрелдаги 8н-з/51-сон маълумотномаси). Олинган натижалар ва тавсия этилган монотерапия даволаш усулини даврий равишда қўллаш тарқалган простата беzi саратонини даволашда максимал андроген блокада (МAB) терапияга нисбатан кетган қийматни 40%га камайганлиги, касалликни узок вақт турғунлигини кузатилиши ва даволашнинг юқори самарадорлигига эришиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

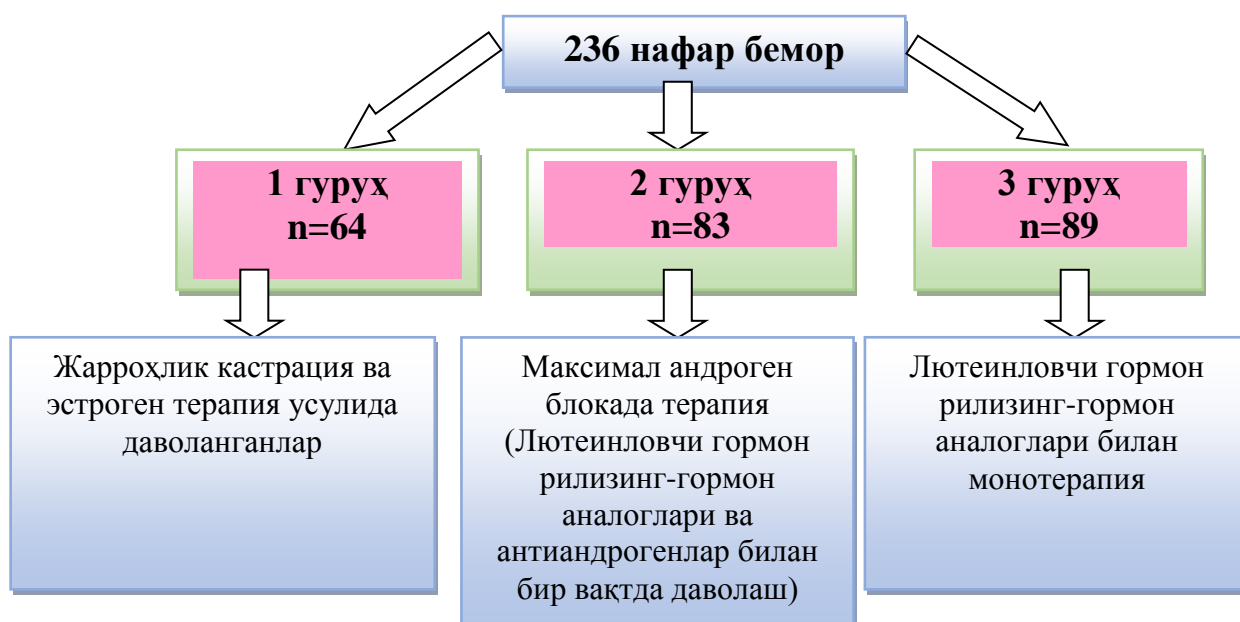
Диссертациянинг «**Тарқалган простата беzi саратонини даволашда замонавий ёндашувларнинг ўрни**» деб номланган биринчи бобида тарқалган простата беzi саратонига бағишланган адабиёт манбалари таҳлил қилинган. Тарқалган простата беzi саратони патогенези, метастаз хусусиятлари келтирилган, диагностик усуллари, консерватив, жарроҳлик даволаш усуллари таҳлил қилинган, этиологиясига қараб тарқалган простата беzi саратонини характеристикаси келтирилган, дифференциал ташхислаш ва даволашнинг даврий натижалари тасвирланган.

Диссертациянинг «**Тарқалган простата беzi саратонини даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган беморларнинг умумий характеристикалари ҳақидаги маълумотлар, шунингдек, тадқиқотда қўлланиладиган усуллар ҳақида маълумот тақдим этилди.

РиОваРИАТМ ҳамда РиОваРИАТМни Тошкент шаҳар филиалида тарқалган простата беzi саратони (ТПБС) билан текширувдан ўтган ва

даволанган 236 нафар бемор ўрганилди. Беморлар 3 та гуруҳга бўлиб ўрганилди. (1–расм).

Беморларнинг асосий қисмида касалликнинг тарқалган тури, яъни маҳаллий ёки умумий турлари аниқланган. Маҳаллий тарқалган турига кўшни аъзоларга ўсиб кириши (уруғ пуфакчаларига бир томонлама ёки икки томонлама), қовуқга, тўғри ичакга, регионар лимфа тугунларга (ёнбош: – умумий, ташқи, ички ёки ёпқич чуқурлигидаги лимфа тугунларга бир ёки икки томонлама ҳамда қорин парда орти соҳаси лимфа тугунларига метастазлар) аниқланган беморлар киритилган. Умумий ёки узоқлашган метастазларга асосан 75–80% ҳолатларда тана скелет суякларига (кўпроқ кичик чанок суякларига, умуртқа поғонаси суякларига, елка суягига, сон суяги ва бошқа аъзо, тўқималарга) тарқалган беморлар киритилган. Барча беморларда гистологик тасдиқланган аденокарцинома G<sub>2</sub>–G<sub>4</sub>, T<sub>2b</sub>–T<sub>4</sub> босқичлари кузатилган.



1–расм. Даволаниш турларига қараб беморларнинг гуруҳларга тақсимланиши.

Барча беморларнинг касаллик тарихи ва амбулатор варақалари ўрганиб чиқилди. Бунда беморларни махсус даво олгунга қадар анамнези, текширув усуллари ва натижалари, хулосаларга қараб ташхиси, даволаш усуллари ҳамда натижалари ўрганилди.

Беморларга гормонотерапия (жарроҳлик кастрация, эстроген терапия, максимал андроген блокада (МАБ) терапия ва монотерапия) усуллари ўтказилган бўлиб, уларнинг самарадорлиги бир–бирига нисбатан қиёсий таққосланди.

Даво муолажаларини танлаш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш мақсадида қон зардобиди простат-специфик антиген (ПСА) миқдори динамик аниқлаб турилган. Қон зардобиди ПСА миқдори барча беморларда бирламчи касаллик ташхиси қўйилишидан олдин аниқланган, бунда барча гуруҳларда

ПСА миқдорининг меъеридан кўтарилиши кузатилганлиги аниқланди, фақатгина паст дифференциал аденокарциномаларда меъерий ҳолатда бўлиши кузатилди. Қон зардобдаги ПСА миқдори даволаш усулларига қараб эстроген терапия ва МАБ терапияда даволаш самарадорлигини аниқлаш учун ҳар 3 ойда текшириб турилган. Монотерапияда эса аввалига антиандрогенлар билан даво бошланиб, бир ойдан кейин динамик ПСА ни аниқланган, агар қон зардобда ПСА миқдорининг камайиши кузатилса, антиандрогентерапия давом эттирилган ёки лютеинловчи гормон рилизинг-гормон (ЛРГ) аналоглари қўлланилгани кузатилди. Даволаш мобайнида гормонотерапия фонида қон зардобдаги ПСА миқдорининг кўтарилиши кузатилса ва бошқа текширув усулларида ҳам касалликни кучайиш белгилари аниқланса, бошқа даво усуллари қўлланилган. Барча беморларда бирламчи ўсмадан трансректал мултифокал биопсия олиниб, патогистологик тасдиқ қилинган ва патогистологик хулоса Глиссон шкаласи бўйича ҳисобланган. Бунда асосан тарқалган ПБС да шкала кўрсаткичи 7–10 ни ташкил қилади, патогистологик дифференциация даражаси G да кўйилиб, барча беморларда G<sub>2</sub>–G<sub>4</sub> ни, биоптатада эса мусбат кесмалар кўрсаткичи 50–100% ни ташкил қилади. Тарқалган ПБС ўрганилганда, кесмалар мусбатлиги Глиссон шкаласига пропорционал равишда кўтарилишини кўриш мумкин, яъни Глиссон 8–10 бўлса, мусбат натижа ҳам 80–100% ни ташкил қилади.

Бу кўрсаткич 236 та бемордан 203 (86%) тасига тўғри келди, қолган 33 (14%) та беморда Глиссон 5–7 ни ва мусбат кесмалар кўрсаткичи 50–70% ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «**Жаррохлик кастрация ва эстроген терапия, максимал андроген блокада ҳамда монотерапия даволаш усуллариининг клиник характеристикаси ва таҳлили**» деб номланган учинчи бобида илмий иш натижалари келтирилган. **Жаррохлик кастрация ва эстроген терапияни клиник таҳлили ҳамда ўзига хос хусусиятлари 1-чи қисмида** назорат гуруҳи беморлари сони 64 (100%) нафарни ташкил қилади. 1(1,6±0,08%\*) нафар беморда касалликни G–1 турини, 2 (3,1±0,16%) та си да G–2 турини ва 39 (60,9±3,17%) нафарда G–3 турини даволаш самарадорлигини юқорилиги ва узоқ давомийлиги аниқланди. Глиссон шкаласи бўйича: Глиссон 4 – 1 (1,6±0,08% p<0,05), Глиссон 7 – 4 (6,3±0,31% p<0,05), Глиссон 8 – 15 (23,4±1,1%), Глиссон 9–24 (37,5±1,8%) ва Глиссон 10=20 (31,2±1,5%) нафар беморда кузатилган. Тарқалган ПБС да Глиссон даражасини кўтарилишини, яъни биоптатдаги саратон ҳужайраларини фоиз ҳисобида ортишини кўриш мумкин. Беморларнинг асосий қисмида тарқалган ПБС ни Глиссон 8, 9, 10 турлари кўп учраши кузатилди.

Бу гуруҳ беморларда касалликни кучайиши сабабли МАБ терапия, ЛРГ аналоглари, стероид ёки ностероид антиандроген дори воситалари биргаликда қўлланилган. Монотерапия учун эса ЛРГ аналоглари ёки стероид ҳамда ностероид антиандроген дори воситалари алоҳида қўлланилган. МАБ ва монотерапия натижасиз бўлган ҳолатларда ёки натижаси тугагандан кейин кимётерапия курслари ўтказилган 3 (4,7%) та

бемор, комплекс даво муолажалари натижасиз бўлганлиги сабабли таргет терапия – Зитига (обератерон ) препаратини қабул қилган.

Жарроҳлик кастрация ва эстроген терапия ўтказилгандан кейин ўсмани қисман чекиниши 28 (43,7%) нафар беморда, тўлиқ чекиниб турғунлиги 30 (46,8%), самарадорсизлиги 4 (6,3%) ва бирламчи кучайиши 2 (3,1%) нафар беморда кузатилган. Бу гуруҳда ўсмани тўлиқ чекиниши 6–8 ойни ташкил қилади ва узоқ сақланиши 12–14 ойни ташкил қилади. Жарроҳлик кастрация ва эстроген терапиядан кейин кўпгина беморларда касалликни чекиниши ва турғунлашганлигини кўриш мумкин. Бу эса эстроген терапия ва жарроҳлик кастрация аҳамиятини ҳозирги кунга қадар сақланиб қолаётганлигини билдиради.

Барча беморларда эстроген терапиядан кейин иккала кўкрак безини катталашуви, қаттиқлашуви, пигментли қисмини қорайиши ва кўкрак безларида оғриқ синдромини пайдо бўлиши аниқланган. Бундан ташқари барча беморларда токсик гепатит ва гепатоз ҳолатлари юзага келган.

Юқоридагиларнинг барчаси бу даволаш усулини асосий камчиликларидан бири бўлиб ҳисобланади. Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрацияни 56 (87,5%) та беморда клиник натижалари бор, 2 (3,1%) нафарида йўқ, 6 (9,4%) та беморда эса натижа аниқланмаган. Клиник натижаларда беморлар умумий ҳолатининг яхшиланиши, заҳарланиш синдромининг камайиши, иштаҳанинг яхшиланиши, урологик симптомлардан: сийишни яхшиланиши, оғриқ синдромини камайиши ёки йўқолиши, гематурия билан асоратланган беморларда сийдик билан қон келишини камайиши ёки йўқолиши кузатилган. Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациясининг клиник симптомларини 25% га йўқолиши 39 (60,9%) та беморда, 50% га йўқолиши 22 (34,4%) та, 75% га йўқолиши 2 (3,1%) та ва 100% га йўқолиши 1(1,6%) та беморда аниқланган. Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациянинг клиник симптомлар кўрсаткичлари МАБ терапия ва монотерапияга нисбатан паст натижани кўрсатганлиги аниқланди. Бошқа гормонал терапияга нисбатан даволаш жараёнида клиник симптомлар намоён бўлишини юқори даражада қолиши ҳамда давом этиши ўз навбатида бу терапия усулининг камчилиги ҳисобланади. Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациянинг кардиотоксик асоратлари 64 (100%) нафар бемордан 28 (43,7%) нафарида, меъда ичак йўли томонидан асоратлари 13 (20,3%) нафар ва гематотоксик асоратлари 8 (12,5%) нафар беморда кузатилган. 3 (4,7%) нафар беморда эса, бу ҳақда маълумотлар йўқ. Гематологик токсик таъсирлар кўрсаткичидан шуни аниқлаш мумкинки, бу гуруҳда 1-чи даражали токсик таъсир 3 (4,68±0,34%\*) нафар, 2-чи даражали токсик таъсир 3 (4,68±0,34%\*) нафар, 3-чи даражали токсик таъсир 2 (3,12%±0,24%) нафар беморда аниқланган (\*p>0,05).

