АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

БАБАКУЛОВ ШАРАФ ХАМРАКУЛОВИЧ

ЮЗАКИ ҚОВУҚ САРАТОНИНИНГ КОМБИНИРЛАШГАН ДАВОСИДА ПРОБИОТИКЛАРНИНГ ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ

14.00.14 – Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2018

УЎК: 616.718.19-001.5-031.14-07-089

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бабакулов Шараф Хамракулович
Юзаки қовуқ саратонининг комбинирлашган давосида пробиотикларнинг ўрни ва аҳамияти..... 3

Бабакулов Шараф Хамракулович
Роль и значение пробиотиков в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря..... 19

Babakulov Sharaf Hamrakulovich
The role and importance of probiotics in the combined treatment of superficial bladder cancer…….. 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works…….. 39

АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

БАБАКУЛОВ ШАРАФ ХАМРАКУЛОВИЧ

ЮЗАКИ ҚОВУҚ САРАТОНИНИНГ КОМБИНИРЛАШГАН ДАВОСИДА ПРОБИОТИКЛАРНИНГ ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ

14.00.14 – Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2018.2.PhD/Tib79 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Наврузов Саримбек Наврузович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Гайбуллаев Асилбек Асадович** тиббиёт фанлари доктори, профессор **Полатова Джамиля Шагайратовна** тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Қозоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Қозоқ миллий онкология ва радиология илмий текшириш институти**

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «____» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).

Диссертация билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (53 - рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ф.Г. Назиров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

А.Х. Бабаджанов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В. Девятов
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра, юзаки қовуқ саратони (ЮҚС), асосан, эркакларни зарарлаб, барча онкологик касалликлар тизимида 4,5-5 %ни ташкил этади[1]. Ҳар йили дунё буйлаб бу касалликнинг 200 000та янги ҳолати рўйхатга олинади, шунинг 30-35% и Европа иттифоқи мамлакатларига тўғри келади, охирги 10 йилликда касалланиш даражасининг 52,1% га ўсиши кузатилмоқда, ташхис қўйилгандан кейинги биринчи йилда ўлим кўрсаткичи 23,1% гача етмоқда[2]. Мамлакатимизда 2015 йилда ЮҚС интенсивлик кўрсаткичи 100 000 аҳолига 1,3 ни ташкил этди, сўнгги 5 йилда касалланиш 12,6% га ўсди[3]. Статистик кўрсаткичларнинг тўхтовсиз ўсиши ЮҚСни эрта ташхисловчи, бу онкопатология ривожланиш хавф омилларини ирсий, гормонал ва анатомо-физиологик жиҳатларини ўрганувчи тиббий технологияларнинг жадал ривожланиши имконини берди. Клиник онкоурология тараққиётида маълум натижаларга эришиш имконини берувчи янги даволаш стандартлар ишлаб чиқилди. Бунинг исботи ўлароқ, аксарият беморларда радикал амалиётлар имкониятини кенгайтириш, ҳатто катта хирургик муолажаларни бажариш, ҳаёт давомийлигини узайтириш ва бошқалар шу кабиларнинг имконини берди. Лекин ЮҚСни эрта ташхислашни яхшилашда, тиббий ёрдамнинг турли босқичларида текширув усулларини самарали қўллаш орқали беморлар текширув вақтини қискартириш каби баъзи масалалари очиқ қолмоқда. Шунинг учун, ЮҚС диагностик тактикасини янада такомиллаштириш долзарб бўлиб қолмоқда.

Жаҳон тажрибасидан онкоурологияда илмий тадқиқотлар давом эттирилмоқда, аниқроғи, касалликнинг қайталаниши хусусиятларини ўрганиш, аъзоларни сақлаб қолувчи хирургик амалиётларни бажариш, қовуқ саратонини комплекс даволаш турли вариантлари прогноз омиллари стратификацияси. Ушбу касалликни кеч аниқлаш, эрта асоратланиш, локорегионар рецидивланиш ва метастазланиш, прогрессивланишнинг юқори хавфи сабабларини ўрганиш масалаларига ўзгача аҳамият берилади. Аъзоларни сақлаб қолувчи каминвазив амалиётларнинг қўлланилиши касаллик рецидивланишининг юқори бўлишига сабаб бўлиши аниқланган. Бироқ, ўз навбатида, рецидив эҳтимоли ўсманинг гистологик хусусиятига пропорционал боғлиқ, кўп марказли ўсиши 20 дан 85%гача ривожланиш вариациясига эга. Шундай қилиб, бу ҳолат охирги уч ўн йилликда ўсма жараёнига таъсир этишнинг, ЮҚСда трансуретрал резекциянинг (ТУР) бевосита ва узоқ натижаларини яхшилаш имконини берувчи ва тегишли равишда беморлар ҳаёт сифатини ва тиббий-ижтимоий реабилитацияси

---

[1] World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization web site. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

[2] Zhang YH, Zhang XR, Yu J, Li HL. Clinicopathologic features and immunophenotype of pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of urinary bladder // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2018 Aug 8;47(8):585-590.

[3] Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.- Ташкент. -2016. -310 с.

даражасини кўтариш имконини берувчи янги комбинациялашган усулларни излаш заруратини келтириб чиқаради.

Сўнгги вақтларда мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш ва қамровини сезиларли кенгайтиришга қаратилган глобал чоралар қўлланилди. Бу йўналишда, хусусан, ЮҚС билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволаш натижаларини яхшилашда ижобий натижаларга эришилди. Шу билан бирга, тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштиришда, бу патология диагностикаси ва хирургик даволашининг янги усулларининг самарадорлигини баҳолашда илмий асосланган натижалар зарур. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақон ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган[1]. Шу қаторда, ЮҚСни хирургик даволаш натижаларини, янги комбинацияланган даволаш усулларини ишлаб чиқиш орқали яхшилаш, тадқиқотларнинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда онкологик хизматни ривожлантириш ва онкологик ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги №266 «Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида»ги қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирда (Kano H [2]) «замонавий амалий онкология доктринаси онкологик касаллик билан беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган, юқори сифатли ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишга йўналтирилган ғояларга асосланади». Бунда бу градациянинг мезонлари жуда кенг, лекин ЮҚСда ихтисослашган даволаш давомида ҳаёт давомийлиги, локорегионар ва узоқ метастазлар ва рецидивлар частотаси, асорат ва ўлим кўрсаткичи фундаментал асос ҳисобланади.

---

[1] Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

[2] Kano H, Miwa S, Koshida K, Kawai K. Successful Treatment of a Large Superficial Bladder Cancer with Neoadjuvant Arterial Infusion Chemotherapy: A Case Report. // Case Rep Oncol. 2018 Jun 18;11(2):383-387

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[1] клиник текширувлари тизимини ўзида жамлаган тадқиқотлар таҳлилида, «трансуретрал резекциядан бир йил кейинги рецидивланиш ва жадалланиш эҳтимоли тегишли равишда 15% дан 61% гача ва 1% дан 17% гача, 5 йилдан кейин 31% дан 78% гача ва 1% дан 45% гача». «Рецидивлар ва давомий ўсишнинг кўп сабабларидан бири, ташқи томондан яллиғланиш соҳаси сифатида кўринишда бўладиган, кичик ва ясси ўсмаларни аниқлаш қийинчилиги сабабли норадикал амалиётларнинг бажарилганидир» (Apfelthaler C[2]). 7 та рандомизацияланган тадқиқотларни ўз ичига олган мета-анализ (1476 нафар бемор, 3,4 йил кузатув медианаси билан) кўрсатадики, ТУРдан кейин бевосита бир марталик кимёвий дори воситаларини жўнатиш рецидивли беморлар миқдорини 12% гача ва унинг ривожланиш эҳтимолини 39% гача камайтиради (Bourgeois S [3]).

ЮҚСда даволаш тактикаси охирги 5 йилда прогнозлаш гуруҳларининг балли тизими, амалиётларнинг турли адъювант химио-, иммунотерапия ёки нурли даволаш усуллари билан қўлланилиши натижасида сезиларли тарзда ўзгарди. Қониқарли прогнозли беморларда бевосита амалиётдан кейин бир маротабали инсталляция рецидиви хавфини камайтиради. Шунга қарамасдан, бошқа беморлар учун бу даволаш ҳажми етарли эмас. EORTC ва Medical Research Council (MRC)[4] нинг мета-анализ маълумотлари «ўрта прогностик гуруҳ беморларида пуфакичи химиотерапияси ва фақат ТУРни таққослаганда шуни кўрсатдики, химиотерапия касаллик жадаллашишини эмас, балки рецидив миқдорини камайтиради». Mukherjee N[5] «ўрта ва юқори рецидив ривожланиш хавфи бўлган 2749 беморларни ўз ичига олган 11 тадқиқотни мета-анализ қилганида, шу нарса маълум бўлдики, Кальметте-Герена бацилласи (BCG) Митомицин С (ММС) га нисбатан ўсма рецидиви частотасини пасайтиришда: 26 ойли кузатув медианасида ММС ли қўшимча даводан кейин - 46,4%, BCG вакцинаси билан даволанганларга - 38,6%, яъни нисбатан статистик ишончли устунликка эга».

Абадиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда ЮҚС даволаш-диагностика тактикаси замонавий онкологиянинг долзарб ва охиригача ҳал этилмаган муаммоларидан бири эканлигини кўрсатади. Рецидивлар миқдорининг 40 дан 80-90% гача эканлиги, шунингдек касалликнинг прогрессивланишининг юқори хавфи, ЮҚС даволаш натижаларини яхшилаш

---

[1] Yılmaz Y, Kahya MC, Dilek FH, Köse O, Özcan S, Can E, Akın Y, Ergani B, Dindar AS. Can tumor recurrence be reduced with plasma-kinetic vaporization of the area around the tumor in nonmuscle invasive bladder cancer? // Investig Clin Urol. 2018 Jul;59(4):223-231.

[2] Apfelthaler C, Skoll K, Ciola R, Gabor F, Wirth M. A doxorubicin loaded colloidal delivery system for the intravesical therapy of non-muscle invasive bladder cancer using wheat germ agglutinin as targeter. // Eur J Pharm Biopharm. 2018 Sep;130:177-184.

[3] Bourgeois S, Decupere M, Devriendt D, Lesage K, Van Moerkercke W. A case of pseudorenal failure - spontaneous rupture of the urinary bladder. // Acta Gastroenterol Belg. 2017 Jul-Sep;80(3):419-421.

[4] Zhu J, Huang Z, Zhang M, Wang W, Liang H, Zeng J, Wu K, Wang X, Hsieh JT, Guo P, Fan J. HIF-1α promotes ZEB1 expression and EMT in a human bladder cancer lung metastasis animal model. // Oncol Lett. 2018 Mar;15(3):3482-3489.

[5] Mukherjee N, Houston TJ, Cardenas E, Ghosh R. To be an ally or an adversary in bladder cancer: the NF-κB story has not unfolded. // Carcinogenesis. 2015 Mar;36(3):299-306

билан биргаликда бу оғир гуруҳ беморларни тўлиқ тиббий - ижтимоий реабилитации қилиш имконини берадиган янги замонавий усулларни қўллаш юзасидан қўшимча тадқиқотлар ўтказиш заруратини туғдиради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказидаги АДСС-9.2 «Кўкс оралиғи, қорин парда орти ва кичик чаноқ ўсмаларини диагностикаси ва даволашни ишлаб чиқиш ва мукаммаллаштириш» (2012-2014й) мавзусидаги илмий-тадқиқот иши доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий пробиотикни ва трансуретрал резекцияни қўшма қўллаш йўли билан юзаки қовуқ саратонини даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ЮҚСда маҳаллий клиник-микробиологик ва цитоморфологик ўзгаришлар ифодаланиш даражасини аниқлаш;

ЮҚСда маҳаллий дори воситаларини қўллаган ҳолда пуфакичи пробиотикотерапиясининг илмий асосланган усулини ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга татбиқ этиш;

пробиотикотерапия фонида ўсма тўқимасида маҳаллий микротомир ўзгаришларини ўрганиш ва унинг ЮҚСни даволаш натижаларини прогнозлашдаги ўрнини аниқлаш;

таклиф этилаётган комбинирланган даволаш турлари натижаларини ўсма жараёни босқичи, ҳажми ва гистологик тузилиши, цитоморфологик ва микробиологик ўзгаришларга боғлиқ ҳолда солиштирма таҳлил қилиш;

ЮҚС комбинирланган даволаш узоқ натижаларини солиштирма ёндашувда ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2009 – 2015 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази онкоурология бўлимида стационар даволанган ЮҚС Та- ва T1N0M0 босқичли 167 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб сийдик пуфаги шиллиқ қаватидан олинган биопсия, иммунологик ва бактериологик текширувлар, ЮҚСни қовуқ трансуретрал резекция усулида хирургик даволаш натижалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотнинг мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ечиш учун ушбу усуллардан фойдаланилди: умумий клиник, рентгенологик, морфологик, ультратовуш, эндоскопик, иммунологик, бактериологик, лаборатор ва ва статистик текширув усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юзаки қовуқ саратонининг хирургик даволаш билан комбинацияда пуфакичи пробиотикотерапия усули ишлаб чиқилган;

