

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ТИЛЛЯШАЙХОВА РАЪНО МИРЗАГАЛЕБОВНА

**КАМ ИНВАЗИВ ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ ҚЎЛЛАГАН ҲОЛДА
МУШАК-НОИНВАЗИВ ҚОВУҚ САРАТОННИ ДАВОЛАШ-
ТАШҲИСЛАШ ТАКТИКАСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фанлар доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)

Тилляшайхова Раъно Мирзагалебовна

Кам инвазив технологияларни қўллаган ҳолда

мушак-ноинвазив қовуқ саратонини

даволаш-ташҳислаш тактикасини ишлаб чиқиш 3

Тилляшайхова Раъно Мирзагалебовна

Разработка лечебно-диагностической тактики

при мышечно-неинвазивном раке мочевого

пузыря с использованием малоинвазивных технологий 30

Tillyashaikhova Rayno Mirzagalebovna

Development of therapeutic and diagnostic tactics

for noninvasive muscular bladder cancer using

minimally invasive technologies 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 62

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ТИЛЛЯШАЙХОВА РАЪНО МИРЗАГАЛЕБОВНА

**КАМ ИНВАЗИВ ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ ҚЎЛЛАГАН ҲОЛДА
МУШАК-НОИНВАЗИВ ҚОВУҚ САРАТОННИ ДАВОЛАШ-
ТАШҲИСЛАШ ТАКТИКАСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.2.DSc/Tib857 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч ҳил тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Юсупбеков Абдоржон Ахмеджанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нишанов Дониер Анорбоевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гайбуллаев Асилбек Асадович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мамадалиева Яшнар Мамасолиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиет университети

Диссертация ҳимояси 2025 й. «___» _____ да соат ___да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-сон билан рўйхатдан ўтказилган). манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «___» _____ 2025 йилда.
(2025 йил “___” _____ даги _____ -сонли юбориш протоколи реестри).

М.А. Гофур-Ахунов

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш раис
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Кириш (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Замонавий тиббий технологияларнинг ривожланиши, диагностика ва даволашнинг янги стандартларини ишлаб чиқиш ва кенг жорий этиш клиник онкологияда, хусусан, онкурологияда муваффақиятларга эришиш имконини берди. Global Cancer Observatory (Globocan) маълумотларига кўра, «...дунёда ҳар йили касалликнинг 600 мингдан ортиқ янги ҳолатлари қайд этилади ва 2022 йилда ҚС билан оғриган беморлар сони 1,95 миллиондан ошди (барча саратон ҳолатларининг ўртача 3%)...»¹. Жаҳоннинг барча худудларида ҚС онкоурологик касалликлар орасида простата саратонидан кейин иккинчи ўринни эгаллайди. Бинобарин, 2022 йил статистикасига кўра, эркакларда саратон касаллиги таркибида ҚС дунёда 6-ўринни ва аёлларда 17-ўринни эгаллади. Ҳар йили ҚС дан 220 мингдан ортиқ бемор вафот этади (эркаклар - 3,3/100000, аёллар - 0,9/100000). Ўзбекистонда сийдик йўлларида хавфли ўсмалари орасида ҚС улуши 70% ни ташкил этади, 2010 йилдан 2020 йилгача 10 йил давомида 11,76% га ўсиш қайд этилган. Шу билан бирга, тақдирлаш жоизки, мушакга ноинвазив қовуқ саратонини даволаш замонавий онкологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда онкоурология соҳасида каминвазив технологиялар муваффақиятли ва асосли қўлланилаётгани ва бутун дунё бўйлаб талайгина материаллар тўпланганлиги ҳақида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, ҳозирги вақтда ўсмаларни аниқлаш ва олиб ташлаш учун фотодинамик усуллар қўлланилади. Баъзи муаллифлар қовуқ саратонини даволашда фотодинамик элементларни ТУР билан комбинациясининг юқори самарадорлигини, яъни рецидивлар фақат ТУР қўлланилганда 56,6% ўрнига, 29,9% кузатилишини таъкидлашмоқда. Бунда қовуқ ўсмасини лазер деструкциясидан кейин Т1 босқичида умумий рецидив даражаси бирламчи беморларда 33% дан касалликнинг рецидивланиши бўлган беморларда 54% гача кузатилади. Шу билан бирга, бошқа муаллифлар ТУР ва лазер терапиядан кейин сезиларли фарқни аниқламадилар. Дастлабки 6 ой ичида рецидивнинг юқори эҳтимоли ТУРнинг етарли даражадаги даво муолажаси эмаслигини кўрсатади. Шунинг учун барча беморларга адъювант терапияни тайинланишини кўриб чиқиш таклиф қилинган. Лекин, адабиётлар шарҳига кўра, турли муваффақиятларга қарамай, жарроҳлик йўли билан даволаш мушак ноинвазив қовуқ саратонини даволашнинг энг самарали усули бўлиб қолмоқда ва бу таклиф қилинаётган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=30.

мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² бўйича вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, кам инвазив технологияларни қўллаган ҳолда мушак-ноинвазив қовуқ саратонини даволаш-ташҳислаш тактикасини ишлаб чиқиш дастурига қаратилган тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари билан мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Кам инвазив технологияларни қўллаган ҳолда мушак-ноинвазив қовуқ саратонини даволашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Iowa, University of Pennsylvania, Houston Methodist Hospital Research Institute (АҚШ); University of Cambridge, Perinatal Institute (Буюк Британия); Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, Hannover Medical School (Германия); University of Catania, (Италия); Saga University; Kawasaki Medical School (Япония); University of Fudan University Hunan Normal University; University of Jiangnan; Huazhong University of Science and Technology; University of Central South (Хитой); University of Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital (Япония); University of Hebei Medical (Хитой); University of Thessaly (Греция); Arnau de Vilanova University Hospital (Испания); N.N.Petrov Research Institute of Oncology (Россия); Donetsk National Medical University (Украина) ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

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

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.toshvilonko.uzсайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Рецидивларнинг пайдо бўлиши ўсманинг гистологик хусусиятларига мутаносиб боғлиқликка эга, мультицентрик ўсишнинг мавжудлиги, касалликнинг келгуси ривожланишининг 20 дан 85% гача вариациясини ҳисобга олади. Бундай нисбатан ёмон рақамларга қарамай, ҚС эрта босқичларида трансуретрал резекция (ТУР) фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги ҳақида замонавий адабиётларда кўп маълумотлар мавжуд. Ушбу натижа тиббий технологияларни модернизация қилиш, яъни объектни кўп марта катталаштириш имкониятини берувчи жарроҳлик амалиёти пайтида видео ёрдамида визуал назорат, замонавий фиброэластик материаллардан фойдаланиш билан ҳам тасдиқланади. Oosterlinck J.W.A. et al.га маълумотга кўра, юзаки ҚСда ТУР ёрдамида беморларнинг 30% гача қисмини бутунлай даволаш мумкин. Шу билан бирга, муаллифларнинг кузатувлари шуни кўрсатадики, беморларнинг 70 фоизда 5 йил ичида рецидивлар кузатилади ва уларнинг 85 фоизи 1 йил ичида кузатилади. Ушбу ҳолат сўнгги 3 ўн йилликда ўсма жараёнига таъсир қилишнинг янги комбинацияланган усуллари излашни талаб қилди. Бу ҚСда ТУР натижаларини яхшилади ва шунинг учун беморларнинг ҳаёт сифатини ва тиббий ва ижтимоий реабилитация даражасини яхшилашга қаратилган бевосита ва узоқ муддатли даволаш натижаларини яхшилади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бир гуруҳ тадқиқотчилар томонидан 1476 беморларнинг 7 рандомизацияланган мета-таҳлил асосида қилинган ҳулосаларга кўра, ТУРдан кейинги адъювант бир марталик кимё терапия рецидивлар частотасини 48,4%дан 36,7%га камайтирган (Алексеев Б.Я. и др., 2011, Карнаух П.А. и др., 2012, Andersen M.H., 2014, Yorukoglu K. Et all, 2003). Хусусан, турли хил прогнозлаш вариантлари ва кимёвий-иммуноотерапевтик даволаш усуллари жорий этиш туфайли сўнгги 10 йил ичида мушак ноинвазив қовуқ саратонида жарроҳлик аралашувларга ёндашувлар сезиларли ўзгаришларга дуч келди. Ўз навбатида, яхши прогнозда, операциядан кейин кимё препаратнинг бир марталик инсталляцияси рецидивланиш хавфини камайтиради. Бироқ, рецидивланиш хавфи камайганига қарамай, мавжуд натижалар қониқарли эмас (Тилляшайхов М.Н. ва ҳаммуал., 2023, Gust K.M., McConkey D. 2013).