Олинган натижалар асосида гуруҳда 49 (76,6%) нафар беморда беш йиллик яшаш кўрсаткичи қоникарли ҳисобланади, 8 (12,5%) нафар беморда эса беш йилдан юқори кўрсаткичи борлиги бу усулни ҳам ўз ўрнига эга эканлигини кўрсатади. Асосий касалликни кучайиши оқибатида 48 (75,0%),

бошқа ёндош касалликлар оқибатида 2 (3,1%), даволашни кардиотоксик таъсири оқибатида 8 (12,5 %) ва номаълум сабабларга кўра 1 (1,6%) нафар беморда ўлим кузатилган. Ҳаёт бўлганлар 2 (3,1%) нафар ва кузатувдан йўқолганлар 3 ( 4,68% ) нафар беморни ташкил қилди. Юқорида келтирилган терапия усулининг асосий камчиликларидан бири бўлиб ўсма касалликни кучайиши оқибатида ўлим кўрсаткичининг кўплиги ҳисобланади.

**Иккинчи назорат гуруҳи (II–гуруҳ) Даврий максимал андроген блокадани қўлланиши ва устунлик жиҳатлари:** МАБ терапия асосан даврий тизимда олиб борилган. МАБ терапия қабул қилган беморларнинг 83 (100%) нафарни ташкил қилади.

Ўтказилган МАБ терапиядан кейин биринчи 3–6 ойда тестостерон текширувидаги каби беморларда қон зардобадаги ПСА миқдори, простата безининг умумий ҳажми ва бирламчи ўсма ўлчамлари максимал даражада кичрайганлиги кузатилган. Без ўлчамларини динамикада кузатиш шуни кўрсатадики, 27–30 ой мобайнида простата безининг умумий ҳажми кичрайган ҳолатда сақланади. Аммо баъзи беморларда, касалликни даволаш ёки кузатув давомида, ПБ ҳажмини 10-42 ой оралиғида бўлган даврда қайта катталашувини кўриш мумкин.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлардан шуни хулоса қилиш мумкинки, ректал кўрик, қон зардобадаги ПСА миқдори, тестостерон ва ТРУТ текшируви касалликни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда катта аҳамиятга эга. МАБ терапияда эстроген терапиядан фарқли равишда ПСА ва тестостерон миқдорини ҳамда ПБ ўлчамларини максимал тез қисқариши ва узоқ вақт сақланишини кўриш мумкин.

МАБ терапиядан кейин касаллик кучайганлиги сабабли 12 (14,45%) нафар беморда эстроген терапия ўтказилган. Бу беморларда ўтказилган эстроген терапиядан кейин касалликни чекиниши учраши кузатилган. 32 (38,55%) нафар беморда эса касаллик тўлиқ чекиниб, кўрсаткичлар меъёрий ҳолатга келгач, гормонотерапия монотерапияга ўтказилган. Бу эса ўртача 6–24 ойни ташкил қилган.

МАБ терапиядан кейин биринчи 3–6 ой давомида 7 (8,4%) нафар беморда ўсмани чекиниши қисман, 75 (90,4%) нафарида эса тўлиқ чекиниб турғунлиги кузатилган, 1 (1,2%) нафар беморда эса даволаш самарасиз деб баҳоланган. Биринчи 3 ойда 75 (90,4%) нафар беморда МАБ терапиядан кейин касалликни тўлиқ чекиниб турғун бўлганлиги даволаш усулини юқори самарадорликка эга эканлигини кўрсатади.

МАБ терапиядан кейинги клиник натижа, яъни касаллик симптомларини йўқолиши биринчи 3 ойда 80 (96,4%) нафар беморда кузатилган. 1 (1,2%) нафар беморда эса клиник натижа бўлмаган, яъни бу беморда касалликни бирламчи кучайиш белгилари аниқланган. МАБ терапия қабул қилган беморларда тана суякларидagi метастаз касаллик бирламчи аниқланганда 43 (51,8%) нафар беморда, даволаниш мобайнида 7 (8,4%) нафар ва касалликни қайта кучайишида 12 (14,5%) нафар беморда кузатилган. Беморларда даволаш самарадорлиги буйича клиник симптомларни 25% га йўқолиши 8

(9,6%) нафар беморда, 50% га йўқолиши 18 (21,7%) нафар, 75% га йўқолиши 21 (25,3%) нафар ва 100% га йўқолиши 36 (43,4%) нафар беморда аниқланди. Даволаш самарадорлигини клиник жиҳатдан юқори эканлиги, МАБ усулини қўллаш имкониятларини кенгайтиради, аммо асоратларнинг юқори кўрсаткичи бу даволашнинг камчиликларидан бири бўлиб ҳисобланади.

23 (27,7±1,78%) нафар беморда МАБ терапиядан кейин ЮИК, зўриқиш стенокардияси, қўл ва оёқ томирларининг варикоз кенгайиши ва ўткир миокард инфаркти каби кардиологик асоратлар кузатилган. МАБ терапиядан кейин 6 (7,2%) нафар беморда 6–32 ой ичида ўткир миокард инфаркти касаллиги кузатилиши бу терапиянинг юқори кардиологик таъсирга эга эканлигидан далолат беради. 5 (6%) нафар беморда меъда ичак йўли асоратларидан меъда ва 12 бармоқли ичак ярасининг қўзиши, сурункали гастрит ва колит белгилари пайдо бўлиши кузатилди. Беморлардаги бу ўзгаришлар симптоматик даволангандан кейин МАБ терапия қайта давом эттирилган.

Беморларда МАБ терапиядан кейинги гематологик токсик таъсирлар 3 та даражага бўлиб ўрганилган. 1-чи даражали токсик таъсир 3 (3,6±0,22%\*) нафар, 2-чи даражали 23 (27,7±1,78%) нафар, 3-чи даражали токсик таъсир 9 (10,8±0,69%\*) нафар беморда аниқланган (\* $p>0,05$ ). Келтирилган маълумотлардан шуни хулоса қилиш мумкинки, беморларнинг 74 (89,1%) нафарида 3–5 йиллик кўрсаткичи бу усулни қўллашда кенг имконият яратиб беради. Асосий касалликни кучайиши ва метастазланишини ҳисобига 62 (74,7%) нафар беморда, бошқа ёндош касалликлар оқибатида 4 (4,8%) нафар, МАБ терапиянинг асорати сифатида 2 (2,4%) нафар беморда ўлим ҳолати кузатилган. 2 (2,4%) нафар бемор ўлимининг сабаби аниқ эмас, 14 (16,9%) нафар бемор эса динамик кузатувдан йўқолган. Касалликни қайталаниши ва метастазланиши аниқланмасдан аввал 1 (1,2%) нафар бемор кузатувдан йўқолган, 1 (1,2%) нафарда эса касалликни қайталаниши (рецидивланиши) ва кучайиши билан кузатувдан йўқолган. 3 (3,6%) нафар бемор ҳаёт, 78 (94,0%) нафар бемор эса ҳаётдан кўз юмган.

Текширув маълумотларига асосан: МАБ терапияда Золадекс (гозерелин ацетат) 3,6 мг ҳар 28 кунда 1 марта ва бикүлатамид ҳар куни 50 мг х 1 маҳал даврий тизимда қўлланилганда, даволаш давомийлиги ўсма жараёнини чекинишига қараб, 8-12 ой кейин касаллик қайта кучайгунгача танаффус билан қайтарилганда бошқа дори воситаларига (ЛГРГ аналоглари Бусерелин 3,75 мг, Диферелин 3,75 мг, Элегард 7,5, 22,5 мг, Люкрин депо 3,75 мг ва стероид гормон Ципротерон ацетат 100 мг) қараганда натижадорлигини юқорилиги, яъни, касалликни тез чекиниши, чекинишнинг узок давом этиши, асоратларининг камлиги, юзага келган асоратлар (эректил дисфункция, либидонинг сусайиши, кучсиз гинекомастия) нинг тез тикланишини аниқлаш мумкин. МАБ терапияни шу даво воситалари билан қўлланишни қулайлиги сабабли, бу даволаш усулини амалиётга модификациялашни тавсия қилиш мумкин.

3-чи асосий гуруҳ беморларида тарқалган ПБС ни даволашда ЛГРГ

аналоглари билан монотерапия қўлланилди. Монотерапия усулида даволанган беморлар 89 (100%) нафарни ташкил қилади.

Монотерапия икки хил кўринишда: ЛГРГ аналогларини даврий тизимда (циклик равишда) қўллаш орқали; стероид ёки ностероид антиандроген препаратларни асосий касалликни гормонга сезувчанлиги йўқолгунга қадар қўллаш орқали олиб борилган.

Монотерапияда эстроген терапиядан фарқли равишда, ПСА миқдорининг ва ПБ ўлчамларининг максимал тез қисқариши ва узок вақт сақланишини кўриш мумкин. Монотерапиядан кейин биринчи 3–6 ойда 12 (13,4%) нафар беморда ўсманинг қисман чекиниши, 75 (84,2%) нафарда тўлиқ чекиниб турғунлиги кузатилган, 2 (2,2%) беморда эса даволаш самарасиз деб баҳоланган. Монотерапиядан кейин 75 (84,2%) нафар беморда тўлиқ чекиниб турғунлик бўлганлиги бу даволаш усулини юқори самарадорликка эга эканлигидан далолат беради ва даволаш усулларини қўллашда юқори ўринни эгаллашини кўрсатади. Монотерапиядан кейинги клиник натижа, яъни касаллик симптомларини йўқолиши биринчи 3–6 ойда 83 (93,2%) нафар беморда кузатилган. 2 (2,2%) нафар беморда клиник натижа бўлмаган, яъни уларда касалликни бирламчи кучайиш белгилари аниқланган. Монотерапия қабул қилган беморларда тана скелет суякларидаги метастаз бирламчи касаллик аниқланганда 52 (58,4%) нафар, даволаниш мобайнида 6 (6,7%) нафар, касалликни қайта кучайишида эса 11 (12,3%) нафар беморда аниқланган. Учта гуруҳ маълумотларига асосан, тарқалган ПБСда тана суякларидаги метастазнинг юқори кўрсаткичга эга эканлигини кўриш мумкин. Регионар лимфа тугунлардаги метастазлар бирламчи аниқланганда 20 (22,5%), даволаниш мобайнида 29 (32,2%), касаллик кучайгандан кейин эса 14 (15,7%) нафар беморда аниқланган.

Даволаш самарадорлиги ҳисобланган клиник симптомларни 25% га йўқолишини 6 (6,7%) та беморда, 50% га йўқолишини 14 (15,7%) та, 75% га йўқолишини 29 (32,6%) та ва 100% га йўқолишини 40 (44,9% ) та беморда кузатилган. Даволаш самарадорлигини клиник жиҳатдан юқори эканлиги монотерапия усулини қўллаш имкониятларини кенгайтиради, асоратларининг камлиги эса бу усулни эстроген терапия ва МАБ терапиядан устун эканлигини кўрсатади. Монотерапия ўтказилган 11 (12,3%) нафар беморда ЮИК, зўриқиш стенокардияси, қўл ва оёқ томирларини варикоз кенгайиши, миокард инфаркти каби кардиологик асоратлар кузатилган. Монотерапиядан кейин, 10–32 ой ичида 2 (2,24%) нафар беморда ўткир миокард инфаркти касаллигини кузатилиши бу терапияни МАБ терапияга нисбатан паст кардиологик таъсирга эга эканлигидан далолат беради. 3 (3,37%) нафар беморда меъда ичак асоратларидан меъда ва 12 бармоқли ичак ярасининг қўзиши, сурункали гастрит ва колит каби белгилар кузатилди.

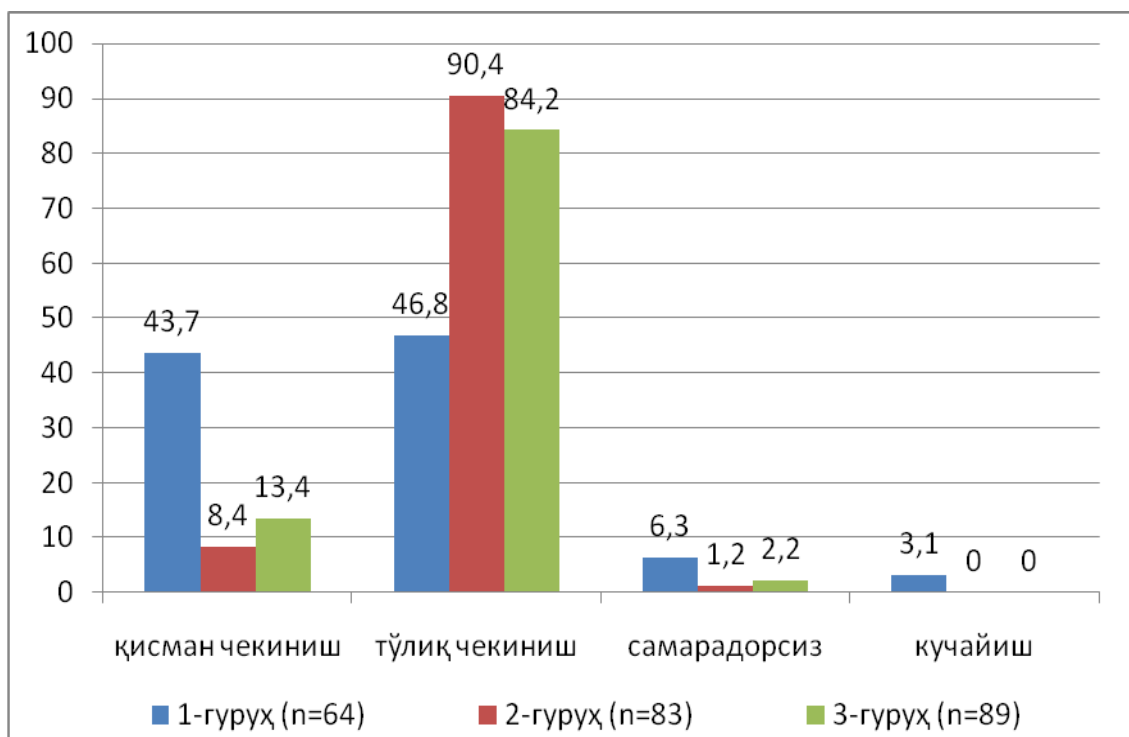
Бу ўзгаришлар симптоматик даволаниб, қўзиш белгилари йўқолгандан кейин монотерапия яна қайта давом эттирилган. Гематотоксик токсик таъсирлар кўрсаткичи: беморларда ўрганилган гематотоксик таъсирлар 3 та даражага бўлинган. 1 ( $1,1 \pm 0,07\%$ \*) нафар 1-чи даражали, 8 ( $9,0 \pm 0,56\%$ \*)



нафарида 2-чи даражали ва 4 ( $4,5 \pm 0,28\%*$ ) нафар беморда 3-чи даражали токсик таъсир аниқланган. Монотерапиядан кейин: 59 (66,2%) нафар беморда 3–5 йил яшаш кўрсаткичи ва 13 (14,6%) нафар беморда 5 йилдан кўп бўлган яшаш кўрсаткичи аниқланиши юқори кўрсаткич ҳисобланади, шу сабабли бу даволаш усулини амалиётда кенг қўллаш имкониятини беради.