юзаки қовуқ саратони клиник кечиши ва жойлашуви билан юзаки қовуқ саратон инвазияси инфильтрациясининг пропорционал боғлиқлиги аниқланган;

юзаки қовуқ саратони гистологик тузилиши, босқичи ва махсус давонинг бевосита натижасига бевосита таъсир этувчи маҳаллий микробиоценоз ва иммун ҳолатнинг силжишлари аниқланган;

юзаки қовуқ саратони патологик ангиогенези ифодаланиши, ўсма жараёнининг қайталанишининг асосий омили ва турли даволаш усуллари самарадорлигини баҳолашда прогностик мезон бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги исботланган;

пуфакичи пробиотикотерапиясининг дисбиотик ўзгаришлар коррекцияси, шартли патоген ва патоген микрофлоранинг танланган деконтаминацияси ҳамда кейинчалик маҳаллий ва тизимли иммунитетни кучайтиришга бўлган аҳамияти аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮҚС диагностикаси яхшиланган ва тиббий ёрдамни ташкиллаштиришнинг турли босқичларида замонавий диагностик усулларни рационал қўллаш натижасида текширув вақтини қисқартиришга эришилган;

ЮҚСни амалиётдан кейинги маҳаллий яллиғланиш реакциясини пасайиши ва даволаш натижаларини яхшилашга имкон берувчи пуфакичи пробиотиклар инсталляциясини мужассам этган комбинациялашган даволаш усули ишлаб чиқилган;

ЮҚС клиник ифодаланишини адекват баҳолаш ва амалиёт олди комплекс терапиясини оптималлаштириш имконини берувчи маҳаллий яллиғланиш реакцияси ифодаланиш градацияси таклиф этилган;

ўсма тўқимасидаги цитоморфологик ва иммунологик ўзгаришлар ва микротомирлар зичлигини ҳисобга олган ҳолда комбинирланган даволаш самарадорлигини баҳоловчи прогностик омиллар аниқланган;

ЮҚСни комбинирланган даволаш арсеналида пуфакичи пробиотикотерапиясини қўлланилиши нафақат бевосита тиббий-ижтимоий натижаларни яхшилашга, балки ўсма жараёнининг рецидиви ва давомий ўсиши профилактикаси имкон бериши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги етарли миқдордаги беморлар, ўзаро тўлдирувчи клиник, рентгенологик, морфологик, ультратовушли, эндоскопик, лаборатор текширувлар ва ЮҚСга чалинган беморлар диагностикаси ва даволашига замонавий илмий-амалий қарашлари ва ёндашувларига асосланган. Қўйилган вазифалар ечими тиббий статистиканинг замонавий апробацияланган ва тўғри усуллари билан бажарилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шунинг билан аниқланадики, олинган хулоса ва таклифлар ўзининг назарий аҳамиятига эга бўлиб, ЮҚС диагностика ва даволаш хусусиятларини ўрганишга муҳим ҳисса қўшади. Ўсма инфильтрациясининг сийдик пуфагига инвазияси клиник кечиши ва жойлашишига пропорционал боғлиқликка эга эканлиги аниқланган. ЮҚСли беморларда маҳаллий микробиоценоз ва иммунологик ҳолатнинг ўзига хос силжишлари ўрганилган ва уларнинг жараённинг гистологик тузилиши ва босқичига тўғридан тўғри боғлиқлиги исботланган. Илмий ишнинг узоқ

натижалари курсантларни тайёрлаш дастурининг ЮҚСга бағишланган мавзусининг мазмун ва тузилишини такомиллаштириш имкониятини беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шунинг билан аниқланадики, ЮҚСни пуфакичи пробиотикларнинг инсталяцияси қўлланилиши орқали комбинирланган даволашнинг ишлаб чиқилган ва унинг клиник амалиётга татбиқ этилиши, амалиётдан кейинги маҳаллий яллиғланиш реакцияси ва даволаш натижаларини яхшилаш имконини беради. Маҳаллий яллиғланиш реакциясининг ифодаланганлигини аниқлашда таклиф этилган градация ЮҚС клиник кўринишини адекват баҳолаш ва амалиётдан кейинги асоратлар олди олинишига қаратилган амалиётдан олдинги тайёрловчи даволашни белгилаш имконини беради. Шифохонагача бўлган ташхислаш сифатини яхшилаш ва даволаш натижасини оптималлаштириш мақсадида ЮҚСнинг янги диагностика ва даволаш стандарти таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қовуқ саратони диагностикаси ва даволашининг ўзига хос хусусиятларини ўрганишга бағишланган тадқиқот бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ишлаб чиқилган “Юзаки қовуқ саратонининг комбинирлашган давоси самарадорлигини ошириш мақсадида пробиотикларни пуфакичи инсталляция усули” тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2018 йил 18 январидаги 8н-д/10-сон маълумотномаси). Таклиф этилган усул, юзаки ЮҚСга чалинган беморларда амалиётдан кейинги даврда ҳаёт сифати кўрсаткичларини 1,5 - 2 мартага яхшилаш имконини берган;

ишлаб чиқилган “Биоптатнинг цитоморфологик таҳлили ва ўсма тўқимасида патологик ангиогенезни ўрганиш усули” тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2018 йил 18 январидаги 8н-д/10-сон маълумотномаси). Таклиф этилган усул даволашнинг эҳтимолий оқибатини прогнозлаш, бу эса ўз навбатида, кейинги даволаш тактикасини адекват белгилаш имконини берган;

юзаки қовуқ саратонининг диагностикаси ва даволаш натижаларини яхшилаш бўйича бажарилган диссертация ишидан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах ва Хоразм вилоят филиаллари онкоурология бўлимлари амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2018 йил 18 январидаги 8н-д/10-сон маълумотномаси). Таклиф этилган комплекс ёндошувнинг қўлланилиши ЮҚС комбинирлашган даволаш қайталанишсиз даври давомийлигини 10,1±0,9 дан 13,2±0,4 ойгача яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 15 илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган, шу жумладан, 7 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларда.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 34 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан, 9 та мақола, улардан 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси

ОАК диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, амалий тавсиялар, ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

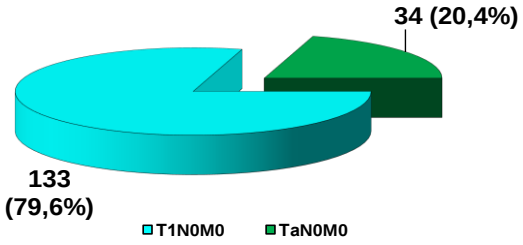
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертациянинг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, изланишнинг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, илмий янгиликлар ва олинган натижаларнинг илмий-амалий ахамияти келтирилган, муҳокамадан ўтказиш ва илмий иш натижаларининг нашр қилинганлиги, ҳажми ҳамда диссертациянинг қисқа тузилиши хақида маълумотлар келтирилган.

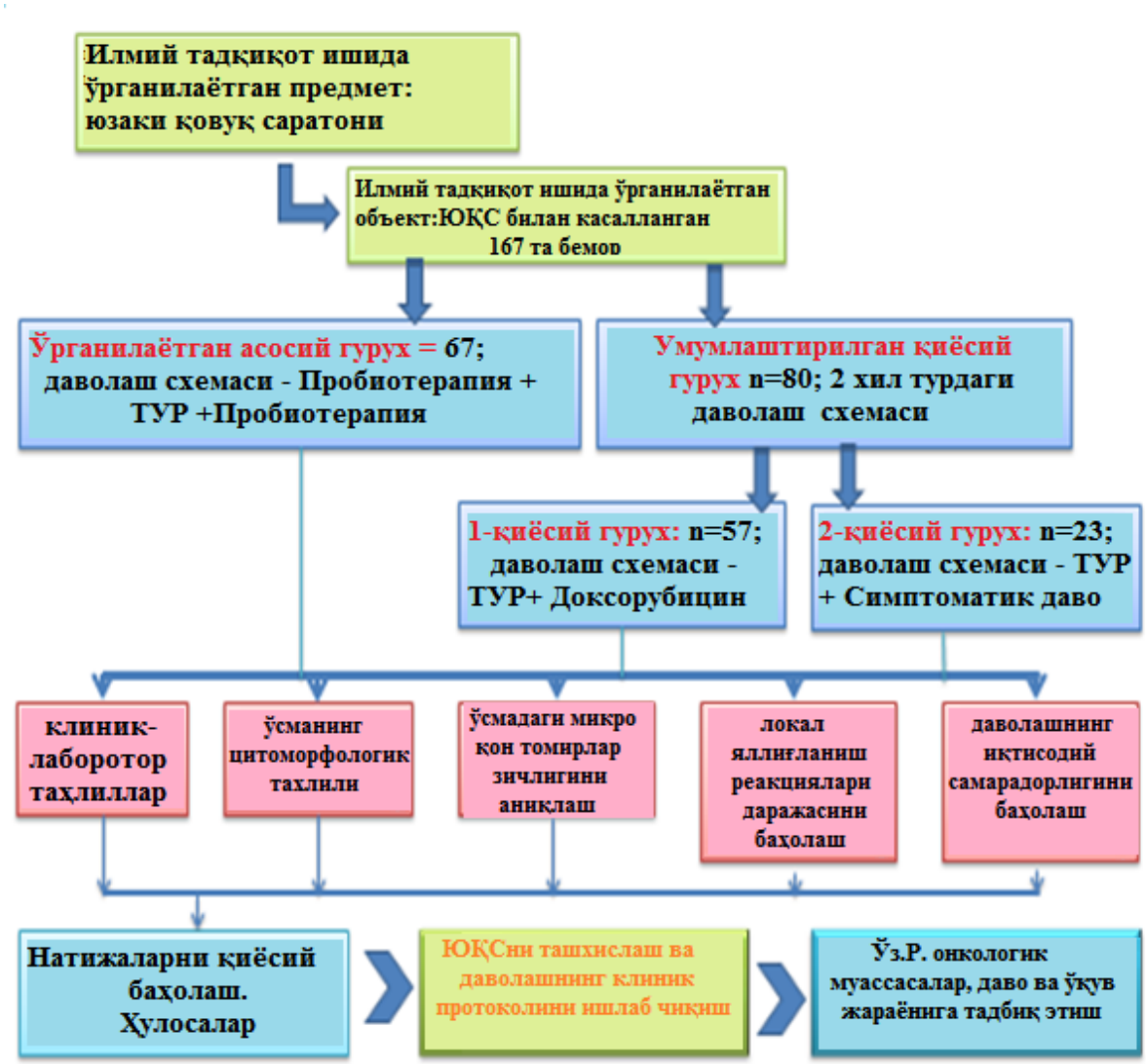
Диссертациянинг **“Сийдик пуфаги ракининг комбинирланган даволаш муаммосининг замонавий жиҳатлари”**, деб номланган биринчи боби сийдик пуфаги юзаки раки этиопатогенези, клиник кечиши, диагностикасининг тегишли замонавий адабиётлар таҳлилига бағишланган. Юзаки қовуқ саратони (ЮҚС) прогнози ва кечиш оғирлигини баҳолашнинг приоритетли усуллари ва уларнинг даволаш тактикасини аниқлашдаги ўрни; ЮҚС комбинирлашган даволасининг тарихий ва замонавий жиҳатлари; ЮҚС пробиотиклар билан комбинирланган даволашининг баъзи хусусиятлари келтирилган. Бобни тахлил қилинган материални жамловчи хулосалар тугатиб беради.

Диссертациянинг **“Илмий изланишнинг материали клиник хусусиятлари ва қўлланилган текширув усуллари**”, деб номланган иккинчи бобида текширувдан ўтказилган беморлар тўғрисида умумий маълумот ва тадқиқотда ишлатилган текширувлар ҳақида маълумот келтирилган. Тадқиқот иши 2009 – 2015 йиллар давомида ЎзРССВ Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази онкоурологии бўлимида стационар даволанган ЮҚС ли беморлар олинган. Умумий 167 беморлар сонидан 133 (79,6%) та беморда ЮҚС нинг T1N0M0 босқичи, 34 (20,4%) тасида – TaN0M0 босқичи аниқланган (1-расм), 125 (74,8%) таси эркак, 42 (25,2%) та - аёл, ЮҚС беморларнинг ёши кенг интервалда бўлиб (56 ёшгача), 27 дан 83 ёшгача, ўртача - 56,3±0,4 ёшни ташкил этди. Барча беморларда гистологик тузилиши уротериал канцер бўлган.

ЮҚС комбинирланган даволаш усули турига кўра, беморлар 3 та изланиш гуруҳларига тақсимланган (2-расм). Умумлашган назорат гуруҳини 80 бемор ташкил этди, бу гуруҳ беморларига анъанавий амалиётдан олдинги тайёрловдан кейин ТУР бажарилган. Кейин 57 (71,2%) беморда амалиётдан кейинги даврда 50 мг Доксорубцин билан интравезикал инсталляция ўтказилган. ТУР дан кейин химиотерапия қабул қилган беморлар, 1-назорат гуруҳини ташкил этган. ТУР дан кейин адъювант пуфак ичи даволаш ўтказилмаган 23 (28,8%) беморлар – 2-назорат гуруҳини ташкил этган.



