

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НИШАНОВ ДАНИЯР АНАРБАЕВИЧ

**ТЎҒРИ ИЧАК САРАТониДА СФИНКТЕР
САҚЛОВЧИ ОПЕРАЦИЯЛАРНИ ПАТОМОРФОЛОГИК
АСОСЛАШ МЕЗОНЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

**ФАН ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторкой (DSc) диссертации

Contents of dissertation abstract of doctor of Science (DSc)

Нишанов Данияр Анарбаевич

Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи

операцияларни патоморфологик асослаш мезонлари 3

Нишанов Данияр Анарбаевич

Критерии патоморфологического обоснования

сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки 27

Nishanov Daniyar Anarbaevich

Criteria of pathomorphological substantiation

of sphincter-saving operations with direct rectal cancer 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 56

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НИШАНОВ ДАНИЯР АНАРБАЕВИЧ

**ТЎҒРИ ИЧАК САРАТОНИДА СФИНКТЕР
САҚЛОВЧИ ОПЕРАЦИЯЛАРНИ ПАТОМОРФОЛОГИК
АСОСЛАШ МЕЗОНЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

**ФАН ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib162 рақами билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Абдуллаходжаева Малика Саматовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Расмий оппонентлар:

Турсунов Хасан Зияевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиев Баҳром Раҳимбердиевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аҳмедов Мухаммед Аминович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Қозоқ онкология ва радиология илмий–текшириш институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-қават мажлислар зали. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси, «Б» қанот, 1-қават, 7-хона. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж.Эрматов

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

Б.У.Ирискулов

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Колороректал хавфли ўсмалар билан (КРХЎ) биргаликда касалланиш ва ўлим кўрсаткичини ўсиб бориши онкологик патологияларнинг долзарб муаммоларидан биридир. Бунда касалланиш ва ўлим даражасини ортишига тўғри ва кўндаланг чамбар ичак хавфли ўсмалари ўзининг сезиларли хиссасини кўшмоқда. Онкологик ўсма касалликларининг учраш сони бўйича дунё статистикасига кўра КРХЎ учинчи ўринни эгаллайди. «...ҳар йили кўндаланг чамбар ичак ва тўғри ичак хавфли ўсмаси 800 мингдан ортик, ўлим ҳолати эса 450 мингга, ўлимнинг касалланиш нисбатан даражаси ҳар 1000 мингга - 0,52ни кўрсатади»¹. Дунёнинг статистик маълумотларига кўра, кўрсаткичлар орасида сезиларли фарқ борлигини кўрсатади, масалан «...касаллик АҚШда-33,2, Швецияда-17,8%, Буюк Британияда-25,8%, Японияда-15,7%, Сенегалда-2,5%, Россияда-12,6%; Ўзбекистонда эса 4,1%ни ташкил этди»². Аҳоли орасида онкологик ўсма касалликларнинг ошишига турли экологик омиллар, айрим саноати кенг ривожланган ҳудудларида касаллик юзага келиши ва ривожланишининг мавжуд бўлган эндоген ҳамда экзоген омилларга, овқатланиш характери ва маданиятига, шунингдек, ҳар бир минтақа учун маълум ҳудудий эпидемиологик вазият боғлиқ бўлиши қатор олимларнинг ишда қайт этилган. Ушбу муаммо мамлакатимизда юқори бўлиб, «...2016 йилда ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 4,1 ни, бунда ТИХЎ-2,0; ўлим кўрсаткичи 100 минг аҳолига 1,5, ўлимни касалланишга нисбати-0,75, республика бўйича барча хавфли ўсмалар орасида ТИХЎси 10 ўринни эгаллайди»³. Касалликни кеч аниқланиши ва ўлим кўрсаткичини ошиши, беморларнинг яшаб кетишни пастлиги мазкур илмий-тадқиқот ишини олиб бориш долзарблиги бўлиб ҳисобланади.

Ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонларининг юқори самардорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тўғри ичак хавфли ўсмалари мавжуд беморларида сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда хавфли ўсма жараёнини ривожланиши ва такрорланишининг патоморфологик мезонларини, тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида хавфли ўсманинг патоморфологик тавсифига боғлиқ ҳолда молекуляр-биологик маркерлар экспрессияси ўзгариш даражасини асослашдан иборат. Бирламчи хавфли ўсмаларни метастази ва қайталаниш потенциали билан биргаликда энг аҳамиятли характердаги морфологик кўрсаткичлар ва иммуногистохимёвий маркерларни аниқлаш тартибини, тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида касаллик якуни ва уни башорат қилишда аҳамиятли

¹Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 260 с

² An Na Seo, Yoonjin Kwak, Duck-Woo Kim. HER2 Status in Colorectal Cancer: Its Clinical Significance and the Relationship between HER2 Gene Amplification and Expression. //PLoS One.2014

³ Республика соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил йиллик ҳисоботлари

бўлган патоморфологик ва иммунологик ўзгаришлар даражаси ҳамда уларнинг ўзаро алоқасини, тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида сфинктр сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда морфологик ва иммунологик мезонлар самарадорлигини баҳолаш тизимини ишлаб чиқишдан иборат. Беморларда онкологик ўсма касалликлари меҳнат қобилиятини йўқотишни олдини олиш, аҳоли орасида ўсма касалликларини ривожланишига замин яратувчи омиллар боғлиқ касалликлар ривожини олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуасини ишлаб чиқиш, ўсма касалликларни эрта аниқлаш ҳамда олдини олишга қаратилган даволаш ва профилактик меъёрлар яратиш алоҳида ахамият касб этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда аҳоли турмуш тарзини яхшилаш мақсадида қатор эркин иқтисодий минтақалар шакллантирилди ва ривожлантирилмоқда. Бу борада 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустахкамлаш, оилада оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш...»⁴ катта эътибор қаратилмоқда. Турли онкологик касалликларни ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ва аҳоли саломатлик ҳолатини яхшилаш тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш орқали онкологик касалликларни зудлик билан ташхислаш, хавфли ўсма касалликларни камайтириш ва беморларнинг умрини узайтишни таъминлаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 4 апрелдаги «Аҳолининг онкологик касалликларни олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича халқаро андозалар даражасида ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдамга бўлган талаб-эҳтиёжини амалга ошириш» ПҚ-2866-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁵. Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонларини илмий асослашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: West Virginia University (АҚШ); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); University of Leeds (Англия); University Cattolica del Sacro Cuore (Италия); University of Manitoba (Канада); Sungkyunwan University (Жанубий Корея); China Medical University, Zhengzhou University, Nankai University, Taiyuan University of Technology, Fudan University (Хитой); University Hospitals Bristol (Англия); University of Manitoba, Dalhousie University (Канада); University of Tokyo (Япония); Silesian University of Technology (Польша); Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш бўйича услубий ёндошувни такомиллаштиришнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида бир қатор илмий натижалар олинган, жумладан: турли ер ости тизими саноат корхоналарида ишловчиларида иш жойидаги иссиқ ҳарорат ва иш шароити ишчиларнинг иссиқлик алмашинувиغا таъсири кўрсатаётган иссиқлик нурланиш тизими исботланган Silesian University of Technology (Польша); ректал карциномаларнинг хирургик даволаш тизими исботланган University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); колатерал ўсмаларни даволашнинг замонавий талқини исботланган University of Leeds (Англия); тўғри ичак ўсма касалликларининг II ва III даражаларида ўсмаларни резекция қилишдан олдини RALTITREXED (TOMUDEX) кимёвий даволаш тартибининг ўрни ва ахамияти исботланган University Cattolica del Sacro Cuore (Италия); фарқланмайдиган T₂ ва T₃-N₀ ректал ўсмаларда ташхислаш ва самарали даволаш тизимини амалга оширишда ректал томографиянинг ўрни исботланган Sungkyunwan University (Жанубий Корея); тўғри ичакнинг ўсма касалликларида хирургик даволашдан кейинги жаррохлик амалиётининг периферик резекцияси чегараларининг прогностик ахамияти исботланган Fudan University (Хитой); тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонлари ишлаб чиқилган

⁵ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.wvu.edu; www.polsl.pl; www.study.nankai.edu.cn; www.ufrgs.br; www.unsw.edu.au; www.english.njmu.edu.cn; www.english.cmu.edu.tw; www.english.zzu.edu.cn; www.english.cmu.edu.tw; www.gongqingtuan.tyut.edu.cn; www.bjut.edu.cn; www.en.csu.edu.cn; www.umanitoba.ca; www.mundus-multic.org/partner/Rome; www.bharathuniv.ac.in; www.njust.edu.cn; www.u-tokyo.ac.jp; www.eng.skku.edu; www.eur.nl; www.dal.ca; www.uksh.de; www.leeds.ac.uk; www.ucsc.it; www.umanitoba.ca; www.skku.edu; www.fudan.edu.cn; www.uhbristol.nhs.uk; www.tma.uz; www.niisgpz.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) тизимлаштирилган.

Дунёда тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонларини илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, турли зарарли саноат корхонлари ишчилари меҳнат шароитини характерловчи омилларни саломатлик ҳолатига ижобий ва салбий таъсирини асослаш; ўсма касалликларини хизматчилари орасида касб касалликларини диспансер ҳисобига олиш ва вақтинча меҳнат қобилиятини йўқотиш, касалланиш даражаси ва таркибини аниқлаш пролиферация маркерлари, хавфли ўсма супрессорлари ва апоптозни аниқлаш усулларни ишлаб чиқиш; сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда хавфли ўсма жараённи ривожланишининг патоморфологик мезонларини; тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида молекуляр-биологик маркерлар экспрессияси, хавфли ўсмаларни метастазидаги морфологик кўрсаткичлар ва иммуногистокимёвий маркерларни тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда морфологик ва иммунологик мезонлар самарадорлигини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлиги даражаси. Ҳозирги кунда ташхислаш аҳамиятга эга бўлган маркерларнинг, улар даволаш тактикасини танлаб олишда фойдали бўлиб ҳисобланиши, шунингдек, ўтказилган даволаш усулига хавфли ўсма хужайраларини жавобини назорат қилиш имконини беради, бу эса кейинчалик касаллик якуний башоратлашни белгилайди. Тўғри ичакнинг ўсмалари ССЖА анал каналининг ўтиш қисмидан 5-6 см жойлашганлиги ва унинг онкологик хатоликлари ва унинг жаррохлик амалиёти қатор онколог жаррохлар томонидан исботланган (Симонов Н.Н. и др., Huber F.T. et al., 1999; Northover J.M. et al., 2001). Юқорида келтирилган ишларга мос ҳолда РПК резекциясининг қуйи чегарасига оид масалаларда ССо бўлиш имконияти индивидуал ҳолатда ҳал этилади. Бунда ССОдан сўнг беморларнинг яшовчанлиги ва маҳаллий қайталанишлар сони корин-оралиқ экстирпациясидан сўнг юзага келадиган кўринишлар каби бўлади (Keighley M.R., Williams N.S., 2001; Ганцев Ш.Х., Мустафин М.А., Латипов Р.З., 2004; Давидов М.И., Аксель Е.М., 2000; Делекторская В.В., 2007; Делекторская В.В., Перевошиков А.Г., Кушлинский Н.Е., 2017). Тўғри ичак хавфли ўсмаси ривожланишидаги маълум бўлган асосий маркерлардан бири қуйидагилар ҳисобланади: пролиферация маркерлари (Ki-67, PCNA), хавфли ўсма супрессорлари ва апоптоз (p15, p16, p18, p19, p53, p57, K-ras, DCC, Bcl-2), ДНК синтези ва шикастланиши (тимидилатсинтез, турғун бўлмаган микросатиллатлар), ўсиш омиллари ва уларнинг рецепторлари, метастазланиш ва инвазия маркерлари (плазминогенга боғлиқ бўлган молекулалар, мартиксли металлопротеиназлар, Е-кадхерин, CD-44), миерометастазлар (ўсма-эмбрионал антиген). Хавфли ўсишни ривожлантирувчи асосий морфологик тавсифлардан бири бўлиб,

пролифератив фаоллик ҳисобланади (ПФ), у беморларнинг яшовчанлиги ва узоқлаштирилган метастазлар, рецидивларни ривожланиши, самарали даволашни башорат қилишни ўтказиш имконини беради. ПФни аниқлашдаги ташхисот аҳамиятга эга бўлган маркер бўлиб, Ki-67 антиген тан олинган, унинг экспрессияси КРХЎ беморларининг 33%да аниқланган, шунингдек, шу нарса қайд қилиндики, экспрессия ўтказилган кимё нур даволаниш самарадорлиги билан ижобий корреляция бўлади. p53 ҳавfli ўсма супрессори хужайра циклининг асосий бошқарувчиси ҳисобланади, унинг экспрессияси 39,0-62,1% беморларда аниқланади. Мазкур геннинг экспрессия даражасини баҳолаш ўтказилган даволаш самарадорлигини аниқлаш билан башорат қилиш имконини беради. p53 ҳавfli ўсма супрессорини гиперэкспрессияси узоқлаштирилган метастазлар, маҳаллий рецидивлар ривожланишини юқори ҳавфин белгилайди, бу эса шунга мос ҳолда салбий башорат ва беморлар яшовчанлигини паст кўрсаткичларига олиб келади.

Ўзбекистонда сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиётини тўғри ичак пастки ампуляр қисмидаги ўсма касалликларини даволашда қўллашни қатор олимлар томонидан кенг тартибда муҳокома қилинмоқда. Бу жарроҳлик амалиёти техник томондан қийинлиги учун чегараланган тартибда, касалликнинг илк босқичларида ва меҳнат қобилиятини сақлаб қолган ёшларда қўлланилмоқда (Марголин Л.М. и бошқ., 2009; Баширов С.Р., Жерлов Г.К., 2003; Бондарь Г.В. ва бошқ., 2003; Наврузов С.Н. ва бошқ., Абдужаппаров С.Б., Хакимов А.М. ва бошқ. 2013).

Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиётини ўтказишни асослашда патоморфологик ва иммуногистокимёвий мезонларни ишлаб чиқилмаган. Бу касалликнинг ҳавfli шаклларининг ривожланишига олиб келади ва муаммонинг бугунги кунда ҳал қилиниш ва илмий мавзуни шаклланишига шароит туғдиради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқотлар режаларига мувофиқ Ф-4.3.7. «Онкологик беморларнинг иммунитетини молекуляр омилини ўрганиш» (2009-2014 йй.); АДСС 15.9.2. «Меъда ичак тизими ва репродуктив тизим ҳавfli ўсмаларни даволаш технологиясини такомиллаштириш» (2015-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиётини ўтказишни асослаш мақсадида патоморфологик ва иммуногистокимёвий мезонларни ишлаб чиқиш йўли билан тўғри ичак ҳавfli ўсмалари билан оғриган беморларнинг даволаш натижаларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тўғри ичак хавfli ўсмалари мавжуд беморларида сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда хавfli ўсма жараёнини ривожланиши ва такрорланишининг патоморфологик мезонларини ўрганиш;

тўғри ичак хавfli ўсмалари беморларида хавfli ўсманинг патоморфологик тавсифига боғлиқ ҳолда молекуляр-биологик маркерлар экспрессияси ўзгариш даражасини ўрганиш;

бирламчи ҳавfli ўсмаларни метастази ва қайталаниш потенциали билан биргаликда энг аҳамиятли характердаги морфологик кўрсаткичлар ва иммуногистокимёвий маркерларни ўрганиш;

тўғри ичак хавfli ўсмалари беморларида касаллик якуни ва уни башорат қилишда аҳамиятли бўлган патоморфологик ва иммунологик ўзгаришлар даражаси ва уларнинг ўзаро алоқасини ўрганиш;

тўғри ичак хавfli ўсмалари беморларида сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажаришда морфологик ва иммунологик мезонлар самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида тўғри ичак хавfli ўсма ташхисининг T₃₋₄ N₀₋₁ M₀ касаллик босқичи билан верифицирланган 278 нафар беморнинг ретроспектив таҳлил маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида иммуногистокимёвий онкомаркерларни аниқлаш учун гистологик материаллар ретроспектив материаллар асосида маълумотлар верифицирланган ташхислаш тўғри ичак хавfli ўсмалари билан хасталанган беморлар материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни ҳал этиш ва мақсадга эришиш мақсадида патоморфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик ва тиббий статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сфинктер сақловчи жаррохлик амалиётини бажариш жараёнининг ўзига хослигини аниқлаш мақсадида тўғри ичакда хавfli ўсмалари мавжуд беморларда патоморфологик радикалларнинг ўлчамлари исботланган;

хавfli ўсманинг патоморфологик тавсифига боғлиқ ҳолда тўғри ичакнинг хавfli ўсмалари ичак эпителий хужайраларида ривожланишининг молекуляр-биологик маркерлари асосланган;

тўғри ичакнинг хавfli ўсмалари патоморфологик жиҳатдан ташхисланганда жаррохлик амалиёти ҳажмини танлаш ва уни ўтказиш учун зарур прогностик, морфологик ва иммунологик кўрсаткичлар исботланган;

тўғри ичакнинг хавfli ўсмалари билан хасталанган беморларда хавfli ўсма мавжуд бўлган тўғри ичак тўқимасининг иммунологик кўрсаткичларини, яъни Т-В-лимфоцитларни патоморфологик баҳолаш ҳамда жаррохлик амалиётидан кейинги макропрепарат ва молекуляр биологик маркерлар билан ўзаро алоқадорлиги исботланган;

тўғри ичакнинг хавfli ўсмаларни сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиётини бажариш учун аҳамиятли бўлган морфологик ва иммуногистокимёвий мезонлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиётини бажариш имконияти ва касаллик башоратлашдаги ўрни исботланган;

патоморфологик мезонлар сфинктер сақловчи жарроҳлик амалиёти олиб бориш учун беморларини танлаш, уларда ўтказилган даволашни бевосита ва билвосита натижаларини яхшилаш, беморлар ҳаёт сифатини ошириш имконини берган;

ТИХЎсида ССЖАни асослашни патоморфологик мезонлари услубий тавсия кўринишида ишлаб чиқилган;

ТИХЎ билан оғриган беморларни даволаш стандартлари таркибига киритилиб амалиётда фойдаланиш мумкинлиги асосланган;