EORTC ва Medical Research Council (MRC) томонидан олиб борилган мета-тадқиқотларга кўра, оралик прогнозли беморларда интравезикал кимётерапия ва бир режимли ТУРни қиёсий баҳолаш касалликнинг рецидив хавфини камайтирадиган адъювант кимётерапия патологик жараённинг кейинги прогрессияланишига (генерализациясига) таъсир қилмаслигини исботланган (Сафиуллин Н.К. 2012). Kumar P. et al. 11 мета-таҳлил асосида рецидив ривожланишининг оралик, юқори хавфи билан 49 беморларнинг натижаларини ўрганиб, БЦЖ-терапия дори Митомицин С (ММС) билан солиштирганда статистик аҳамиятли афзаллиги бор деб хабар қилинди. Бинобарин, рецидив ривожланиши ММСдан кейин 38,6% билан солиштирганда БЦЖ-терапийадан сўнг беморларнинг 46,4 фоизда содир бўлди (Souhami P., Tobayes J., 2015, Сафиуллин Н.К. 2012).

Мушакга ноинвазив қовуқ саратонида ТУРни ўтказиш доим қолдиқ ўсма қолиш хавфи билан бирга кечади (Hedegaard J. et al. 2014, Quaas A. et al. 2014). Т1 босқичида кам инвазив жарроҳлик давосидан сўнг қолдиқ ўсма 33-53% беморда аниқланган ва бунда тадқиқотчилар фикрига кўра, ўсма бирламчи резекция вақтида етарлича босқичланмаган бўлиши мумкин (Cohn M.L. et al. 2005, Feng C.C. et al. 2011). Та ва Т1ни етарлича аниқ босқичланмаслик хатоси охир оқибат 35-62% ҳолатларда цистэктомия (ЦЭ) ўтказишга сабаб бўлади (Kandimalla R. et al. 2013, Nakanishi K, et al. 2008, Urquidi V. et al. 2012).

Бир қатор тадқиқотчиларнинг натижалари шуни кўрсатадики, МНҚС учун асосий даволаш усули сифатида цистэктомия қўлланилганда 10 йиллик рецидивсиз яшовчанлик 80% га етади ва бу БЦЖ вакцинаси билан адъювант узоқ муддатли иммунотерапия билан ТУР дан кейин беморларнинг яшовчанлиги билан бир хил. Мушак-ноинвазив қовуқ саратони беморларида биринчи рецидив бўйича цистэктомияга кўрсатма бўлган ва биринчи ТУР ва БЦЖ терапиядан сўнг 2 йил ичида рецидив пайдо бўлган беморлар, инвазив саратон ривожланган беморларга қараганда яхшироқ прогнозга эга бўлишади (Kojima T. et al. 2016). Аммо бундай беморларда ҳаёт сифати ТУР ўтказилганларга нисбатан анча паст бўлади.