1-расм. ЮҚС ли беморларнинг ўсма жараёни босқичига кўра тақсимланиши



2-расм. ЮҚС ни ўрганишга тегишли илмий-изланиш ишининг чизма кўриниши

Асосий гуруҳ 87 бемордан ташкил топган. Бунда барча беморларда амалиётдан олдинги ва амалиётдан кейинги илк даврда 10 кун давомида 5 доза/кунига миқдорда интравезикал пробиотикотерапия ўтказилган.

Диагностик хатоларни инкор этиш учун диагностик алгоритм ишлаб чиқилган. Олинган натижалар компьютерда Excel 7,0 дастурида статистик ишлов қилинган. Натижалар учун ўрта арифметик (M), стандарт четланиш (у) ва ўртачани хатолиги (m). Бундан ташқари, нотўғри тақсимотлар учун медиана ҳисобланган. Жадвал ва чизмаларда натижалар M±m тарзида ифодаланган. Гуруҳлар ва ўрганиладиган мезонлар орасидаги фарқнинг ишонлилиги Стьюдент коэффициентидан фойдаланиб ўтказилди. Стьюдент t-критерийси 2,0га тенг ёки катта бўлиши ёки ўхшашлик 5% дан кам бўлганда ($p<0,05$) ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг **“Юзаки қовуқ саратонининг клиник кўринишлари”**, деб номланган учинчи бобида касалликнинг клиник кўриниши, инструментал ва функционал текширувлар натижалари келтирилган. Аксарият беморларнинг клиникага мурожаат этишларига мажбур этган асосий сабаби, гематурия (85%гача) ва цистит (20%гача) бўлган. Бунда гематурия кучли оғриқлар билан кечмайди, бу эса касалликнинг дифференциал белги бўлиб ҳисобланади. Бизнинг кузатувларда гематурия асосий гуруҳда 56 (64,3%) ва назорат гуруҳида 43 (53,7%) беморларда кузатилган. Шуни таъкидлаш керакки, асосий гурухдаги 56 бемордан 21 (37,5%) тасида гематурия яширин ифодаланган, фақатгина сийдик умумий таҳлилида – микрогематурия тарзида аниқланган. Назорат гуруҳида микрогематурия 17 (39,5%) беморларда кузатилган. Шифохонада келтирилганда асосий гуруҳда 20 (22,9%) ва назорат гуруҳида 31 (38,7%) беморда ҳеч қандай субъектив шикоят аниқланмаган. Сийдик чиқариш вақтида ачишиш ва оғриқ каби дизурик бузилишлар асосий гуруҳнинг 24 (27,6%) ва 35 (40,2%) беморларида кузатилган (3.2. ва 3.3. расмлар). Бундан фарқли равишда, назорат гуруҳида бу белгилар 35 (43,7%) ва 32 (40,0%) беморларда кузатилган. Таҳлил шуни курсатдики, кўпчилик хавфли ўсмаларга характерли умумий ҳолсизлик, ЮҚС учун кўп учрамаган. Шунда, умумий ҳолсизлик беморлар шифохонага мурожаат қилганда асосий гуруҳда 25 (28,7%) ва назорат гуруҳида 17 (21,2%) ҳолатда кузатилган. Бундан ташқари, ЮҚС нинг клиник белгилари қаторида сийдик оқимининг кескин пасайиши асосий гуруҳда 11 (12,6%) ва назорат гуруҳида 7 (8,8%) ҳолатда кузатилган.

ЮҚС клиник кўринишини ўрганиш шуни кўрсатадики, у симптомокомплекслар полиморфизми билан характерланмайди. Бунда специфик симптомлар триадаси – гематурию, сийдик чиқаришда ачишиш ва оғриқ, бу эса кузатувларимизда асосий гуруҳда тегишли равишда 64,4, 27,6 ва 40,2% ни ташкил этди. Таъкидлаш керакки, 37% ҳолатларда сийдик умумий таҳлилида аниқланадиган - микрогематурия кузатилади. Умуман макро- ва микрогематуриянинг дизурик симптомлар билан қўшилиб келиши ЮҚС нинг характерли белгилари ҳисобланади. Клиник кечишида триада симптомларнинг кузатилиши, қовуқ деворидаги жойлашуви билан маълум

боғлиқликка эга эканлиги кузатилади. Айниқса ўсманинг мультицентрик жойлашувида, гематурия барча беморларда кузатилган. Бундан фарқли равишда, ЮҚС нинг қовуқ чап деворида жойлашганда, гематурия частотаси 81,2% ни, орқа деворда жойлашганда 64% ни ташкил этди. Лекин, гематуриядан фарқли равишда кучли оғриқ синдроми ўсманинг жойлашиши билан боғлиқлик аниқланмади. Бунда дизурик симптомлар ўсма жараёнининг ўлчамидан келиб чиқиб ифодаланган. Бунга мисол равишда, асосий гуруҳда оғриқ синдроми ўсма ўлчами 2 см.дан кичик бўлганда 28,5% дан, 2 см.дан катта ўсмаларда 42,8% гача кўтарилиши аниқланди. Худди шундай, ЮҚС ли беморларда сийдик ажратишда ачишиш резей ҳолатида кузатилди, бу эса ўсма ўлчамини дизурик синдром билан тўғри пропорционал эканлигини кўрсатади. Айнан ўсма ўлчамларининг горизонтал ва вертикал йўналишларда ўзгариши билан касалликнинг Та ва Т1 лари орасидаги клиник сипмтомокомплекс частотасидаги фарқ асосланади. Тегишли равишда, Та босқичда гематурия дизурик синдромга қараганда кўпроқ кузатилади. Бундан фарқли равишда, Т1 босқичда гематурия билан бир қаторда дизурик белгили беморлар миқдори Та босқичга нисбатан 2 марта кўплиги кузатилди.

ЮҚС нинг клиник кўриниши маҳаллий яллиғланиш реакцияси борлиги билан ифодаланади, бу асосан касалликнинг Т1 босқичили беморларда гуруҳларга мос равишда 73,2 ва 81,8% ни ташкил этди. Қовуқ шиллиқ қаватидаги маҳаллий яллиғланиш реакцияси ҳолати таҳлили касаллик босқичи ва ўсма ўлчамлари билан боғлиқлигини кўрсатади. Бунда, аксарият беморларда шифохонага мурожаат қилганда кескин яллиғланиш реакцияси мавжуд, бу эса ўз вақтида инфицирланишни текшириш ва мақсадли антибактериал терапияга зарурат туғдиради.

Диссертациянинг **“Юзаки қовуқ саратонини даволашда пробиотикотерапияни қўллашнинг микробиологик, иммунологик ва цитоморфологик аспектлари”**, деб номланган тўртинчи боби.

Олинган тадқиқот натижаларига кўра, нормада (эталон гуруҳи) соғлом инсонларда сийдик пуфаги шиллиқ қаватида уротелиоцитлар баъзи ўзгаришларга эга. Бу микроядроли, протрузияли ва кариорексисли хужайраларнинг мавжудлиги билан характерланади. Бунда ўзгаришлар уротелиоцитларнинг ядро қисмига таълуқли бўлиб, бу эса сийдик рН муҳити ўзгарувчанлиги, яллиғланиш жараёнининг мавжудлиги билан характерланади. Шунинг учун, бу жараёнлар қайтар хусусиятга эга бўлиб, консерватив даволаш усуллари билан тўғирланиши мумкин.

Шундай қилиб, олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатадики, ЮҚС ли беморлар шифохонада мурожаат қилганларида, барча ўрганилган цитогенетик кўрсаткичларнинг кескин ифодаланган ўзгариши кузатилади, ва бу нормал кўрсаткичлардан 2 6 маротаба юқори бўлади. Энг хусусиятли ўзгаришлар, ўсма соҳасига ёндош уротелий хужайрасида кариодеструкция ва ядро шаклли параметрлари бузилиши кузатилади. Ўрганилган материалда апоптотик индекс 13,5ни ташкил этади, бу кўрсаткич соғлом инсонлар нормал кўрсаткичларидан 2 маротаба юқори.

Анъанавий амалиёт олди тадбирларининг ўтказилиши, цитогенетик кўрсаткичларга таъсир этмайди, бу эса назорат гуруҳи беморларида цитогенетик кўрсаткичларни юқори даражада сақланганлиги билан асосланади. Тегишли равишда, ўсма ва визуал соғлом уротелий орасидаги цитогенетик кўрсаткичларнинг мўтадиллиги, амалиётдан кейинги даврда маҳаллий рецидивларнинг ривожланиш сабабини ифодалаши мумкин.

Бундан фарқли равишда, қовуқ ўсмасини ТУР дан кейинги неоадъювант пробиотикотерапияси диаметрал қарама қарши натижаларга эга. Тегишли равишда, бу пробиотикотерапиянинг тўғридан тўғри ўсмага қарши таъсирини ифодалайди. Пробиотикотерапиянинг антиканцер хусусиятини барча текшириладиган цитогенетик градацияларнинг ишончли равишда муътадиллашиш тенденцияси белгилаб беради, бу эса кариодеструктив ва АИ кўрсаткичларининг аниқ пасайиши билан ифодаланади.

Лекин, бошланғич пробиотикотерапиядан кейин кўрсаткичларнинг сезиларли пасайишига қарамасдан, хирургик даволаш вақтида, соғлом инсонлар гуруҳига нисбатан хужайра-ядро ўзгаришлари кўрсаткичи юқори бўлиб қолади. Ўз вақтида, ЮҚС қайталаниши пронозида ва кейинчалик даволаш тадбирлари мониторингида муҳим проностик омил бўлиб ҳизмат қилади. Юқорида келтирилганлардан келиб чиқадики, ЮҚС даволашида пробиотикотерапиянинг қўлланилиши ҳаракатларнинг кўп қиррали эканлигини ифодалайди.

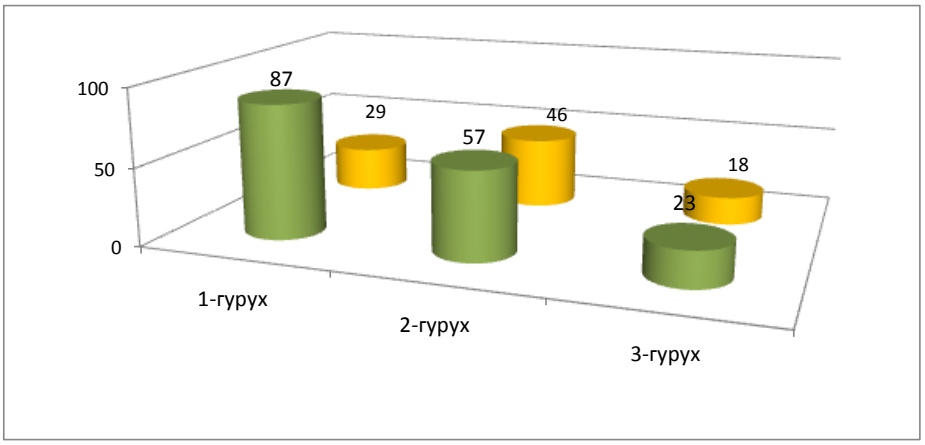
Бунда, энг самарали ҳаракатлар антимикроб активликда намоён бўлади, шиллиқ қаватнинг барьерн функцияси ва иммуномодуляторлик активлиги кўтарилади.

Диссертациянинг **“Юзаки қовуқ саратонига чалинган беморларни комбинирланган даволаш натижаларининг солиштирма аспекти”**, деб номланган бешинчи бобида ЮҚС комбинирланган даволаш тактикасини ва усулини танлаш имконини берадиган натижаларни солиштирма тахлилини ўтказиш мезонлари ифодаланган. ЮҚС комбинирланган даволашининг асосий мақсади, даволашнинг самарадорлигини ошириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва иқтисодий самарадорлигини ошириш.

Шунинг учун ЮҚС комбинирланган даволашнинг самараси, тўғридан тўғри тўғри қўйилган ташхисга боғлиқ; амалиёт олдин адекват тайёрлашга; пробиотиклар билан даволашга боғлиқ. Бизнингш фикримизча, ЮҚСли ҳар бир беморга ўсманинг мультицентрик ўчоғи ва ўлчами, рецидив частотаси, ўсма гистологик дифференциациясига асосланган индивидуал тактика танланиши керак. ЮҚС комбинирланган даволашнинг модификацияланган усулини ишлаб чиқдик.