ТИХЎ беморларини даволашда мос жарроҳлик амалиёти сифатида ССЖАни ўтказиш учун таклиф этиш ва самарали натижаларни олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда кўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган гигиеник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, патоморфологик тадқиқотлар олиб бориш учун материалларнинг етарлилиги патоморфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонлари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланган; хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ТИХЎ башорат қилиш, даволаш ва кечишининг патоморфологик ўзига хосликларини ўрганишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиб, патоморфологлар, иммуноонкологлар фаолиятига ўзининг муносиб ҳиссасини кўшади. Статстик-математик ҳисоб китоблар асосида ТИХЎ беморларида органни сақлаб қолиш жарроҳлик амалиётини бажариш имкониятининг патоморфологик мезонлари ишлаб чиқилди, қайсики мазкур усул ушбу тоифа беморларини даволлашда аҳамиятли натижалар олиш имкониятини бериб, уни такомиллаштириш ва патологик анатомия, патоморфология ва онкология мутахассисликлари бўйича талабалар, магистрлар, клиник ординаторлар ва курсантларни ўқитиш дастурига киритиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган патоморфологик мезонлар ТИХЎ беморларида органни сақлаб қолиш жарроҳлик амалиётларини бажариш имконини беради, касалликни ижобий яқунини башорат қилади, беморлар учун юқори ҳаёт сифатини таъминлайди. ТИХЎ беморларида юзага келадиган патоморфологик ва

иммуногистохимий ўзгаришларни аниқланиши, ССЖАни бажариш учун уларни танлаб олишга яқка ҳолда ёндошувни амалга ошириш учун имкон беради, бу эса ўтказилган даволаш натижаларини қониқарли бўлишини таъминлашга, беморларни яшовчанлик кўрсаткичларини яхшилашга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонларини такомиллаштириш чора-тадбирларни илмий асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тўғри ичак саратонида сфинктер-сақловчи амалиётни асослашнинг патоморфологик мезонлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 майдаги 8н-р/111-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма хавфли ўсма касалликларида тўғри ичак саратонида сфинктер-сақловчи амалиётни асослашда патоморфологик мезонларини ишлаб чиқиш касалликни тўғри ташхислаш ва тўғри даволаш тизимини яратиш имконини берган;

тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонлари такомиллаштириш чора-тадбирларини илмий асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Фарғона вилояти Онкологик диспансери Обдаминал жарроҳлик бўлими клиник амалиётига ва Республика патологик-анатомик маркази илмий-амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 3 июлдаги 8н-з/153-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши хавфли ўсма касалликларни патоморфологик ташхислаш, патоморфологик мезонларни қўллаган ҳолда тўғри ичак саратони касалликларида сфинктер сақловчи амалиётларни радикалликни таъминлаш ва беморларни касалхонда даволаниш вақтини қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари (DSc) асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан 12 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 166 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонларини замонавий муаммолари**» деб номланган биринчи бобда замонавий босқичда кўмир ишлаб чиқаришни ривожланишини ижтимоий-иқтисодий аҳамияти бўйича илмий иш маълумотлари, нокулай меҳнат шароитини касалланишга ва ишловчилар касбий ҳавфига таъсири, меҳнатга яроқли аҳолини касалланишини олдини олишда овқатланиш тартибини аҳамияти ва уни ташкил этиш ҳолати баён этилган бўлиб, шунингдек, замонавий услубий нуқтаи назардан касбий ҳавфни бошқаришга бағишлаган илмий нашр маълумотлари ёритилган.

Диссертациянинг «**Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобда ТИХЎнинг $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ касаллик босқичидаги верифицирланган ташхиси қўйилган 278 нафар бемор маълумотларининг ретроспектив таҳлилининг умумий тавсифига оид маълумотлар келтирилган бўлиб, бу беморлар 2007-2014 йиллар давомида РОИМнинг онколопроктология бўлимида даволанганлар, шунингдек, ТИХЎ беморларида жарроҳлик аралашувини танлашни аниқлашда қўлланиладиган патоморфологик мезонларини аниқлаш учун инструментал, лаборатор, морфологик, гистологик ва иммуногистохимёвий текшириш усуллари қўллаш натижасида олинган маълумотлар баён этилган.

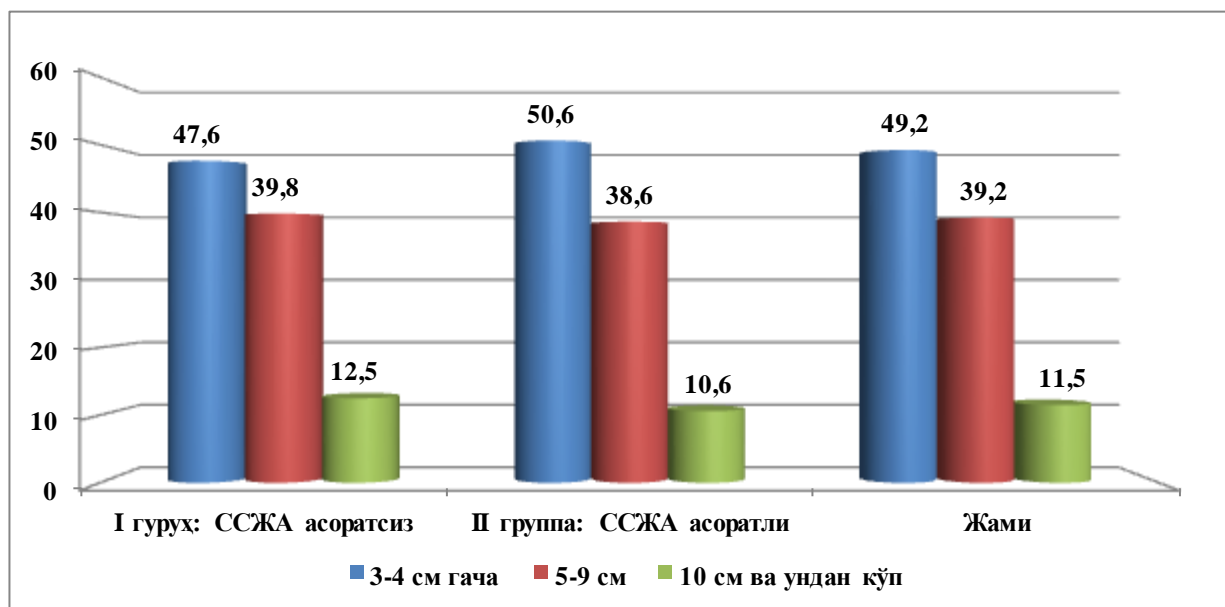
Тадқиқотга киритиш мақсадида қуйидаги мезонлардан фойдаланилди: ҳавфли ўсма ўсишини аденоген характерини морфологик тасдиқланиши; узоқ метастазларнинг мавжуд эмаслиги; радикал хажмда ва ССЖА олиб бормасдан жарроҳлик амалиётини бажариш.

Тадқиқотдан беморларни чиқариб юбориш мезонлари: бирламчи-ҳавфли ўсмали зарарланишни кўп сонли тавсифи; декомпенсация босқичида соматик касалликларнинг мавжудлиги; беморларда ўткир ичак тутилиши, қорин бўшлиғи органлари бўйича жараён генерализацияси, асцит, лимфостазни кузатилиши.

Шунингдек, ажратиб олинган препаратларда патологоанатомик тадқиқотлар ўтказилди, бунда қуйидагилар аниқланди: ҳавфли ўсманинг гистологик тузилиши; TNM таснифи бўйича инвазия чуқурлиги (pT босқичи).

Олиб ташланган препарат резекция четларида хавfli ўсма ўсишининг ва периваскуляр белгилар ёки периневрал инвазия белгиларининг мавжудлиги. Беморлар икки гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳда–метастазларсиз ва қайталанишларсиз бўлган 128 нафар бемор киритилган бўлса; иккинчи гуруҳда–150 нафар бемор бўлиб, уларда ССЖА бажарилгандан сўнг метастаз ва касалликнинг қайталаниш ҳолатлари юзага келди. Тадқиқот гуруҳига киритилган барча беморларда «тўғри ичак хавfli ўсмаси» ташхиси гистологик жиҳатдан тасдиқланган бўлиб, хавfli ўсма жараёни босқичини аниқлаш учун TNM таснифидан фойдаланилди 7-кўрик (2009). Хавfli ўсманинг жойлашган ўрни ректоскоп тубуси бўйича анал канали четида ўлчанувчи тўғри ичакнинг у ёки бу қисмдаги қуйи йўл ҳосил қилиш ўрни бўйича кологоскопия маълумотлари асосида аниқланди: юқор ампуляр ва ректосигмоидал бўлим-13-18см; ўрта ампуляр-7-12см; қуйи-ампуляр-0-6см.

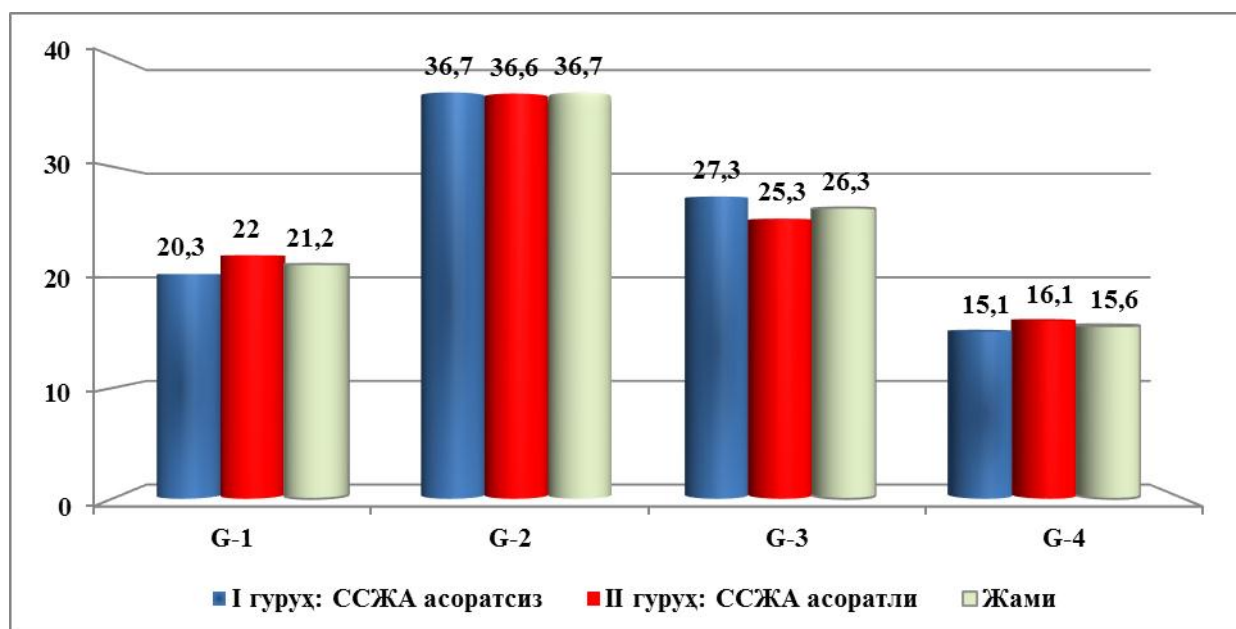
Хавfli ўсмага чалинган тўғри ичакнинг энг четки қисмларини ўрганиш ўтказилди, бунда ичакнинг рецизирланган қисмларининг узунлиги ўрганилди.



1 – диаграмма. Анал канал атрофида ўсма жойлашишининг локализацияси

Бирламчи хавfli ўсмани баҳолаш учун резекциянинг латерал қирраси ҳолатлари хавfli ўсма хужайраларининг мавжудлигига, хусусий фасциянинг бутунлигига тадқиқ қилинди, гистологик тузилма, инвазия чуқурлиги, хавfli ўсма ўлчамлари аниқланди. Умумий морфологик кўриниш «Leica» нур оптик микроскопи остида гемотоксин ва эозин билан бўялган препаратларда ўрганилди. Стромани ва паренхима тузилишини майда қисмларгача ўрганиш мақсадида кесмаларни танлаб олиш йўли билан Ван-Гизон усули бўйича пикрофуксин билан бўялди. Стромал компонентни баҳолаш кесмаларда миқдор бўйича фоизларда, Т. J. Flotte ва ҳаммуаллифлар томонидан тақлиф этилган пикрофуксин билан бўяшнинг модификацияланган усули бўйича олиб борилди.

Иммуногистохимёвий тадқиқотлар «Дакко» фирмасининг моноклонал антителаси ёрдамида парафинга қуйиш йўли, биопсия материалига қўлланиладиган стандарт усули билан олиб борилди. bcl-2, p53, Ki-67, Her-2/neu каби онкомаркерлар ўрганилди. Ҳавфли ўсманнинг биологик тажовузкорлигини баҳолаш учун–Ki-67 (пролифератив фаолиқка жавоб берадиган), шунингдек, bcl-2 ва p53 (апоптоз учун жавоб берадиган) иммуногистохимёвий маркерлар гуруҳи ўрганилди. Ҳавфли ўсма тўқима лимфоцитларини иммунофенотипланиши перитуморал соҳада (1-3 см) ва резекция чизиғида (7-10 см), (CD3+ -етилган Т-лимфоцитлар, CD3+, CD3+- Т хелпер индукаторлар, CD3+, CD8+ - цитотоксик Т-лимфоцитлар, CD16+, CD56+ -табiiй киллерлар, CD19+-В-хужайраларни)ларни аниқлаш Vecton Dickinson анализаторида оқимли цитофлюорометрия усули билан олиб борилди. Индекс CD4+/CD8+ формуласи билан ҳисоблаб топилди. Натижалар лимфоцитларнинг умумий сонини фоизларда акс эттирилди.



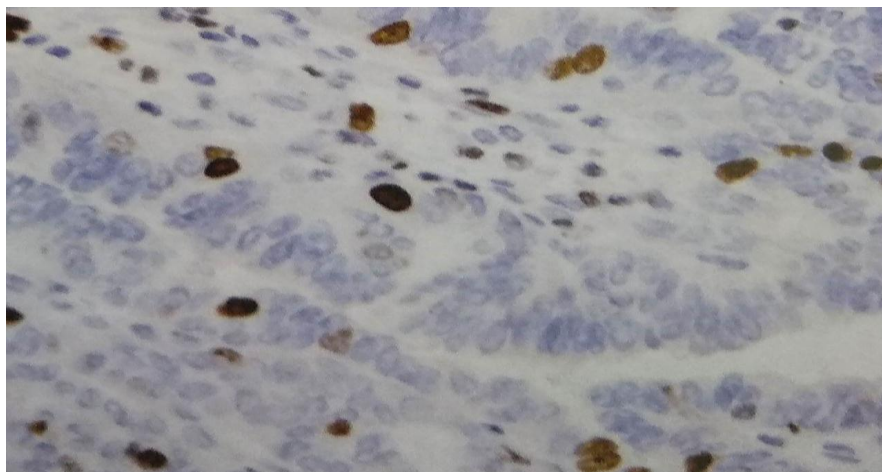
2 – диаграмма. Ўсманнинг гистологик жойлашишига қараб беморларнинг тақсимланиши

Статистик таҳлилни олиб бориш учун амалий дастур таъминот Stastica 8,0 пакетидан (StatSoft, АҚШ) ва SPSS Statistics 17,0 (АҚШ) дан фойдаланилди. Натижалар статистик аҳамиятли деб $P < 0,05$ га тенг бўлганда ҳисобланди. Баъзи ҳолларда ишончлилик интервали 95% деб ҳисобланди (ДИ 95%) ва уни олинган натижаларнинг ишончлилигини аниқлаш учун қўлланди.

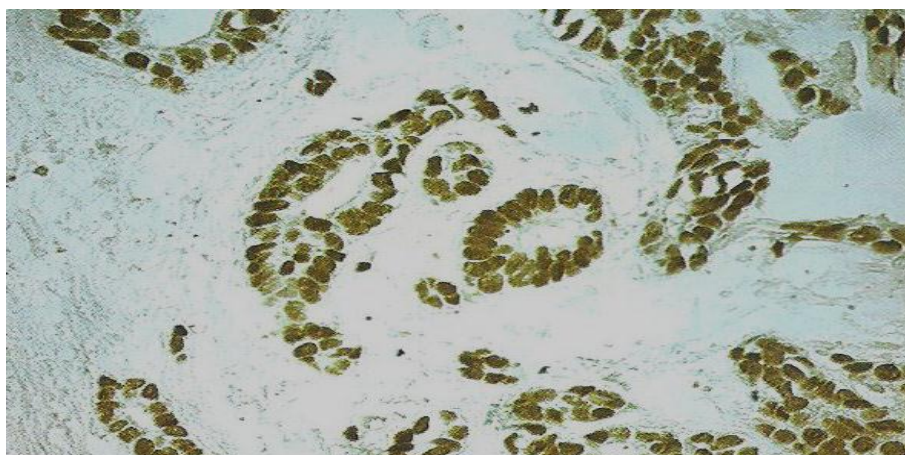
Дискриминант таҳлил юқорида кўрсатилган дастурни қўллаш йўли билан олиб борилди, бунинг учун дастурда «Меню» панели очилди, улардан текширилувчи белги-жараён якуни ва мустақил белгилар танлаб олинди (клиник-иммунологик, морфологик, иммуногистохимёвий ўлчамлар). Кейинчалик ушбу кўрсаткичлар асосида дискриминант таҳлилни стандарт усули билан ҳисоблаш ўтказилди.

Бунинг учун жадвал тузилган бўлиб, унинг асосида ҳар бир кўрсаткичнинг корреляцион индекси аниқланди ва статистик ишончлилик интервали ҳисобланди.