Мамлакатимизда кам инвазив технология усулларида фойдаланиш, шунингдек, мушакга ноинвазив қовуқ саратонини даволаш-ташҳислаш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича ҳозирги кунда салмоқли тадқиқотлар ўтказилмаган бўлиб, беморлар учун даво усулини танлаш индивидуал ёндашишни талаб этади ва бу замонавий онкологиянинг долзарб муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг ФЗ-201908061 рақамли «Қовуқ хавфли ўсмаларини даволаш учун фибротолали оптикани қўллаш билан танловчи лазер таъсирига асосланган курилма ишлаб чиқиш» (2020-2022 йй) мавзусидаги амалий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади мушакга ноинвазив қовуқ саратонини ташҳислаш ва даволашнинг мультимодал ёндашувларини қўллашга асосланган эрта ташҳислаш ва даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

МНҚСда кам инвазив даволашнинг мультимодал усулларини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш;

касалликнинг прогрессияланишида МНҚС ва перитуморал соҳанинг клиник ва морфологик жиҳатлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

МНҚСга хос морфологик ва иммуногистокимёвий мезонларни аниқлаш;

МНҚСни ТУР ва мультимодал комбинацияланган даволаш самарадорлигини қиёсий жиҳатдан ўрганиш;

мультиградацион таҳлилга асосланиб, МНҚС нинг миниинвазив ва комбинацияланган терапиясидан сўнг касалликнинг прогрессияланиш хавфини аниқлаш;

МНҚС рецидивлари ривожланишида молекуляр генетик маркерларнинг аҳамиятини тадқиқ қилиш;

МНҚС билан оғриган беморларда касалликнинг прогрессияланишини ва унинг асосий онкологик кўрсаткичларга таъсирини дастурлаштирилган такрорий мониторингининг стратегик аҳамиятини аниқлаш;

МНҚСда миниинвазив технологиялардан фойдаланган ҳолда мультимодал даволаш усуллариининг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва унинг Тошкент шаҳар филиали онкоурология бўлимларида 2014-2023 йилларда МНҚС билан даволанган 227 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети: Та ва Т1 босқичдаги мушакга ноинвазив қовуқ саратони билан оғриган беморларда ТУР, интравезикал кимётерапия ва фотодинамик терапия натижаларини ўрганиш ҳисобланган.

Тадқиқотнинг усуллари. Клиник-лаборатор, морфологик ва иммуногистокимёвий, эндоскопик текширувлар, фотодинамик терапия, материални мультиградацион баҳолаш ва статистик таҳлил усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонини мультимодал даволашда комбинирланган миниинвазив жарроҳлик билан фотодинамик терапия ўз прецизионлик ва ўсманинг аниқ чегара ва чуқурлиги кўриниши ҳисобига ўсманинг радикал олиниши исботланган;

қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонини даводан кейинги Ki-67 нинг 40% юқори экспрессия кузатилган ҳолатда ўсманинг микромуҳит танқислиги ва патологик жараён тажовузкорлиги ҳисобига касаллик қайталанишининг юқори ҳавф омил эканлиги исботланган.

қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонинининг бирламчи ва такрорий рецидивларини эрта ташхислашда операциядан кейинги 4-6 ҳафта ичида касалликни қайталаниш эрта белгиларни пайдо бўлиши ҳисобига олган ҳолда “Second look” трансуретрал ревизиянинг қулланилиши исботланган;

илк мартда ўсманинг гистологик дифференциация турлари ва иммуногистокимёвий биомаркерлар экспрессиясини комплекс баҳолаш асосида қовуқ мушак-ноинвазив саратонини прогрессиясини башоратлашнинг ҳавф даражалари мезонлари ишлаб чиқилган.

мушак-ноинвазив қовуқ саратонини мультимодал даволашдан сўнги рецидив ҳавфини башоратлашда Ki-67, PD-L1, p53 ва C-erbB2 биомаркерларининг моно- ёки синхрон экспрессияси молекуляр-генетик башорат ҳисобига предикторлар эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

МНҚСни стандарт даволашда бирламчи ТУР дан кейин фотодинамик терапия усулини киритиш мақсадга мувофиқ бўлиб, бу рецидивлар частотасининг пасайишига ва даволаш натижаларининг яхшиланишига олиб келган;

тадқиқот материалининг кўп омиллик талқини касаллик натижасини прогнозлашда клиник-морфологик ва иммуногистохимёвий мезонлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатилган. Бунда, ИВКТ ва ёки ФДТни клиник амалиётга жорий этилиши касаллик ривожланиш хавфи юқори бўлиши билан боғлиқлиги очиб берилган;

МНҚСда иммуногистохимёвий специфик онкопротеинлар экспрессияси эрта таъхис қўйиш ва даволаш натижаларини прогнозлаш учун клиник амалиётда биомаркер сифатида қўлланилиши мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган;

операциядан кейинги 4-ҳафтадаёқ Second look назоратини бажарилиши касалликнинг локорегионар прогрессиясини эрта аниқлашга ва рецидивларни бартараф этиш чораларини ўз вақтида амалга оширишга ёрдам берган.