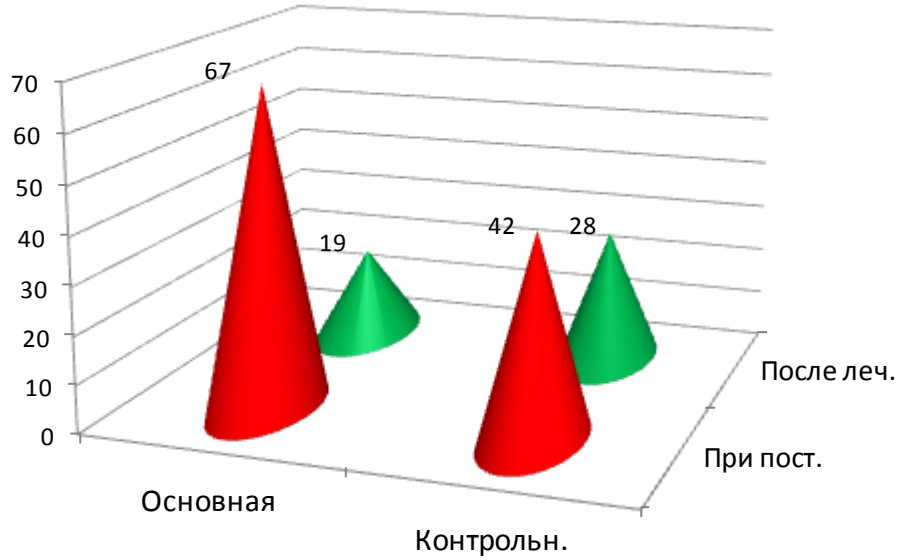
Ўтказилган тахлил, ЮҚСнинг даволаш усулининг касалликнинг амалиётдан кейинги клиник кечишига бевосита боғлиқлигини кўрсатади. Малоинвазив хирургик муолажага қарамасдан, ЮҚС клиник манифестациясига таъсир этувчи асосий омил, интравезикал қўлланилган восита ва йўлдош давонинг сифати. Бунга мос равишда, амалиётдан кейинги даврда, энг паст суъектив шикоятлар частотаси асосий гуруҳ беморларида 33,3% кузатилди. Бундан фарқли равишда, 2- ва 3-гуруҳларда субъектив

шикоятлар тегишли равишда 80,7 ва 78,2% беморларда кузатилган (3-расм). Бундан ташқари, пробиотикотерапиянинг ўтказилиши триада симптомлар ўтказилиш частотасини кескин камайишига олиб келди, бу эса 2- ва 3-назорат гуруҳлари кўрсаткичлари билан кескин контрастланади. Шуни таъкидлаш керакки, асосий гуруҳда ЮҚС да триада симптомо-комплекснинг учраш кўрсаткичлари, Та босқичида Т1 босқичдагидан 2 марта паст бўлган. Назорат гуруҳларида, бу кўрсаткичлар ўсма босқичига боғлиқ бўлмаган ҳолатда, амалиётдан кейинги даврда бир хилда қолган.



3-расм. ЮҚС ли беморларни даволаш самарадорлигига кўра тақсимланиши

Пробиотикотерапия самарадорлигини ўрганиш асосий гуруҳ беморларида бошланғич кўрсаткичга нисбатан 55,3%га камайганини кўрсатадики. Бундан фарқли равишда, назорат гуруҳида, ҳар учинчи беморда ҳатто амалиётдан кейинги даврда махалий яллиғланиш реакциясини (МЯР) сақланиб қолган. Бунда, асосий гуруҳ беморларида 17,2% ҳолатларда паст ифодаланган МЯР, 2- ва 3-назорат гурухларида асосан яққол ифодаланган МЯР тегишли равишда – 29,8 ва 26,8% кузатилди (6-расм). Умуман, ЮҚС нинг комплекс даволашда пробиотикотерапиянинг қўлланилиши, амалиётдан кейинги даврда ифодаланган клиник кўриниш, субъектив шикоятлар миқдорининг камайиши, МЮР интенсивлиги ва частотасининг пасайишига асосланган яққол яхши натижалар билан характерланди. Ўз вақтида олинган натижалар пробиотикотерапиянинг альтернатив даволаш усулларига нисбатан юқори самарадорлигидан далолат беради, бу эса узоқ натижаларни ўрганиш заруратини келтириб чиқаради (4-расм).



4-расм. Беморларда маҳаллий яллиғланиш реакциясини даволаш турига кўра солиштирма тақсимланиши

Интравезикал пробиотикотерапиядан кейин беморлар ҳаёт сифати Карновский шкаласи буйича 2- ва 3-назорат гуруҳларига нисбатан сезиларли юқори бўлган. Маълумки, кўсма касаллигили беморлар хаёт сифати касаллик прогрессивланиши, ўсма жараёнининг рецидиви ва/ёки матастазланиши билан тўғридан тўғри боғлиқ. Бунда, даволаш усулига кўра рецидивланиш частотасини ўрганиш пробитотикотерапиянинг (2,3%) Доксорубициннинг пуфак ичи инсталляцияси (29,8%) ва моно режимдаги ТУР (49,8%) га нисбатан шубҳсиз самарали эканлигини кўрсатади (1-жад.).

1-жадвал

Даволаш усулига мувофиқ беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичлари (n=167)

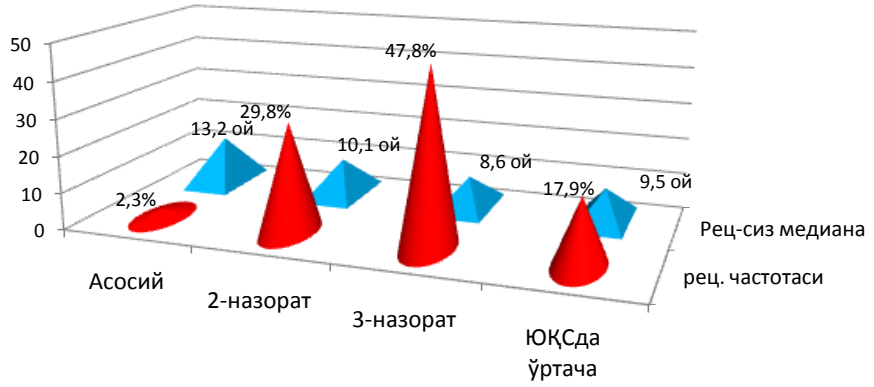
Тадқиқот гуруҳи	**Беморлар ҳаёт сифати**	
	Карновский шкаласи буйича	ВОЗ мезонлари
1-асосий	83,3±0,4%	1,6±0,1
2-назорат	70,4±0,2%	2,3±0,07
3- назорат	75,3±0,1%	2,1±0,02
ЮҚС да ўртача	78,5±0,4%	1,92±0,3

Шуни таъкидлаш керакки, интравезикал таъсирсиз фақат ТУР ни ўтказиш 18 ойлик кузатув давомида – 49,8% юқори кайталаниш кўрсаткичи билан намоён бўлди. ЮҚС нинг 9,5 ойлик рецидивсиз даври ўрта статистик медиана кўрсаткичларида, бу кўрсаткич фақатгина интравезикал селектив

терапиясиз ТУР моно режими ўтказилган беморлар гуруҳида – 8,6 ой кузатилди. Монохимиотерапияли ТУР дан кейин рецидивсиз давр медианаси - 10,1 ойни ташкил этди. ТУР фонида нео- ва адъювант тизимдаги пробиотикотерапиянинг ўтказилиши бу кўрсаткични узайишига имкон берди ва асосий гуруҳда - 13,2 ойни ташкил этди.

Ўсманинг гистологик турига кўра рецидивланиш ҳолатларини ўрганиш, шуни курсатадикик, асосий гуруҳда Та босқичида 18 ойлик мониторинг даврида ўсма жараёнининг пайдо бўлиши кузатилмади. Бундан фарқли равишда, 2- ва 3-гуруҳларда Та босқичида ЮҚС рецидивининг тегишли равишда 28,5 ва 50%, статистик ишончсиз ривожланиши билан кузатилди. Худди шу гуруҳларда Т1 босқичда рецидивланиш кўрсаткичлари аналогик тарзда – 30,0 ва 47,3% ни ташкил этди, бу эса ЮҚС рецидиви ривожланишида касаллик босқичи асосий ўрин тутмаслигани кўрсатади.

ЮҚС рецидивланиши частотасининг бунчалик кенг вариацияланувчи кўрсаткичларини тушинтириш учун, патологик неоангиогенез ифодаланганлиги, микротомирлар зичлиги аниқланади. Микротомирлар зичлиги, касалларнинг гендер таълуқлилиги ва ўсманинг сийдик пуфаги деворига жойлашиши билан умуман боғлиқликнинг йўқлиги фонида, микротомир зичлиги ўсма тўқимасида ўлчами ва ўсма гистологик дифференциацияси орасидаги боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади. Шундан келиб чиқиб, микротомирлар зичлиги ўрганиш, пробиотикларни интравезикал инсталляциясидан кейин микротомир зичлиги камайишини кўрсатди. Тегишли равишда, микротомирлар зачлигининг камайиши рецидивланиш частотасини кескин пасайишига ва беморлар реабилитациясининг сифатли асоси бўлиб хизмат қилади.



5-расм. Даволаш усулига мувофиқ равишда рецидивланиш кўрсаткичлари (n=167)

Реабилитация сифатининг ўсма ўлчамлари билан боғлиқлигига қарамасдан, солиштирма баҳолашда энг яхши натижалар асосий гуруҳда кузатилди. Ўз ўрнида, пробиотикотерапияни қўллаш, қайталаниш частотасининг кескин қисқариши билан бир қаторда, рецидивсиз даврнинг узайиши ва беморлар хаёт сифатини яхшиланишига, бу контингент беморларни даволашда сезиларли иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берди (5-расм).

ХУЛОСА

1. Сийдик пуфаги юзаки раки касаллиги симптом - комплекс учлиги (гематурия, оғриқ синдроми ва сийдик ажралиш жараёнидаги ачишиш) ва уротелий маҳаллий яллиғланиш реакцияси билан характерланади, бу эса ўсма жараёнининг жойлашиши, ўлчами ва босқичи билан тўғри пропорционал боғлиқликка эга. 62,3% беморларда ўта ифодаланган маҳаллий яллиғланиш реакцияси кузатилади. Маҳаллий пробиотикотерапиянинг ўтказилиши МЛР ифодаланиш частотасини асосий гуруҳда 55,3% ва назорат гуруҳида 17,5% га пасайтиради.
2. ЮҚСда қовуқнинг қўшимча микробли инфицирланиши билан характерланади, бу эса касалликнинг маълум босқичига боғлиқ эмас ва амалиётдан кейинги маҳаллий асоратлар натижаси бўлиши мумкин. Пуфак ичи пробиотикотерапияси инфицирланиш кўрсаткичини асосий гуруҳда 57,5% дан 6,0% гача ва назорат гуруҳида 58,7% дан 13,0% гача пасайтиради. ЮҚС да уротелиоцитлар кариодеструкцияси ва ядросининг шаклли параметрларининг бузилиши сифатидаги, кескин цитогенетик ўзгаришлар кузатилади ва бунда апоптоз индекси - 13,5 га тенг, бу эса қабул қилинган нормал кўрсаткичлардан 2 - 6 марта юқори.
3. ЮҚСда қовуқ шиллиқ қавати тўқимасида микро қон томир зичлигини (МҚЗ) ўрганиш энг мақсадга мувофиқдир, чунки МҚЗ ўсманинг гистологик тури ва ўлчами билан боғлиқлиги борлигидан далолат беради. Шундан келиб чиқиб, бу кўрсаткич даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш учун прогностик омил бўлиб хизмат қилади. МҚЗ интравезикал пробиотикотерапиядан кейин 1мм^2 да 60,2$\pm$3,8 тани ташкил этади, бу эса бошланғич кўрсаткичдан 13,1% га кам.
4. ЮҚСни даволашнинг оптимал усули, ТУР фонида нео- ва адъювант пробиотикотерапия ўтказиш ҳисобланади, бу эса рецидив кўрсаткичларининг пастлиги билан ифодаланади (10,3%). ТУР билан пуфак ичи химиотерапиясини ўтказиш ёки моно режимдаги ТУР мақсадга мувофиқ эмас, чунки қайталаниш тегишли равишда 28,0% ва 47,8% беморларда кузатилади. Рецидивсиз давр медианаси тегишли равишда асосий гуруҳда 13,2+0,4 ойни ($p>0,05$), назорат гуруҳида 10,1+0,9 ($p<0,05$) ва 8,6+0,6 ойни ($p>0,05$) ташкил этади.
5. Пробиотикотерапия ўтказилишининг мақсадга мувофиқлиги асосий гуруҳ беморларида ҳаёт сифати кўрсаткичларининг энг яхшилиги билан исботланади, бунда Карновский шкаласига кўра 83,3+0,4% ни ($p<0,05$)

ва ЖССТ бўйича 1,6+0,1 баллни (p<0,05) ташкил этади. Назорат гуруҳида сийдик пуфаги ичи терапияси ўтказилмаган беморларда ҳаёт сифати (75,3+0,1% ва 2,1+0,02 балл) интравезикал химиотерапия қабул қилган беморларга нисбатан (70,4+0,2% ва 2,3+0,07 балл) статистик жиҳатдан ишончли равишда паст бўлган.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

БАБАКУЛОВ ШАРАФ ХАМРАКУЛОВИЧ

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

14.00.14 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.2.PhD/Tib79.

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

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

Научный руководитель:	**Наврузов Саримбек Наврузович** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Гайбуллаев Асилбек Асадович.** доктор медицинских наук, профессор
	Полатова Джамиля Шагайратовна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	**Казахский национальный научно исследовательский институт онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за №53). Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2018 года).

Ф.Г. Назиров
Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней, академик.

А.Х. Бабаджанов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н.