Асосий касалликни кучайиши ва метастазланишини оқибатида 68 (76,4%) нафар беморни, бошқа ёндош касалликлар сабабли 6 (6,7%) нафар беморни ва монотерапиянинг асорати сабабли 1 (1,1%) нафар беморни ўлим ҳолатига сабаб бўлган. 3 (3,4%) нафар беморда ўлим сабаби аниқ эмас, 9 (10,1%) нафари эса динамик кузатувдан йўқолган. Касалликни қайталаниши ва метастазланиши аниқланмасдан 2 (2,2%) нафар, касалликни рецидивланиши ва кучайиши билан 1 (1,1%) нафар бемор кузатувдан йўқолган. 15 (16,9%) нафар бемор ҳаёт, 74 (83,1%) нафари вафот этган.

Диссертациянинг «**Жарроҳлик кастрацияси, эстрогенотерапия, максимал андроген блокада терапияси ва монотерапия ўтказилган беморларни киёсий таққослаш натижалари таҳлили**» деб номланган тўртинчи бобида простата бези саратони билан хасталанган беморларнинг даволаш натижаларининг самарадорлик кўрсаткичлари таҳлил қилинади.



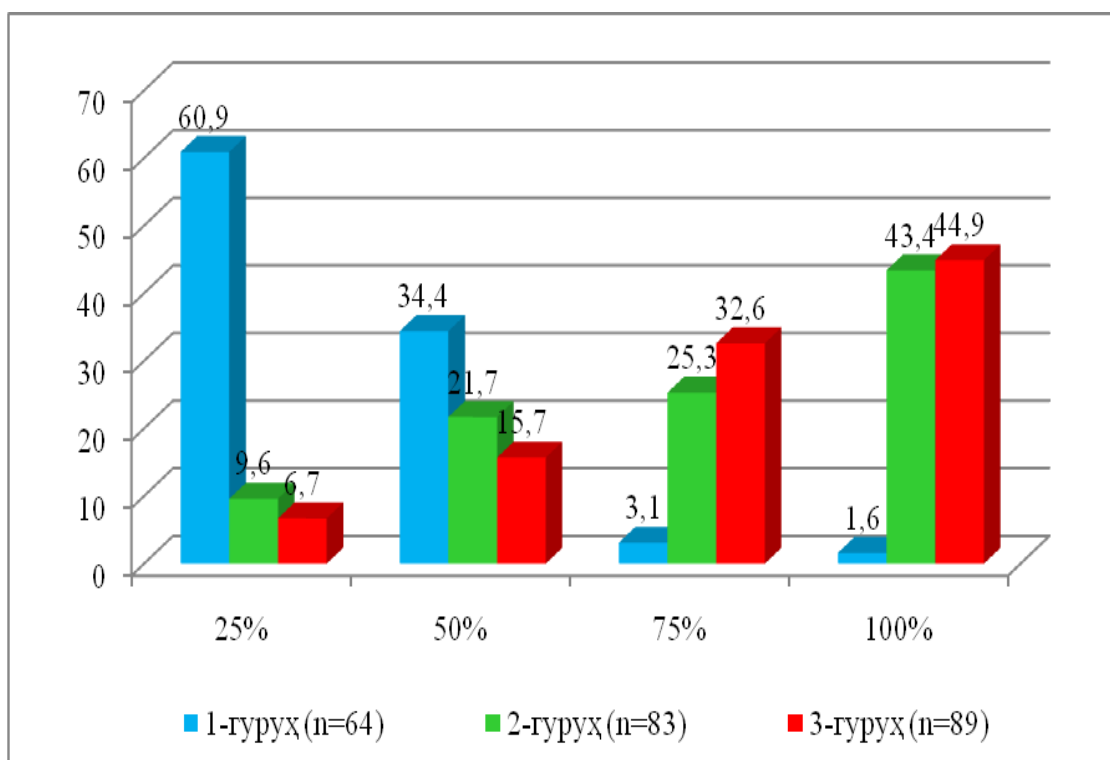
2–расм. Ўтказилган даводан кейин ўсманинг чекиниши

Жарроҳлик кастрация ва эстроген терапия ўтказилгандан кейин ўсманинг қисман чекиниши 28 (43,7%) нафар беморда, тўлиқ чекиниб турғунлиги 30 (46,8%) нафар, самарадорсизлиги 4 (6,3%) нафар ва бирламчи кучайиши 2 (3,1%) нафар беморда кузатилган. Бу гуруҳда ўсманинг тўлиқ чекиниши 6–8 ойни ташкил қилади ва узоқ сақланиши 12–14 ойни ташкил қилади. Жарроҳлик кастрация ва эстрогенотерапиядан кейин кўпгина беморларда касалликни пасайиши ва чекиниб турғунлашганлигини кўриш

мумкин, бу эса эстроген терапия ва жарроҳлик кастрация аҳамиятини ҳозирги кунга қадар сақланиб қолаётганлигини билдиради.

МАБ терапиядан кейин биринчи 3–6 ой давомида 7 (8,4%) нафар беморда ўсманинг чекиниши қисман, 75 (90,4%) нафарда эса тўлиқ чекиниб турғунлиги кузатилган, 1 (1,2%) нафар беморда эса даволаш самарасиз деб баҳоланган. Биринчи 3 ойда 75 (90,4%) нафар беморда МАБ терапиядан кейин касалликни тўлиқ чекиниб турғун бўлганлиги даволаш усулини юқори самарадорликка эга эканлигини кўрсатади.

Монотерапиядан кейин биринчи 3–6 ойда 12 (13,4%) нафар беморда ўсмани қисман чекиниши, 75 (84,2%) нафарда тўлиқ чекиниб турғунлиги кузатилган, 2 (2,2%) нафарида эса даволаш самарасиз деб баҳоланган. Монотерапиядан кейин 75 (84,2%) нафар беморда касаллик тўлиқ чекиниб турғунлик бўлганлиги бу даволаш усулини юқори самарадорликка эга эканлигидан далолат беради ва даволаш усуллари амалиётда қўллаш имкониятини беради. Гуруҳлар бўйича қиёсий таққослаш ўтказилганда 1-чи гуруҳда ўсманинг тўлиқ чекиниши ва узоқ турғун сақланиши нисбатан паст кўрсаткичи аниқланди, бундан ташқари ўсманинг гормонотерапия фониди бирламчи кучайиши ҳам аниқланди, шу сабабли бу даволаш усулини ўтказишда қатъий кўрсатмаларни талаб қилади. МАБ терапиядан кейин ўсманинг қисқа давр ичида тўлиқ чекиниши ва узоқ турғун ҳолда сақланишини юқори кўрсаткичи, монотерапиядан кейин эса ўсмани нисбатан секинлик билан тўлиқ чекиниши ва узоқ турғун ҳолда сақланишини юқори кўрсаткичини аниқлаш мумкин, шу сабабли МАБ терапия ва монотерапияни даврий тизимда қўллаш яхши натижаларга эришишни таъминлайди.



3–расм. Клиник симптомларнинг йўқолиши

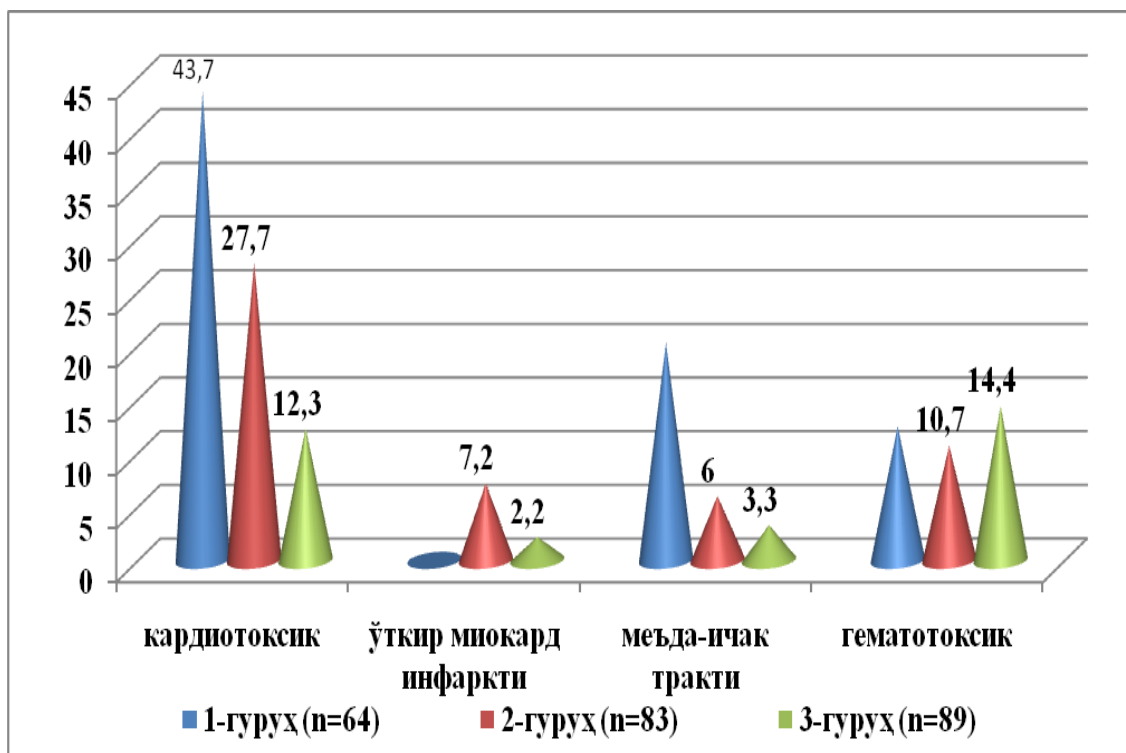
1-чи гуруҳда: эстроген-терапия ва жарроҳлик кастрациянинг клиник симптомларини 25% га йўқолиши 39 (60,9%) нафар беморда, 50% га йўқолиши 22 (34,4%), 75% га йўқолиши 2 (3,1%) ва 100% га йўқолиши 1(1,6%) нафар беморда аниқланган.

2-чигуруҳда: беморларда клиник симптомларнинг йўқолиши даволаш самарадорлиги буйича клиник симптомларнинг 25% га йўқолиши 8 (9,6%) та беморда, 50% йўқолиши 18 (21,7%) та, 75% йўқолиши 21 (25,3%) та ва 100% га йўқолиши 36 (43,4%) та беморда аниқланди.

3-чи гуруҳда: даволаш самарадорлиги ҳисобланган клиник симптомларнинг 25% га йўқолиши 6 (6,7%) нафар беморда, 50% га йўқолиши 14 (15,7%), 75% га йўқолиши 29 (32,6%) ва 100% га йўқолиши 40 (44,9%) нафар беморда кузатилган. Хулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки: эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациянинг клиник симптомлар кўрсаткичлари МАБ терапия ва монотерапияга нисбатан паст натижани кўрсатганлиги аниқланди. Бошқа гормонал терапияга нисбатан даволаш жараёнида клиник симптомлар намоён бўлишини юқори даражада қолиши ҳамда давом этиши ўз навбатида бу терапия усулининг камчилиги ҳисобланади.

Даволаш самарадорлигининг клиник жиҳатдан юқори эканлиги, МАБ усулини қўллаш имкониятларини кенгайтиради аммо асоратларнинг юқори кўрсаткичи бу терапиянинг камчиликларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Даволаш самарадорлигини клиник жиҳатдан юқори эканлиги монотерапия усулини қўллаш имкониятларини кенгайтиради, асоратларининг камлиги эса бу усулни эстроген терапия ва МАБ терапиядан устун эканлигини кўрсатади. Бундан ташқари даволаш усулини иқтисодий жиҳатдан арзонлиги бемор учун қулайлик яратади.