МНҚСни даволашда мультимодал ёндашув беморларнинг периоператив бошқарувини яхшилаш ва операциядан кейинги стационарда қолиш муддатини ҳамда асоратларни камайтиришга имкон берган;

кам инвазив технологияларнинг фотодинамик ёки қовуқ ички кимётерапияси билан комбинацияси, МНҚСни даволашнинг бевосита ва узок муддатли натижаларини яхшиланишига олиб келган. Ўз навбатида, локорегионал прогрессия сонининг сезиларли даражада камайиши ва клиник-морфологик мезонлардан оқилона фойдаланиш туфайли узок муддатда иқтисодий самарадорликка эришишга ёрдам берган;

МНҚС биомаркерларининг иммуногистохимёвий таҳлили персоналлашган комплекс даволаш арсеналига иммунотерапия препаратларини киритиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланиладиган замонавий усул ва ёндашувларнинг мувофиқлиги, олинган натижаларнинг назарий маълумотларга мос келиши, ўтказилган тадқиқотларнинг услубий асосланганлиги, таҳлил учун беморларнинг етарли сони, тадқиқотда замонавий ва статистик усуллардан фойдаланиш, натижаларни бошқа тадқиқотлар кўрсаткичлари билан таққослаш билан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган маълумотларга асосланиб, МНҚС билан оғриган беморларни аъзо сақловчи даво ва касалликнинг рецидивланишини олдини олиш нуқтаи назаридан даволашнинг мақбул усуллари таклиф этилган, турли комбинирланган терапиянинг мақсадга мувофиқлиги асосланган ва МНҚСни даволашда ишлаб чиқилган мультимодал ёндашувлар уларни онкоурологик беморларни даволаш билан шуғулладиган соғлиқни сақлаш тизимидаги муассасаларда жорий этиш ва улардан фойдаланиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти прогноз омилларини тўғри баҳолаш жарроҳлик даволашдан сўнг тегишли ва хавфсиз терапия усулини танлаш учун объектив имконият яратади, бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, замонавий халқаро даражадаги тиббий муассасада даволаниш вақтини ва молиявий харажатларини камайтиришга имкон беради ва

онкологик беморларнинг ушбу контингентининг кўпчилик қисми меҳнатга лаёқатли ва узок вақт рецидивсиз давр яшашга юқори имконияти бор бўлганлигини ҳисобга олиб, тадқиқот натижалари бизга бир қатор беморларда меҳнат қобилиятини тиклаш ва инвалидликни камайтириш ижтимоий муаммосини ҳам ҳал қилиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 26 ноябрдаги 9/49 - сонли хулосасига кўра.

Биринчи илмий янгилик: қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонини мультимодал даволашда комбинирланган миниинвазив жарроҳлик билан фотодинамик терапия ўз прецизионлик ва ўсманинг аниқ чегара ва чуқурлиги кўриниши ҳисобига ўсманинг радикал олиниши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №78-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №69-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* минимал инвазив усуллардан фойдалаш ва операция фотодинамик терапиядан фойдалалиш қовуқ саратони билан оғриган беморларнинг реабилитациясини тезлаштириши ва ҳаёт сифатини яхшилашга эришилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мультимодал даволаш усуллари беморларнинг стационарда қолишини 2 баробарга қисқартирган, кўшимча дори-дармонлами даволашга бўлган эҳтиёжни 50 фоизга қисқартиришига ва 1 нафар даволанган бемор учун умумий харажатлардан қарийб 5-7% гача иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* МНҚС билан оғриган беморларни мулттимодал даволаш умумий рецидивлар сонини кескин камайишига, яшовчанлик кўрсаткичини қарийб 10% га ортишига ва 1 нафар бемор ҳисобига 5-7%га иқтисод қилиш натижасида беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Иккинчи илмий янгилик: қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонини даводан кейинги Ki-67 нинг 40% юқори экспрессия кузатилган ҳолатда ўсманинг микромуҳит танқислиги ва патологик жараён тажовузкорлиги ҳисобига касаллик қайталанишининг юқори ҳавф омил эканлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №78-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №69-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ТУР ва фотодинамик терапия билан комбинацияланган усулни қўлланилиши айнан фотодинамик нурларнинг пострезекцион соҳага индуцирловчи таъсири натижасида рецидив ва касаллик прогрессияси эҳтимолини қарийб 15% га камайтиради, ўз навбатида бу яшовчанлик ва тиббий реабилитация кўрсаткичлари оширишга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* трансуретрал резекция ва фотодинамик терапия усуллари