А.В. Девятов
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения «рак мочевого пузыря (РМП) составляет до 4,5-5% в структуре всех онкологических заболеваний, поражая чаще мужчин»[1]. Ежегодно в мире регистрируется до 200000 новых случаев этой патологии, 30-35% которых приходится на долю стран Евросоюза, при этом за 10 летний период наблюдения отмечается прирост заболеваемости, «который составил 52,1%, а летальность с момента установления диагноза в течении первого года достигает 23,1%»[2]. В нашей стране интенсивный «показатель РМП в 2015 году составил 1,3 на 100000 населения, а за последние 5 лет заболеваемость выросла на 12,6%»[3]. Неуклонный рост статистических показателей обусловил прогрессивное развитие современных медицинских технологий для ранней диагностики РМП, изучение генетико-гормональных и анатомо-физиологических особенностей как факторов риска развития этой онкопатологии. Разработаны новые стандарты лечения, которые позволили добиться определенных успехов в клинической онкоурологии. Свидетельством этого является расширение возможностей для выполнения радикальных, порой обширных хирургических вмешательств у большинства пациентов, увеличение продолжительности жизни и т.д. Однако остаются вопросы улучшения ранней диагностики поверхностного РМП для сокращения времени обследования пациентов за счет рационального использования современных диагностических методов на различных этапах оказания медицинской помощи. В связи с этим дальнейшее совершенствование диагностической тактики при РМП остается в ряду приоритетных.

В мировой практике в онкоурологии продолжаются научные исследования, а именно изучение особенностей рецидивирования заболеваний, разработка новых способов органосохраняющих хирургических вмешательств, стратификация факторов прогноза различных вариантов комплексного лечения рака мочевого пузыря. Особое значение уделяется вопросам изучения причин позднего выявления, ранних осложнений, локорегионарного рецидивирования и метастазирования, высокого риска прогрессирования этого заболевания. Определено, что выполнение малоинвазивных органосохраняющих хирургических вмешательств имеют высокую тенденцию к развитию рецидивов. Однако, в свою очередь, вероятность рецидива имеет пропорциональную зависимость от гистологической характеристики опухоли, наличия мультицентрического роста, составляя вариацию развития от 20 до 85%. Данное обстоятельство в течение последних 3-х десятилетий диктует поиск новых комбинированных

---

[1] World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization web site. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

[2] Zhang YH, Zhang XR, Yu J, Li HL. Clinicopathologic features and immunophenotype of pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of urinary bladder // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2018 Aug 8;47(8):585-590.

[3] Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.- Ташкент. -2016. -310 с.

методов действия на опухолевой процесс, что позволило бы улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты трансуретральной резекции (ТУР) при РМП, и соответственно, повысить качество жизни пациентов и уровень медико-социальной реабилитации.

В течение последнего времени в нашей стране предприняты глобальные меры по улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В этом направлении, в частности, в улучшении качества диагностики и результатов лечения больных с РМП, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых методов диагностики и хирургического лечения этой патологии. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности[1]. В соответствии с этим улучшение результатов хирургических вмешательств при поверхностном РМП путем разработки новых вариантов комбинированного лечения является одним из актуальных направлений для исследования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» за № ПП-2866 от 4 апреля 2017 года и «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день (Kano H [2]) «мировая доктрина современной практической онкологии базируется на идее обеспечения высокого качества оказания специализированной медицинской помощи, направленной на улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями». При этом критерии данной градации обширны, но фундаментальной основой является показатель выживаемости

[1] Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

[2] Kano H, Miwa S, Koshida K, Kawai K. Successful Treatment of a Large Superficial Bladder Cancer with Neoadjuvant Arterial Infusion Chemotherapy: A Case Report. // Case Rep Oncol. 2018 Jun 18;11(2):383-387.

при РМП, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования и рецидивов, осложнений и летальности в ходе специализированной терапии. При анализе исследований, включенных в сеть клинических испытаний European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[1] «вероятность возникновения рецидивирования и прогрессирования через 1 год после трансуретральной резекции колебалась от 15% до 61% и от < 1% до 17%, а через 5 лет от 31% до 78% и от < 1% до 45% соответственно». Одной из многочисленных причин рецидива или продолженного роста является нерадикально выполненная операция, что связано с затруднением определения мелких или плоских опухолей, которые внешне выглядят как участки воспаления (Apfelthaler C [2]). «В мета-анализе 7 рандомизированных исследований (1476 больных, с медианой наблюдения 3,4 года) однократное непосредственное введение химиопрепаратов после ТУР снижает количество пациентов с рецидивами на 12%, а вероятность его развития до 39%»(Bourgeois S [3]).

В течение последних 5 лет лечебная тактика при РМП существенно изменились благодаря появлению балльной системы групп прогноза, а также различных вариантов применения оперативных вмешательств с адъювантной химио-, иммунотерапией или лучевым лечением. У пациентов с благоприятным прогнозом однократная, непосредственно после операции, инсталляция снижает риск рецидива. Тем не менее, для остальных больных данный объем лечения является недостаточным. Мета-анализ данных EORTC и Medical Research Council (MRC)[4] «при сравнении внутрипузырной химиотерапии и только ТУР у больных с промежуточным прогнозом показал, что химиотерапия снижает количество рецидивов, но не прогрессирование заболевания». Mukherjee N.[5] провел мета-анализ 11 исследований, включающих 2749 пациентов с промежуточным, высоким риском развития рецидива, где продемонстрировали, что бацилла Кальметте-Герена (БЦЖ) имеет статистически достоверное превосходство над Митомицином С (ММС) относительно снижения частоты рецидивов опухоли: 46,4% с поддерживающей терапией ММС по сравнению с 38,6% леченных вакциной БЦЖ после 26 месяцев медианы наблюдения

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящий период лечебно-диагностическая тактика при РМП относится к

---

[1] Yılmaz Y, Kahya MC, Dilek FH, Köse O, Özcan S, Can E, Akın Y, Ergani B, Dindar AS. Can tumor recurrence be reduced with plasma-kinetic vaporization of the area around the tumor in nonmuscle invasive bladder cancer? // Investig Clin Urol. 2018 Jul;59(4):223-231.

[2] Apfelthaler C, Skoll K, Ciola R, Gabor F, Wirth M. A doxorubicin loaded colloidal delivery system for the intravesical therapy of non-muscle invasive bladder cancer using wheat germ agglutinin as targeter. // Eur J Pharm Biopharm. 2018 Sep;130:177-184.

[3] Bourgeois S, Decupere M, Devriendt D, Lesage K, Van Moerkercke W. A case of pseudorenal failure - spontaneous rupture of the urinary bladder. // Acta Gastroenterol Belg. 2017 Jul-Sep;80(3):419-421.

[4] Zhu J, Huang Z, Zhang M, Wang W, Liang H, Zeng J, Wu K, Wang X, Hsieh JT, Guo P, Fan J. HIF-1α promotes ZEB1 expression and EMT in a human bladder cancer lung metastasis animal model. // Oncol Lett. 2018 Mar;15(3):3482-3489

[5] Mukherjee N, Houston TJ, Cardenas E, Ghosh R. To be an ally or an adversary in bladder cancer: the NF-κB story has not unfolded. // Carcinogenesis. 2015 Mar;36(3):299-306.

одной из актуальных и до конца нерешённых проблем современной онкологии. Учитывая количество рецидивов от 40 до 80-90%, а также высокий риск прогрессии заболевания, актуальным остаётся проведение дополнительных исследований по применению новых современных методов, позволяющих наряду с улучшением результатов лечения поверхностного РМП способствовать полной медико-социальной реабилитации этой тяжелой группы пациентов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии по теме: АДСС-9.2 «Разработка и совершенствование диагностики и лечения опухолей средостения, забрюшинного пространства и малого таза» (2012-2014гг).

Целью исследования является улучшение результатов лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря путем комбинированного применения пробиотика отечественного производства и трансуретральной резекции.

Задачи исследования:

выявить степень выраженности локальных клинико-микробиологических и цитоморфологических изменений при поверхностном РМП;

разработать и внедрить в клиническую практику научно - обоснованный метод внутрипузырной пробиотикотерапии при поверхностном РМП с использованием отечественного препарата;

изучить локальные микрососудистые изменения в опухолевой ткани на фоне пробиотикотерапии и определить ее роль в прогнозе исхода лечения поверхностного РМП;

провести сравнительный анализ результатов предложенного варианта комбинированного лечения в зависимости от стадии, размеров и гистологической структуры опухолевого процесса, цитоморфологических и микробиологических изменений;

изучить в сравнительном аспекте отдаленные результаты комбинированного лечения поверхностного РМП.

Объектом исследования явились 167 пациентов с РМП Та- и T1N0M0 стадий, получивших стационарное лечение в условиях отделения онкоурологии в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии за период с 2009 по 2015 гг.

Предмет исследования составляют результаты биопсии из слизистого слоя мочевого пузыря, иммунологического и бактериологического исследования, хирургического лечения поверхностного РМП методом трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, рентгенологические, морфологические, ультразвуковые, эндоскопические,

иммунологические, бактериологические, лабораторные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан способ внутрипузырной пробиотикотерапии в комбинации с хирургическим лечением поверхностного рака мочевого пузыря;

определена пропорциональная зависимость степени инвазии раковой инфильтрации в мочевом пузыре от клинического течения и локализации РМП;

уточнены характерные сдвиги локального микробиоценоза и иммунного статуса, которые напрямую зависят от гистологической структуры и стадийности РМП и непосредственно влияют на исход специализированного лечения;

доказано, что выраженность патологического ангиогенеза при поверхностном РМП, является основополагающим фактором развития рецидива опухолевого процесса и может служить важным прогностическим критерием в оценке эффективности различных методов лечения;

изучена роль внутрипузырной пробиотикотерапии в коррекции дисбиотических изменений и избирательной деконтаминации условно-патогенной и патогенной микрофлоры с последующим усилением местного и системного иммунитета.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

улучшена диагностика поверхностного РМП и достигнуто сокращение времени на обследование за счет рационального использования современных диагностических методов на различных этапах оказания медицинской помощи;

разработана методика комбинированного лечения поверхностного РМП с включением внутрипузырной инсталляции пробиотиков, способствующая снижению послеоперационных локальных воспалительных реакций и улучшению результатов лечения;

предложена градация выраженности локальных воспалительных реакций, позволяющая адекватно оценить клинические проявления поверхностного РМП и оптимизировать комплекс предоперационной терапии;

определены прогностические факторы оценки эффективности комбинированного лечения с учетом цитоморфологических и иммунологических изменений и плотности микрососудов в опухолевой ткани;

доказано, что применение внутрипузырной пробиотикотерапии в арсенале комбинированного лечения поверхностного РМП способствует не только улучшению непосредственных социально-медицинских результатов, но и профилактике развития рецидивов и продолженного роста опухолевого процесса.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством больных, взаимодополняющих клинических, рентгенологических, морфологических,

ультразвуковых, эндоскопических, лабораторных исследований и основывается на современных научно – практических представлениях и подходах к диагностике и лечению больных с поверхностным раком мочевого пузыря. Решение рассмотренных задач выполнено современными апробированными, корректными методами медицинских статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение особенностей диагностики и лечения РМП. Определена пропорциональная зависимость степени инвазии раковой инфильтрации в мочевом пузыре от клинического течения и локализации. Изучены характерные сдвиги локального микробиоценоза и иммунного статуса у больных с РМП и доказано, что они напрямую зависят от гистологической структуры и стадийности процесса. Отдельные результаты работы дадут возможность усовершенствовать содержание и структуру программы обучения курсантов по тематикам, посвященным метастатическим поражениям легких.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанные и внедренные в клиническую практику мероприятия по комбинированному лечению поверхностного РМП путем внутрипузырной инсталляции пробиотиков способствуют снижению послеоперационных локальных воспалительных реакций и улучшению результатов лечения. Использование предложенных градаций выявления выраженности локальных воспалительных реакций позволяет более адекватно оценить клинические проявления поверхностного РМП и наметить определенную предоперационную подготовительную терапию, направленную на профилактику послеоперационных осложнений. Для улучшения качества догоспитальной диагностики и оптимизации результатов лечения предложены новые стандарты диагностики и лечения поверхностного РМП

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования, по изучение особенностей диагностики и лечения рака мочевого пузыря:

разработан « Способ лечения поверхностного рака мочевого пузыря» (патент на изобретение IAP № 005549). Предложенный способ позволил улучшить показатели качества жизни больных с поверхностным РМП в послеоперационном периоде в 1,5 - 2 раза;

разработана методика цитоморфологического анализа биоптата и исследование патологического ангиогенеза в опухолевой ткани (справка Министерства здравоохранения №8н-д/10 от 18 января 2018 года). Предложенная методика позволила улучшить прогнозирование возможного исхода лечения, что в свою очередь дало возможность адекватно определять дальнейшую тактику лечения;

полученные научные результаты диссертационной работы по улучшению качества диагностики и лечения рака мочевого пузыря внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в

отделение онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, в отделения онкоурологии Джиззакского и Хорезмского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (справка Министерства здравоохранения №8н-д/10 от 18 января 2018 года). Применение предложенного комплексного подхода позволили улучшить длительность безрецидивного периода комбинированного лечения РМП с 10,1+0,9 до 13,2+0,4 месяцев.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 15 научно-практических конференциях в том числе на 7 международных и 8 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 9 журнальных статей, 7 из которых в республиканских, 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Современное состояние проблемы комбинированного лечения рака мочевого пузыря**» посвящена анализу современной литературы по изучению этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики при поверхностном раке мочевого пузыря. Представлены данные о приоритетных методах оценки прогноза и тяжести течения поверхностного рака мочевого пузыря и их значении в определении тактики лечения; описаны исторические и современные аспекты комбинированного лечения ПРМП; некоторые особенности комбинированного лечения ПРМП пробиотиками. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных при проведении исследования. Исследование проводилось у 167 пациентов с ПРМП, получивших стационарное лечение в условиях отделения онкоурологии РСНПМЦОиР МЗ РУз за период 2009-2015гг. Из

общего числа обследованных 133 (79,6%) пациентов имели стадию РМП T1N0M0, а 34 (20,4%) – TaN0M0 из всех 167 пациентов (рис. 2), 125 (74,8%) составили мужчины, 42 (25,2%)- женщины, возраст пациентов ПРМП имея очень широкий интервал (до 56 лет), варьировал от 27 до 83 лет, составляя в среднем - 56,3±0,4 лет. Гистологическая структура всех пациентов была уротериальный канцер.