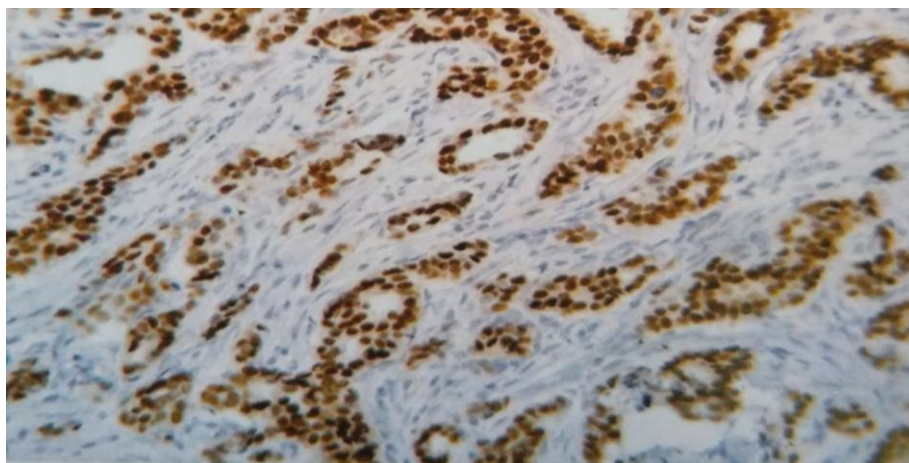
Диссертациянинг «Тўғри ичак ҳавfli ўсмаси билан оғриган беморларда сфинктер сақловчи операцияларни бажаришни патоморфологик мезонларини ўрганиш» деб номланган учинчи бобида РОИМ колопроктология бўлимида ичакда ҳавfli ўсма зарарланиши бўлган 278 нафар беморда жарроҳли амалиёти бажарилгандан сўнг ичакларни резецирланиш макропрепаратларини ўрганиш таҳлил натижалари келтирилган. Макропрепарат морфологик усул билан қуйидаги мезонлар бўйича ўрганилди: ҳавfli ўсманинг инвазивлиги, ҳавfliлик даражаси, ўлчами ва жойлашган ўрни. Шунингдек, ИГХ-таҳлили ҳам ўтказилди. ўтказилгаен ИГХ таҳлил натижалари хужайра пролиферацияси ва ҳавfli ўсма супрессияларининг асоцирланиши, протеинлар гуруҳи экспрессиясининг фарқи билан бирлаштирилади. Проллиферацияланувчи хужайралар пропорцияси Ki-67, Bcl-2 ва p53 ҳосил қилувчи антитела экспрессияси даражасини хужайра ядроси бўйича баҳоланди.



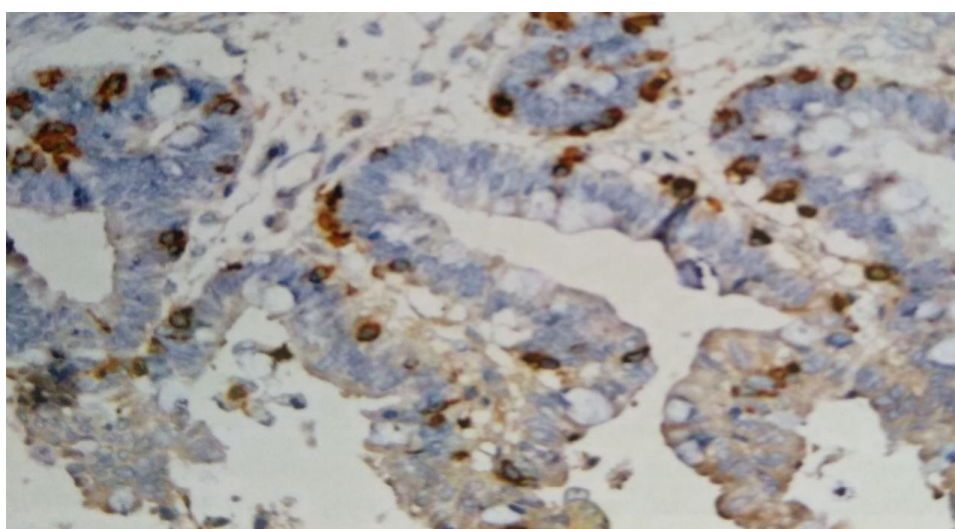
1-расм. Ki-67 иммуногистохимёвий параметрлари: паст ядро хужайраларининг экспрессияси, ўсма хужайраларининг ядроси жигаррангда бўялган. Ок 15x об 40.



2-расм. Ki-67 иммуногистохимёвий параметрлари: юқори ядро хужайраларининг экспрессияси, ўсма хужайраларининг ядроси жигар рангда бўялган. Ок 15x об 40.



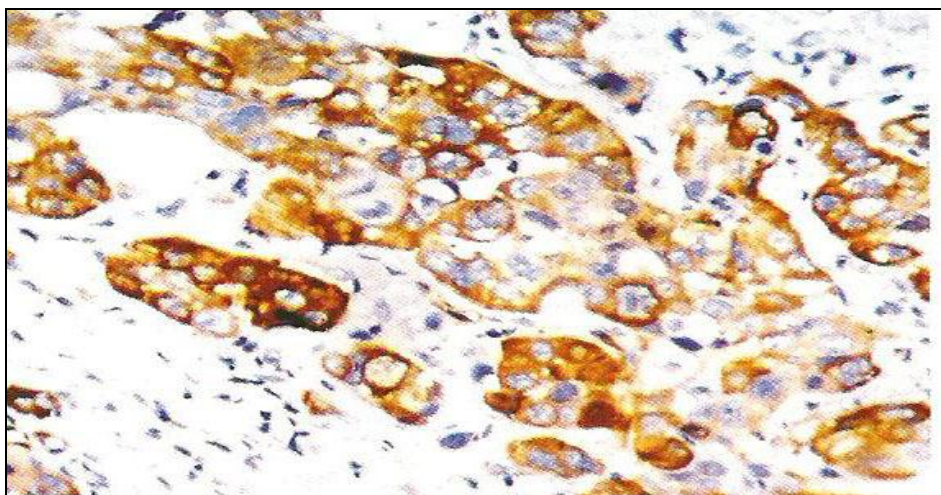
3-расм. Ki-67 иммуногистокимёвий параметрлари: юқори p53 ядро экспрессияси, ўсма хужайраларининг ядроси жигар рангда бўялган Ок. 15x об 20



4-расм.Паст экспрессиялар p53 имуногистокимёвий препарат. Ўсма хужайраларининг ядроси жигар рангда бўялган. Ок. 15x об 10.



5-расм. Vcl-2 иммуногистокимёвий препарат: паст экспрессияли мусбат реакция. Ок 15x об 40.



6-расм. Иммуногистохимёвий препарат: Vcl-2 – юкори экспрессияли, мусбат реакция. Ок 15x об 40.

Препаратлар стандарт гистологик усул бўйича 10%ли нейтрал формалинда фиксация қилиш усули билан кейинги тадқиқот босқичлари учун гистологик блоклар тайёрлаш йўли билан ўрганилди.

Макроскопик тадқиқотга тўғри ичак резецирланган сигменти бирламчи ҳавfli ўсмаси учратилди. Препаратни бирламчи баҳолашда ичакнинг ажратиб олинган сигмент узунлиги баҳоланди ва уни олд юзаси бўйича ўлчанди. Кейин эса «томир оёқчалари» ни ўлчашга киришилди.

Бирламчи ҳавfli ўсмани баҳолашда резекция қирраларининг лотерал ҳолати ҳавfli ўсма хужайраларининг мавжудлигига, хусусий фасциянинг бутунлигига, гистологик тузилишига, инвазия чуқурлигига, ҳавfli ўсма ўлчамларига текширилди. Патологоанатомик ташхис ТИХ ўсининг халқаро таснифига мос ҳолда ўрнатилди. Ажратиб олинган макропрепарат ҳавfli ўсма жараёни четларидан 1,5; 2,0 ва 2,5см масофадан ажратиб олиб текширилди.

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳавfli ўсма четларидан 1,5 см масофада олинган тўғри ичак гистологик препаратларининг кўпчилигида ҳавfli ўсма инфильтрациясининг алоҳида фрагментлари ва ҳавfli ўсманинг қолдиқ хужайралари аниқланади, ҳавfli ўсма четидан 2,5 см масофада эса патологик ўзгаришга учраган хужайралар учрамайди.

Барча беморлардан жарроҳлик амалиётидан кейин олинган материалларда ҳавfli ўсманинг дифференциация даражаси аниқланди. Бунда биринчи гуруҳ беморларида: G-1- 20,3%, G-2-36,7%, G-3-27,3%, G-4-15,1% ҳолатда қайд қилинди; иккинчи гуруҳ беморларида: G-1-22,0%, G-2-36,6%, G-3-25,3%, G-4-16,1% ҳолатларда қайд этилди.

Олиб борилган тадқиқот вақтида Ki-67 га нисбатан ижобий реакция асосан G-2 ва G-3 ҳавfli ўсма дифференцировка даражасида кузатилди. Қасалликни такрорланмасдан умр кўриш давомийлиги уч йилдан ортиқни ташкил этган беморларда асосан Ki-67 нинг салбий реакцияси кузатилди.

Олиб борилган тадқиқотда p53 онкомаркерга ижобий реакция асосан G-3 дифференцировка даражасида кузатилди. Бунда сўнгги уч йил давомида олиб борган кузатувда касаллик рецидиви аниқланган ТИХЎ беморларида p53 экспрессия даражаси максимал даражада юқори бўлди.

Кейинчалик касалликнинг такрорланиши ривожланмаган ТИХЎ беморларида bcl-2 нинг даражасини юқори бўлиши жуда кам 32,1% олатларда кузатилган бўлса, кейинчалик касалликни қайталаниши аниқланадиган ТИХЎ беморларида мазкур онкомаркернинг юқори экспрессияси 65,4% холатларда аниқланди.

Ўсишнинг эпидермал омиллари (HER2/neu)ни рецепторлари ичаклар шиллик қаватининг регенерацияси ва ўсишига таъсир кўрсатади, шунингдек, ТИХЎ ривожланиши билан бевосита боғлиқ бўлиши мумкин. HER2/neuнинг юқори экспрессияси кузатилган ТИХЎ беморларида жароҳлик амалиётидан кейинги даврда касалликни қайталанишини аниқлашга нисбатан нохуш башорат холати қайд этилди. HER2/neu нинг гиперэкспрессияси паст дифференцияланган ҳавфли ўсмаларда (G-3) кузатилади, шунингдек, ушбу оқсилни ажралиб чиқишини ортиши, катта ҳажмдаги ҳавфли ўсмаларда ҳам аниқланди. Шунингдек, HER2/neu гиперэкспрессиясини жараён босқичини ортиши билан алоқаси мавжудлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, ССЖА бажарилгандан кейинги ТИХЎ рецидивларини ривожланишида бир қатор оқсиллар экспрессиясини ўзаро боғлиқлиги маълум бўлиб, бу жараёни босқичлашда ва касалликни қайталаниш имконияти башорат қилишда асосий мезонлардан бири бўлиб ҳисобланиши мумкин.

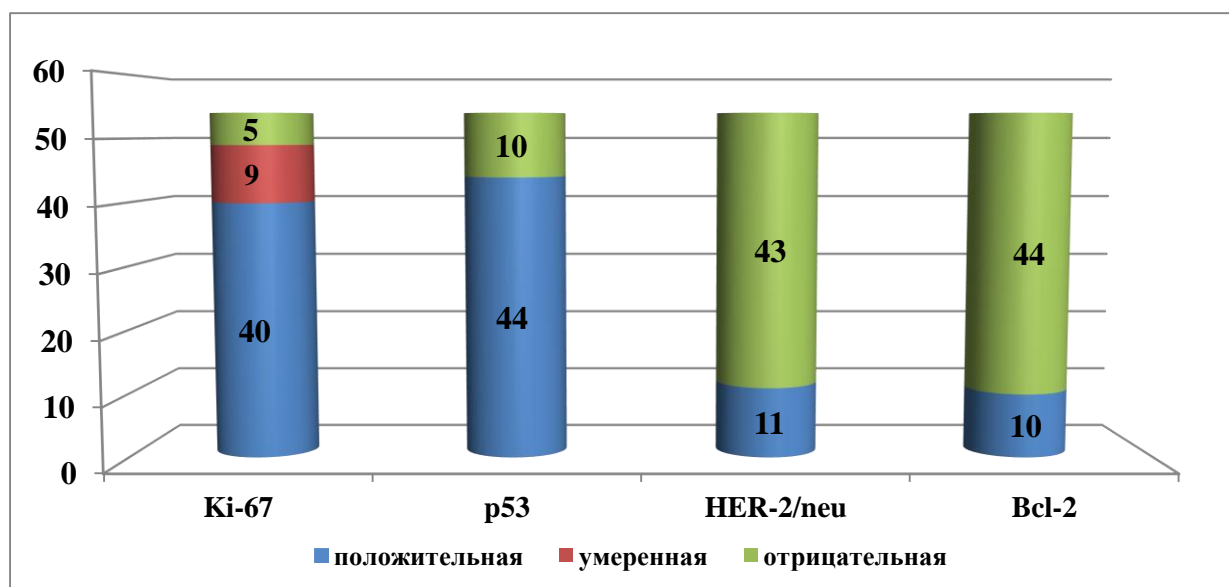
ТИХЎ башоратининг морфологик белгилари аниқланди. Энг асосий информатив омиллар бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: ҳавфли ўсманинг дифференцировка даражаси, инвазия даражаси, ичак кенглиги бўйича ҳавфли ўсмани ўсиши. Ҳавфли ўсманинг ўлчами ТИХЎ аниқланиши эҳтимоли билан ҳамда шиллик ости қаватига инвазия билан тўғри корреляцияда бўлади. Юқорида қайд этганидек, хужайралар дифференцировкаси ва онкологик оқсиллар экспрессияси даражаси ўртасида корреляцион алоқа мавжуд.

Диссертациянинг «Резекция чизиғига боғлиқ холда ҳавфли ўсма тўқимасининг иммунологик ва патоморфологик ўзаро боғлиқлигини ўрганиш» деб номланган тўртинчи боби иккита кичик бўлимдан ташкил иборат бўлиб, унинг биринчи бўлими резекция чизиғига боғлиқ холда ТИХЎда иммун тизим холати ўзгаришларини ўрганиш деб номланиб, унда ТИХЎ беморларида иммунологик кўрсаткичларни қиёсий баҳолаш тадқиқотлари ўтказилган бўлиб, бунда беморлар гуруҳларга бўлинди - биринчи гуруҳда-касалликни тарқалган жараёни билан 32 нафар бемор бўлса, ва иккинчи гуруҳда- метастазлар мавжуд бўлган 27 нафар бемор ўрганилди.

Кўрсаткичларни ўрганиш ҳавфли ўсма ўчоғи жойлашган соҳага боғлиқ холда олиб борилди-перитуморал соҳа (1-2,5см) ва шартли соғлом тўқима деб қабул қилинган соҳада (резекция олиб борилган жойдан 2,5 см четда),

бевосита ҳавfli ўсма тўқимаси соҳасида олиб борилди. Ҳавfli ўсма тўқимасида Т-хелпер-индукторлар сони ишончли равишда 46%га юқори, 1,5 марта кўп, шунингдек, ИРИ (1,80) иккита кичик гуруҳга нисбатан олганда юқори кўрсаткичлари қайд этилди ($P < 0,05$), аммо бунда CD8+ ва В лимфоцитлар миқдори резекция чизиғидан 2,5 см четда бўлган резекция чизиғи кўрсаткичларига солиштирилганда камайганлиги аниқланди ва бу нисбатан олганда перитуморал соҳада ҳам кузатилиб, унда CD19+ нинг юқори миқдори қайд этилади, аммо Т-супрессорларнинг паст миқдори кузатилади (CD8+), бу резекция чизиғи кўрсаткичлари билан солиштирилганда аниқланди ва ишончли бўлиб ҳисобланди.

ТИХЎда ҳавfli ўсма жараёнининг III босқичида олиб борилган тўқималар таҳлили Т-лимфоцитлар (CD3+) ва Т-хелпер–индуктор ҳужайралар (CD3+ ва CD4+) миқдори резекция чизиғига нисбатан ишончли равишда ортиши кузатилиб, бу ҳолат перитуморал соҳада ҳам кузатилди, аммо бунда В-ҳужайралар (CD16+) кўрсаткичлари ишончли равишда пасайиши қайд этилди. Перитуморал соҳада ЕКК-CD16+ ва CD56+ миқдорининг юқори даражаси кузатилди. Т ва В-лимфоцитлар маркерлари экспрессиясини ўрганиш, ноҳуш башоратли гуруҳларда уларнинг миқдорини пасайишини кўрсатди. Кўрсатилган ўзгаришлар ҳавfli ўсма периферияси бўйлаб кўпроқ аниқланди, бунда шуни ҳисобга олиндики, Т ва В лимфоцитлар миқдори, шунингдек, макрофаглар маҳаллий иммунитетни зўриқишини акс эттиради, ҳавfli ўсма тўқимасида шуни тахмин қилиш мумкинки, уларни пасайиши ноҳуш башорат билан бирга келади ва иммуногистокимёвий маркерлар даражаси билан корреляцион боғлиқлиги асосланган.



3-диаграмма. Ўсма жараёнининг босқичларига боғлиқ равишда онкомаркерлари экспрессиясининг ўзгариш динамикаси.

ТИХЎ беморларида ССЖАни бажаришда морфологик, иммунологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлар кўрсаткичлари ва уларнинг аҳамияти.