бирга қўллинилиши дастлабки сарф харажатларнинг бошқа даво усулларига нисбатан юқорироқ бўлишига қарамасдан, ўрта ва узоқ муддатларда рецидивлар сонини 32% дан 18% гача камайиши ҳамда ҳаёт сифатини яхшиланиши ҳисобига меҳнатга лаёқатлик қобилятини эрта тикланиши ва ногиронлик кўрсаткичларини кескин камайиши эвазига бюджетдан бўладиган харажатларни 2 баробаргача иқтисод қилишига эришилган. *Хулоса:* қовуқ саратони эрта босқичларида ТУР ва фотодинамик терапиядан иборат комбинирланган усулни қўлланилиши рецидив ва касаллик прогрессияси эҳтимолини қарийб 15% га камайтирган, ўз навбатида бу яшовчанлик ва тиббий реабилитация кўрсаткичларини оширишга имкон берган. Натижада ўрта ва узоқ муддатли кузатувларда рецидивлар қарийб 0,8 марта камайиши ҳамда ҳаёт сифатини яхшиланиши, меҳнатга лаёқатлик қобилятини эрта тикланиши ва эҳтимолий ногиронлик кўрсаткичларини камайиши эвазига бюджет харажатларини 2 баробаргача иқтисод қилишга эришилган.

Учинчи илмий янгилик: қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонинининг бирламчи ва такрорий рецидивларини эрта ташхислашда операциядан кейинги 4-6 ҳафта ичида касалликни қайталаниш эрта белгиларни пайдо бўлиши ҳисобига олган ҳолда “Second look” трансуретрал ревизиянинг қўлланилиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №77-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №68-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* дастлабки мининвазив хирургик даводан сўнг 4-ҳафтада беморларга қайта назорат цистоскопия текширувини ўтказилиши режа асосида назорат қилинмаган беморлар гуруҳига нисбатан касаллик рецидивини эҳтимолини камайтириши натижасида беморларни эрта фаоллиштиришни яхшилаш, беморларни стационарда бўлиш кунларини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* дастлабки мининвазив хирургик даводан сўнг 4-ҳафтада беморларга қайта назорат цистоскопия текширувини ўтказилиши рецидивлар эҳтимолини камайтириш ва прогрессияни олдини олиш эвазига бюджетдан сарф харажатларни 7,0%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* касаллик рецидивини эҳтимолини камайтириши натижасида беморларни эрта фаоллиштиришни яхшилаш, беморларни ўринда бўлишини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бергани туфайли, келгусида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир қайта даво учун 7,0 %га иқтисод қилиш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган ва маблағларни иқтисод қилишга эришилган.