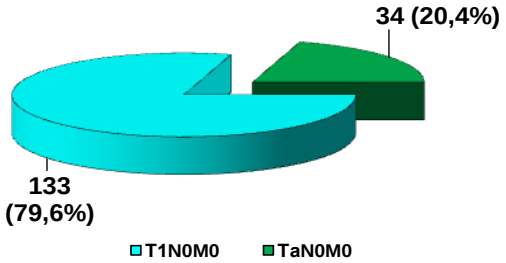


Рис. 1. Распределение общего числа пациентов с РМП по стадиям опухолевого процесса

В зависимости от метода комбинированного лечения ПРМП, больных разделили на 3 группы исследования (рис. 2). Обобщенную контрольную группу составили – 80, в этой группе пациентам после традиционной предоперационной подготовки проводили ТУР. Затем у 57 (71,2%) пациентов в послеоперационном периоде проводили интравезикальную инсталляцию препарата Доксорубцина в дозе 50 мг. Больные, которые получали химиотерапию после ТУР, составили 1-контрольную группу. У 23 (28,8%) пациентов после ТУР адъювантная внутрипузырная терапия не проводилась – 2-контрольная группа. Основную группу составили 87 больных. При этом всем пациентам в период до хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде проводилась интравезикальная пробиотикотерапия по 5 доз/сут в течение 10 суток.

Для исключения диагностических ошибок был разработан алгоритм диагностики. Полученные данные обрабатывали статистически на компьютере с помощью программ Excel 7,0. Для каждой серии результатов вычисляли среднеарифметическое (M), стандартное отклонение (у) и ошибку среднего (m). Кроме того, для показателей с неправильным распределением вычисляли медиану. В таблицах и графиках результаты представлены в виде M±m. Достоверность различий между группами и изучаемыми критериями проводили с использованием коэффициента Стьюдента. Достоверными считали отличия при t-критерии Стьюдента, равном или большем 2,0 или вероятности совпадения менее 5% ($p<0,05$).

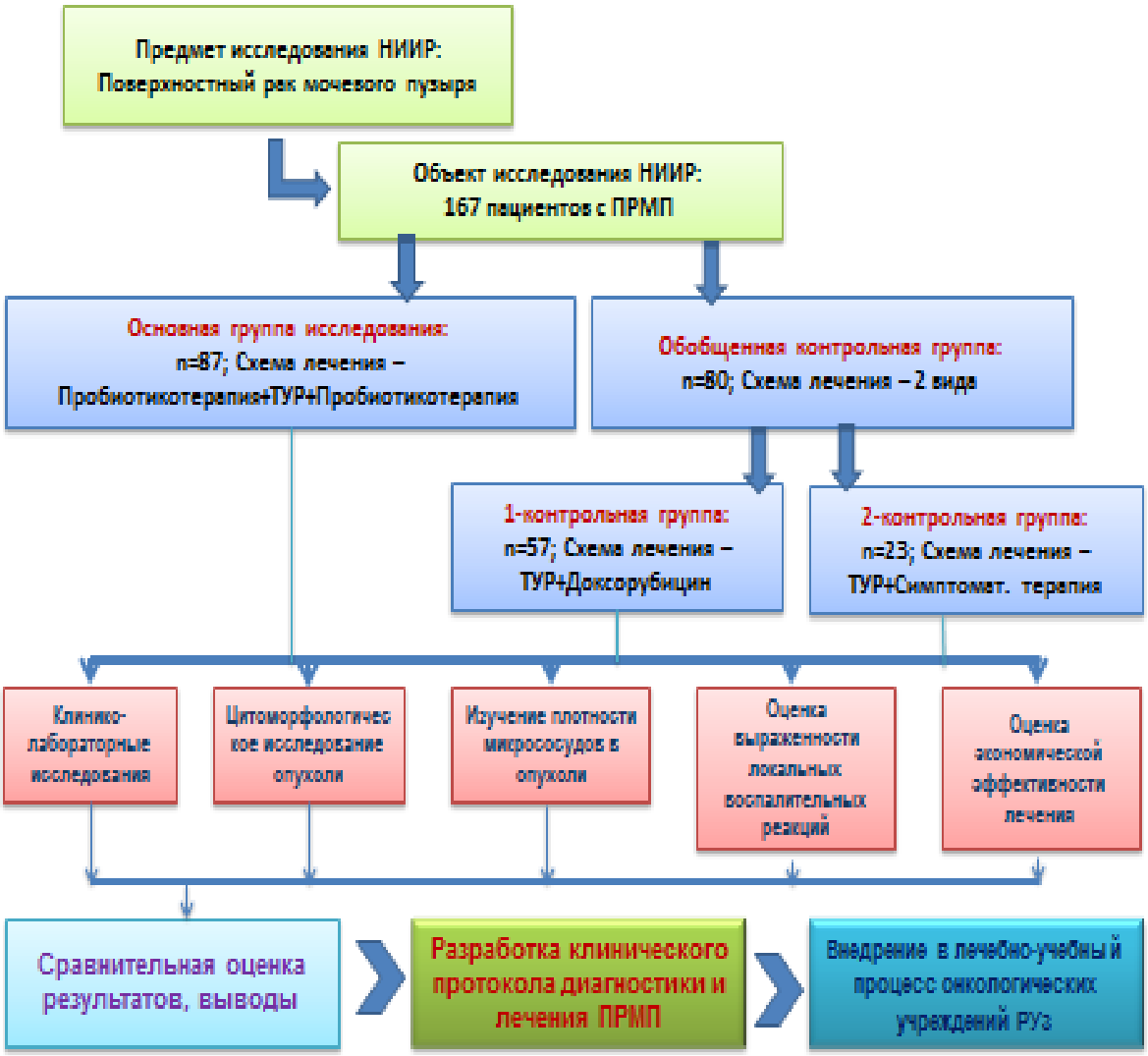


Рис. 2. Схематическое изображение дизайна научно-исследовательской работы по изучению ПРМП

В третьей главе **«Клинические проявления поверхностного рака мочевого пузыря»** приведены данные по клиническому проявлению заболевания и результаты инструментальных и функциональных исследований. Главной причиной, которая заставила обратиться в клинику большую часть пациентов, было гематурия (до 85%) и цистит (до 20%). При этом гематурия не сопровождается сильными болями, что служить дифференциальным признаком заболевания. В наших наблюдениях гематурия отмечалась у 56 (64,3%) основной и у 43 (53,7%) пациентов контрольной группы. Следует отметить, что в основной группе из 56 пациентов у 21 (37,5%) выраженность гематурии носил скрытый характер, который был обнаружен во время общего анализа мочи – микрогематурия. В контрольной группе микрогематурия имела место у 17 (39,5%) пациентов. При поступлении в стационар у 20 (22,9%) пациентов основной и у 31 (38,7%) пациентов контрольной группы никаких субъективных жалоб нами не выявлено. Наличие дизурических нарушений в виде рези и боли при

мочеиспускании отмечали у 24 (27,6%) и 35 (40,2%) пациентов основной группы (рис. 3.2. и 3.3.). В отличие от этого, в контрольной группе эти симптомы соответственно наблюдались у 35 (43,7%) и 32 (40,0%) пациентов. Как показал анализ, общая слабость, которая характерна многим злокачественным новообразованиям, не было частым проявлением ПРМП. Так, общая слабость при обращении пациентов в стационар наблюдался у 25 (28,7%) основной и у 17 (21,2%) контрольной группы. Кроме того, среди клинических признаков ПРМП различали резкое ослаблениеструйи мочи, что имело место у 11 (12,6%) основной и у 7 (8,8%) пациентов контрольной группы.

Изучение клинических проявлений ПРМП показывает, что она не характеризуется полиморфизмом симптомокомплексов. При этом имеет специфическую триаду симптомов – гематурию, резей и боли при мочеиспускании, что в наших наблюдениях составило до 64,4, 27,6 и 40,2% соответственно в основной группе исследования. Важно отметить, что до 37% случаев отмечается микрогематурия, которая может быть установлена при общем анализе мочи. В целом макро- и микрогематурия в сочетании с дизурическими симптомами являлись наиболее характерными симптомами ПРМП. В клиническом течении при проявлении триады симптомов прослеживался определенная зависимость от локализации опухоли в стенке МП. Особенно, при мультицентричной локализации опухоли гематурия имело место у всех пациентов. В отличие от этого, при расположении ПРМП на левой стенке МП частота гематурии составила 81,2%, при локализации на задней стенке – 64%. Однако, различаясь от гематурии, выраженность болевого синдрома варьировал без определенного закономерного связи с локализацией самой опухоли. При этом вяраженность дизурических симптомов в основном проявлялся в зависимости от размеров опухолевого процесса. Примером к этому является увеличение частоты наблюдения болевого синдрома с 28,5% при опухолях менее 2см до 42,8% при опухолях более 2см в основной группе исследования. Такая же тенденция повторялась при исследовании выраженности резей при мочеиспускании у пациентов с ПРМП, что свидетельствовал о наличие прямо пропорциональной связи дизурического синдрома и размеров опухоли. Именно с изменением размеров опухоли в горизонтальном и вертикальном направлениях обосновывается различия частоты клинического симптомокоплекса между Та и Т1 стадией заболевания. Следовательно, при Та стадии существенно превалирует наличие гематурии над дизурическим синдромом. В отличие от этого, Т1 стадия наряду с гематурией характеризовался увеличением количество пациентом с дизурическими признаками на 2 раза по сравнение с Та стадией.

Клинические проявления ПРМП характеризовались наличием выраженной локально-воспалительной реакции, которая имела место в основном у пациентов с Т1 стадией заболевания – 73,2 и 81,8% соотвтственно основной и контрольной группе исследования. Анализ выраженности локальных воспалительных реакций со стороны слизистой

МП показывает на зависимость их от стадии заболевания и размеров опухоли. При этом, большинство пациентов при поступлении в стационар имеют выраженную воспалительную реакцию, которая в свою очередь диктует необходимость проведения исследований по инфицированности и целенаправленной антибактериальной терапии.

В четвертой главе **«Микробиологические, иммунологические и цитоморфологические аспекты применения пробиотикотерапии в лечении поверхностного рака мочевого пузыря»**

Согласно полученным результатам исследования, в норме (группа эталона) у здоровых лиц слизистая мочевого пузыря имеет некоторые сдвиги на уровне уротелиоцитов. Это характеризуется наличием клеток с микроядрами, протрузиями и кариорексисов. При этом изменения в основном характерны ядровой части уротелиоцитов, что может быть обусловлено с изменчивостью pH среды мочи, наличием умеренно выраженных воспалительных изменений. Поэтому данные процессы несут обратимый характер и могут быть коррегированы консервативными методами лечения.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует, что при поступлении в стационар у пациентов с ПРМП имеет место резко выраженные изменения всех изученных цитогенетических показателей, которое превышает принятых нормальных величин от 2 до 6 раз. Наиболее характерные изменения свойственны к кариодеструкции и нарушении форменных параметров ядерт клеток уротелия пограничной с опухолью зоны. Апоптотический индекс в исследуемом материала составляет 13,5, что более чем 2 раза превышает уровень данного показателя в группе здоровых лиц.

Проведение традиционных предоперационных мероприятий не влияет на цитогенетические показатели, которое обосновывается сохранением высоких показателей цитогенетических параметров в контрольной группе пациентов. Следовательно, имеющиеся стабильность цитогенетических показателей на границе опухоли с визуально здоровым уротелием возможно может быть основанием к разъяснению причин развития локальных рецидивов в дальнейшем послеоперационном периоде.