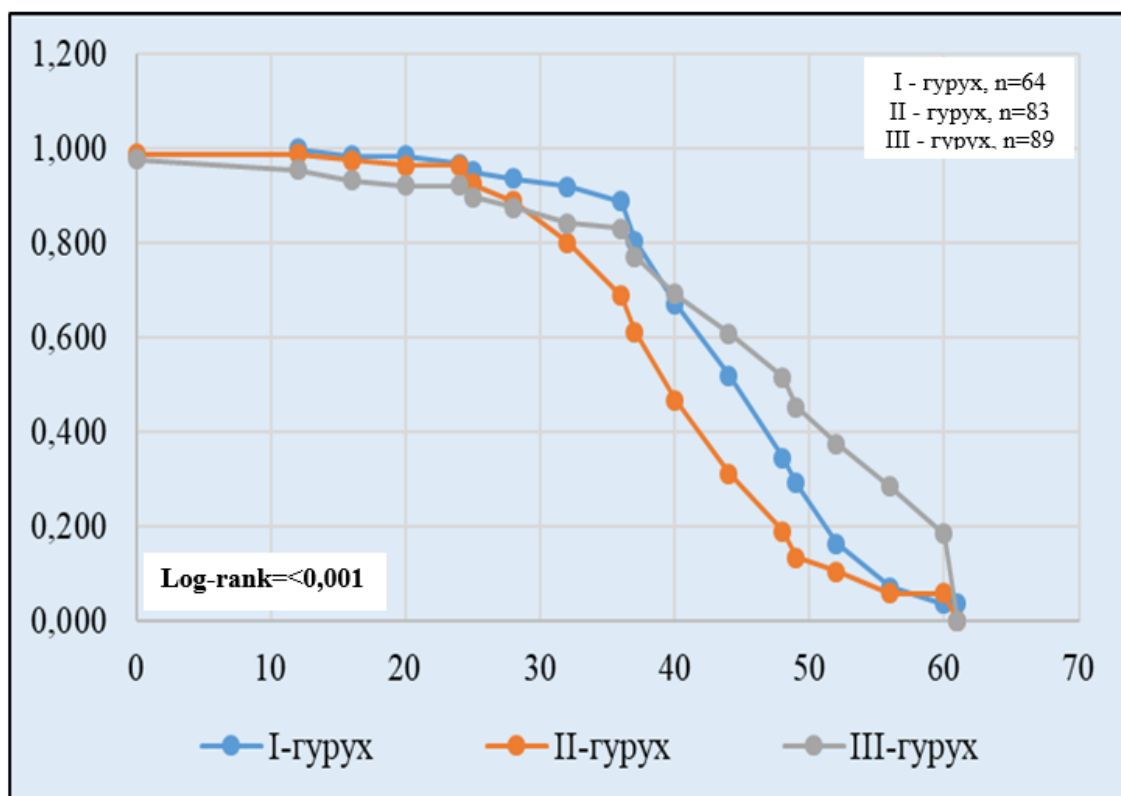
4–расм. Гуруҳларда ўтказилган даводан кейинги асоратлар кўрсаткичи

Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациянинг кардиотоксик асоратлари 64 (100%) нафар бемордан 28 (43,7%) нафарида, меъда ичак йўли томонидан асоратлари 13 (20,3%) нафарда ва гематотоксик асоратлари 8 (12,5%) нафар беморда кузатилган. 3 (4,7%) нафар беморда эса, бу ҳақда маълумотлар йўқ.

23 (27,7%) нафар беморда МАБ терапиядан кейин ЮИК, зўриқиш стенокардияси, қўл ва оёқ томирларининг варикоз кенгайиши ва ўткир миокард инфаркти каби кардиологик асоратлар кузатилган. 6 (7,2%) нафар беморда МАБ терапиядан кейин 6–32 ой ичида ўткир миокард инфаркти касаллигини кузатилиши бу терапиянинг юқори кардиологик таъсирга эга эканлигидан далолат беради. 5 (6,0%) нафар беморда меъда ичак йўли асоратларидан меъда ва 12 бармоқли ичак ярасининг қўзиши, сурункали гастрит ва колит белгилари пайдо бўлишини кўриш мумкин. Беморлардаги бу ўзгаришлар симптоматик даволангандан кейин МАБ терапия қайта давом эттирилган.

Монотерапия ўтказилган 11 (12,3%) нафар беморда ЮИК, зўриқиш стенокардияси, қўл ва оёқ томирларининг варикоз кенгайиши, миокард инфаркти каби кардиологик асоратлар кузатилган. Монотерапиядан кейин, 10–32 ой ичида 2 (2,24%) нафар беморда ўткир миокард инфаркти касаллигининг кузатилиши бу терапияни МАБ терапияга нисбатан паст кардиологик таъсирга эга эканлигидан далолат беради. 3 (3,37%) нафар беморда меъда ичак асоратларидан меъда ва 12 бармоқли ичак ярасининг қўзиши, сурункали гастрит ва колит каби белгилари кузатилди. Гуруҳларда ўтказилган қиёсий таққослаш таҳлили шуни кўрсатадики, 1-чи гуруҳда кардиотоксик асорат юқори кўрсаткичи, меъда ичак ва гематологик асоратларнинг ҳам бошқа гуруҳларга нисбатан юқори кўрсаткичи аниқланади. 2-чи гуруҳда кардиотоксик асоратлар 1-чи гуруҳга нисбатан паст, лекин 3-чи гуруҳга нисбатан юқори кўрсаткичини кўришимиз мумкин, шу билан бирга 7,2% беморда ўткир миокард инфаркти асорати ҳам аниқланди, шу сабабли МАБ терапияни қўллашда ёндош касалликларидан кардиоваскуляр патология бор-йўқлигига катта эътибор қаратиш лозим бўлади. Меъда ичак асорати 1-чи гуруҳга нисбатан паст кўрсаткич, 3-чи гуруҳга нисбатан юқори кўрсаткич борлиги аниқланди, гематологик асорат 1-чи ва 3-чи гуруҳга нисбатан паст кўрсаткич аниқланди.

Монотерапия ўтказилган беморларда кардиотоксик асорат иккала гуруҳларга нисбатан паст кўрсаткичларда аниқланди, лекин 2,2 % ҳолатда ўткир миокард инфаркти асорати кузатилган, 1-чи гуруҳга нисбатан юқори кўрсаткич 3-чи гуруҳга нисбатан паст кўрсаткични ташкил қилди. Меъда ичак томонидан кузатиладиган асоратлар 1-чи ва 2-чи гуруҳга нисбатан паст кўрсаткични ташкил қилди. Гематотоксик асорат иккала гуруҳга нисбатан юқори кўрсаткични ташкил қилди. Хулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки, ҳар бир гуруҳда тегишли асоратларнинг борлиги сабабли гормонотерапия усуллари қўллашда беморнинг умумий ҳолати ва ёндош касалликларини инобатга олган ҳолда кўрсатмалар ишлаб чиқиш керак бўлади.



5–расм. Беморларнинг яшаш давомийлиги

Қиёсий таққослаш ўтказилганда 1-чи гуруҳда 49 (76,6%) беморда беш йиллик яшаш кўрсаткичи қониқарли ҳисобланади, 8 (12,5%) та беморда эса беш йилдан юқори кўрсаткичи борлиги бу усулни ҳам ўз ўрнига эга эканлигини кўрсатди.

МАБ терапия қабул қилган 2-чи гуруҳда беморларнинг яшаш кўрсаткичи 1(1,2%) беморда 12 ойни, 3 (3,6%) беморда 12–24 ой, 24 (28,9%) беморда 24–36 ой, 40 (48,2%) беморда 36–48 ой, 12 (14,5%) беморда 48–60 ойни, 3 (3,6%) беморда 60 ойдан кўп вақтни ташкил қилган.

Монотерапия қабул қилган 3-чи гуруҳда беморларни яшаш кўрсаткичи 59 (66,2%) нафар беморда 3–5 йил яшаш кўрсаткичи ва 5 йилдан кўп бўлган 13 (14,6%) нафар беморда аниқланиши юқори кўрсаткич ҳисобланади, шу сабабли бу даволаш усулини амалиётда кенг қўллаш имкониятини беради. Хулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки, 1-чи гуруҳда кўпгина кўрсаткичларни иккала гуруҳга нисбатан салбийлигига қарамасдан 3–5 йил яшаш кўрсаткичининг юқорилиги бу усулни қўллашда ўз ўрнига эга эканлигини кўрсатди. 2-чи гуруҳда яшаш кўрсаткичининг асосий қисм беморларда 3–5 йилни ташкил қилиши ПБС да ижобий деб қараш мумкин бўлади. 3-чи гуруҳда эса 3–5 йил юқори кўрсаткичи ва 5 йилдан кўп давр (14,6%) ни ташкил қилиши бу гормонотерапия усулини иккала гуруҳдан ҳам юқори кўрсаткич деб баҳолаш имконини берди.

#### ХУЛОСАЛАР

«Тарқалган простата беzi саратонини даволашда замонавий ёндашувлар» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Эстроген терапия ва жарроҳлик кастрациядан кейин клиник симптомлар кўрсаткичлари максимал андроген блокада ва монотерапияга нисбатан паст натижани кўрсатгани, яъни 25% га йўқолиши 60,9% ни ташкил қилди. Асоратларнинг юқорилиги асосан кардиотоксик асорат 43,7% ни ташкил қилди, шу сабабли бу усулни даволашда қўллаш қатъий кўрсатмалар асосида олиб боришни тақозо қилади.

2. Максимал андроген блокада терапиясидан кейин биринчи 3–6 ой давомида ўсмани 90,4% тўлиқ турғунлигига эришилди. 27,7% беморда МАБ терапиядан кейин кардиотоксик асоратлар кузатилган. МАБ терапиядан даволаш самарадорлиги, клиник симптомларни 75% га камайиши 25,3% да, 100% га камайиши 43,4% ни ташкил қилди. Максимал андроген блокадани даврий тизимида қўллаганда ўсма жараёнини қисқа вақтда чекинишга учраши ва чекиниш даврининг узоклигини ҳисобга олиб кенг қўллаш имкониятини беради. Лютеинловчи гормон рилизинг гормон аналоглари монотерапиядан кейин 84,2% ҳолатда тўлиқ чекиниб турғунлиги кузатилди. Бу даволаш усулини юқори самарадорликка эга эканлигидан далолат беради ва кўрсатмага мувофиқ танлов усули деб баҳолаш мумкин.

3. Маҳалий тарқалган простата беzi саратонида жарроҳлик кастрацияси ва эстроген терапияси максимал андроген блокада ва лютеинловчи гормон рилизинг гормон монотерапиясига нисбатан самараси камлиги учун қатъий кўрсатмаларга мувофиқ қўллаш тавсия этилади.

4. Лютеинловчи гормон рилизинг гормон монотерапияси билан ўтказилган даво самарадорлиги пасайганда ёки қарши кўрсатма бўлганида максимал андроген блокада терапияни даврий равишда ўтказиш имкониятини бериб, даволаш давомийлигини ошириш йўлида хаёт кўрсаткичлари ва ўсма чекиниш даврини узайтириш имконини берган. Тарқалган простата беzi саратонининг юқори самарали даволаш тизими максимал андроген блокада терапия усулини модификациялаш йули билан эришилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04.12.2018. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
РАДИОЛОГИИ**

**ЮСУПОВ ШЕРАЛИ ХАСАНОВИЧ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОГО  
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Tib356.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Ходжаев Абдувохид Валиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ахмедов Рустам Насырович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация** **Научный центр онкологии Республики Казахстан**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc. 04.12.2018. Tib.77.01 при Республиканском научно-практическом центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фароби, 383. Тел: (+99871) 227–13–27, факс: (+99871) 246–15–96; e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского научно-практического центра онкологии и радиологии (регистрационный номер №\_\_\_\_\_). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фароби, 383. Тел./факс: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года).

**М.А.Гафур-Ахунов,**  
заместитель председателя Научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**А.А.Адилходжаев,**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., доцент

**М.Х.Ходжибеков,**  
председатель научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор



## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Рак предстательной железы по данным ВОЗ среди мужчин занимает 3-е место и первично определяется в более 550000 случаях<sup>1</sup>. По данным обращаемости больных у 60–80% уже определяются как местно распространенный процесс, так и отдаленные метастазы. Рак предстательной железы (РПЖ) имеет серьезную географическую и расовую изменчивость «... заболеваемость чаще встречается в США у афроамериканцев на 60% больше, чем у лиц других рас, в то время как самая низкая заболеваемость выявлена у лиц китайской принадлежности. В США показатель заболеваемости среди мужчин в возрасте 65 лет – на 100 000 населения – равен 44, в 65–75 лет поднимается до 900 ...»<sup>2</sup>, что доказывает улучшение диагностики и лечения. С этой точки зрения, исследования в этом направлении на выбор особенностей хирургического и консервативного лечения в зависимости от иммунологических, морфологических особенностей опухоли и оценки критериев лечения заболеваний предстательной железы, поиск специфических диагностических тестов для оценки выбора и эффективности цитогенетических, информативных онкомаркеров, а также особенностей гормональных методов лечения метастатического рака предстательной железы, разработка наиболее специфических критериев лечения на данный момент являются одной из важных проблем.

В мировом масштабе проводится ряд научных исследований для обоснования современных подходов к лечению рака предстательной железы. В связи с этим обоснование клинической эффективности состоит из гормональной терапии с использованием максимальной андрогенной блокады или монотерапии, хирургической кастрации, терапии эстрогенами или их комбинации, применяемой у пациентов с РПЖ. Особенно важна модификация схем терапии максимальной андрогенной блокады и разработка новых методов лечения путем сравнения различных методов лечения больных РПЖ и разработкой оптимальных методов и продолжительности терапии, основанной на периодической системе максимальной андрогенной блокады.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам и снижения уровня заболеваемости злокачественными онкологическими заболеваниями в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан УП №-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, определены следующие задачи «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения,

---

<sup>1</sup> ЖССТнинг 2016 йил ҳисоботининг маълумотлари

<sup>2</sup> Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 35. – P. 377–387.