Ki-67 пролиферация маркерини ўрганиш натижасида ТИХЎда унинг экспрессия даражаси резекция четлари бўйлаб унга ўхшаш кўрсаткичлар деярли икки марта юқори натижаларни кўрсатди ($p=0,039$). Ki-67нинг ижобий ҳужайралардаги фоизи ТИХЎнинг T₃-T₄ ($p=0,043$) паст босқичларидаги ҳавfli ўсмаларда юқори натижаларни кўрсатди. Ижобий ҳужайраларда Ki-67фоизини ортиши умумий уч йиллик яшовчанлик кўрсаткичларини статистик аҳамиятли пасайишида кузатилди. Ki-67 ёрдамида баҳоланган ПФ ҳавfli ўсма без эпителиал ҳужайралар ИПда паст кўрсаткич-0-20%, ўртача-21-50%да ва юқори 51-100% белгиларга эга бўлди. Олинган маълумотларга кўра, ТИХЎ бўлган 25% беморда ИПнинг паст кўрсаткичлари, 56% беморда-ўрта, 19% беморда эса юқори ИП кўрсаткичлари аниқланди. p53 онкомаркерини ўрганиш ҳавfli ўсма дифференцировка G3+ босқичида кўп ҳолатларда ижобий реакцияни кўрсатди. Бунда ТИХЎ беморларидан сўнгги 3 йил кузатув олиб борилганлар орасида касалликни қайталаниши кузатилган бўлса, уларда p53 экспрессия даражаси максимал даражада юқори бўлди. Шунини қайд этиш лозимки, 95%да яққол экспрессияга эга бўлган, апоптознинг мутант гени - p53 аниқланди. Патоморфологик ҳавfli ўсма тўқимаси яллиғланиш инфильтратлари, асосан Т-лимфоцитлар (CD8+) бўлган иммунокомпонент ҳужайралари кўринишида намоиш этилиб, улар ҳавfli ўсма ҳужайраси атрофида, шунингдек, қон томир оқимида жойлашади. Т-лимфоцит – супрессорлар (CD8+) имкон даражасида кўп ҳолларда ҳавfli ўсма стромасида ғуж ҳолатда, безларнинг ўзида жойлашади. Бунда ҳавfli ўсма атипик ҳужайраларини бузғунчилик фаолияти сезиларли даражада намоён бўлади. Ҳавfli ўсма тўқимасида В-лимфоцитлар миқдори жуда оз миқдорда бўлиб, бу иммун тизим гуморал бўғинини ҳам маҳаллий, ҳам тизимли пасайишини кўрсатади. Ҳавfli ўсма тўқимасида яллиғланиш–гистиоцитар компонентни аниқланиши юқори даражада бўлди. Резекция чизиғи соҳасида CD4+ лимфоцитларининг тўпланиши шиллиқ ва шиллиқ ости қаватида аниқланди. CD8+Т-лимфоцитлар асосан ҳавfli ўсма стромасини инфильтрациялаб ва яққа ҳолларда тарқоқ бўлди, перитуморал соҳада эса инфильтрация турли даражада намоён бўлди, у лимфоцитар инфильтрация орасида аниқланса, баъзида периферия бўйлаб жойлашган бўлади. Резекция чизиғи бўйлаб CD8+ лимфоцитар инфильтрацияси лимфоцитларнинг йиғилиши кўринишида аниқланди, улар ҳавfli ўсма стромасида ажратилган ҳолатда жойлашади. Уларнинг энг кўп миқдорда тўпланиши шиллиқ ости қаватида аниқланди. ТИХЎсида морфологик, иммунологик ва иммуногистокимёвий тадқиқотларни қиёсий баҳолаш маълум мезонларни аниқлашга олиб келди (1– жадвал).

ИГХ параметлари ва морфоиммунологик кўрсаткичларнинг
солиштирма кўрсаткичлари

Маркерлар	Тўғри ичак ўсмаси
KI67	75-80%
P53	95-100%
CD4	50-75%
CD8	10-15%
В-лимфоцитлар	10-15%

Энг муҳим ва нохуш башорат ўсиш мезони, p53 ва Ki-67 мутант оксиллар экспрессиясини намоён бўлиши ҳисобланади. Бунда хужайраларда ПФ ортади, репарация жараёни ва хужайраларнинг бўлиниши бузилади, апоптоз ва хужайра циклини бошқаришда иштирок этувчи tp53 мутант гени аниқланиб, булар хужайраларни ҳавфли хусусиятини ривожланиши, ўсиш инвазияси ва метастазланишини юзага келишидан дарак беради. Ҳавфли ўсма тўқимасида ва унинг атрофидаги микросоҳада p53нинг юқори гиперэкспрессияси, Ki-67нинг пролиферация индексини 20%дан ортик хужайра ядросида бўлиши, фаол Т-лимфоцитлар мавжудлиги (CD4+, CD8+) ҳавфли ўсманинг юқори инвазив салоҳияти мавжудлигини кўрсатади. Бу ҳолат беморлар умр кўришини пасайишига ва касалликни нохуш якунини, шу билан бирга ушбу мезонлар мавжуд бўлганда органни сақлаб қолиш жарроҳлик амалиётини бажаришнинг имкони йўқлиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Тўғри ичак ҳавфли ўсмаларида сфинктер сақловчи операцияларни ўтказиш имкониятини аниқловчи башорат мезонлари**» деб номланган бешинчи бобида ТИХЎда амалга оширилган жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан сўнг олиб борилган патоморфологик текширув натижалари ёритилган. Сфинктер сақловчи операциялар ўтказилганда ТИХЎ беморларида клиник-морфологик омиллар аҳамиятини ўрганиш. Беморларни умр кўриш давомийлиги жойлашган ўрнига боғлиқ ҳолда таҳлилдан кўришиб турибдики (2–жадвал), ҳаёт давомийлигини узайиши қуйи ампуляр соҳада (55,4%); ўрта ва юқори ампуляр соҳада (56,8% ва 65,6%) натижаларни кўрсатган бўлса, бунда корреляция коэффициенти ($p=0,577$ да мос ҳолда $r = 0,061$) га тенг бўлди.

Тўғри ичак ўсмаси билан хасталанган беморларда ўсманинг
жойлашиши даражаси, (%)

Жойлашиши	Қуйи ампуляр	Ўртача ампуляр	Тёпа ампуляр
Вафот этганлар	61 (44,5%)	47 (43,1%)	11 (34,4%)
Тириклар	76 (55,4%)	62 (56,8%)	21 (65,6%)
Жами	137 (100%)	109 (100%)	32 (100%)

Беморларда уч йиллик умр давомийлигини таҳлилидан шу нарса маълум бўлдики, энг юқори фоиз экзофит ҳавфли ўсмаларга (65,8%), эндофитларда эса – (38,1%) ни кўрсатди, бу ҳолат қиёсий гуруҳларда статистик аҳамиятли бўлиб ($p < 0,05$) га тенг бўлди. Корреляцион коэффициентлари $p = 0,0004$ да $r = 0,522$ га тенг бўлди (3–жадвал).

3 – жадвал

Тўғри ичак ўсмаси билан хасталанган беморларда ўсманинг шаклига қараб уч йиллик сақланиш даражаси (%)

Ўсма шакли	Экзофитли		Эндофитли		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Вафот этганлар	68	34,2	44	61,9	16,66	<0,00
Тириклар	131	65,8	27	38,1	16,66	<0,001
Жами	199	100,0	71	100,0		

Олинган маълумотлардан кўришиб турибдики, ҳавфли ўсманинг дифференцировка тури ва морфологик вариантыга боғлиқ ҳолда уч йиллик умр кўриш давомийлиги ўзгаради, демак, паст дифференцияланган карциомада бу кўрсаткич 42,5%ни ташкил этган бўлса, юқори ва ўрта даражада эса 69,5% ва 55,8% га мос бўлди, яъни ҳавфли ўсма ўсишини дифференцировка даражасини пасайиши $p < 0,05$ ижобий реакциялар сонини ортишига олиб келади, уларнинг даражаси 95,2%, Ki-67 51,4%, Vcl-2 ижобий реакцияси юқори дифференциялашган ҳолатда энг кўп учрайди-27,7%, HER2/neu эса паст дифференциялашган ҳолатларда - 43,2% қайд этилади (4 - жадвал).

4 – жадвал

Тўғри ичак ўсмаси билан хасталанган беморларда ичагининг морфологик кўрсаткичларини солиштириш даражасининг уч йиллик сақланиш даражаси (%)

Морфология	G-1	G-2	G-3	G-4
Вафот этган	18 (30,6%)	45 (44,1%)	42 (57,5%)	44 (100%)
Тирик	41 (69,5%)	57 (55,8%)	31 (42,5%)	-
Жами	59 (100%)	102 (100%)	73 (100%)	44 (100%)

Юқорида келтирилган жадвал ва диаграммалардан кўришиб турибдики (5 – жадвал) .

5 – жадвал

Тўғри ичак ўсмаси билан хасталанган беморларда ичакнинг зарарланиши чуқурлигига қараб уч йиллик сақланиш даражаси, (%)

Босқичи	$T_3N_0M_0$	$T_4N_0M_0$	III б босқичи	
	(II а босқичи)	(II б босқичи)	$T_3N_1M_0$	$T_4N_1M_0$
Вафот этган	40 (37,8%)	21 (38,8%)	55 (64,8%)	22 (66,4%)
Тирик	66 (62,2%)	33 (61,1%)	30 (35,2%)	11 (33,3%)
Жами	106 (100%)	54 (100%)	85 (100%)	33 (100%)

T₃N₀ M₀ (Па босқичи) да беморларнинг умр давомийлиги 62,2%, T₄N₀ M₀ (Пб босқичи) да 61,1%, T₃N₀ M₀ ва T₄N₀ M₀ (Ша босқичи) ва T₃N₀M₀ (Шб босқичи) да 35,2% ва 33,0% га мос ҳолда бўлган натижаларни кўрсатди.

Шуни такидлаш лозимки, олинган маълумотларнинг ишончлилиги (p=0,019), шунингдек, ичакни зарарланиш чуқурлигига беморларни яшовчанлигини боғлиқлиги p= 0, 00021 да (r=0,398) га тенг бўлди.

Сфинктер сақловчи операциялар бажарилганда ТИХЎ беморларида иммуногистохимёвий мезонларни ўрганиш. Олиб борилган илмий тадқиқот ишининг олдида қўйган зарур вазифаларидан бири бўлиб, ТИХЎ канцерогенез жараёнларида бевосита аҳамиятга эга бўлган онкомаркерларни башорат омиллари сифатида баҳолаш ва ўрганиш ҳисобланади. Шу сабабли ИГК усуллари билан қуйидаги маркерлар ўрганилди: Ki-67, p53, HER2/neu, Vcl-2. Ушбу маркерларни ўрганиш МКАТни қўллаш йўли билан амалга оширилди, бунда ТИХЎ беморларида юзага келадиган сифат ва миқдор тавсифи ўрганилди.

6-жадвалда пролиферация дифференцировка маркерларининг ўзгариши келтирилган.

6 - жадвал

Тўғри ичак ўсма бор беморлар онкомаркерлари экспрессиясининг ўзгариш даражаси (n=54)

экспрессия	Онкомаркерлар							
	Ki-67		p53		HER-2/neu		Vcl-2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
мусбат	40	74,1	44	81,5	11	20,4	10	18,5
Паст	9	16,7	-	-	-	-	-	-
манфий	5	9,3	10	18,5	43	79,6	44	81,5

p53 мутант генининг ижобий экспрессияси 81,5% беморларда, Ki-67-74,1% беморда, бунда HER2/neu ва vcl-2 онко оқсилнинг даражасини ижобий бўлиши 20,4% ва 18,5%га мос ҳолда, аммо энг кўп салбий экспрессиянинг қайд этилиши HER2/neu оқсилида – 79,6%; Vcl-2 81,5% ҳолатда кузатилди.

ТИХЎ беморларида хавфли ўсма ўсишининг клиник-морфологик параметрлари боғлиқ ҳолда бир маркерлар экспрессияси даражасини ўрганиш хавфли ўсманинг макроскопик шакли ва онкомаркерлар экспрессияси даражаси орасида корреляция мавжуд эмаслигини кўрсатди.

Демак, хавфли ўсма ўсишини эндофит ва экзофит турларида онкомаркерлар даражасини қуйидаги ҳолатда ўзгарди. ТИХЎ беморларининг умр даражасини ўрганишда Ki-67 ва p53ларнинг юқори экспрессияси касалликни ноҳуш яқунини белгилайди (юқори экспрессия 75,0% ва 75,0%), ўрта ва салбий экспрессияда ушбу кўрсаткич Ki-15,0% ва 10%, p53 эса - 25%га мос ҳолда бўлган натижаларни кўрсатади.

HER2/neu онкомаркерлар экспрессияси даражасининг таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг даражаси салбий натижаларни кўрсатди, бунда HER2/neu яшаб қолган беморларда 82,5%, Vcl-2-70,0%; ижобий реакция 17,5% ва 30,0% га мос ҳолда кузатилди.

ТИХЎ билан оғриган беморларда ССЖАни ўтказиш мезонларини асослашни аниқлаш мақсадида ўрганилган корреляция коэффиценти, иммуногистохимёвий, клиник-морфологик кўрсаткичларни дискриминант таҳлилини статистик ҳисоблаш усулини қўллаш ўтказилди. Бу беморларнинг умр кўриниш натижалари ва ҳар бир белгининг сифат ва миқдор ўзгаришларини боғлиқлик аҳамиятини баҳолаш имконини беради.

7–жадвал

Тўғри ичак ўсмалари мавжуд беморларнинг ижобий прогностик кўрсаткичларнинг мезонлари

кучли корреляцион боғлиқлик		
	$r \geq 0,75$	P
Босқичлари	0,783	0,001
кучсиз корреляцион боғлиқлик		
	$0,25 \leq r \leq 0,75$	
ўсма ўсиш шакли	0,423	0,0004
p53	0,452	0,00031
Vcl-2	0,475	0,022
Зарарланиш чуқурлиги	0,398	0,00021
Ki-67	0,263	0,055
сезиларсиз корреляцион боғлиқлик		
	$r \leq 0,25$	
морфологик дифференцировка	0,112	0,041
HER-2/neu	0,101	0,001
ўсманинг тарқалганлиги	0,047	0,577

Клиник ва патоморфологик маълумотларига боғлиқ ҳолда иммуноморфологик тавсифни ўрганишда, экзофит ва эндофит характердаги ҳавфли ўсма ўсишида иммуноморфологик статус p53да ижобий даражани 79,5% ва 86,7%; Ki-67-76,9% ва 73,3%; HER2/neu нинг салбий экспрессияси - 82,1 ва 73,3%; Vcl-2 -76,9 ва 86,7% га мос ҳолда кузатилди.

Шубҳасиз, ҳавфли ўсма четларидан четлаштирилиши ҳам маълум даражада аҳамиятга эга бўлиб, бу 2,5 смдан кам бўлмаган четлаштирилишига эга бўлиши керак, бу ҳавфли ўсма маркерлари ва иммунологик кўрсаткичлар билан корреляцион боғланиш юзага келади.

Олинган натижаларнинг таҳлилидан кўриниб турибдики, ҳавфли ўсма жараёни босқичлари мезонлари бўйича кучли корреляцион боғланиш

мавжудлигини кўрсатди $r=0,783$; ўртача-онкомаркерлар p53, Vcl-2, Ki-67, ичакларнинг зарарланиш чуқурлиги ва ҳавfli ўсма шаклини ўсиши бўлиб, у куйидагича-0,452; 0,475; 0,263; 0,398; 0,423га мос келади. Кучсиз корреляцион боғланиш ҳавfli ўсманинг морфологик дифференцировкаси учун аниқланди: 0,112; HER2/neu-0,101 ва ҳавfli ўсма жараёнининг жойлашган ўрни -0,047 га мос келиши аниқланди.

Юқори келтирилган барча мезонлар касаллик башоратини аниқлаб беради. ИГК маркерларини аниқлаш гиперэкспрессияда мавжудлигини кўрсатади (Vcl-2, Ki-67 ва p53), булар ҳавfli ўсма жараёнини тажовузкорлигини кўрсатади. 8-жадвалдан кўришиб турибдики, энг асосланган деб резекция чизиғидан 2,0 ва 2,5 см четлаштирилган ҳолатни ҳисоблаш мумкин, у онкологик радикализм мезонларига жавоб беради.

8–жадвал

Ўсма атрофларини резекциясига боғлиқ равишда морфологик мезонларининг ўзгариши

Ўрганилган параметрлари	1,5 см	2,0см	2,5см
Ki 67	+	+	+
P53	-	+	+
Vcl2	-	+	+
G1	+	-	-
G2	-	+	-
G3	-	-	+
G4	-	-	+
MTS	-	+	+
шиллик қават ости инвазияси	+	+	+
мушак ости инвазияси	-	+	+
адвентиция инвазияси	-	-	+
ўраб турувчи тўқималар инвазияси	-	-	+

Тўқималар ўзгаришини патоморфологик ўлчовларини ўрганиш билан боғлиқ ҳолда, шунингдек, ТИХЎ беморларида ҳавfli ўсма резекциясида ИГК маркерларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ҳавfli ўсманинг дифференцировка даражаси онкомаркерлар экспрессияси билан корреляцион алоқада бўлади, дифференцировканинг 2-3 даражасида уларнинг юқори экспрессияси аниқланади, бу эса касаллик такрорланишини юқори ҳавфини белгилайди.

ХУЛОСА

«Тўғри ичак саратонида сфинктер сақловчи операцияларни патоморфологик асослаш мезонлари» мавзусида бажарилган докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Замонавий иммунологик, иммуногистокимёвий ва патоморфологик тадқиқот усуллари қўллаш асосида тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида сфинктер сақловчи операциялар ўтказиш имкониятини аҳамиятли мезонлари аниқланди.

2. Тўғри ичак хавфли ўсмалари беморларида сфинктер сақловчи операцияларни бажаришда хавфли ўсмани ривожланиши ва касалликни такрорланишида патоморфологик мезонлари бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: хавфли ўсмани эндофитли ўсиши, чуқур инвазияси, дифференцировканинг паст даражада эканлиги асосланган.

3. Тўғри ичак хавфли ўсмалари бор беморларини умр кўриш даражасини ўрганишда юқори экспрессия Кi-67 ва p53 касалликни нохуш асоратини кўрсатади –уларнинг юқори экспрессияси-75,0%, ўртача ва салбий ҳолатларда бу кўрсаткичлар-15,0% ва 10%, p53 эса -25%га мос ҳолда ўзгарди. Гуруҳлардаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлмади $P < 0,05$, корреляцион индекс $R = 0,055$ да $r = 0,263$ га тенг бўлди. HER2/neu онкомаркери экспрессия даражасининг таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг даражаси салбий бўлиб, яшаб қолган беморларда у 82,5%, Vcl-2 салбий-70,0%; ижобий реакция 17,5 ва 30,0% га мос ҳолда кузатилди.

4. Тўқималар ўзгаришини патоморфологик параметрларини ўрганиш билан боғлиқ ҳолда, шунингдек, тўғри ичак хавфли ўсмалари аниқланган беморларидаги хавфли ўсма резекциясида ИГК маркерларининг экспрессия даражасини асосланган, резекция чизиғидан 2,5 см четлаштирилган ҳолатни ҳисоблаш мумкин, бу онкологик радикализм мезонларига жавоб беради.