Тўртинчи илмий янгилик: илк мартда ўсманинг гистологик дифференциация турлари ва иммуногистохимёвий биомаркерлар экспрессиясини комплекс баҳолаш асосида қовуқ мушак-ноинвазив саратонини прогрессиясини башоратлашнинг хавф даражалари мезонлари ишлаб чиқилган модели Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024

йилнинг 12 ноябрдаги №78-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №69-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* замонавий таҳлил усуллари натижаларига асосланган 3 гуруҳдан 26 градациялик прогностик моделни қўлланилиши касалликни даволаш натижаларини олдиндан баҳолаш ва рецидив эҳтимолини юқори аниқликда прогноз қилиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* прогностик омилларни клиник амалиётда қўлланилиши эҳтимолий рецидив ва прогрессия холатларини олдиндан баҳолаш эвазига келгуси назорат кўриқларни адекват белгилаш имконини берганлиги сабабли бюджетдан бўладиган сарфларни 1 бемор учун қарийб 7,0% гача иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* қарийб 26 омилдан иборат мультиградацион таҳлил асосида МНҚС прогрессияси учун 3 та хавф даражалари такомиллаштирилганлиги касалликни даволаш натижаларини олдиндан баҳолаш ва рецидив эҳтимолини юқори аниқликда прогноз қилиш имконини берганлиги туфайли 1 бемор учун қарийб 7,0% гача иқтисод қилишга эришилган ва бу орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Бешинчи илмий янгилик: мушак-ноинвазив қовуқ саратонини мультимодал даволашдан сўнги рецидив хавфини башоратлашда Ki-67, PD-L1, p53 ва C-erbB2 биомаркерларининг моно- ёки синхрон экспрессияси молекуляр-генетик башорат ҳисобига предикторлар эканлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №77-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 12 ноябрдаги №68-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* молекуляр-генетик биомаркерларни қўллаш эвазига касаллик прогрессияси ва рецидиви сонини камайтириш орқали ҳаёт сифатининг яхшиланиши, ногиронликнинг пасайиши, ўзгалар парваришига муҳтожликни камайтирган ва умр давомийлигининг узайтириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* МНҚСда даволаш натижаларини молекуляр-генетик даражада прогноз қилиш учун Ki-67, PD-L1, p53 ва C-erbB2 биомаркерларнинг моно- ёки синхрон экспрессиясининг предиктор сифатида қўлланилиши адекват даволаш стратегиясини белгилаш имконини бериши натижасида ҳаёт сифатини яхшиланиши, ногиронликни ва меҳнатга лаёқатсизлик қобилиятини камайитирилиши ҳисобига 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 5,0%га иқтисод қилиш, ортиқча аъзони олиб ташловчи операцияларни бажариш лозимлиги эҳтимолини минимизация қилиш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган ва маблағлар иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* рецидив юқори аниқликда прогноз қилиш имконини берганлиги туфайли 1 бемор учун қарийб 6,5% гача иқтисод

килишга эришилган ва бу орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Р.М. Тилляшайхованинг «**Кам инвазив технологияларни қўллаган ҳолда мушак-ноинвазив қовуқ саратонини даволаш-ташхислаш тактикасини ишлаб чиқиш**» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 5 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш тизимидаги тиббиёт муассаларига жорий этиш бўйича Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йилдаги 19 ноябрдаги 02- 03/682-сон хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Илмий натижаларнинг апробацияси. Ушбу тадқиқотнинг натижалари 4 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика конференцияларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 26 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, улардан 12 таси журнал мақолалари: шундан 6 таси маҳаллий ва 6 таси хорижий, жумладан диссертациянинг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган хорижий журналларда. Нашр қилинган тезислар - 11 та, интеллектуал мулк агентлиги гувоҳномаси – 1 ва услубий тавсиянома – 2 та.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, яқун, хулосалар, амалий тавсиялар ва келтирилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 183 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги ва талаб борлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Мушак-ноинвазив қовуқ саратонини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ҳолати**» мавзусидаги биринчи боби МНҚС миниинвазив даволаш жараёнларининг ривож эволюцияси, ташхислаш ва ўсма рецидиви прогнозида биомаркерларнинг аҳамияти, патологик жараёнга комбинирланган таъсирнинг қўлланилишида замонавий тенденцияларни ўрганиш бўйича адабиётлар таҳлилига бағишланган. Диагностика ва даволашнинг мультимодал усуллари самарадорлигининг қиёсий жиҳати, шунингдек, локорегионар касалликнинг прогрессияси масалаларида замонавий адабиётлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Клиник кузатувлар тавсифи, тадқиқотнинг материал ва услублари, натижаларни баҳолаш**» га бағишланган. Ўтказилган тадқиқот 2014 -2023 йилларда Та ва Т1 босқичларидаги МНҚС 227 беморларни танлаб ўрганиш ва даволаш