создание системы медицинской стандартизации, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа ...»<sup>3</sup>. Данные задачи способствуют снижению заболеваемости за счет повышения уровня современной медицинской помощи в диагностике и лечении онкологических заболеваний населения и совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время разработана гормональная эндокринная терапия из-за сильных психических расстройств у пациентов после хирургической кастрации. В работах некоторых учёных приведены данные об уменьшении концентрации андрогенов в крови и чувствительности рецепторов к андрогенам (Bostwick D.G., 2015; Watanade H., 2016). По мнению некоторых авторов, при применении ингибиторов рилизинг гормона определяется резкое снижение уровня специфического антигена простаты, доказано также снижение либидо. Следует отметить, что при применении антиандрогенов медленно снижается титр специфического антигена простаты, но не изменяется либидо и потенция. На сегодняшний день накопленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с саркоматоидными симптомами или коагулянтным некрозом (Т3–Т4) при наблюдении опухоли патологическими характеристиками или местным развитием неблагоприятного клинического состояния (высокий уровень Глиссона, крупные злокачественные опухоли) полезно проведение лучевой терапии. Однако у пациентов с метастазами в лимфатических узлах часто выявляются симптомы отдаленных метастазов. Большое количество

---

<sup>3</sup>Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

ретроспективных не рандомизированных исследований демонстрирует эффективную способность гормональной терапии даже у этих пациентов (Аляев Ю. Г., Крапивин А.А., 2013; Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., 2015).

В настоящее время в Узбекистане проведены ряд работ по консервативному и хирургическому лечению доброкачественных и злокачественных опухолей различных внутренних органов, где была доказана эффективность лечения гипертермией при лечении рака предстательной железы (Пармонов А.Х., 2008); доказано наличие факторов молекулярно-генетического прогнозирования клеток злокачественных опухолей: индуктора апоптоза p53, индуктора апоптоза Bcl 2 и пролиферации маркера Ki-67 (Низамов Д.М., 2012); обоснована система проведения сфинктер-защитной хирургии патоморфологических показателей кишечника (Нишонов Д.А., 2018); были получены эффективные результаты в таргет терапии с использованием иммунохимического анализа и роли VEGF при метастазирующих опухолевых заболеваниях (Рахимов Н.М., 2019).

Совершенствование оптимальных методов целевого лечения, эффективности не инвазивных методов визуализации в диагностике рака предстательной железы требуют дальнейшего тщательного изучения для повышения эффективности системы современного онкологического лечения.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

**Целью исследования** является улучшение результатов лечения распространенного рака предстательной железы путем применения с различных методов гормонотерапии.

**Задачи исследования:**

изучить результаты лечения хирургической кастрации, эстрогенной терапии, или их комбинации у пациентов с распространенным раком предстательной железы;

оценить клиническую эффективность гормонотерапии при распространенном раке предстательной железы с максимальной андрогенной блокадой и монотерапией;

оценить результаты различных методов лечения у пациентов с распространенным раком предстательной железы;

модифицировать терапию максимальной андроген блокады больным с распространенным раком предстательной железы путем разработки оптимального метода и длительности лечения основанную на периодической системе.

**Объектом исследования** явились 236 больных с распространенным раком простаты, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении за период 2009–2017 гг. в РСНПМЦОиР, а также в клинике филиала города

Ташкента РСНПМЦОиР.

**Предметом исследования** явились материалы гистологических препаратов, взятые у больных с диагнозом рака предстательной железы, материалы данных историй болезни, амбулаторных карт и регистра онкологических заболеваний.

**Методы исследования.** При выполнении работы использованы рентгенологические, ультразвуковые, морфологические, клинические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

усовершенствован комплекс диагностики при раке предстательной железы путем применения трансректальной сонографии, первичного и периодического определения простат-специфического антигена в сыворотке крови каждые 3 месяца и по клинико-патоморфологическим показателям;

доказана стратегия применения гормональной терапии при распространенном раке предстательной железы обоснованной общей и коррекционной побочных эффектов максимальной андрогенной блокады и монотерапии на основе сравнительного сопоставления результатов различных методов гормонотерапии;

доказаны положительные результаты в коротком промежутке времени у больных, которые получали поэтапную максимальную андрогенную блокаду, в сравнении с монотерапией и эстероген терапией при лечении распространенного рака предстательной железы;

доказана эффективность усовершенствованного метода максимальной андрогенной блокады при распространенном раке предстательной железы путем снижения времени продолженного роста опухоли и рецидива заболевания.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны критерии оценки выявления групп высокого риска роста опухоли до и после гормональной терапии с разработкой рекомендаций при выборе схемы гормонотерапии при распространенном раке предстательной железы;

внедрен алгоритм лечения распространенного рака предстательной железы, который позволит увеличить среднюю продолжительность жизни и снизить показатель смертности больных;

усовершенствована наиболее рациональная тактика лечения больных распространенным раком предстательной железы;

усовершенствована система лечения распространенного рака предстательной железы, которая дала возможность улучшить качество жизни пациентов.

**Достоверность полученных результатов исследования** подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, обработкой полученных

данных с использованием современных, взаимодополняющих клинико-экспериментальных, функциональных, биохимических, морфологических и статистических методов, а также порядок разработки новых подходов в диагностике и лечении распространенного рака предстательной железы были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная ценность результатов исследования имеет теоретическое значение, что значительно способствует изучению особенностей диагностики и лечения рака предстательной железы. В зависимости от эффективности адъювантной гормональной терапии был разработан комплексный подход к лечению рака предстательной железы. Подтверждена целесообразность стратегии гормонального лечения, с учётом данных показателей простат-специфического антигена, патогистологического заключения и уровня шкалы Глиссона. Окончательные результаты работы объясняются тем, что дана возможность улучшить структуру и содержание учебной программы обучения курсантов.

Практическая значимость результатов исследования заключалась в том, что разработка и внедрение эффективных систем лечения распространенного рака предстательной железы, а также модернизация тактических и технических аспектов системы лечения, повышение эффективности лечения привели к уменьшению количества осложнений, трудовых и социальных ограничений. Анализы данных показателей простат-специфического антигена, трансректальной мультифокальной биопсии и трансректальной сонографии простаты позволяют выбрать группу пациентов для проведения наиболее оптимальной схемы лечения и для повышения эффективности лечения. Разработанный алгоритм основан на улучшении качества диагностики и возможности оптимизации выбора адъювантной гормональной терапии.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по обоснованию современных подходов к лечению распространенного рака предстательной железы:

утверждена методическая рекомендация «Современные подходы к лечению распространенного рака предстательной железы» (Заключение № 8н-р/187 Министерства здравоохранения от 21.09.2018 года). Данная методическая рекомендация позволила разработать эффективную систему диагностики и лечения распространенного рака предстательной железы;

полученные научные результаты современного подхода по лечению распространенного рака предстательной железы внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в РСНПМЦОиР и региональный филиал города Ташкента РСНПМЦОиР (заключение № 8 н-з/51 Министерства здравоохранения от 17.04.2019 года). Полученные результаты и

периодическое применение рекомендованной монотерапии позволили на 40% снизить трату по сравнению на МАБ-терапии при распространенном раке предстательной железы, долговременной устойчивости заболевания и высокой эффективности терапии.

**Апробация научных результатов.** Результаты работы доложены на 3 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность научных результатов.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 8 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 7 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 124 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

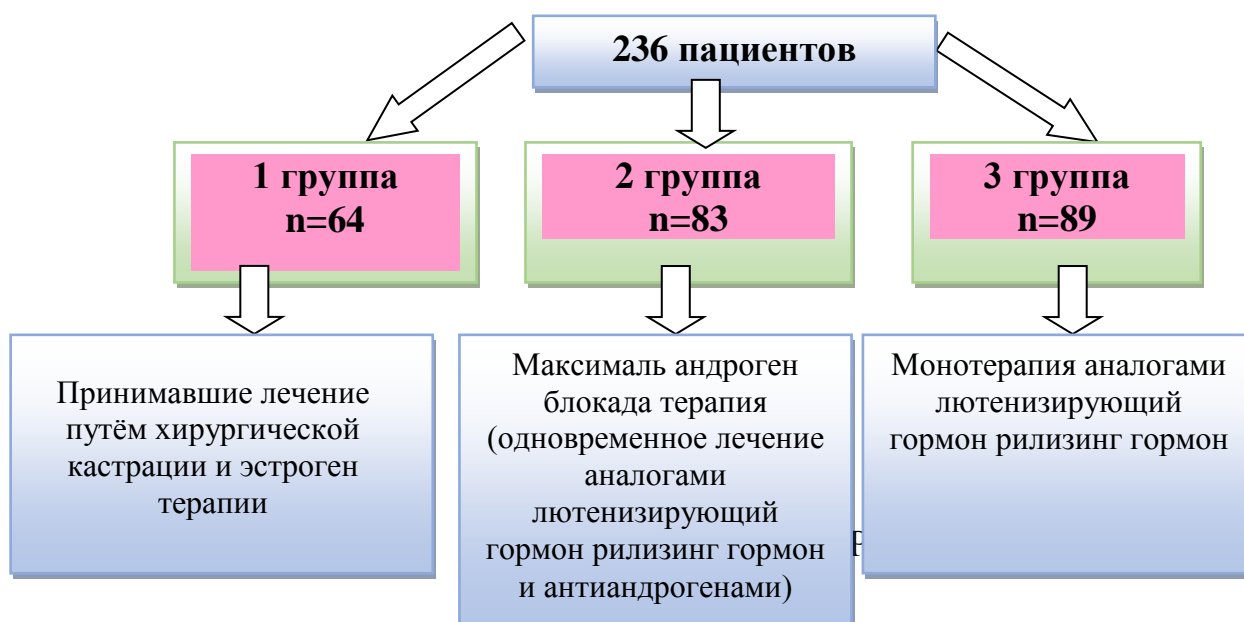
Во **введении** показана актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Роль современных подходов в лечении распространенного рака предстательной железы»** представляется обзор литературы по распространенному раку предстательной железы. Приведены сведения по патогенезу, свойствам метастазов, проанализированы диагностические методы, методы консервативной и хирургической терапии, характеристика по этиологическим признакам рака предстательной железы, дифференциальная диагностика и результаты периодического лечения распространенного рака предстательной железы.

Вторая глава диссертации под названием **«Материалы и методы лечения рака предстательной железы»** содержит информацию об общих характеристиках изучаемых пациентов, а также о методах, использованных в исследовании.

Представлены данные о 236 пациентах обследованных и прошедших лечение с РПЖ в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии и Ташкентском городском онкологическом диспансере. Пациенты были разделены на 3 группы (рис. 1).

У основной части больных выявлены местные и распространенные виды рака. В локально распространённый вид включены больные, у которых выявлено прорастание в соседние органы (в семенные пузырьки с одной или с двух сторон), в мочевого пузырь, в прямую кишку, региональные лимфоузлы (узлы в общей, наружной, внутренней или брюшной полости с одной или подвздошные лимфатические с двух сторон, а также метастазы в лимфатические узлы в брюшной области). В общие виды и отдалённые метастазы включены в 75–80% случаях пациенты с распространением в скелетные кости (кости малого таза, кости позвоночника, плечевая кость, бедренная кость и другие органы, ткани). Гистологически подтвержденная аденокарцинома G<sub>2</sub>–G<sub>4</sub>, T<sub>2b</sub>–T<sub>4</sub> наблюдалась у всех пациентов.



**Рис. 1.** Группы пациентов по видам лечения.

Изучены истории болезни и амбулаторные карты всех пациентов. Изучены анамнез больных до лечения, методы исследований и их результаты, были обобщены результаты исследования, а также диагностики и лечения пациентов.

Проводилась гормональная терапия у пациентов (хирургическая кастрация, терапия эстрогенами, терапия МАБ и монотерапия), и их эффективность сопоставлены между собой.

В связи с выбором метода лечения и их эффективностью в динамике определялись уровни ПСА в сыворотке. Количество ПСА в сыворотке крови было определено до постановки диагноза первичного заболевания, выявлено значительное увеличение уровней ПСА во всех группах, и только при низко дифференциальных аденокарциномах было в пределах нормы. Количество ПСА в сыворотке крови проверяли каждые 3 месяца, чтобы определить эффективность эстроген терапии и МАБ терапии в зависимости от лечения. При монотерапии была начата антиандрогентерапия, через месяц определяли

уровень ПСА в динамике, если наблюдалось снижение ПСА в сыворотке крови, продолжалась антиандрогентерапия или были использованы аналоги лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ). Если во время лечения на фоне гормонотерапии было выявлено повышение уровня ПСА в сыворотке и признаки ухудшения заболевания, тогда использовались другие методы лечения. У всех пациентов производилась трансректальной кор-биопсии из первичной опухоли, патогистологически верифицированы с вычислением показателя по шкале Глиссона. При этом показатель шкалы Глиссона в среднем составляет 7–10, уровень патогистологической дифференциации–G у всех пациентов составляет G2–G4, а показатель положительных срезов в биоптате составило – 50–100%. При исследовании распространенного РПЖ можно увидеть, что количество положительных срезов увеличивается пропорционально шкале Глиссона, т.е. если Глиссон 8–10, то положительные результаты составляют 80–100%.

Этот показатель составляет 203 (86,0%) из 236 пациентов, в то время как оставшиеся 33 пациента (14,0%) имеют показатель по Глиссону 5–7, а частота положительных срезов составляет 50–70%.