5. Дискриминант таҳлилни қўллаш билан олиб борилган статистик ҳисоб-китоблар асосида шу нарса аниқландики, қуйидаги мезонлар бўйича корреляцион боғлиқлик мавжуд: $r = 0,783$; ўртача-онкомаркерлар p53, Vcl-2, Кi-67, ичакларнинг зарарланиш чуқурлиги ва хавфли ўсма шаклини ўсиши бўлиб, у қуйидагиларни ташкил этди-0,452; 0,475; 0,263; 0,398; 0,423, га мос ҳолда. Кучсиз корреляцион боғланиш хавфли ўсманинг морфологик дифференцировкаси учун учун аниқланди 0,112; HER2/neu-0,101 ва хавфли ўсма жараёнининг жойлашган ўрни -0,047га мос ҳолда.

6. Тўғри ичак хавфли ўсмалари бор беморлар иммун тизимининг миқдорий кўрсаткичларини ўрганишда, Т-хелпер-индукторлар сони ишончли равишда 46%га юқори, 1,5 марта кўп, шунингдек, ИРИ (1,80) иккита кичик гуруҳга нисбатан олганда юқори кўрсаткичлари қайд этилди ($P < 0,05$), аммо бунда CD8+ ва В лимфоцитлар миқдори резекция чизиғидан 2,5 см четда бўлган резекция чизиғи кўрсаткичларига солиштирилганда камайганлиги аниқланди ва бу нисбатан олганда перитуморал соҳада кузатилиб, унда

CD19+ нинг юқори миқдори қайд этилади, аммо Т-супрессорларнинг паст миқдори кузатилади (CD8+), бу резекция чизиғи кўрсаткичлари билан солиштирилганда аниқланди ва ишончли бўлиб ҳисобланди.

7. Тўғри ичак хавfli ўсмаси бор беморларида сфинктер сақловчи операцияларни бажаришда морфологик ва иммунологик мезонларни баҳолаш улар орасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Макропрепаратларни морфологик ўрганишда йирик ва ўрта атипик без структуралари, лимфоцитар-гистоцитар инфильтрациянинг мавжудлиги билан бутун ичак бўйлаб йирик гиперхром хужайралар аниқланади, булар қиёсий гуруҳларда кузатиладиган иммунологик параметрларда ўзгаришларни аниқлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.Tib.30.03
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

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

НИШАНОВ ДАНИЯР АНАРБАЕВИЧ

**КРИТЕРИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОБОСНОВАНИЯ
СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ
КИШКИ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

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

ТАШКЕНТ –2018

Тема докторской диссертации (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2.DSc/Tib162.

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

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyounet» по адресу www.ziyounet.uz.

Научный консультант:

Абдуллаходжаева Малика Саматовна

доктор медицинских наук, академик

Официальные оппоненты:

Турсунов Хасан Зияевич

доктор медицинских наук, профессор

Алиев Бахром Рахимбердиевич

доктор медицинских наук, профессор

Ахмедов Мухаммед Аминович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Защита докторской диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской Медицинской Академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2018 года).

Г.И.Шайхова

председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор,

Н.Ж.Эрматов

ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Б.У.Ирискулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Повсеместно колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться одной из актуальных проблем онкологической патологии из-за всевозрастающего уровня заболеваемости и смертности. При этом в повышении уровней заболеваемости и смертности рак ободочной и прямой кишки является основополагающим. По данным мировой статистики частота встречаемости КРР занимает третье место. «... ежегодно регистрируется более 800 тысяч больных раком ободочной и прямой кишки, смертность при этом составляет до 450 тысяч человек, соотношение смертности к заболеваемости – 0,52 ...»⁶. Обзор данных мировой статистики также показывает наличие различий в показателях, например: «... заболеваемость в США составляет – 33,2%; в Швеции – 17,8%; в Великобритании – 25,8%; в Японии – 15,7%; в Сенегале – 2,5%; по России – 12,6%, а в Республике Узбекистан – 4,1% ...»⁷. В ряде работ показана территориальная вариабельность, которая, по всей видимости, связана с существующими эндогенными и экзогенными факторами развития и возникновения заболевания на определенной территории, характером питания, культурой, воздействием различных экологических факторов, а также определенной территориальной эпидемиологической ситуацией, отдельно в каждой местности. Данная проблема актуальна и для Узбекистана: «... показатель заболеваемости КРР 2016 году составил 4,1 на 100 тыс. населения; при этом заболеваемость ЗРПК – 2,0; смертность – 1,5 на 100 тысяч населения, соотношение смертности к заболеваемости – 0,75. В целом по республике среди всех злокачественных новообразований (ЗН) РПК занимает 10 место ...»⁸. Наличие поздней выявляемости заболевания и возрастающие показатели смертности, низкий процент выживаемости обуславливают актуальность проводимой научно-исследовательской работы.

В мире проводится ряд научно-практических исследований направленных на достижение высокой эффективности при использовании критериев патоморфологического обоснования для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки. В том числе, исследования патоморфологических критериев развития и распространения злокачественного процесса при проведении сфинктеросохраняющих хирургических манипуляций у больных со злокачественными новообразованиями прямой кишки; исследования степени изменения экспрессии молекулярно-биологических маркеров злокачественного образования у больных с раком прямой кишки; выявление наиболее значимых морфологических показателей и иммуногистохимических маркеров метастазирования первичной злокачественной опухоли и

⁶ Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 260 с.

⁷ An Na Seo, Yoonjin Kwak, Duck-Woo Kim. HER2 Status in Colorectal Cancer: Its Clinical Significance and the Relationship between HER2 Gene Amplification and Expression // PLoS One. 2014

⁸ Отчет Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за 2016 год

потенциала рецидивирования; определение значимой степени патоморфологических и иммунологических изменений, имеющих значение для исхода и прогнозирования заболевания у пациентов с ректальным раком и их взаимосвязь; разработка системы оценки эффективности морфологических и иммунологических критериев при выполнении сфинктеросохраняющих операций у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки. Важное значение имеют профилактика инвалидности у больных с онкологическими заболеваниями, разработка мер по предотвращению развития онкологических заболеваний среди населения, разработка стандартов по раннему выявлению и лечению онкологических заболеваний.

В нашей стране за годы независимости был сформирован и разработан ряд мер для повышения уровня жизни населения. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены следующие задачи по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, приоритетное значение имеет «... реализация комплексных мер, направленных на укрепление здоровья населения, обеспечение снижения показателей заболеваемости и повышение продолжительности жизни, путем формирования здорового образа жизни и профилактики заболеваний, а также обеспечение материально-технической базы медицинских учреждений ...»⁹. Указанные в Стратегии действия и задачи позволяют улучшить диагностику, поднять на новый уровень оказание современной качественной медицинской помощи с применением современных технологий, улучшить состояние здоровья населения, своевременно диагностировать онкологические заболевания, снизить заболеваемость злокачественными новообразованиями и повысить продолжительность жизни населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О дальнейшем развитии онкологической службы в Республике на 2017–2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

⁹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 7 февраля 2017 года.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹⁰. Научные исследования по совершенствованию критериев патоморфологического обоснования проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки проводятся ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями, в частности: West Virginia University (США); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); University of Leeds, University Hospitals Bristol (Англия); University Cattolica del Sacro Cuore (Италия); University of Manitoba, Dalhousie University (Канада); Sungkyunwan University (Республика Корея); China Medical University, Zhengzhou University, Nankai University, Taiyuan University of Technology, Fudan University (Китай); University of Tokyo (Япония); Silesian University of Technology (Польша); Специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (Узбекистан).

Для достижения высокой эффективности методологического подхода при патоморфологическом обосновании проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки, достигнут ряд научных результатов, в частности: в Silesian University of Technology (Польша) разработана система теплового излучения для рабочих различных подземных предприятий, которая оказывает влияние на температуру рабочих и окружающего рабочего пространства; в University Hospital Schleswig-Holstein (Германия) разработана система хирургического лечения ректальных карцином; в University of Leeds (Англия) создана современная интерпретация лечения колоректальных новообразований; в University Cattolica del Sacro Cuore (Италия) доказана роль химиотерапии RALTITREXED (TOMUDEX) перед проведением резекции образований прямой кишки II и III степени; в Sungkyunwan University (Республика Корея) доказана роль ректальной томографии в диагностике и эффективном лечении неуточненных ректальных опухолей T₂ и T₃-N₀; в Fudan University (Китай) и в Специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Узбекистан) разработаны критерии патоморфологического обоснования сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки

В мире для научного обоснования патоморфологических критериев проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям: отрицательное влияние различных вредных условий труда предприятий на здоровье работающих; разработка пролиферативных маркеров степени и характера опухоли, супрессоров роста опухоли и методов определения апоптоза; определение патоморфологических критериев злокачественности при выполнении сфинктеросохраняющих хирургических манипуляций;

¹⁰ Обзор зарубежных исследований по теме диссертации приведен на основании: www.wvu.edu; www.polsl.pl; www.study.nankai.edu.cn; www.ufrgs.br; www.unsw.edu.au; www.english.njmu.edu.cn; www.english.cmu.edu.tw; www.english.zzu.edu.cn; www.english.cmu.edu.tw; www.gongqingtuan.tyut.edu.cn; www.bjut.edu.cn; www.en.csu.edu.cn; www.umanitoba.ca; www.mundus-multic.org/partner/Rome; www.bharathuniv.ac.in; www.njust.edu.cn; www.u-tokyo.ac.jp; www.eng.skku.edu; www.eur.nl; www.dal.ca; www.uksh.de; www.leeds.ac.uk; www.ucsc.it; www.umanitoba.ca; www.skku.edu; www.fudan.edu.cn; www.uhbristol.nhs.uk; www.tma.uz; www.niisgpz.uz и в других источниках.

определение значимости экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных со злокачественными новообразованиями прямой кишки, морфологических критериев и иммуногистохимических маркеров метастазирования злокачественных опухолей, морфологических и иммунологических критериев проведения сфинктеросохраняющих операций у пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки.

Степень изученности проблемы. В настоящее время изучены и определены диагностически значимые маркеры, позволяющие выбрать соответствующую тактику лечения, а также осуществить контроль ответа опухолевой клетки на проводимую терапию и определить прогноз заболевания. Рядом хирургов онкологами определено, что новообразования толстого кишечника располагаются на 5-6 см выше анального канала, описаны их онкологические особенности и хирургическая тактика (Симонов Н.Н. и др., Huber F.T. et al, 1999; Northover J.M. et al, 2001). Согласно этим работам, вопрос о нижней границе резекции при РПК в ситуациях, когда возможны ССО, решается индивидуально. При этом выживаемость и частота местных рецидивов после ССО практически такая же, как и после брюшно-промежностной экстирпации (Keighley M.R., Williams N.S., 2001; Ганцев Ш.Х., Мустафин М.А., Латипов Р.З., 2004; Давидов М.И., Аксель Е.М., 2000; Делекторская В.В., 2007; Делекторская В.В., Перевошиков А.Г., Кушлинский Н.Е., 2017). Одними из известных маркеров прогрессирования РПК являются маркеры пролиферации (Ki-67, PCNA), опухолевой супрессии и апоптоза (p15, p16, p18, p19, p53, p57, K-ras, DCC, Vcl-2), синтеза и повреждения ДНК (тимидилатсинтез, нестабильные микросателлиты), факторы роста и их рецепторы, маркеры инвазии и метастазирования (плазминогензависимые молекулы, матриксные металлопротеиназы, E-кадхерин, CD-44), микрометастазов (раково-эмбриональный антиген). Морфологической характеристикой прогрессии злокачественного роста является пролиферативная активность (ПА), позволяющая провести прогноз эффективности лечения, развития рецидивов, отдаленных метастазов и выживаемости больных. Диагностически значимым маркером при определении ПА признан антиген Ki-67, экспрессия которого выявлена у 33% больных КРР, также отмечается, что экспрессия положительно коррелируется с эффективностью проводимого химиолучевого лечения. Опухолевый супрессор p53 является основным регулятором клеточного цикла, его экспрессия определяется у 39,0–62,1% больных. Оценка уровней экспрессии данного гена позволяет прогнозировать и определять эффективность проводимой терапии. Гиперэкспрессия опухолевого супрессора p53 свидетельствует о высоком риске развития местных рецидивов, отдаленных метастазов, что соответственно приводит к плохому прогнозу и низкой выживаемости больных.

В Узбекистане целым рядом ученых активно поддерживается применение сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств в хирургии РПК ниже ампулярной части. Эти виды оперативных вмешательств в настоящее время имеют ограниченное применение: они являются технически

более сложными, выполняются в начальных стадиях заболевания и в основном у молодых пациентов трудоспособного возраста (Марголин Л.М. и др., 2000; Баширов С.Р., Жерлов Г.К., 2003; Бондарь Г.В. и др., 2003; Наврузов С.Н. и др., Абдужаппаров С.Б., Хакимов А.М. и др. 2013).

В настоящее время не разработано патоморфологических и иммуногистохимических критериев для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки. Это приводит к развитию тяжелых форм заболевания и требует решения данной проблемы путем проведения научных исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии по темам: Ф-4.3.7. «Изучение молекулярных факторов иммунитета у онкологических больных» (2009–2014); АДСС 15.9.2 «Совершенствование лечебной технологии рака репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта» (2015–2017).

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных РПК путем разработки патоморфологических и иммуногистохимических критериев для обоснования проведения ССО.

Задачи исследования.

изучить патоморфологические критерии рецидивирования и прогрессирования опухолевого процесса при выполнении ССО у больных РПК;

изучить уровни изменения экспрессии молекулярно-биологических маркеров в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли у больных РПК;

изучить наиболее значимые характеристики морфологических показателей и иммуногистохимических маркеров, ассоциирующихся с метастатическим и рецидивным потенциалом первичной опухоли;

изучить уровень патоморфологических и иммунологических изменений и их взаимосвязь, что имеет значение при прогнозе и исходе заболевания у больных РПК;

оценить эффективность морфологических и иммунологических критериев при выполнении ССО у больных РПК.

Объектом исследования явилось проведение ретроспективного анализа данных 278 больных с верифицированным диагнозом рака прямой кишки (РПК) с T₃₋₄N₀₋₁M₀ стадиями заболевания.

Предметом исследования послужил гистологический материал, полученный от больных РПК с верифицированным диагнозом (на основе ретроспективных данных), для определения иммуногистохимических онкомаркеров.

Методы исследований. Для решения поставленных задач и достижения целей применены патоморфологические, иммуногистохимические,

иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены значения патоморфологических изменений для определения возможности проведения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств при злокачественных новообразованиях прямой кишки;

обоснованы молекулярно-биологические маркеры развития злокачественных новообразований в эпителиальных клетках прямой кишки в зависимости от патоморфологической характеристики опухоли;

выявлены значимые прогностические, морфологические и иммунологические параметры у больных раком прямой кишки для выбора объема хирургического лечения и прогноза возможного исхода заболевания;

выявлена взаимосвязь между иммунологическими параметрами ткани прямой кишки, т.е. Т- и В-лимфоцитов с патоморфологической оценкой послеоперационного макропрепарата и молекулярно-биологическими маркерами у больных раком прямой кишки;

разработаны значимые морфологические и иммуногистохимические критерии для определения показаний к проведению сфинктеросохраняющих операций при злокачественных новообразованиях прямой кишки.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

установлены показания к проведению сфинктеросохраняющих операций с возможностью прогнозирования течения заболевания;

установленные патоморфологические критерии позволили проводить отбор больных для проведения сфинктеросохраняющих операций, улучшили непосредственные и отдаленные результаты лечения, что привело к повышению качества жизни пациентов;

патоморфологические критерии для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки оформлены в виде методических рекомендаций;

обоснована возможность практического применения результатов путем их включения в стандарты лечения рака прямой кишки;

отобранные критерии, полученные в результате научных исследований, позволили рекомендовать проведение сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки в качестве адекватного хирургического лечения, что способствовало благоприятному исходу процесса.

Достоверность результатов исследования подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода и методов, соответствием методов исследования гигиеническим требованиям, достаточным числом больных, достаточным объемом материала для проведения патоморфологических, иммуногистохимических, иммунологических и статистических методов исследований. Патоморфологические критерии проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость полученных результатов в том, что они вносят существенный вклад в деятельность патоморфологов и иммуноонкологов, которые играют решающую роль при изучении патоморфологических особенностей течения, лечения и прогнозирования РПК. На основе статистико-математических расчетов разработаны патоморфологические критерии возможности выполнения органосохраняющих операций у больных с РПК, которые позволят добиться значимых результатов при лечении больных этой категории, с возможностью усовершенствования и внедрения их в программы обучения студентов, магистров, клинических ординаторов и курсантов по специальностям патологическая анатомия, морфология и онкология.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанные патоморфологические критерии позволят выполнять органосохраняющие операции у больных с РПК, прогнозировать благоприятный исход заболевания, обеспечивающий высокое качество жизни. Выявленные патоморфологические и иммуногистохимические изменения, возникающие у больных с РПК, позволят индивидуально подойти к их отбору, для выполнения ССО, что будет способствовать достижению удовлетворительных результатов проводимого лечения, улучшению показателей их выживаемости.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по обоснованию применения патоморфологических критериев для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки:

внедрены методические рекомендации «Патоморфологические критерии для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки» (справка Министерства здравоохранения № 8н-р/111 от 4 мая 2018 года). Данные методические рекомендации позволяют на основании патоморфологических критериев провести достоверную диагностику злокачественных новообразований прямой кишки, а также осуществить лечение с помощью сфинктеросохраняющих операций;

результаты научного обоснования применения патоморфологических критериев для проведения сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики, в частности в Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии, в клиническую практику отделения абдоминальной хирургии Ферганского областного онкологического диспансера и в научную деятельность Республиканского патологоанатомического центра (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/153 от 3 июля 2018 года). Внедрение в практику полученных научных результатов позволило провести патоморфологическую диагностику злокачественных новообразований, обеспечить проведение сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки с учетом патоморфологических критериев, а также сократило время стационарного лечения больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 14 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 12 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 166 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, даны материалы по внедрению в практику результатов исследований, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные проблемы и критерии патоморфологического обоснования сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки»** посвящена обзору литературы, состоит из семи подглав, в которых проведён анализ результатов научных исследований современной литературы по изучению канцерогенеза, молекулярной генетики, современных патоморфологических, иммуногистохимических, иммунологических методов диагностики, использующиеся в настоящее время с целью прогнозирования исхода заболевания и возможности определения патоморфологических критериев при проведении сфинктеросохраняющих операций (ССО) у больных с РПК.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования патоморфологического обоснования сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки»** приведены данные по общей характеристике ретроспективного анализа данных 278 больных с верифицированным диагнозом РПК с T₃₋₄N₀₋₁M₀ стадиями заболевания, которые проходили лечение в отделении онкоколопроктологии РОНЦ МЗ РУз в период с 2007 по 2014 гг., а также сведения об использованных при проведении инструментальных, лабораторных, гистологических, иммуногистохимических методов исследования, для определения патоморфологических критериев используемых при выборе оперативного вмешательства у больных с РПК.