В отличие от этого, после неоадъювантной пробиотикотерапии с последующим ТУР опухоли МП, отмечается диаметрально противоположные результаты. Следовательно, это указывает на прямое протипоопухолевое действие пробиотикотерапии. Антиканцерное свойство пробиотикотерапии обуславливается с достоверной тенденцией к нормализации всех исследуемых цитогенетических градаций, которое наиболее отчетливо выражается в уменьшении кариодеструктивных показателей и АИ. Однако, несмотря на существенное снижение всех показателей даже после предварительной пробиотикотерапии, к моменту хирургического лечения сохраняется несколько высокые показатели клеточно-ядерных изменений по сравнение с показателями в группе здоровых лиц. В свою очередь, это может служить важным прогностическим

фактором при прогнозе развития рецидивов и мониторинге дальнейших лечебных мероприятий при ПРМП.

Из вышеизложенного следует, что применение пробиотикотерапии в лечении ПРМП характеризуется многогранностью действий.

При этом наиболее эффектные действия прояляются в виде антимикробной активности, повышении барьерной функции слизистой и иммуномодуляторной активности.

В пятой главе **«Сравнительные аспекты результатов комбинированного лечения пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря»** описаны критерии, проведения сравнительного анализа комбинированных методов лечения ПРМП помогающие определить тактику и выбрать метод комбинированного лечения ПРМП. Главной целью комбинированного лечения ПРМП является повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни больных и повысить экономическую эффективность.

Поэтому успех комбинированного лечения ПРМП прямо зависит от правильно установленного диагноза; адекватной предоперационной подготовки; проведения лечения пробиотиками. По нашему мнению, для каждого пациента с ПРМП должна избираться индивидуальная тактика в зависимости от наличии мультицентрических очагов и размер опухоли, частота рецидивов, степень гистологической дифференциации опухоли. Мы разработали модифицированный способ комбинированного лечения ПРМП.

Проведенный анализ свидетельствует о непосредственном влиянии способа лечения ПРМП на клиническое течение послеоперационного периода. Несмотря на малоинвазивное хирургическое вмешательство, основным фактором влияющим на манифестацию клинической картины ПРМП является интравезикально применяемый агент и качество сопроводительной терапии. Согласно этому, наименьшая частота субъективных жалоб в послеоперационном периоде наблюдался в основной группе пациентов – 33,3%. В отличие от этого в 2- и 3-группах субъективные жалобы были характерны 80,7 и 78,2% пациентам (Рис 3). Кроме того, проведение пробиотикотерапии способствовала резкому уменьшению частоты встречаемости триады симптомов, что резко контрастируется с показателями 2- и 3-контроьных групп. Следует отметить, что в основной группе показатели встречаемости триады симптомо комплекса характерной к ПРМП при Та стадии оказалась в 2 раза ниже чем при Т1 стадии. В контрольных группах эти показатели оставались идентичной в послеоперационном периоде, не имея существенного различия в зависимости от стадийности опухоли.

Изучение эффективности пробиотикотерапии показывает на снижение частоты ЛВР в основной группе на 55,3% от исходного уровня. В отличие от этого, в контрольной группе у каждого 3-го пациента сохранялась ЛВР даже в послеоперационном периоде. При этом в основной группе пациентов в 17,2% случаев наблюдалась слабо выраженная ЛВР, в 2- и 3-контрольной группе преимущественно имело место умеренно выраженная ЛВР – 29,8 и 26,8% соответственно (Рис 6). В целом применение пробиотикотерапии в

комплексном лечении ПРМП характеризовался существенно лучшими показателями, базирующиеся на выраженности клинического течения в послеоперационном периоде, снижение количество субъективных жалоб, интенсивности и частоты ЛВР. В свою очередь, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения пробиотикотерапии по сравнение с альтернативными методами лечения, что диктует необходимость изучения отдаленных результатов (Рис 4).

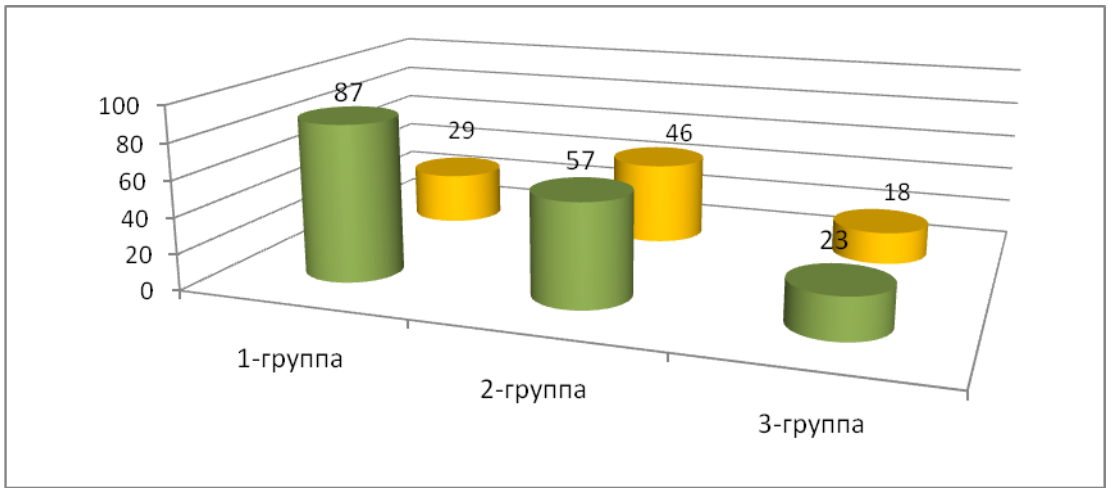


Рис. 3. Распределение пациентов ПРМП по группам исследования эффективности лечения

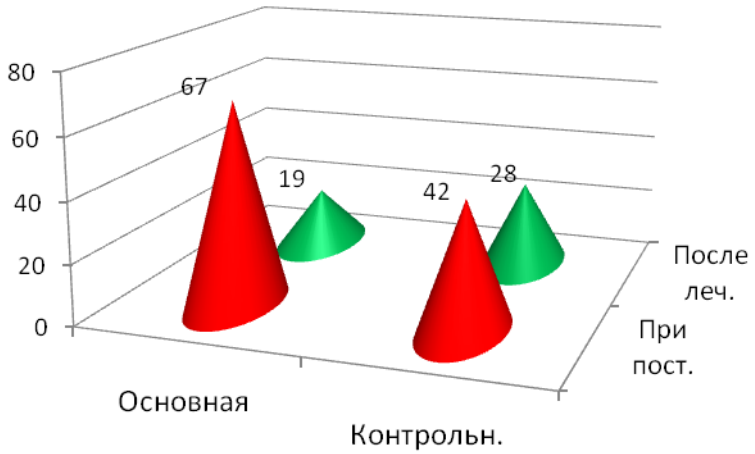


Рис. 4. Распределение пациентов с локальными воспалительными реакциями в сравнительном аспекте в зависимости от лечения

После интравезикальной пробиотикотерапии качество жизни пациентов по шкале Карновского оказались существенно выше по сравнение с 2- и 3-конрольной группой. Как известно, качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями впрямую связано с прогрессированием заболевания, рецидивом опухолевого процесса и /или его метастазированием. В этом отношение изучение частоты рецидивирования в зависимости от методов лечения показал неоспоримое преимущество пробитотикотерапии

(2,3%) перед внутрипузырной инсталляцией Доксорубицина (29,8%) и ТУР в моно режиме (49,8%) (табл. 1.).

Таблица 1

Показатели качество жизни пациентов с ПРМП в зависимости от метода лечения (n=167)

Группы исследования	Показатели качество жизни	
	По шкале Карновского	По критериям ВОЗ
1-основная	83,3±0,4%	1,6±0,1
2-контрольная	70,4±0,2%	2,3±0,07
3-контрольная	75,3±0,1%	2,1±0,02
В средним при ПРМП	78,5±0,4%	1,92±0,3

Необходимо отметить, что проведение только ТУР без интравезикального воздействия в наших наблюдениях сопровождался высоким развитием рецидивов в период 18 месячного наблюдения – 49,8%. При среднестатистическом показателе медианы безрецидивного периода при ПРМП 9,5мес., этот показатель оказался ниже среднего лишь в группе пациентов, которым произведена ТУР в моно режиме без интравезикальной селективной терапии – 8,6 мес. После ТУР с монохимиотерапией медиана безрецидивного периода составлял 10,1 мес. Проведение пробиотикотерапии в нео- и адъювантном режиме на фоне ТУР способствовал пролонгированию данного показателя, составляя 13,2 мес. в основной группе исследования.

Изучение случаев рецидивирования в зависимости от гистологического типа опухоли свидетельствует, что в основной группе при Та стадии за период 18 месячного мониторинга возникновение опухолевого процесса не выявлено. В отличие от этого, в 2- и 3-группах Та стадия сопровождалась статистически недостоверным развитием рецидива ПРМП у 28,5 и 50% соответственно. В этих же группах при Т1 стадии наблюдались аналогичные показатели рецидивирования – 30,0 и 47,3%, что указывает на отсутствие ведущей роли стадии заболевания в развитии рецидива ПРМП.

Для разъяснения столь варьирующих показателей частоты рецидивирования ПРМП изучено выраженность патологического неоангиогенеза в виде плотности микрососудов в опухолевой ткани. Выраженность патологического неоангиогенеза свидетельствует о наличии зависимости показателя плотности микрососудов в опухолевой ткани от размеров и гистологической дифференциации опухоли, на фоне полного отсутствия связи от гендерной принадлежности пациентов и локализации опухоли в стенке МП. Исходя из этого, дальнейшее изучение выраженность патологического неоангиогенеза показал уменьшение плотности микрососудов после интравезикальной инсталляции пробиотиков. Следовательно, уменьшение плотности микрососудов служило резкому снижению частоты рецидивирования и является предрасполагающей основой для качественной реабилитации пациентов. Несмотря на зависимость

качество реабилитации от размеров опухоли, наилучшие результаты при сравнительной оценке были характерны к основной группе исследования. В свою очередь применение пробиотикотерапии наряду с резким сокращением частоты рецидивирования, удлинением безрецидивного периода и улучшением качество жизни пациентов, способствовала к достижению существенной экономической выгоды в лечении данного контингента пациентов (рис. 5).

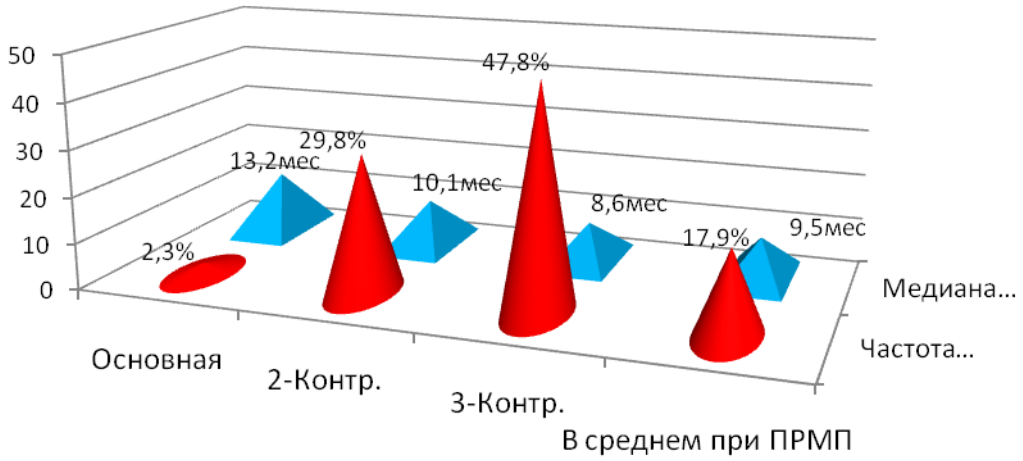


Рис. 5. Показатели рецидивирования в зависимости от метода лечения (n=167)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Поверхностный рак мочевого пузыря характеризуется триадой симптомо - комплекса заболевания (гематурии, болевого синдрома и резей при мочеиспускании) и локальной воспалительной реакцией уротелия, который имеет прямо пропорциональную зависимость от локализации, размеров и стадии опухолевого процесса. Выраженная локальная воспалительная реакция наблюдается у 62,3% пациентов. Проведение локальной пробиотикотерапии снижает частоту проявлений ЛВР в основной группе на 55,3% против 17,5% в контрольной группе.

2. ПРМП характеризуется наличием сопутствующей микробной инфицированности мочевого пузыря, которая не имеет определенной зависимости от стадии заболевания и может явиться причиной послеоперационных локальных осложнений. При внутрипузырной пробиотикотерапии показатель инфицированности снижается с57,5% до 6,0% в основной группе и с 58,7% до 13,0% в контрольной группе. ПРМП сопровождается резко выраженными цитогенетическими изменениями в виде кариодеструкции и нарушении форменных параметров ядер уротелиоцитов с индексом апоптоза - 13,5, что от 2 до 6 раз превышает принятые нормальные величины.

3. Изучение плотности микрососудов в ткани МП при ПРМП является наиболее целесообразным, так как свидетельствует о наличии зависимости ПМС от гистологического типа и размеров опухоли. Следовательно, этот показатель может служить прогностическим фактором мониторинга

эффективности лечения. После интравезикальной пробиотикотерапии ПМС на 1мм2 составила 60,2+3,8, что на 13,1% меньше от исходного уровня.