Третья часть диссертации под названием **«Клиническая характеристика и анализ методов лечения хирургической кастрации и эстроген терапии, максимальной андроген блокады, а также монотерапии»** представляют результаты исследования. В первой части клинического анализа и особенностей хирургической кастрации и эстроген терапии количество пациентов контрольной группы было 64. Выявлена высокая эффективность и длительность терапии G–1 типа у 1(1,6±0,08%\*), G–2 у 2 (3,1±0,16%) и G–3 у 39 (60,9±3,17%) пациентов. По шкале Глиссона: Глиссон 4 – у 1(1,6±0,08%,  $p < 0,05$ ), Глиссон 7 – у 4 (6,3±0,31%,  $p < 0,05$ ), Глиссон 8 – у 15 (23,4 ±1,1%), Глиссон 9 – у 24 (37,5±1,8%) и Глиссон 10 – у 20 (31,2±1,5%) пациентов. В распространенном РПЖ уровень Глиссона увеличивается, а это означает, что раковые клетки в биоптате увеличиваются в процентах. У большинства пациентов было выявлено 8, 9, 10 уровни Глиссона при распространенном РПЖ.

В этой группе пациентов из-за ухудшения состояния использовали в сочетании МАБ терапию, аналоги ЛГРГ, стероидные или нестероидные антиандрогенные препараты. Для монотерапии использовали отдельно аналоги ЛГРГ или стероидные и нестероидные антиандрогены. При отсутствии эффекта МАБ и монотерапии или после окончания их действия у 3 (4,7%) пациентов, получавших курсы химиотерапии, из-за отсутствия эффекта комплекса лечебных мер получали таргет терапию – препаратом Зитига (обератерон).

После хирургической кастрации и эстроген терапии было выявлено: у 28 (43,7%) пациентов полный регресс, у 30 (46,8%) – частичный, у 4 (6,3%) – неэффективность и у 2 (3,1%) – первичное усиление роста опухоли. В этой группе полный регресс опухоли составил от 6 до 8 месяцев с



продолжительностью от 12 до 14 месяцев. После хирургической кастрации и эстроген терапии у многих пациентов наблюдалось снижение и стойкость заболевания. Это говорит о том, что важность эстроген терапии и хирургической кастрации сохраняется по сегодняшний день.

У всех пациентов после эстроген терапии было установлено увеличение грудных желез, уплотнение, потемнение пигментированной части и болевой синдром в грудных железах. Кроме этого, у всех пациентов был выявлен токсический гепатит и гепатоз.

Всё перечисленное выше является основным недостатком этого метода лечения. У 56 пациентов (87,5%) получены положительные клинические результаты после эстроген терапии и хирургической кастрации, у 1 (2,1%) пациента не получены положительные клинические результаты, а у 6 (9,4%) не определены результаты. Клинические результаты показали улучшение общего состояния больных, снижение синдрома интоксикации, улучшение аппетита, улучшение диуреза, снижение или исчезновение болевого синдрома, у больных с осложнениями гематурии снижение или отсутствие гематурии. Потеря клинических симптомов при терапии эстрогенами и хирургической кастрации составила: на 25% – у 39 (60,9%), на 50% – у 22 (34,4%), на 75% – у 2 (3,1%) и на 100% – у 1 (1,6%) пациента. Показатели клинических симптомов при терапии эстрогенами и хирургической кастрации были ниже, по сравнению МАБ-терапией и монотерапией. Недостатками этой терапии является высокая степень и продолжительность клинических симптомов на высоком уровне, по сравнению с другой гормональной терапией. Установлено, что из 64 (100%) пациентов при терапии эстрогенами и операциях кардиотоксические осложнения были выявлены у 28 (43,7%), со стороны желудочно-кишечного тракта у 13 (20,3%), а у 8 (12,5%) – гематотоксические осложнения. У 3 (4,7%) пациентов данные отсутствуют. Индекс гематологической токсичности показывает, что токсический эффект 1-й степени в этой группе составил у 3 ( $4,68 \pm 0,34\%*$ ), токсический эффект 2-й степени – у 3 ( $4,68 \pm 0,34\%*$ ), токсический эффект 3-й степени – у 2 ( $3,12\% \pm 0,24\%$ ) пациентов ( $*p > 0,05$ ).

На основании полученных результатов у 49 (76,6%) пациентов в группе показателей пятилетней выживаемости были удовлетворительными, а 8 (12,5%) пациентов имели больше пяти лет продолжительность жизни, что доказывает особую роль этого метода. У 48 (75%) больных вследствие усугубления основного заболевания, у 2 (3,1%) вследствие сопутствующих заболеваний, у 8 (12,5%) в результате кардиотоксического эффекта лечения и у 1 (1,6%) пациента по неизвестным причинам наступила смерть. Из живых 2-е (3,1%) пациентов и 3-е (4,68%) пациентов потеряли из виду во время наблюдения. Одним из основных недостатков упомянутой выше терапии является высокая смертность в результате усугубления основного заболевания.

*Во второй контрольной группе (группа II) применялась максимально андрогенная терапия в динамике и преимущественные стороны. МАБ терапия проведена в основном в динамике; 83 пациента получали терапию МАБ.*

Первые 3–6 месяцев после терапии МАБ у пациентов были значительно снижены уровни тестостерона и сывороточного ПСА, общего объема предстательной железы и максимальной степени размера первичной опухоли. Динамическое наблюдение показывает, что общий размер предстательной железы через 27–30 месяцев оставался минимальным. Тем не менее, у некоторых пациентов во время лечения или наблюдения отмечалось увеличение объема ПЖ в период от 10 до 42 месяцев.

Таким образом, приведенная выше информация свидетельствует о том, что ректальное исследование, уровень ПСА в сыворотке крови, исследование тестостерона и контроль ТРУЗИ важны для диагностики и оценки эффективности заболевания. В отличие от эстроген терапии при МАБ-терапии, можно наблюдать максимальное снижение уровня ПСА и тестостерона, а также размеров ПЖ в течение длительного времени.

Из-за усугубления заболевания после МАБ-терапии 12 (14,45%) пациентов переведены на эстроген терапии. У этих пациентов после эстроген терапии наблюдался регресс заболевания; у 32 (38,55%) пациентов отмечался полный регресс заболевания, после нормализации показателей гормонотерапию перевели на монотерапию. Это занимало в среднем 6–24 месяца.

После МАБ терапии первые 3–6 месяцев наблюдался частичный регресс у 7 (8,4%), полная регресс и стабильность у 75 (90,4%) пациентов, у 1 (1,2%) пациента лечение было неэффективным. Полная стабильность первые 3 месяца после МАБ-терапии показало высокую эффективность лечения.

Исчезновение симптомов заболевания после МАБ-терапии первые 3–6 месяцев было обнаружено у 80 (96,4%) пациентов. У 1 (1,2%) пациента лечение оценили неэффективным, т.е. у него выявили первичное ухудшение заболевания. У пациентов, получавших терапию МАБ, метастазы в кости первично были выявлены у 43 (51,8%), во время лечения у 7 (8,4%) и у 12 (14,5%) пациентов при прогрессии заболевания. По эффективности лечения потеря клинических симптомов на 25% выявлена у 8 (9,6%), на 50% – у 18 (21,7%), на 75% – у 21 (25,3%) и потеря на 100% – у 36 (43,4%) пациентов. Высокая клиническая эффективность повышает возможности использования МАБ, но высокий уровень осложнений является одним из недостатков этой терапии.

У 23 пациентов (27,7±1,78%) после МАБ-терапии наблюдались кардиологические осложнения, такие как, ИБС, стенокардия напряжения, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей и острый инфаркт миокарда. Наличие острого инфаркта миокарда у 6 (7,2%) пациентов в течение 6–32 месяцев после терапии МАБ свидетельствует о высокой кардиологической токсичности данной терапии. У 5 (6,0%) пациентов из

гастроинтестинальных осложнений наблюдали прободение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, признаки хронического гастрита и колита. После симптоматического лечения, МАБ-терапия была возобновлена у этих пациентов.

Гематологические токсические эффекты после терапии МАБ оценивались по 3 уровням. Токсический эффект 1-й степени был выявлен у 3 пациентов ( $3,6\pm 0,22\%$ ), 2-й степени у 23 пациентов ( $27,7\pm 1,78\%$ ), токсичность 3-й степени у 9 ( $10,8\pm 0,69\%$ ) пациентов (\* $p>0,05$ ). Из представленной информации можно сделать вывод, что у 74 (89,1%) пациентов показатель 3–5 летней продолжительности открывает большие возможности применения этого метода. Из-за усугубления и метастазирования основного заболевания у 62 (74,7%) пациентов, из-за сопутствующих заболеваний у 4 (4,8%), после МАБ-терапии у 2 (2,4%) пациентов произошла смерть. Причины смерти у 2 (2,4%) пациентов были неясными, а 14 (16,9%) пациентов исчезли из поля зрения. 1 (1,2%) пациент до выявления метастазов исчез из внимания, 1 (1,2%) пациент после рецидива заболевания и ухудшения состояния отсутствовал в наблюдении, 3 (3,6%) пациента живы, 78 (94,0%) пациентов умерли.

Согласно результатам исследования, при периодическом применении Золадекса (ацетат гозерелина) 3,6 мг один раз каждые 28 дней и бикюлатамида 50 мг х 1 раз по ежедневной схеме в МАБ-терапии, в зависимости от регресса опухолевого процесса, спустя 8–12 месяцев до рецидива заболевания отмечали высокую эффективность по сравнению с другими средствами (аналоги ЛГРГ Бусерелин 3,75 мг, Диферелин 3,75 мг, Элегард 7,5, 22,5 мг, Люкрин депо 3,75 мг и стероидный гормон Ципротерон ацетат 100 мг), т.е. быстрый регресс, длительная ремиссия, незначительные осложнения, быстрое восстановление (эректильная дисфункция, потеря либидо, слабая гинекомастия) от осложнений. МАБ-терапию удобно применять на практике с другими препаратами и поэтому этот метод лечения целесообразно модифицировать в клиническую практику.

*У третьей группы пациентов использовали аналоги ЛГРГ в монотерапии для лечения РПЖ. 89 пациентов получали монотерапию.*

Монотерапию применяли в двух вариантах: использование аналогов ЛГРГ в периодической системе (циклически); стероидные или нестероидные антиандрогенные лекарственные средства применяли при исчезновении чувствительности к гормонам основного заболевания.

В отличие от эстрогенной терапии в монотерапии, можно наблюдать длительную стабильность уровня ПСА и максимальное сокращение объема ПЖ. В течение первых 3–6 месяцев после монотерапии у 12 (13,4%) пациентов имели частичный регресс, 75 (84,2%) имели полную стабилизацию, а у 2 (2,2%) пациентов лечение оценили неэффективным. Полная стабилизация отмечена у 75 (84,2%) пациентов после монотерапии, что свидетельствует о высокой эффективности этого лечения и занимает

ведущее место среди других методов лечения. Клинический исход после монотерапии, т.е. потеря симптомов заболевания наблюдалось у 83 (93,2%) пациентов первые 3–6 месяцев лечения. У 2 (2,2%) пациента не было клинических результатов, что указывало на симптомы первичного усиления заболевания. У пациентов, получавших монотерапию, первичные метастазы в скелетные кости было выявлено при первичной заболеваемости у 52 (58,4%), во время лечения у 6 (6,7%) и при рецидиве заболевания у 11 (12,3%) пациентов. По данным трех групп, при распространенном РПЖ выявлены высокие показатели метастазов в костях организма. Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены при первоначальном диагнозе у 20 (22,5%), во время лечения у 29 (32,2%) и при рецидиве заболевания у 14 (15,7%) пациентов.

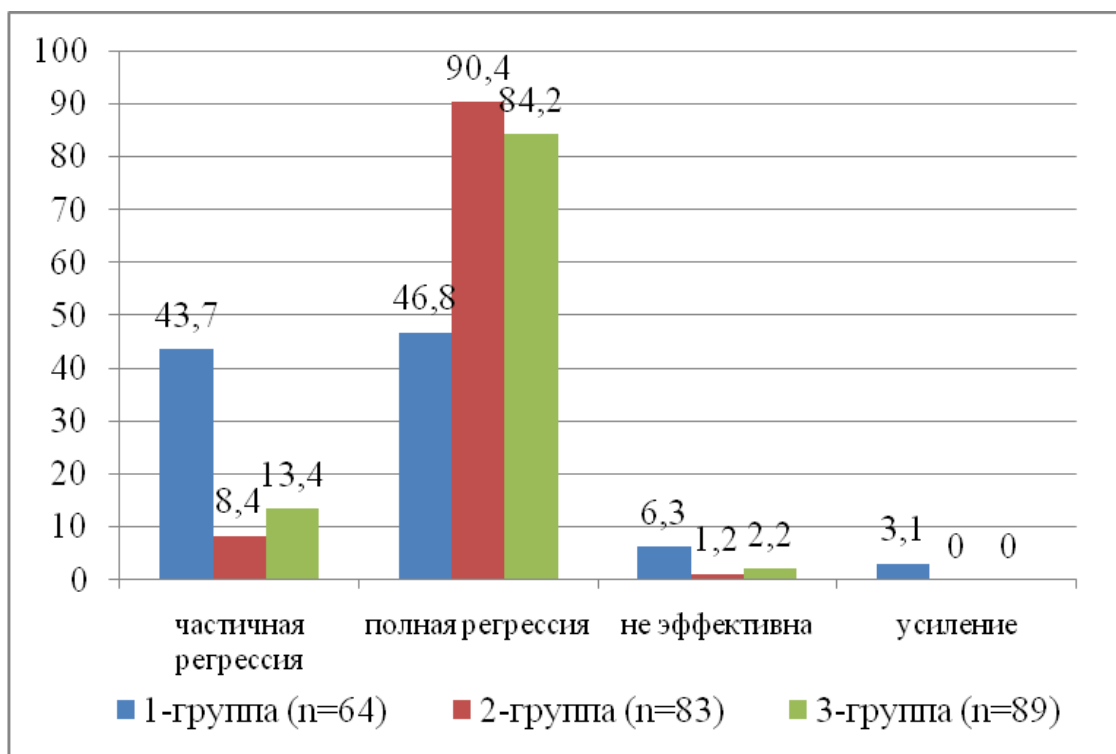
Клинические симптомы эффективные при лечении на 25% исчезли у 6 (6,7%), на 50% – у 14 (15,7%), на 75% – у 29 (32,6%) и на 100% – у 40 (44,9%) больных. Высокая клиническая эффективность лечения повышает возможности использования монотерапии, а малое количество осложнений позволяют предположить, что этот метод превосходит терапию эстрогенами и МАБ-терапию. У 11 (12,3%) пациентов, получавших монотерапию, наблюдали кардиологические осложнения, такие как ИБС, стенокардия напряжения, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей и инфаркт миокарда. Наблюдение острого инфаркта миокарда после монотерапии в течение 10–32 месяца у 2 пациентов (2,24%), свидетельствует о более низком кардиологическом эффекте, чем МАБ-терапия. У 3 (3,37%) пациентов из гастроинтестинальных осложнений наблюдали прободение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, признаки хронического гастрита и колита.