В исследовании использовались следующие критерии: морфологическое подтверждение аденогенного характера опухолевого роста; отсутствие отдаленных метастазов; выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме с/без проведения ССО.

Критерии исключения больных из исследования: первично-множественный характер опухолевого поражения; наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; больные с острой кишечной непроходимостью, генерализацией процесса по органам брюшной полости, асцитом, лимфостазом.

Также проводилось патологоанатомическое исследование удаленных препаратов, при этом определяли: гистологическое строение опухоли; глубину инвазии (стадия pT) по классификации TNM; наличие опухолевого роста в краях резекции удаленного препарата и признаков периваскулярной или периневральной инвазии.

Больные были разделены на две группы: первая – 128 больных, без рецидива и метастазирования; вторая группа – 150 больных, у которых возникли рецидивы и метастазы после выполнения ССО. Все больные, включенные в исследования, имели подтвержденный гистологический диагноз «рака прямой кишки», для определения стадии опухолевого процесса использована классификация TNM 7–пересмотр (2009).

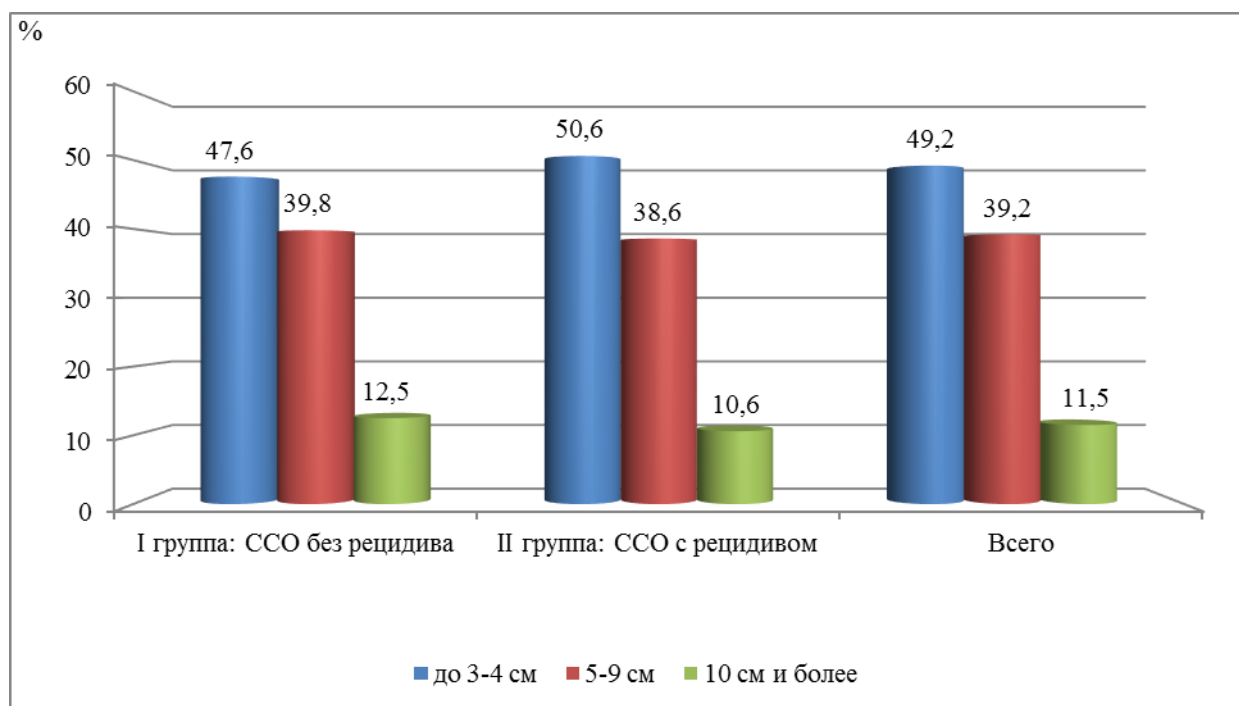


Диаграмма 1. Локализация опухоли в отношении её расположения от уровня зубчатой линии.

Локализация опухоли определялась по данным колоноскопии, по расположению нижнего полюсообразования в том или ином отделе прямой кишки, измеряемого от края анального канала по тубусу ректоскопа: верхне-ампулярный и ректосигмоидные отделы – 13–18 см.; средне-ампулярный – 7–12 см.; нижне-ампулярный – 0–6 см.

Проводилось изучение удаленных участков прямой кишки с опухолью, с измерением длины резецированного участка кишечника.

При оценке первичной опухоли исследовали состояние латеральных краев резекции на наличие опухолевых клеток, целостность собственной фасции, с определением гистологического строения, глубины инвазии, размеров опухоли.

Общеморфологическая картина изучалась на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, под светооптическим микроскопом “Leica”.

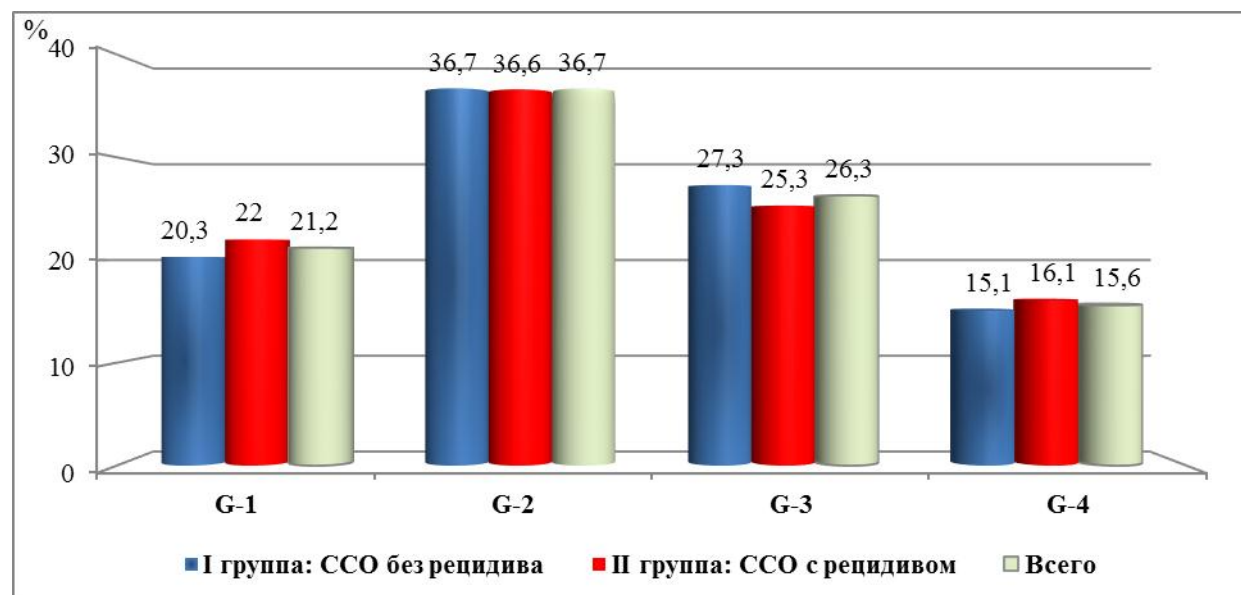


Диаграмма 2. Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Иммуногистохимическое исследование проводили стандартными методами применительно к биопсионному материалу, залитому в парафин с помощью моноклональных антител фирмы “Dako”. Изучены онкомаркеры bcl-2, p53, Ki-67, Her-2/neu. Для оценки биологической агрессивности опухоли изучали группу иммуногистохимических маркеров – Ki-67 (отвечающий за пролиферативную активность), а также bcl-2 и p53 (отвечающие за апоптоз).

Иммунофенотипирование лимфоцитов ткани опухоли, перитуморальной области (1–3 см) и линии резекции (7–10 см), (CD3+ – зрелые Т-лимфоциты, CD3+CD4+ – Т-хелперно-индукторные, CD3+CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, CD16+ CD56+ натуральные киллеры, CD19+ – В-клетки) проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Becton Dickinson. Индекс вычисляли по формуле CD4+/CD8+, результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Для проведения статистического анализа применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 8.0 и SPSS Statistics 17.0 (StatSoft, США). Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. В некоторых случаях, рассчитывали 95% интервал достоверности (ДИ 95%) и использовали его для определения достоверности полученных результатов.

Дискриминантный анализ проведен с использованием статистической программы, для этого в программе открывалась панель «Меню» из которого выбирался исследуемый признак – исход процесса и независимые признаки (клинико-иммунологические, морфологические, иммуногистохимические параметры). В дальнейшем, на основе этих параметров проводился расчет по стандартному методу дискриминантного анализа.

На основе данных была построена таблица, в соответствии с которыми определялся индекс корреляции каждого параметра и вычислялся интервал статистической достоверности.

В третьей главе диссертации **«Изучение патоморфологических критериев при выполнении ССО у больных РПК»** проведен анализ изученных макропрепаратов резецированной кишки с опухолевым поражением 278 больных, полученных после выполнения оперативных вмешательств в отделении колопроктологии РОНЦ МЗ РУз. Макропрепарат изучался морфологическими методами по следующим критериям: локализация, размер, степень злокачественности и инвазивности опухоли. Также был проведен сравнительный ИГХ-анализ. Результаты проведенного ИГХ-анализа базируется на различии экспрессии группы протеинов, ассоциированных с опухолевой супрессией и клеточной пролиферацией. Пропорция пролиферирующих клеток оценивалась по уровню экспрессии антител к ядрам клеток, вырабатывающих Ki-67, Vcl-2 и p53.

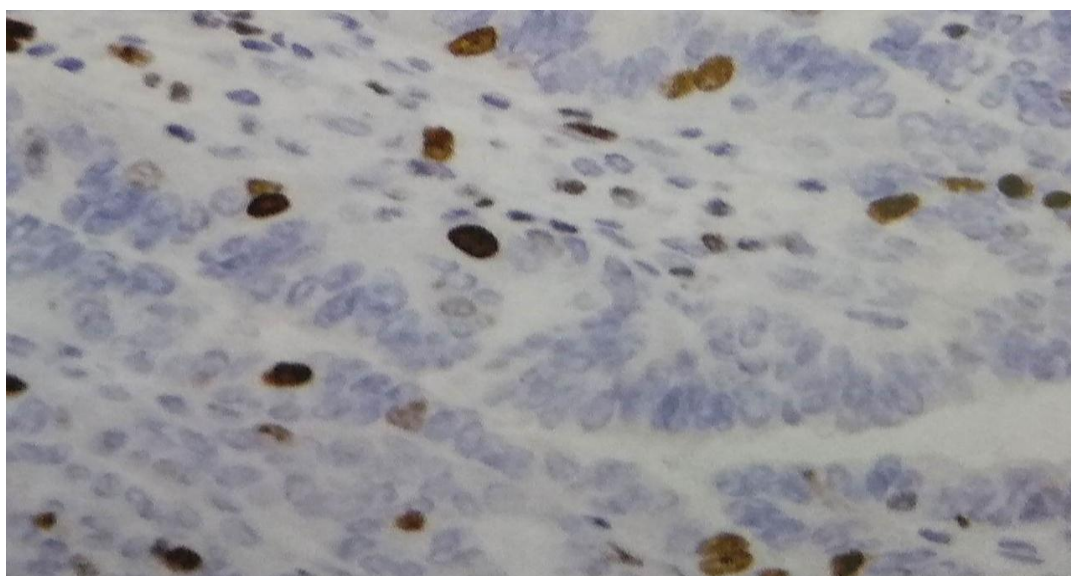


Рис. 1. Иммуногистохимический препарат Ki-67: низкая экспрессия ядерная реакция, ядра опухолевых клеток окрашены в коричневый цвет. Ок 15х об 40.

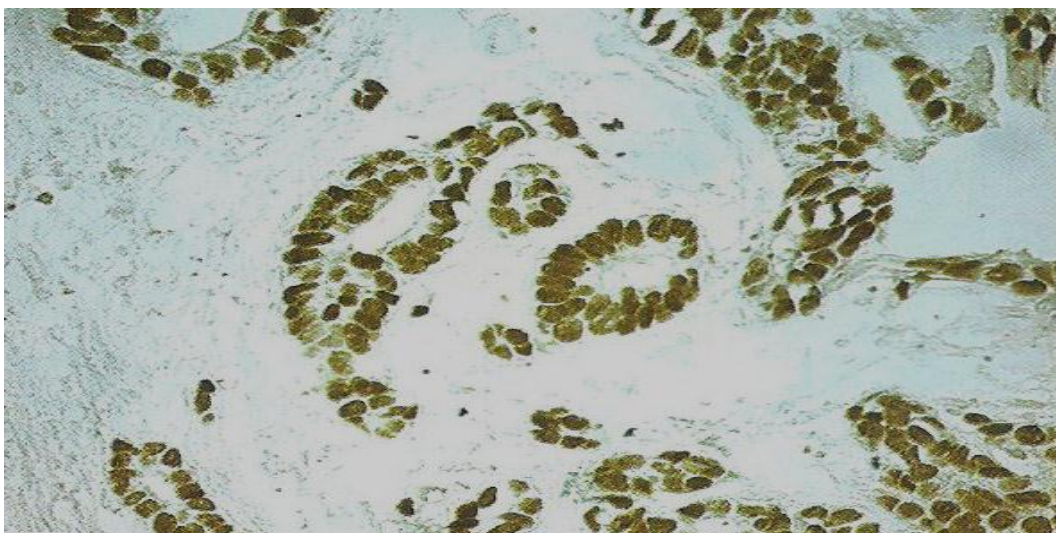


Рис. 2. Иммуногистохимический препарат Ki-67: высокая экспрессия ядерная реакция, ядра опухолевых клеток окрашены в коричневый цвет. Ок. 15х об 40.

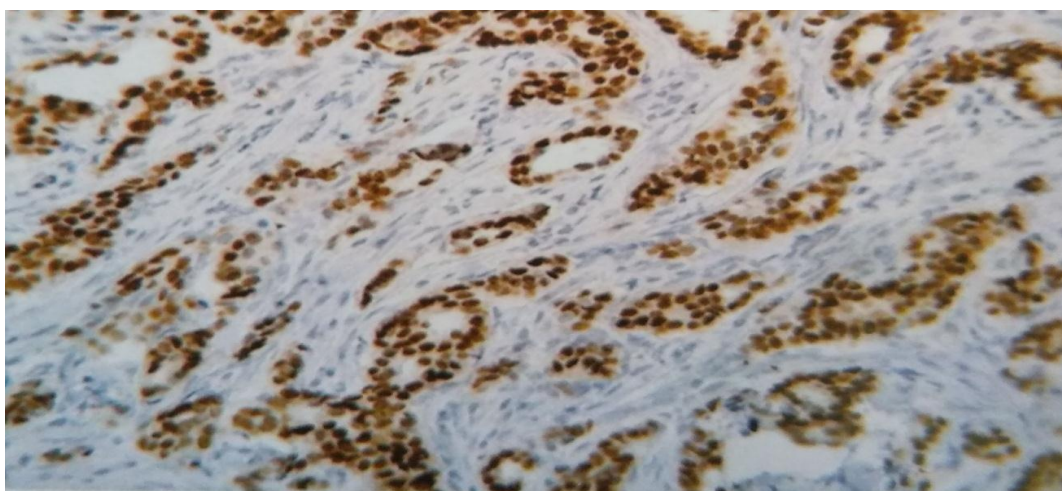


Рис. 3. Иммуногистохимический препарат: высокая экспрессия p53. Ядерная реакция, ядра опухолевых клеток окрашены в коричневый цвет. Ок. 15х об 20.

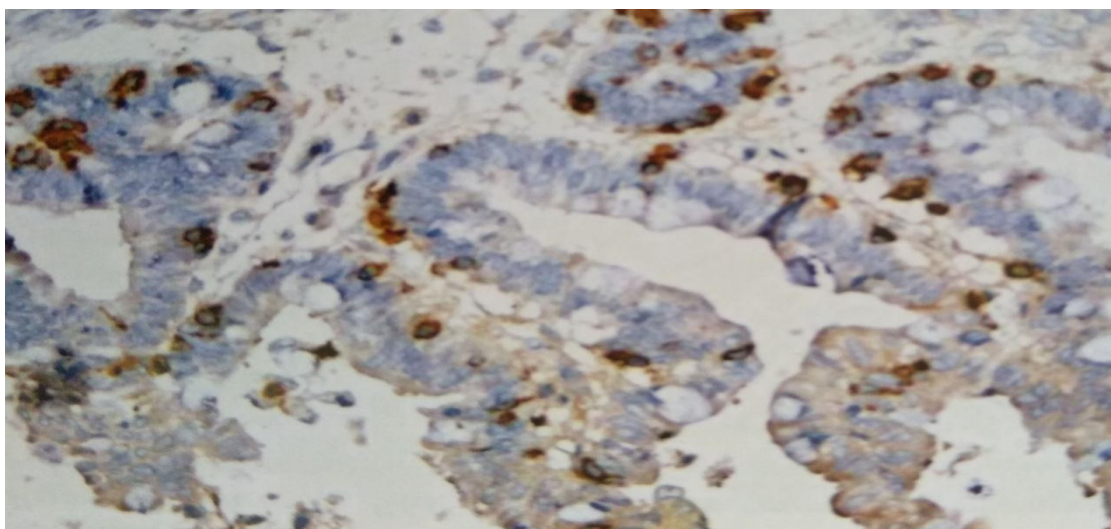


Рис. 4. Иммуногистохимический препарат: низкая экспрессия p53. Ядра опухолевых клеток окрашены в коричневый цвет. Ок. 15х об 10.