4. В лечении ПРМП наиболее оптимальным методом является ТУР на фоне нео- и адъювантной пробиотикотерапии, что обусловлено крайне низким показателем рецидивов (10,3%). Проведение внутрипузырной химиотерапии с ТУР или ТУР в моно режиме не является целесообразным, так как рецидивирование имеет место у 28,0% и 47,8% пациентов соответственно. Медиана безрецидивного периода составляла 13,2+0,4 мес. в основной группе против 10,1+0,9 мес. и 8,6+0,6 в контрольной группе.

5. Целесообразность проведения пробиотикотерапии подтверждается наилучшими показателями качества жизни в основной группе пациентов, которые по шкале Карновского составили 83,3+0,4% ($p<0,05$) и по ВОЗ 1,6+0,1 балла ($p<0,05$). В контрольной группе пациентов без внутрипузырной терапии показатели качества жизни оказались статистически достоверно ниже (75,3+0,1% и 2,1+0,02 балла), чем в группе пациентов, получавших интравезикальную химиотерапию (70,4+0,2% и 2,3+0,07 балла).

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at the REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC and PRACTICAL MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED after ACADEMICIAN V. VAKHIDOV and TASHKENT MEDICAL ACADEMY on the ADMISSION of SCIENTIFIC DEGREES

REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

BABAKULOV SHARAF KHAMRAKULOVICH

ROLE AND IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN COMBINED TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

14.00.14 – Oncology

DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) OF MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2018

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attesta Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in № B2018.2.PhD/Tib

The dissertation has been done in the Republican Specialized Scientific and 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.rscs.uz) and the information-educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Navruzov Sarimbek Navruzovich** doctor of medicine, professor
Official opponents:	**Gaibullayev Asilbek Asadovich** doctor of medicine, professor
	Polatova Jamila Shagayratovna doctor of medicine
Leading organization:	**Kazakh National Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan**

The defense will be take place on «____» _____ 2018 at ___ o'clock at the meeting of the scientific council dsc.27.06.2017.tib.49.01 at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov and Tashkent medical academy. (address: 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str. 10, Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov; phone: (99891) 227-69-10; fax: (99871) 227-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Registration number №53), (Adress 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str., 10. Phone: (99871) 227-69-10; fax (99871) 227-26-42).

Abstract of the dissertation has been sent on «_____» _____ 2018 y.
(mailing report № ___ of _____ 2018y.)

F.G. Nazyrov
Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor, academician

A.Kh.Babadjanov
Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

A.V. Devyatov
Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees

INTRODUCTION (abstract of (PhD) thesis)

The aim of the research work is to improve the results of treatment of patients with superficial bladder cancer by combining the use of a probiotic of domestic production and transurethral resection.

The tasks of research:

to reveal the degree of severity of local clinical-microbiological and cytomorphological changes in superficial bladder cancer;

to develop and introduce into clinical practice a scientifically grounded method of intravesical probiotic therapy for superficial bladder cancer using a domestic preparation;

to study local microvascular changes in tumor tissue against probiotic therapy and determine its role in predicting the outcome of treatment of superficial bladder cancer;

to make a comparative analysis of the results of the proposed variant of the combined treatment depending on the stage, size and histological structure of the tumor process, cytomorphological and microbiological changes;

to study in a comparative aspect the long-term results of combined treatment of superficial bladder cancer.

Object of research were 167 patients with bladder cancer of the Ta- and T1N0M0 stages who received inpatient treatment in the department of oncology at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology for the period from 2009 to 2015

The scientific novelty of research consists in the following:

a method of intravesical probiotic therapy in combination with surgical treatment of superficial bladder cancer;

the proportional dependence of the degree of invasion of cancer infiltration in the bladder from the clinical course and localization of bladder cancer was determined;

specific shifts in local microbiocenosis and immune status that depend directly on the histological structure and staging of bladder cancer and directly affect the outcome of specialized treatment are specified;

it is proved that the severity of pathological angiogenesis in superficial bladder cancer is a fundamental factor in the development of tumor recurrence and can serve as an important prognostic criterion in assessing the effectiveness of various treatment methods;

the role of intravesical probiotics in the correction of dysbiotic changes and selective decontamination of opportunistic and pathogenic microflora with subsequent strengthening of local and systemic immunity was studied.

Introduction of research results. Based on the results of a scientific study, on the study of the features of diagnosis and treatment of bladder cancer:

developed a "Method of treatment of superficial bladder cancer" (patent for invention IAP No. 05549). The proposed method allowed to improve the quality of

life of patients with superficial bladder cancer in the postoperative period by 1.5-2 times;

A technique for the cytomorphological analysis of the biopsy specimen and a study of pathological angiogenesis in tumor tissue has been developed (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d/10 of January 18, 2018). The proposed method allowed improving the prognosis of a possible outcome of treatment, which in turn made it possible to adequately determine the further treatment tactics;

The scientific results of the dissertation work on improving the quality of diagnosis and treatment of bladder cancer have been introduced into practical healthcare activities, in particular, oncology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, in the departments of oncourology of the Dzhizak and Khorezm branches of the Republican Specialized Scientific Medical Practical Medical Center of Oncology and Radiology (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d/10 of January 18 2018). Application of the proposed integrated approach allowed to improve the duration of the disease-free period of combined treatment of RMP from 10.1 + 0.9 to 13.2 + 0.4 months.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, outcomes, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material is 120 pages.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Наврузов С.Н., Бабакулов Ш.Х. Способ лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Патент РУз. № IAP 005549 от 20 ноября 2015г.
2. Бабакулов Ш.Х. Использование пробиотиков в комплексном лечении рака мочевого пузыря // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана, 2013, №4, С.63-67. (14.00.00, №17)
3. Наврузов С.Н., Вахобов О.У., Бабакулов Ш.Х. Применение отечественного пробиотика лактобактерина в комбинированном лечении рака мочевого пузыря // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2013, № 5-6, С. 110-114. (14.00.00, №15)
4. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н., Вахобов О.У., Алиева Д.А. Изучение иммунологических параметров при использовании отечественного пробиотика лактобактерина для лечения рака мочевого пузыря. // Журнал теоретической и клинической медицины, 2014, Том 1, №3, С.204-206. (14.00.00, №3)
5. Бабакулов Ш.Х. Антимикробная активность пробиотиков у больных с поверхностным раком мочевого пузыря // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, 2015, №4, С.26-29. (14.00.00, №14)
6. Бабакулов Ш.Х., Нишонов Д.А. Характеристика микрососудистого русла в зависимости от прогностических факторов при поверхностном раке мочевого пузыря // Журнал теоретической и клинической медицины, 2016, №3, С.142 – 144. (14.00.00, №3)
7. Наврузов С.Н., Бабакулов Ш.Х., Абдикаримов М.Г., Абдусаматов Н.Т., Орзикулов С.Д. Математическое прогнозирование результатов исхода лечения у больных поверхностным раком мочевого пузыря // Журнал теоретической и клинической медицины, 2016, № 5, С.160 – 163. (14.00.00, №3)
8. Бабакулов Ш.Х., Тангрибергенов М.Р.,Бабакулова Ш.Х. Specificity of micro - vascular density in superficial bladder cancer // European Science Review, 2016, March – April, P 63 – 65. (14.00.00, №19)
9. Бабакулов Ш.Х. Қовуқ юза саратони давосида махаллий ишлаб чикарилган пробиотикларни қуллаш // Вестник Ташкентской медицинской академии, 2016, № 1, С 147 – 150. (14.00.00, №13)
10. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н., Бабакулова Ш.Х. The basics of local clinical manifestations of superficial bladder cancer // European Science Review, 2016, October – November, №l, P 75 – 77. (14.00.00, №19)

II бўлим (II часть; part II)

11. Babakulov Sh.H., Navruzov S.N., Vahabov O.U. Using of lactobacterin in combined treatment of urinary bladder cancer // «Annals of oncology» International Congress on anti – cancer treatment October 2012., P.37

12. Тилляшайхов М.Н., Хасанов Ш.Т., Абдикаримов М.Г., Бабакулов Ш.Х Абдусаматов Н.Т. Современные подходы деривации мочи после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря. // Вестник врача, Самарканд, 2012, №3С.177-180

13. Тилляшайхов М.Н., Хасанов Ш.Т., Вахобов О.У., Абдикаримов М.Г., Бабакулов Ш.Х. Опыт деривации мочи после радикальной цистэктомии // Сборник материалов VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. 5-7 сентябрь 2012 г. Астана. Казахстан С.334

14. Navruzov S.N., Babakulov Sh.H. Ковук юза саратонини уйгунлаштирган холда даволаш натижаларини киёсий бахолаш // Tibbiyotda yangi kun, 2013, №3, С.41-44

15. Navruzov S.N., Vahabov O.U., Babakulov Sh.H. Probiotics in the treatment of superficialis bladder cancer ICACT Париж. 5 - 7 февраль. 2013. С.232

16. Вахобов О.У., Тангриберганов М.Р., Бабакулов Ш.Х., Исламов Ф.С. Дистанционная лучевая терапия у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы онкоурологии» Материалы конференции 22-23 ноября 2013г. г.Термез С. 25

17. Наврузов С.Н., Вахобов О.У., Бабакулов Ш.Х., Рустамов Ф.М. Осложнения радикальной цистпростатэктомии при раке мочевого пузыря // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы онкоурологии» Материалы конференции 22-23 ноября 2013г. г.Термез С.41

18. Вахабов О.У., Тангриберганов М.Р., Бабакулов Ш.Х., Абдикаримов М.Г., Ибрагимов Ж.М. Химиотерапия в лечении ивазивного рака мочевого пузыря. // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы опухолей опорно - двигательного аппарата и головы и шеи». Материалы конференции 21-22 ноября 2014 г.Нукус С. 54

19. Абдикаримов М.Г., Бобокулов Ш.Х., Тангриберганов М.Р., Вахобов О.У. Трансуретральная резекция – стандарт оперативного лечения не инвазивного рака мочевого пузыря // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С.662

20. Бобокулов Ш.Х., Тангриберганов М.Р., Вохобов О.У., Наврузов С.Н. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С. 672

21. Вахобов О.У., Ибрагимов Ж.М,. Бобокулов Ш.Х., Тангриберганов М.Р. Результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии с применением доксорубицина при мышечно – неинвазивном раке мочевого пузыря // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С.678

22. Вахобов О.У., Тангриберганов М.Р., Бобокулов Ш.Х., Ибрагимов Ж.М. Результаты комбинированной лечении при мышечно –инвазивном раке мочевого пузыря Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С. 679

23. Наврузов С.Н., Тангриберганов М.Р., Бобокулов Ш.Х., Вохобов О.У. Начальный опыт применения внутрипузырной пробиотиктерапии при поверхностном раке мочевого пузыря // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С.728

24. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н., Вахабов О.У., Тангриберганов М.Р., Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря Материалы XIV конгресса Российского общества урологов Саратов 2014 С.132-133

25. Бабакулов Ш.Х. Изучение иммунологических параметров при использовании пробиотика лактобактерина для лечения рака мочевого пузыря Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября, 2014 С.981-982

26. Вахабов О.У., Бабакулов Ш.Х., Тангриберганов М.Р., Ибрагимов Ж.М. Результаты комбинированного лечения при мышечно инвазивном раке мочевого пузыря // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов Саратов 2014 С.137-138

27. Babakulov Sh., Navruzov S.,Vahobov O.,Tangriberganov M. Social and economic efficiency of the new combined treatment of superficial bladder cancer Proceedings of the Tashkent International Innovation Forum. Uzbekistan, Tashkent. 19-21 may 2015, p.254-258.

28. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н., Вахобов О.У., Тангриберганов М.Р. Использование пробиотиков в лечении рака мочевого пузыря // Материалы III конгрессе онкологов Узбекистана. г.Ташкент 14-16 мая 2015, С. 251

29. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н., Вахобов О.У., Тангриберганов М.Р., Абдужаббаров А.С. Иммунологические показатели применение отечественного пробиотика лактобактерина в лечении рака мочевого пузыря // Материалы III конгрессе онкологов Узбекистана. г.Ташкент 14-16 мая 2015г. С. 251-252

30. Абдикаримов М.Г., Вохобов. О.У., Бобокулов Ш.Х., Хакимова Г.Д. Роль адъювантной внутриполостной терапии в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря Материалы III конгрессе онкологов Узбекистана. г.Ташкент 14-16 мая 2015 С. 286

31. Navruzov S., Babakulov Sh., Vahobov O. Using of lactobacterin in treatment of superficial urinary bladder cancer 27rd International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France. 3 - 5 February 2016, p.165

32. Babakulov Sh., Navruzov S., Vahobov O. Comparative evaluation of the combined treatment of superficial bladder cancer 27rd International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France. 3 - 5 February 2016, p.165-166

33. Babakulov Sh., Tangriberganov M. Chemotherapy treatment of invasive bladder cancer 27rd International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France. 3 - 5 February 2016, p.196

34. Бабакулов Ш.Х., Наврузов С.Н. Новый метод комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря с применением пробиотиков отечественного производства и монохимиотерапии Рационализаторское предложение от 9.12.2014 года № 678.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси аҳборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди « » 2018 йил

Босишга рухсат этилди: . .2018 йил
Бичими 60x45 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.