После симптоматического лечения, исчезновения признаков обострения монотерапия была возобновлена. Показатели гемато-токсических эффектов, изученные у больных по 3 уровням: у 1 ( $1,1 \pm 0,07\%*$ ) пациента была 1-я степень, у 8 ( $9,0 \pm 0,56\%*$ ) 2-я и у 4 ( $4,5 \pm 0,28\%*$ ) – токсичность 3-й степени. После монотерапии у 59 (66,2%) пациентов отмечали показатель продолжительности жизни от 3 до 5 лет и у 13 (14,6%) более 5 лет, поэтому этот метод можно рекомендовать широко использовать на практике.

В результате усугубления основного заболевания и метастазирования у 68 (76,4%), из-за сопутствующих заболеваний у 6 (6,7%), по причине осложнений монотерапии у 1 (1,1%) пациента наступила смерть. У 3 (3,4%) пациентов причина смерти не ясна, а 9 (10,1%) пациентов отсутствовали при динамическом наблюдении. До выяснения рецидива заболевания и метастазирования у 2 (2,2%), после рецидива и обострения заболевания 1 (1,1%) пациентов исчезли из наблюдения; 15 (16,9%) пациентов живы; 74 (83,1%) умерли.

В четвертой главе диссертации **«Результаты сравнительного анализа пациентов, перенесших хирургическую кастрацию, эстроген терапию,**

**максимальную андроген блокадную терапию и монотерапию»** анализируются показатели эффективности лечения больных с раком предстательной железы.



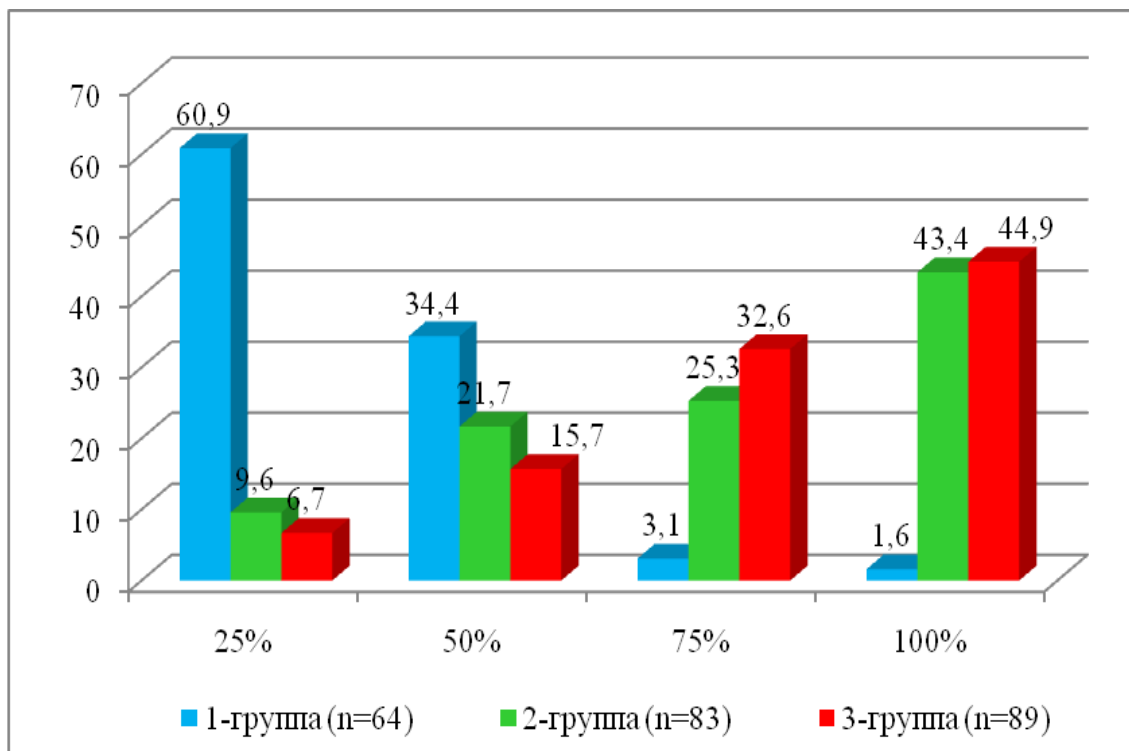
**Рис. 2.** Регресс опухоли после лечения.

После хирургической кастрации и эстроген терапии частичный регресс наблюдали у 28 (43,7%), полный регресс и стабилизация процесса отмечено у 30 (46,8%), неэффективность у 4 (6,3%) и прогресс у 2 (3,1%) пациентов. В этой группе полный регресс опухоли составил 6–8 месяцев, длительное сохранение наблюдалось в течение 12–14 месяцев. После хирургической кастрации и эстроген терапии у многих пациентов была выявлена стабилизация заболевания, что доказывает важность эстроген терапии и хирургической кастрации на сегодняшний день.

Первые 3–6 месяцев после МАБ терапии частичный регресс опухоли был выявлен у 7 (8,4%) пациентов, а у 75 (90,4%) – полный регресс и у 1 (1,2%) пациента лечение было неэффективным. В течение первых трех месяцев у 75 (90,4%) пациентов стабилизация заболевания после МАБ-терапии продемонстрировала высокую эффективность лечения.

В течение первых 3–6 месяцев после монотерапии у 12 (13,4%) пациентов наблюдали частичный регресс опухоли, а 75 (84,2%) пациентов имели полную стабилизацию, у 2 (2,2%) – лечение было неэффективным. Полная стабилизация у 75 пациентов после монотерапии свидетельствует о высокой эффективности этого лечения и позволяет применять на практике эти методы лечения. При сравнительном анализе между группами выявлен полный регресс и низкие показатели длительной стабилизации в первой группе, а также прогресс опухоли на фоне гормонотерапии, поэтому это

требует строгого соблюдения показаний во время лечения. Можно выявить в течение короткого времени полный регресс опухоли и высокие показатели длительного сохранения после МАБ-терапии и относительно медленный регресс и длительное сохранение после монотерапии, поэтому применение периодически МАБ-терапии и монотерапии позволяет достичь хороших результатов.



**Рис. 3.** Исчезновение клинических симптомов.

В 1-й группе выявили потерю клинических симптомов эстроген терапии и хирургической кастрации: на 25% – у 39 (60,9%), на 50% – у 22 (34,4%), на 75% – у 2 (3,1%) и на 100% – у одного (1,6%) пациента соответственно.

Во 2-й группе потеря клинических симптомов по эффективности лечения у пациентов составила: 25% – у 8 (9,6%), 50% – у 18 (21,7%), 75% – у 21 (25,3%) и 100% – у 36 (43,4%) пациентов соответственно.

В 3-й группе наблюдали потерю клинических симптомов эффективности лечения: на 25% – у 6 (6,7%), на 50% – у 14 (15,7%), на 75% – у 29 (32,6%) и на 100% – у 40 (44,9%) пациентов. В заключение можно сказать, что показатели клинических симптомов эстроген терапии и хирургической кастрации показали низкие результаты по сравнению МАБ- и моно-терапиями. Наличие и продолжение клинических симптомов на высоком уровне по сравнению с другими методами гормональной терапии, считаются недостатком этой терапии.

Высокая клиническая эффективность повышает возможности использования МАБ, но высокий уровень осложнений является одним из недостатков этой терапии.

Высокая клиническая эффективность повышает возможности использования монотерапии, а малое количество осложнений позволяют предположить, что этот метод превосходит терапию эстрогенами и МАБ-терапию. Кроме того, стоимость лечения экономична и удобна пациенту.

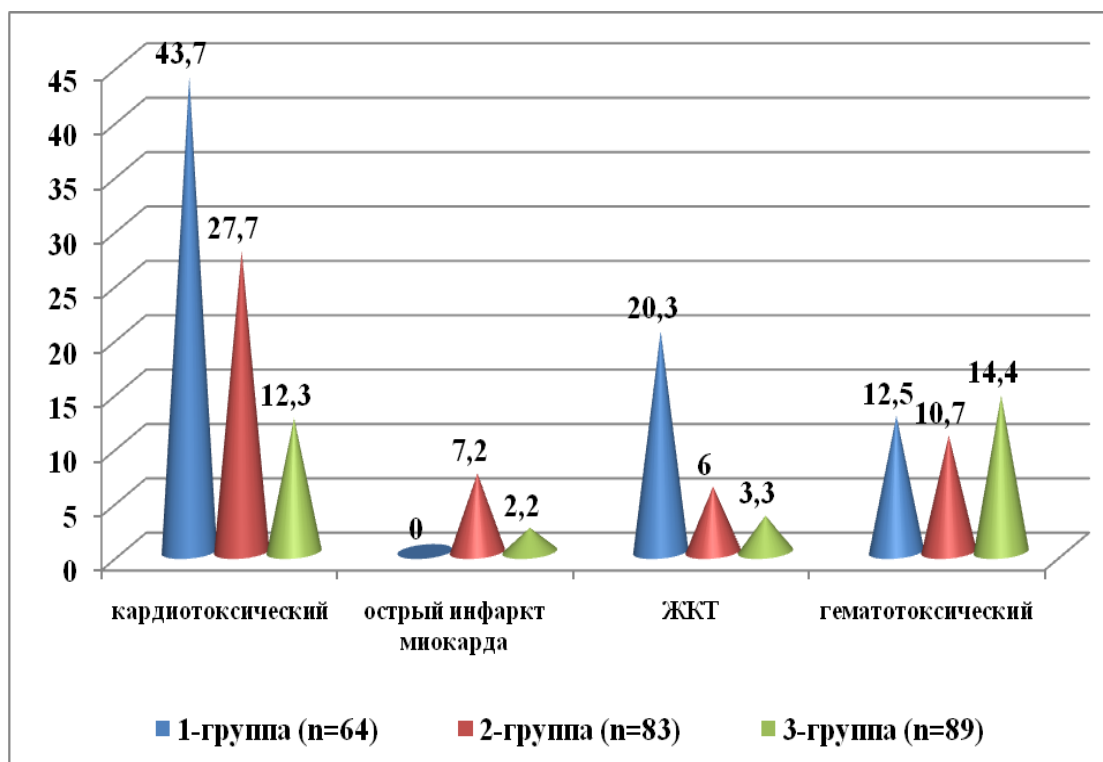


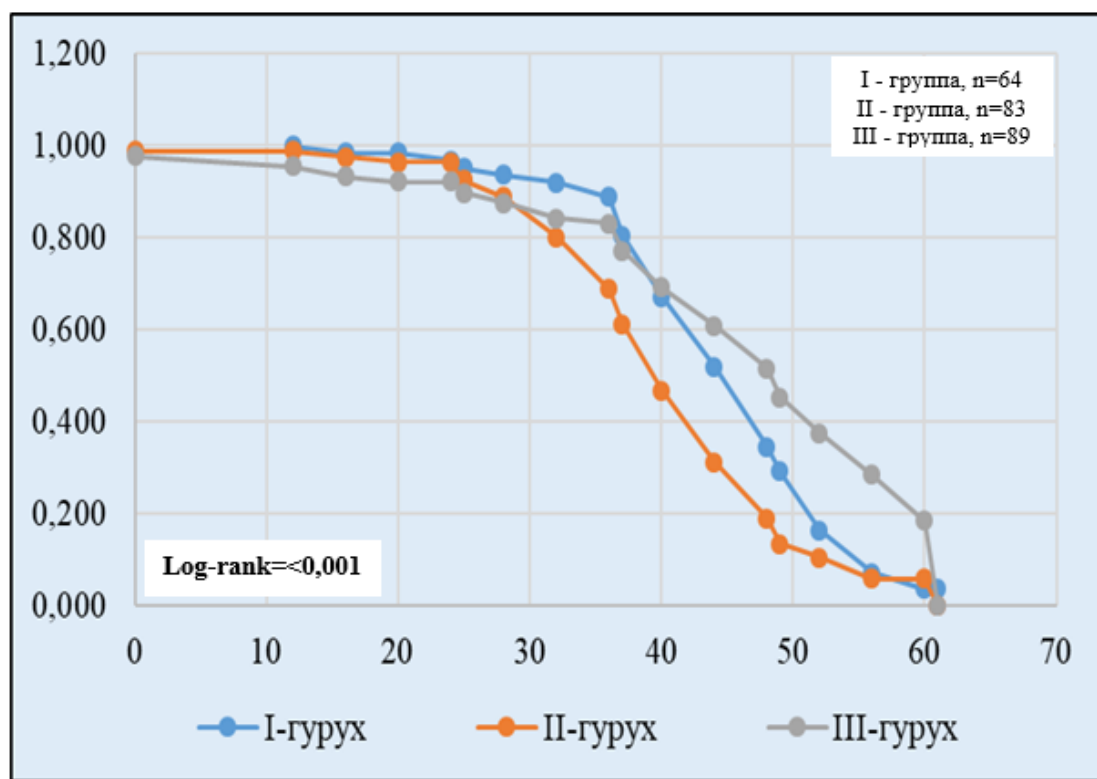
Рис. 4. Осложнения после лечения в группах.