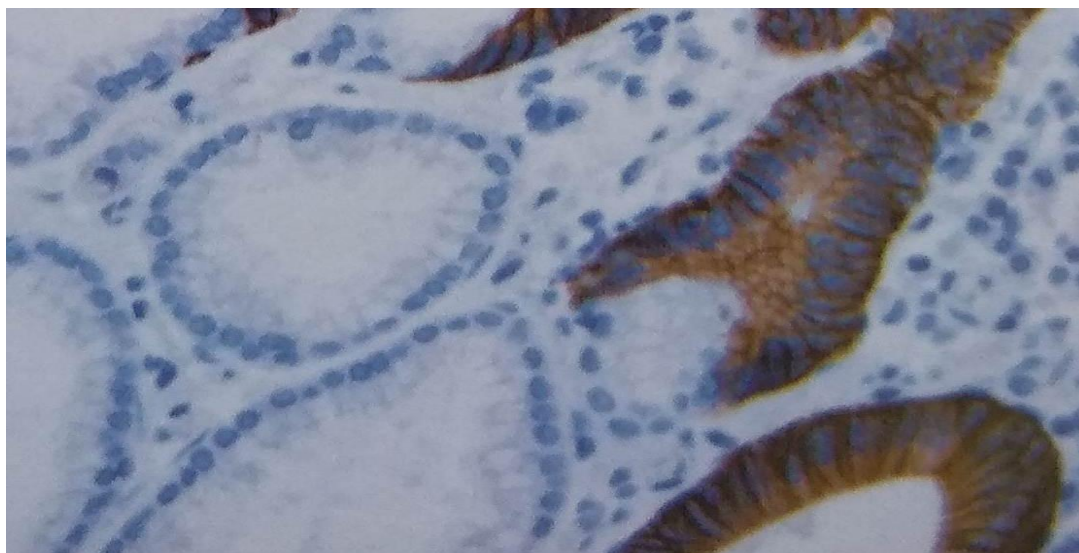


Рис. 5. Иммуногистохимический препарат Vcl-2: низкая экспрессия положительная реакция. Ок 15х об 40.

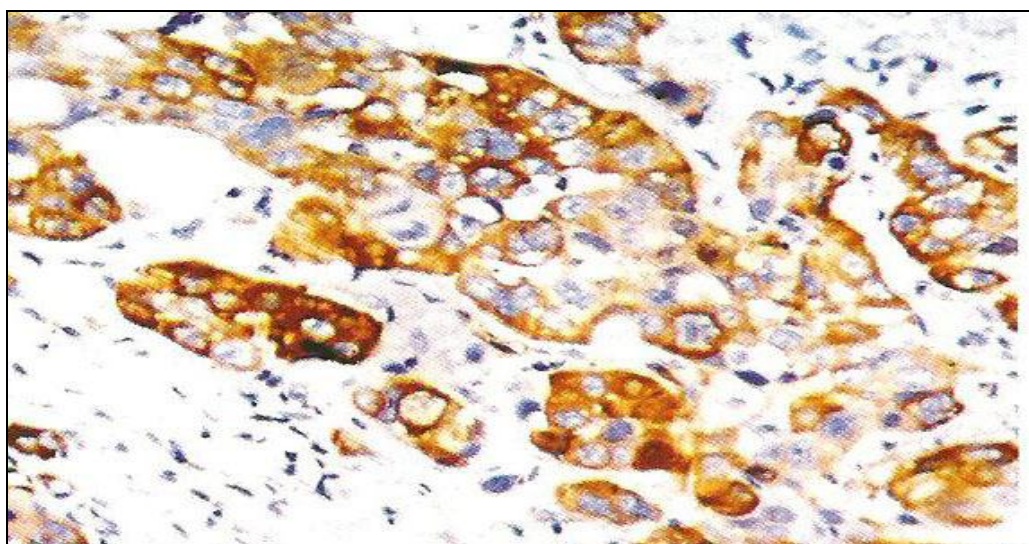


Рис. 6. Иммуногистохимический препарат: онко белок Vcl-2 – высокая экспрессия, положительная реакция. Ок 15х об 40.

Препараты изучали стандартным гистологическим методом с фиксацией в 10% нейтральном формалине с последующим приготовлением гистологических блоков для дальнейшего исследования.

Макроскопическому исследованию подвергались первичная опухоль резецированного сегмента прямой кишки. При первичной оценке препарата оценивали длину удаленного сегмента кишки, измеряя ее по передней поверхности. Далее приступали к измерению «сосудистой ножки».

При оценке первичной опухоли исследовали состояние латеральных краев резекции на наличие опухолевых клеток, целостность собственной фасции, гистологическое строение, глубину инвазии, размеры опухоли. Патологоанатомический диагноз устанавливали в соответствии с международной классификацией РПК. Удаленный макропрепарат исследован на расстояниях 1,5; 2,0 и 2,5 см от края опухолевого процесса.

Как показали проведенные исследования, на расстоянии 1,5 см от опухолевого края в большинстве гистологических препаратов прямой кишки, обнаруживаются отдельные фрагменты опухолевой инфильтрации и остатки опухолевых клеток, а на расстоянии 2,5 см от края опухоли, патологически измененные клетки не обнаруживаются.

У всех больных определяли степень дифференцировки опухоли, при этом, у больных I группы стадии G-1 – встречались в 20,3% случаев, G-2 – в 36,7%, G-3 – в 27,3%, G-4 – 15,1%; у больных II группы стадии: G-1 – 22,0%, G-2 – в 36,6%, G-3 – в 25,3%, G-4 – в 16,1%.

При исследовании положительная реакция на Ki-67 наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-2 и G-3. Однако у больных с безрецидивной выживаемостью более трех лет, в основном наблюдалась отрицательная реакция на Ki-67.

При исследовании положительная реакция на онкомаркер p53 наблюдалась в основном при дифференцировке G-3. При этом у больных РПК, у которых в последующие 3 года наблюдения выявлялся рецидив заболевания, уровень экспрессии p53 был максимально высоким.

У больных РПК без последующего развития рецидивов заболевания, высокий уровень bcl-2 встречался достаточно редко, у 32,1% больных, тогда как в группе больных РПК, у которых впоследствии обнаруживались рецидивы, высокая экспрессия данного онкомаркера выявлялась в 65,4% случаях.

Рецепторы к эпидермальному (HER2/neu) фактору роста влияют на рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника, а также могут быть непосредственно связаны с прогрессированием РПК. У больных РПК с высоким уровнем экспрессии HER2/neu в послеоперационном периоде отмечался неблагоприятный прогноз в отношении выявления рецидива заболевания. Гиперэкспрессия Her-2/neu наблюдается в большинстве случаев в низкодифференцированных опухолях (G3), выявлено также повышение выработки этого белка в опухолях большого размера. Также установлена связь гиперэкспрессии Her-2/neu с увеличением стадии процесса.

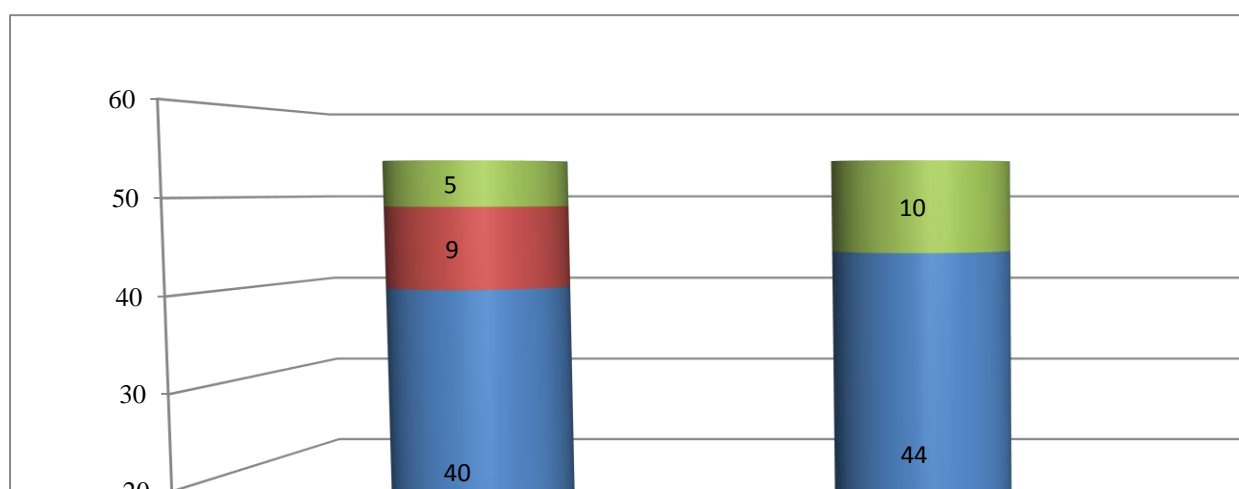


Диаграмма 3. Динамика изменений экспрессии онкомаркеров в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Таким образом, показана взаимосвязь экспрессии ряда белков с развитием рецидивов РПК после выполнения ССО, что может являться одним из прогностических критериев для стадирования процесса и возможного рецидивирования.

Определены морфологические признаки прогноза РПК. Наиболее информативными факторами являются: степень дифференцировки опухоли, уровень инвазии, прорастание опухоли в толщу кишечника. Размер опухоли прямо коррелирует с вероятностью выявления РПК и инвазией в подслизистый слой. Как отмечено выше, имеется корреляционная связь между уровнем дифференцировки клеток и экспрессией онкобелков.

Четвертая глава диссертации **«Изучение взаимосвязи патоморфологических и иммунологических изменений в опухолевой ткани в зависимости от линии резекции»** посвящена изучению как патоморфологических, так и иммунологических параметров и их зависимости от линии резекции опухоли при проведении оперативного вмешательства.

Изучение изменений состояния иммунной системы при РПК в зависимости от линии резекции в данном исследовании проведено с помощью сравнительной оценки иммунологических параметров у больных РПК, которые были разделены на группы – 32 больных с распространенным процессом заболевания и 27 – с наличием метастазов.

Изучение показателей произведено в зависимости от зоны расположения опухолевого очага – в перитуморальной зоне (1–2,5см) и при обозначенной условно здоровой ткани (отступ от места резекции более 2,5 см), непосредственно в зоне опухолевой ткани. Количество Т-хелперов-индукторов в опухолевой ткани было достоверно высоким на 46%, в 1,5 раза, также отмечается наиболее высокий ИРИ (1,80) в сравнении с двумя подгруппами ($p < 0,05$), но при этом уменьшается количество CD8+ и В-лимфоцитов в сравнении с показателями линии резекции от 2,5 см и относительно перитуморальной зоны, в которой отмечается высокое содержание CD19+, но низкое содержание Т-супрессоров (CD8+), что в сравнении с показателями по линии резекции оказалось достоверным.

Анализ ткани при РПК в III стадии опухолевого процесса показал достоверное повышение Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперно-индукторных клеток (CD3+ CD4+) в сравнении с линией резекции, так и перитуморальной зоны, однако отмечается достоверное снижение показателей В-клеток (CD19+). В перитуморальной зоне при этом отмечается высокое содержание ЕКК – CD16+ CD56+.

Изучение экспрессии маркеров Т- и В-лимфоцитов показало их снижение в группе с неблагоприятным прогнозом. Указанные изменения выявляются преимущественно по периферии опухоли, учитывая, что количество Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагов отражают напряженность местного иммунитета в опухолевой ткани можно полагать, что их снижение ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и коррелирует с уровнем иммуногистохимических маркеров.

Морфологические, иммунологические и иммуногистохимические изменения показателей и их значения при выполнении ССО у больных РПК. При изучении маркера пролиферации Ki-67 установлено, что уровень его экспрессии при РПК почти в два раза превышал аналогичный показатель в краях резекции ($p=0,039$). Процент Ki-67-позитивных клеток был выше в опухолях больных РПК на поздних стадиях T₃-T₄ ($p=0,043$). При увеличении процента Ki-67-позитивных клеток наблюдали статистически значимое снижение показателей общей трехлетней выживаемости. ПА опухолевых железистых эпителиальных клеток оценивали с помощью Ki-67, обозначали как низкую – при ИП, равном 0–20%, среднюю – при 21–50% и высокую – при 51–100%.

По полученным данным, у 25% больных с РПК выявлен низкий ИП, у 56% – средний и у 19% – высокий. Изучение онкомаркера p53 показало положительную реакцию в большинстве случаев при G3 стадии дифференцировки опухоли. При этом у больных РПК, у которых в последующие 3 года наблюдения выявлялся рецидив заболевания, уровень экспрессии p53 был максимально высоким. Следует отметить, что в 95% случаев обнаруживался мутантный ген апаптоза p53, имеющий выраженную экспрессию. Патоморфологически опухолевая ткань была представлена воспалительными инфильтратами, иммунокомпетентными клетками, в основном Т-лимфоцитами (CD4+), располагающимися в окружении опухолевых клеток, а также сосудистого русла. Т-лимфоциты-супрессоры (CD8+) преимущественно локализовались скоплениями как в строме опухоли, так и в самих железах, с заметным проявлением разрушительного действия атипических клеток опухоли.

Содержание В-лимфоцитов в ткани опухоли было незначительно, что указывает на подавление гуморального звена иммунной системы, как местное, так и системное. В опухолевой ткани преобладало обнаружение воспалительно-гистиоцитарного компонента.

В области линии резекции определялись CD4+ лимфоциты скоплениями, как в слизистом, так и в подслизистом слоях. CD8+ Т-лимфоциты инфильтрировали в основном строму опухоли и были единично рассеяны, в перитуморальной зоне, инфильтрация была разной степени выраженности, где-то она определялась среди лимфоцитарной инфильтрации, а иногда по её периферии. По линии резекции CD8+ лимфоцитарная инфильтрация определялась в виде скоплений лимфоцитов разрозненно расположенных в строме опухоли. Наибольшее их скопление определяется в подслизистом слое. Проведенная сравнительная оценка морфологических, иммунологических и иммуногистохимических исследований при РПК выявила определенные критерии (таблица 1). Наиболее важными и прогностически неблагоприятными критериями роста являются выраженная экспрессия мутантного белка p53 и Ki-67, при этом увеличивается ПА клеток, нарушаются процессы репарации и клеточного деления, а также выявляется мутантный ген *tp53*, участвующий в регуляции

клеточного цикла и апоптозе, что говорит о приобретении клетками злокачественных свойств прогрессии, инвазии роста и метастазировании.

Таблица 1.

Сравнительная оценка морфоиммунологических и ИГХ параметров

Маркер	РПК
KI67	75-80%
P53	95-100%
CD4	50-75%
CD8	10-15%
В-лимфоциты	10-15%

При высокой гиперэкспрессии p53 и индексе пролиферации Ki-67 более 20% ядер клеток, наличия активированных Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) как непосредственно в ткани опухоли, так и её микроокружении, указывает на наличие высокого инвазивного потенциала опухоли. Это обуславливает снижение выживаемости больных и неблагоприятный исход заболевания, тем самым определяя невозможность выполнения органосохранных операций при наличии этих критериев.

В пятой главе диссертации «**Прогностические критерии определяющие возможность проведения ССО при РПК**» освещены результаты патоморфологических исследований после проведения хирургических вмешательств при РПК.

Изучение значимости клиничко-морфологических факторов у больных с РПК при проведении ССО. Проведенный анализ выживаемости пациентов в зависимости от локализации процесса (таблица 2) показал увеличение продолжительности жизни при нижеампулярной (55,4%), средней и вышеампулярной (56,8%; 65,6%) локализации опухолевого процесса соответственно, при этом коэффициент корреляции составил ($r=0,061$ при $p=0,577$).

Таблица 2.

Трехлетняя выживаемость у больных с РПК в зависимости от локализации опухоли (%)

Локализация	Ниже-ампулярный	Средне-ампулярный	Верхне-ампулярный
Умерло	61 (44,5%)	47 (43,1%)	11 (34,4%)
Живы	76 (55,4%)	62 (56,8%)	21 (65,6%)
Всего	137 (100%)	109 (100%)	32 (100%)

Проведенный анализ трехлетней выживаемости больных показал наибольший процент при экзофитных опухолях (65,8%), а при эндофитном – (38,1%), что было статистически значимо в сравниваемых группах ($p<0,05$). Коэффициент корреляции составил $r=0,522$ при $p=0,0004$ (таблица 3.)

Таблица 3.

**Трехлетняя выживаемость
в зависимости от формы опухоли у больных с РПК**

Форма опухоли	Экзофитная		Эндофитная		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Умерло	68	34,2	44	61,9	16,66	<0,00
Живые	131	65,8	27	38,1	16,66	<0,001
Всего	199	100,0	71	100,0		

Как видно из полученных данных, в зависимости от морфологического варианта и типа дифференцировки опухоли изменяется уровень трехлетней выживаемости, так при низкодифференцированной карциноме этот показатель составляет 42,5%, а при высокой и умеренной степени – 69,5% и 55,8% соответственно, т.е. снижение степени дифференцировки опухолевого роста приводит к увеличению числа p53 положительных реакций, уровень которых составил 94,1%, Ki-67 – 52,9%, положительная реакция Vcl-2 наиболее часто встречается при высокодифференцированных – 27,3%, а HER-2/neu при низкодифференцированных – 41,2% (таблица 4).

Таблица 4

Трехлетняя выживаемость у больных с РПК в зависимости от морфологического варианта и степени дифференцировки опухоли (%)

Морфология	G-1	G-2	G-3	G-4
Умерло	18 (30,6%)	45 (44,1%)	42 (57,5%)	44 (100%)
Живы	41 (69,5%)	57 (55,8%)	31 (42,5%)	-
всего	59 (100%)	102 (100%)	73 (100%)	44 (100%)

Статистически значимые различия определялись в группах с высокодифференцированными РПК, при этом $r=0,221$, а $p=0,041$.