Установлено, что из 64 (100%) пациентов у 28 (43,7%) отмечены кардиотоксические осложнения эстроген терапии и хирургической кастрации, у 13 (20,3%) – гастроинтестинальные, у 8 (12,5%) – гематотоксические осложнения, у 3 (4,7%) пациентов данные отсутствуют.

У 23 пациентов (27,7%) выявлены кардиологические осложнения, такие как ИБС, стенокардия напряжения, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей и острый инфаркт миокарда. Наличие острого инфаркта миокарда у 6 (7,2%) пациентов в течение 6–32 месяцев после терапии МАБ показывает, что эта терапия имеет высокий кардиотоксический эффект. У 5 (6,0%) пациентов из гастроинтестинальных осложнений выявили рецидив язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и колит. После симптоматического лечения этих осложнений продолжено МАБ-терапия.

У 11 (12,3%) пациентов, получивших монотерапию, отмечены кардиологические осложнения, такие как ИБС, стенокардия напряжения, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей и инфаркт миокарда. Выявление острого инфаркта миокарда у 2 пациентов (2,24%) после монотерапии указывает на то, что эта терапия имеет более низкие кардиологические эффекты, чем терапия МАБ. У 3 (3,37%) пациентов наблюдали гастроинтестинальные осложнения, такие как рецидив язвенной

болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и колит. Сравнительный анализ в группах показал, что в 1-й группе отмечена высокая частота сердечнососудистых осложнений, а также гастроинтестинальных и гематологических осложнений по сравнению с другими группами. Во 2-й группе кардиотоксические осложнения были ниже, чем в 1-й группе, но выше чем в 3-й группе, а также у 7,2% пациентов выявили острый инфаркт миокарда, поэтому важно учитывать наличие сердечнососудистой патологии при применении МАБ-терапии. Выявили гастроинтестинальные осложнения ниже по сравнению с 1-й группой, и выше по сравнению с 3-й группой, показатели гематологических осложнений были ниже по сравнению, чем в 1-й и 3-й группах.



**Рис. 5.** Продолжительность жизни пациентов.

В заключение можно сказать, что в 1-й группе, несмотря на наличие отрицательных показателей по сравнению к двум группам, характерны высокие показатели выживаемости 3–5 лет, что доказывает особую роль применения этого метода. Во 2-й группе выживаемость продолжительностью 3–5 лет у основной части пациентов, доказало положительное влияние при РПЖ. В 3-й группе продолжительность жизни 3–5 лет и более 5 лет (14,6%), дала возможность оценить, как высокие показатели этого метода гормональной терапии, по сравнению двум группам.

У пациентов, получивших монотерапию, кардиотоксические осложнения были ниже, чем в двух группах, но в 2,2% случаях выявлен острый инфаркт миокарда, показатели были выше по сравнению с 1-й группой и ниже по сравнению с 3-й группой. Осложнения со стороны



желудочно-кишечного тракта были ниже по сравнению с 1-й и 2-й группой. Гематотоксические осложнения были выше, чем в обеих группах. В заключение можно сказать, что по причине наличия осложнений во всех группах, при использовании методов гормональной терапии необходимо разрабатывать рекомендации с учётом общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний.

Сравнительный анализ показал, что пятилетняя продолжительность жизни была удовлетворительной у 49 (76,6%) пациентов в 1-й группе, а у 8 (12,5%) пациентов отмечена продолжительность жизни более 5 лет, что доказывает особую роль метода.

Во второй группе, у пациентов получавших МАБ-терапию показатель выживаемости составил 12 месяцев у 1 (1,2%), 12–24 месяца у 3 (3,6%), 24–36 месяцев у 24 (28,9%), 36–48 месяцев у 40 (48,2%) и 48–60 месяцев у 12 (14,5%), более 60 месяцев у 3 (3,6%) пациентов.

В третьей группе пациентов, получающих монотерапию, показатель выживаемости высокий: отмечена продолжительность жизни 3–5 лет у 59 (66,2%) и более 5 лет у 13 (14,6%) пациентов, что даёт возможность широкого применения этого метода на практике.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Современные подходы к лечению распространенного рака предстательной железы» позволяет представить следующие заключения:

1. Показатели клинических симптомов после эстрогенной терапии и хирургической кастрации были ниже, чем при терапии максимальной андрогенной блокады и монотерапии, т.е. снижение на 25% симптомов составила 60,9%. Высокие факторы риска сердечнососудистых осложнений составили 43,7%, поэтому использование этого метода при лечении требует строгих показаний.

2. В течение первых 3–6 месяцев после терапии максимальной андрогенной блокады достигнут в 90,4% стойкий эффект опухоли. У 27,7% больных наблюдали кардиотоксические осложнения после терапии максимальной андрогенной блокады. Эффективность терапии максимальной андрогенной блокады, снижение клинических симптомов на 75% составила 25,3%; на 100% – 43,4%. При применении терапии максимальной андрогенной блокады в периодической системе, опухолевый процесс подвергается регрессу за короткое время, отмечается продолжительная ремиссия, что даёт возможности широкого применения. Аналоги лютеинизирующего гормон релизинг-гормон показали полную стабилизацию в 84,2% случаев после монотерапии. Это указывает на то, что лечение является высокоэффективным и может рассматриваться как метод выбора в соответствии с руководящими принципами.

3. Рекомендуется применение по строгим показаниям хирургической кастрации и эстрогенной терапии, которые показали низкую эффективность по сравнению с терапией максимальной андрогенной блокады и лютеинизирующего гормона релизинг-гормонами с монотерапией.

4. При снижении эффективности монотерапии с лютеинизирующего гормона релизинг-гормона или при наличии противопоказаний, регулярное применение терапии максимальной андрогенной блокады позволило увеличить продолжительность жизни и показатели времени регресса опухоли. Система высокоэффективного лечения распространенного рака предстательной железы достигнута путём модификации метода терапии максимальной андрогенной блокады.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND  
RADIOLOGY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC – PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

**YUSUPOV SHERALI KHASANOVICH**

**MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ADVANCED  
PROSTATE CANCER**

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2019**

**The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2017.3.PhD/Tib356.**

Dissertation has been done in the Republican specialized scientific–practical medical center of oncology and radiology.

Abstract of the doctoral dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) information–educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

<b>Scientific advisor:</b>	<b>Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich</b> Doctor of medicine, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Khodjayev Abduvokhid Valiyevich</b> Doctor of medicine, professor
	<b>Akhmedov Rustam Nosirovich</b> Doctor of medicine
<b>Leading organization:</b>	<b>Scientific oncologic center of the Republic of Kazakhstan (Republic of Kazakhstan)</b>

The defense will be taken place on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_\_\_ o’clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01 at the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871)227–13–27, e–mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Registration number №\_\_\_\_), (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871)227–13–27, e–mail: info@ronc.uz).

Abstract of the dissertation sent on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019.  
(mailing report №\_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2019).

**M.A. Gafur–Akhunov**  
Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

**A.A. Adilkhodjayev**  
Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

**M.Kh. Khodjibekov**  
Chairman of the scientific seminar to award of scientific degrees doctor of medicine, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is a perfection the improvement of treatment results with the help of various methods of hormone therapy for disseminated prostate cancer.

**The object of the scientific research** was 236 patients with disseminated prostate cancer treated in 2009–2017 in the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology and the Clinic of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology.

**The scientific novelty of the research** is to obtain the following results:

the complex of diagnostics of the oncological process was improved according to the clinical – pathomorphological indicators and on the basis of transrectal sonography, primary and periodic, i.e. determination every 3 months prostate-specific antigen in the serum in the diagnosis of prostate cancer;

the strategy of using hormonal therapy based on a comparative comparison of the results of various methods of hormonal therapy, analysis of the overall and corrective five-year life expectancy, justified by the side effects of maximum androgen blockade and hormone therapy monotherapy;

proved the effectiveness of periodic maximum androgen blockade compared with the use of hormone releasing inhibitors in the treatment of disseminated prostate cancer.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the substantiation of modern approaches to the treatment of disseminated prostate cancer:

approved the methodological recommendations " Current approaches to the treatment of disseminated prostate cancer" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 187 dated September 09, 2018). Methodical recommendations allowed to develop an effective system for the diagnosis and treatment of disseminated prostate cancer;

The obtained scientific results on modern approaches in the treatment of disseminated prostate cancer are implemented in practical health care, including the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology, the regional clinic of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology (Ministry of Health No. 8 n – z / 51 dated April 17.2019). The results obtained and the periodic use of the recommended monotherapy allowed a 40% reduction in waste compared to MAB-therapy for advanced prostate cancer, long-term disease resistance and high effectiveness of therapy.

**Structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of used literature and the volume of the thesis is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В. Сравнительная оценка эффективности гормонотерапии у больных с распространенным раком предстательной железы // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд. – 2016, № 2 (87). (14.00.00; № 19).

2. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В., Валиева Р.М. Критерии выбора гормональной терапии для больных распространенным раком предстательной железы // Вестник Ташкентской медицинский академии. – 2016, № 2 (05). – С. 95–97 (14.00.00; № 13).

3. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В., Валиева Р.М. Современные подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – 2016, № 4. – С. 22–26 (14.00.00; № 19).

4. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В., Темиров О. Роль шкалы Глиссона в диагностике и лечении рака предстательной железы // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – 2016, № 5. – С. 149–153. (14.00.00, № 3).

5. Юсупов Ш.Х., Темиров О.О., Турсунова М.А. Простата беги саратонида тана скелет суякларига метастазланганда даволаш усуллари ва уларнинг самарадорлигини аниқлаш хамда баҳолаш мезонлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.– 2017, № 4. – 88–93 б. (14.00.00; № 13).

6. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Темиров О.О., Турсунова М.А. Значение определение простата специфического антигена в диагностике и лечении рака простаты // Вестник Ташкентской медицинский академии. – 2017, № 1. – С. 84–87 (14.00.00; № 13).

7. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Темиров О.О. Простата беги касалликлари ва ПБС диагностикасида даволаш самарадорлиги мезонини баҳолашда ТРУС (трансректал сонография) текширувини ўрни // Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. – 2017, № 3. – С. 37–40 (14.00.00; № 19).

8. Tillashaykov Mirza, Yusupov Sherali, Temirov Orif, Khojitoev Sanjar, Tursunova Matluba. Intermittent hormonal therapy in patients with common prostate cancer // European science review. Austria, Vienna, 2017, № 3-4. – С. 9–11 (14.00.00; № 19).

**II бўлим (II часть; part II)**

9. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Саломов М.С. Трансректальная ультразвуковая сонография в диагностике рака предстательной железы //

Евразийский онкологический журнал № 3 (03) 2014 года / Тезисы XIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 14–16 сентября 2014. – С. 753.

10. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В., Гринберг В.В. Особенности проведение гормонотерапии при метастатическом раке предстательной железы // Материалы III конгресса онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 229.

11. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Бойко Е.В., Гринберг В.В. Радикальная простатэктомия при интракапсулярном раке предстательной железы // Материалы III конгресса онкологов Узбекистана – Ташкент, 2015. – С. 229.

12. Yusupov Sherali, Tashmetov M. N. Efficiency of intermittent androgen blockade in patients with disseminated prostate cancer // *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology and the Japanese Society of Medical Oncology* – 2016. – Vol. 27. – P. 9.

13. Tillashayhov M.N., Yusupov Sherali, Temirov O.O. Hormone Therapy Features of the Metastatic Prostate Cancer // *Topical Issues In Medicine Materials of The 6<sup>th</sup> scientific–practical Conference, Part 2.* – Tashkent, 2017. – P. 11.

14. Тилляшайхов М. Н., Юсупов Ш. Х., Бойко Е. В. Тилляшайхова Р. М. Тарқалган простата беги саратонини даволашда замонавий ёндошувлар: Услубий қўлланма. – Тошкент, 2018. – 25 б.

15. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М., Хожитоев С.В. Использование максимальной андрогенной блокады у больных распространенным раком предстательной железы // Материалы XVI конгресса онкологов Узбекистана – Самарканд, 2019. – С. 134.

16. Тилляшайхов М.Н., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М. Хожитоев С.В. Улучшение результатов лечения и качества жизни больных распространенным раком предстательной железы // Материалы XVI конгресса онкологов Узбекистана – Самарканд, 2019. – С. 134-135.

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология ” журналида ўзбек, рус ва инглиз тилларида таҳрирдан ўтказилган.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда босилди. Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма №60.  
«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.  
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.