Таблица 5

Трехлетняя выживаемость у больных с РПК в зависимости от глубины поражения кишечника (%)

Стадия	T ₃ N ₀ M ₀ (IIa стадия)	T ₄ N ₀ M ₀ (IIb стадия)	IIIb стадия	
			T ₃ N ₁ M ₀	T ₄ N ₁ M ₀
Умерло	40 (37,8%)	21 (38,8%)	55 (64,8%)	22 (66,4%)
Живые	66 (62,2%)	33 (61,1%)	30 (35,2%)	11 (33,3%)
Всего	106 (100%)	54 (100%)	85 (100%)	33 (100%)

Как видно из указанной выше таблицы и диаграммы выживаемость больных при T₃N₀M₀ (IIa стадии) составила 62,2%, при T₄N₀M₀ (IIb стадии) –

61,1%, а при T₃N₁M₀ и T₄N₁M₀ (IIIb стадии) 35,2% и 33,0%, соответственно (таблица 5).

Следует отметить достоверность полученных данных (p=0,019), а также зависимость выживаемости от глубины поражения кишечника (r=0,398) при p=0,00021.

Изучение иммуногистохимических критериев у больных с РПК при выполнении ССО. В поставленных задачах исследовательской работы, необходимым являлось изучение и оценка качества прогностических факторов онкомаркеров, играющих непосредственную роль в процессах канцерогенеза РПК. В связи с этим ИГХ методом были изучены следующие маркеры: Ki-67, p53, HER-2/neu, Vcl-2. Изучение этих маркеров проводилось с использованием МКАТ, при котором изучали их качественные и количественные характеристики, возникающие у больных при РПК.

В следующей таблице приведены изменения маркеров дифференцировки пролиферации.

Таблица 6

Уровни изменения экспрессии онкомаркеров у больных РПК при ИГХ изучении (n=54)

экспрессия	Онкомаркеры							
	Ki-67		p53		HER-2/neu		Vcl-2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
положительная	40	74,1	44	81,5	11	20,4	10	18,5
умеренная	9	16,7	-	-	-	-	-	-
отрицательная	5	9,3	10	18,5	43	79,6	44	81,5

Положительная экспрессия мутантного гена p53 наблюдалась в 81,5% (44), Ki-67 – 74,1% больных, при этом уровень онкобелка HER-2/neu и Vcl-2 был положительным у 20,4% и 18,5% соответственно, но больше всего отмечалась их отрицательная экспрессия HER-2/neu – 79,6%; Vcl-2 – 81,5%.

Изучение уровня экспрессии биомаркеров в зависимости от клинико-морфологических параметров опухолевого роста у больных с РПК показал отсутствие корреляции между уровнем экспрессии онкомаркеров и макроскопической формой опухоли. Так, при экзофитных и эндофитных типах опухолевого роста уровни онкомаркеров изменялись следующим образом. При изучении выживаемости больных РПК высокая экспрессия Ki-67 и p53 определяет неблагоприятный исход заболевания (высокая экспрессия 75,0% и 75,0%), при умеренной и отрицательной экспрессии эти показатели составляют 15,0% и 10%, а p53 – 25,0% соответственно.

Анализ уровня экспрессии онкомаркера HER-2/neu показал, что их уровень был отрицательным, при этом HER-2/neu выживших составил 82,5%, Vcl-2 – 70,0%; положительная реакция наблюдалась у 17,5% и 30,0% соответственно.

С целью определения критериев обоснования проведения ССО у больных с РПК проведен статистический просчет с использованием дискриминантного анализа изученных клинико-морфологических, иммуногистохимических показателей, коэффициентов корреляции, которые позволяют оценить значимость зависимости каждого из признаков от их количественных, качественных изменений и результатов выживаемости больных.

Анализ также показал наличие сильной корреляционной связи по критерию стадии опухолевого процесса $r=0,783$; умеренной – онкомаркеры p53, Vcl-2, Ki-67, глубине поражения кишечника и форме роста опухоли, которые составили – 0,452; 0,475; 0,263; 0,398; 0,423 соответственно. Слабая корреляционная связь выявлена для морфологической дифференцировки опухоли 0,112; HER-2/neu – 0,101, и локализации опухолевого процесса – 0,047 соответственно.

Таблица 7

Критерии благоприятного прогностического исхода больных РПК

Сильная корреляционная связь		
$r \geq 0,75$		P
Стадия	0,783	0,001
Умеренная корреляционная связь		
$0,25 \leq r < 0,75$		
форма роста опухоли	0,423	0,0004
p53	0,452	0,00031
Vcl-2	0,475	0,022
глубина поражения	0,398	0,00021
Ki-67	0,263	0,055
Слабая корреляционная связь		
$r \leq 0,25$		
морфологическая дифференцировка	0,112	0,041
HER-2/neu	0,101	0,001
локализация опухоли	0,047	0,577

Изученные иммуноморфологические характеристики в зависимости от клинических и патоморфологических данных показали, что иммуноморфологический статус при экзофитном и эндофитном характере роста опухоли, положительном уровне p53 выявлен у 79,5 и 86,7%; Ki-67 – 76,9 и 73,3%; отрицательная экспрессия HER-2/neu – 82,1 и 73,3%; Vcl-2 – 76,9 и 86,7% соответственно. Несомненную роль играет и отступ от края резекции опухоли, который должен составлять не менее 2,5 см, что также коррелирует с показателями иммунологических и опухолевых маркеров.

Таблица 8

**Морфологические критерии и их изменения в зависимости от
отступа края резекции опухоли**

Изученные параметры	1,5 см	2,0см	2,5см
Ki 67	+	+	+
P53	-	+	+
Bcl2	-	+	+
G1	+	-	-
G2	-	+	-
G3	-	-	+
G4	-	-	+
MTS в л/у	-	+	+
Инвазия в подслизистую	+	+	+
Инвазия в мышечную	-	+	+
Инвазия в адвентиции	-	-	+
Инвазия в окружающую ткань	-	-	+

Все указанные выше критерии определяют прогноз заболевания. Определение ИГХ маркеров показывает наличие их гиперэкспрессии (bcl2, Ki67 и P53), что указывает на агрессивность опухолевого процесса. Из таблицы видно, что наиболее обоснованным можно считать отступ от 2 до 2,5 см, который отвечает принципам онкологического радикализма, которые согласуются с уровнем стадии процесса.

В связи с изученными патоморфологическими параметрами изменения тканей, а также ИГХ маркеров при резекции опухоли у больных с РПК показано, что степень дифференцировки опухоли коррелирует с уровнем экспрессии онкомаркеров, так при 2-3 степени дифференцировки отмечается их высокая экспрессия, что определяет высокий риск рецидивирования.

ВЫВОДЫ

По результатам докторской диссертационной работы «Критерии патоморфологического обоснования сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки» на соискание учёной степени доктора медицинских наук (DSc) можно сделать следующие заключения:

1. На основании использования современных иммунологических, иммуногистохимических и патоморфологических методов исследования определены значимые критерии возможности выполнения ССО у больных РПК.

2. Патоморфологическими критериями рецидивирования и прогрессирования опухолевого роста при выполнении ССО у больных с РПК

являются: эндофитный рост опухоли, глубокая инвазия, низкая степень дифференцировки.

3. При изучении выживаемости больных РПК высокая экспрессия Ki-67 и p53 показала неблагоприятный исход заболевания – их высокие экспрессии 75,0%, при умеренной и отрицательной экспрессии показатели составили 15,0% и 10%, а p53 – 25,0% соответственно. Различия в группе были статистически недостоверными $p < 0,05$, корреляционный индекс $r = 0,263$ при $p = 0,055$. Анализ уровня экспрессии онкомаркера HER-2/neu показал, что их уровень был отрицательным, при этом у выживших больных составил 82,5%, Vcl-2 – отрицательный у 70,0%; положительная реакция наблюдалась у 17,5% и 30,0% соответственно.

4. В связи с изученными патоморфологическими параметрами изменения тканей, а также уровнями экспрессии ИГХ маркеров при резекции опухоли у больных с РПК обоснованным можно считать отступ не менее 2,5 см, который отвечает принципам онкологического радикализма.

5. На основе статистического просчета, проведенного с использованием дискриминантного анализа определено, что корреляционная связь имеется по следующим критериям: сильная – стадия опухолевого процесса $r = 0,783$; умеренная – онкомаркеры p53, Vcl-2, Ki-67, глубина поражения кишечника и форма роста опухоли – 0,452; 0,475; 0,263; 0,398; 0,423 соответственно; слабая – морфологическая дифференцировка опухоли, HER-2/neu и локализация опухолевого процесса – 0,112; 0,101, 0,047, соответственно.

6. Изучение количественных показателей иммунной системы у больных с РПК показало, что количество Т-хелперов-индукторов в опухолевой ткани достоверно высокое на 46%, (в 1,5 раза), что определяет высокий иммунорегуляторный индекс ИРИ (1,80). При этом отмечается снижение количества Т-супрессоров (CD8+) и В-лимфоцитов в зависимости от их количества у больных при линии резекции не менее 2,5 см и относительно перитуморальной зоны, где отмечается высокое содержание CD19+ и низкое Т-супрессоров (CD8+).

7. Оценка морфологических и иммунологических критериев при выполнении ССО у больных РПК показала их взаимозависимость. При морфологическом изучении макропрепаратов препаратов определяются крупные и средние атипичные железистые структуры, с наличием крупных гиперхромных клеток в толще кишки с наличием лимфоцитарно-гистоцитарной инфильтрации, что определяет изменения, наблюдаемые в иммунологических параметрах в сравниваемых группах.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.30.03
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

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

NISHANOV DANIYAR ANVARBAYEVICH

**CRITERIA OF PATHOMORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION
OF SPHINCTER-SAVING OPERATIONS WITH
DIRECT RECTAL CANCER**

14.00.15 – Pathological anatomy

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

TASHKENT – 2018

The theme of the doctor of science (DSc) in medicine was registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.2.DSc/Tib162.

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at Republican specialized scientific-practical medical center of oncology and radiology

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is placed on the web page of Scientific Council (www.tma.uz) and in information-educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz)

Scientific consultant:

Abdullakhodjayeva Malika Samatovna

Doctor of medical sciences, professor, academic

Official opponents:

Tursunov Khasan Ziyayevich

Doctor of medical sciences, professor

Aliyev Bakhrom Rakhimberdiyevich

Doctor of medical sciences, professor

Akhmedov Mukhammed Aminovich

Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

Defense will be held «__» _____ 2018, at _____ hours at the meeting of Scientific Council DSc27.06.2017.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (DSc) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, st. Farobi, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building, "B" wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «____» _____ 2018 year.

(mailing report № _____ «____» _____ 2018 year)

G. I. Shaykhova

Chairman of scientific council for the award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

N. J. Ermatov

Scientific secretary of scientific council on the award of a scientific degree, Doctor of medical sciences, docent

B. U. Iriskulov

Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc disseration)

The aim of the research work is improvement of the results of treatment of patients with PKK by developing pathological and immunohistochemical criteria for justifying MTR.

The object of the research. A retrospective analysis of the data of 278 patients with a verified diagnosis of rectal cancer (RPK) with T3-4N0-1M0 disease stages was performed.

The scientific novelty of the research is as follows:

revealed the values of pathological radicals to determine the possibility of sphincter-preserving surgical interventions in malignant neoplasms of the direct intestine;

molecular biological markers of the development of malignant neoplasms in epithelial cells of the rectum are substantiated, depending on the pathological characteristics of the tumor;

revealed significant prognostic, morphological and immunological parameters in patients with rectal cancer to select the extent of surgical treatment and predict the possible outcome of the disease;

the interrelation between the immunological parameters of rectal tissue, that is, T- and B-lymphocytes with pathological assessment of the postoperative macropreparation and molecular-biological markers in patients with direct bowel cancer was revealed;

significant morphological and immunohistochemical criteria have been developed for determining indications for sphincter-preserving operations for malignant neoplasms of the direct intestine.

Implementation of the research results. Based on the results of the scientific substantiation of the use of pathological criteria for sphincter-preserving operations for cancer of the rectum:

approved methodological recommendations «Pathological criteria for sphincter-preserving operations for cancer of the rectum» (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 111 dated May 4, 2018). These guidelines allow, on the basis of pathological criteria, to carry out a reliable diagnosis of rectal malignant tumors, as well as to carry out treatment using sphincter-preserving operations;

the results of the scientific substantiation of the use of pathological criteria for sphincter-preserving operations for colorectal cancer are introduced into the work of the Republican health institutions, in particular, at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, into the clinical practice of the Department of Abdominal Surgery of the Fergana Regional Oncological Center and in the scientific activity of the Republican Center pathology (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-3/153 of July 3, 2018). The implementation of the obtained scientific results allowed the pathological diagnosis of malignant neoplasms, sphincter-preserving operations for cancer of the rectum, taking into account pathological criteria, and also reduced the time of inpatient treatment of patients.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, six chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations, a list of references and applications. The work is presented on 185 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нишанов Д.А., Абдужаппаров С.Б., Наврузов С.Н. Возможности применения сфинктеросохраняющих операций с раком прямой кишки // Бюллетень ассоциация врачей Узбекистана, 2013, № 4 – С. 59–62 (14.00.00 № 17).
2. Нишанов Д.А. Изучение клинико-морфологических факторов, влияющих на эффективность сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2015, № 1. С. 113–118 (14.00.00 № 15).
3. Нишанов Д.А. Показатель рецидива после сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2015, № 1 – С. 119–123 (14.00.00 № 15).
4. Nishanov D.A. Immunohistochemical detection of p53 Expression in Patients with Saving Operations for Rectal Cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2016, № 6 (3), p. 87–91 (14.00.00 № 1).
5. Нишанов Д.А., Абдужаппаров С.Б. Роль морфологических факторов у больных раком прямой кишки для прогноза и эффективности лечения // Журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2016, № 1-2 (73-74). С. 106–108 (14.00.00 № 14).
6. Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаппаров С.Б., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю. Значимость молекулярно-биологических факторов в прогнозировании эффективности терапии при раке толстой кишки // Вестник. Ташкентская медицинская академия, 2016, № 2. С. 26–30 (14.00.00 № 13).
7. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А. Изучение прогностической значимости онкопротеина HER2/neu в оценке эффективности терапии у больных раком прямой кишки // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2016, № 4 (91). С. 65–67 (14.00.00 № 19).
8. Абдуллаходжаева М.С., Нишанов Д.А., Абдужаппаров С.Б. Влияние на прогноз эффективности терапии экспрессия VCL-2 у больных раком прямой кишки // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2016, № 5 – С. 44-46 (14.00.00 № 3).
9. Nishanov D.A., Abdujapparov S.B., Madaliev A.A., Ziyaev Ya.F. Influence of Ki-67 expression level on rectal cancer treatment effectiveness // Journal European Science Review 2016. № 177 – P. 44–47 (14.00.00 № 19).
10. Нишанов Д.А. Патоморфологические и клинические взаимосвязи экспрессии маркера Ki-67 и P53 при раке прямой кишки // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2016, № 5 – С. 106-108 (14.00.00 № 3).
11. Нишанов Д.А., Абдужаппаров С.Б., Тен Я.В., Зияев Я.Ф., Кораходжаев Б.Ш., Бобокулов Х.Б., Абдужаппаров А.С. Роль молекулярно-биологических маркеров в ранней диагностике и прогнозировании рака

толстой кишки // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2016, № 5 – С. 110–112 (14.00.00 № 3).

12. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю. Прогностическая значимость онкомаркера p53 у больных раком прямой кишки в оценке риска рецидивирования // Вестник Ташкентская медицинская академия. – 2018, № 1. С. 88–90 (14.00.00 № 13).

13. Нишанов Д.А., Абдужаппаров С.Б., Исламов Х.Ж., Бобокулов Х.Б., Матниязова Ш.Я., Тен Я.В., Корходжаев Б.Ш., Зияев Х.Ф. Клинико-морфологическое обоснование сфинктеросохраняющих операции при раке прямой кишки // Клиническая и экспериментальная онкология, 2018, № 1 (3) – С. 41-48 (14.00.00 № 21).

14. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Алиева Д.А., Изменения иммунологических характеристик при раке прямой кишки, связанных с различными видами оперативного вмешательства // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2018, № 1 (3) – С. 49–53 (14.00.00 № 21).

И бўлим (II часть; II part)

15. Нишанов Д.А., Наврузов С.Н., Абдужаппаров С.Б., Кораходжаев Б.Ш., Отажонов М.М. Клинико-морфологические критерии в обосновании сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки // «Актуальные проблемы опухолей опорно-двигательного аппарата и головы-шеи» материалы научно-практической конференции, Нукус, 2014. – С. 79-80.

16. Абдужаппаров С.Б., Нишонов Д.А., Корахожаев Б.Ш., Матниязова Ш.Я. Клинико-морфологические критерии в обосновании сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки // Евразийский онкологический журнал. Россия – 2016. Том 4. № 2. – С. 252.

17. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю., Алижанов Х.С. Изучение влияния уровня экспрессии онкомаркера Ki-67 на эффективность лечения рака прямой кишки // Eurasian Journal of oncology. 2018. Vol 6, № 1.

18. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю. Recurrence index after sphincter-preserving surgeries in rectal cancer // Eurasian Journal of oncology. 2018. Vol 6, № 1 – P. 57.

19. Нишонов Д.А. патоморфологические аспекты сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки // Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2013, № 3(74). – С. 61-62.

20. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю. Изучение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 пациентов с раком прямой кишки в качестве фактора прогноза эффективности терапии // Eurasian Journal of oncology. 2016. Vol 4, № 1 – С. 28–32.

21. Nishanov D.A. Immunohistochemical and immunological aspects of cancer in sphincter sparing operations // Инновационные технологии в медицине. Белоруссия, 2018, Том 6, № 1 – С. 83–88.

22. Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Мадалиев А.А. Патоморфологические критерии в обосновании сфинктеросохраняющих

операций при раке прямой кишки // Методические рекомендации. Тошкент, 2018. С. 22.

23. Наврузов С.Н., Пулатов Д.А., Абдужаппаров С.Б. Нишанов Д.А. Ибрагимов Ж.М. Новый комбинированного лечения местно-распространенного колоректального рака с учётом молекулярных и иммуногистохимических факторов прогноза // Методическое пособие. Ташкент, 2014. С. 16.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди (8 июн 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 22.10.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади: 100. Буюртма: № _____.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.