натижаларига асосланган. Бунда каминвазив даволаш усуллари (Трансуретрал резекция (ТУР) ва second look ТУР, фотодинамик терапия (ФДТ), интравезикал кимётерапия (ИВКТ) бажарилган ва натижалар 3 та тадқиқот гуруҳига бўлиб ўрганилган:

Тадқиқотнинг 1-гуруҳини қовуқнинг стандарт трансуретрал резекцияси, кейинчалик қовуқ ички кимётерапияси ўтказилган 84 та бемор ташкил қилган;

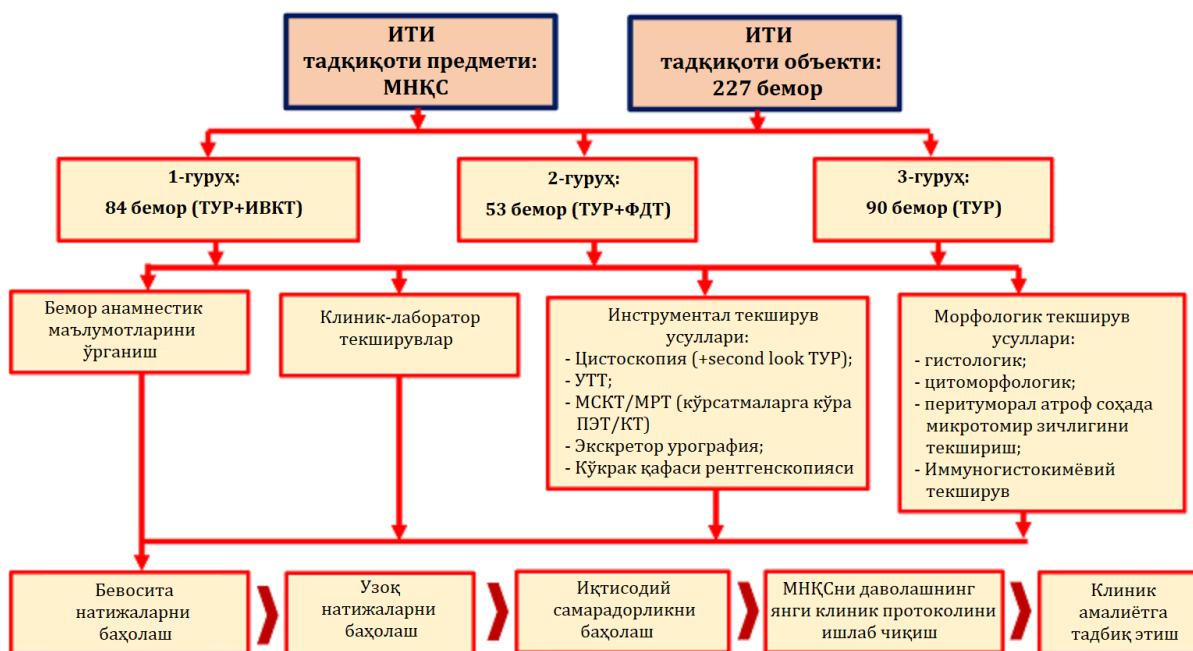
Тадқиқотнинг 2-гуруҳига ТУР билан биргаликда қовуқнинг ФДТси бажарилган 53 бемор ташкил киритилган;

3-гуруҳ - назорат гуруҳи бўлиб, радикал даво сифатида қовуқ ўсмасини ТУРи бажарилган 90 нафар МНҚС билан оғриган беморлардан ташкил топган.

Тадқиқот дизайни 1-расмда келтирилган бўлиб, ишнинг асосини МНҚС билан оғриган беморларни клиник-лаборатор, инструментал, иммуногистокимёвий ва морфологик тадқиқотлар натижаларини ретроспектив ва проспектив талқин қилиш материалларига асосланган бўлиб, уларнинг натижалари қуйидаги даражалар бўйича баҳоланган:

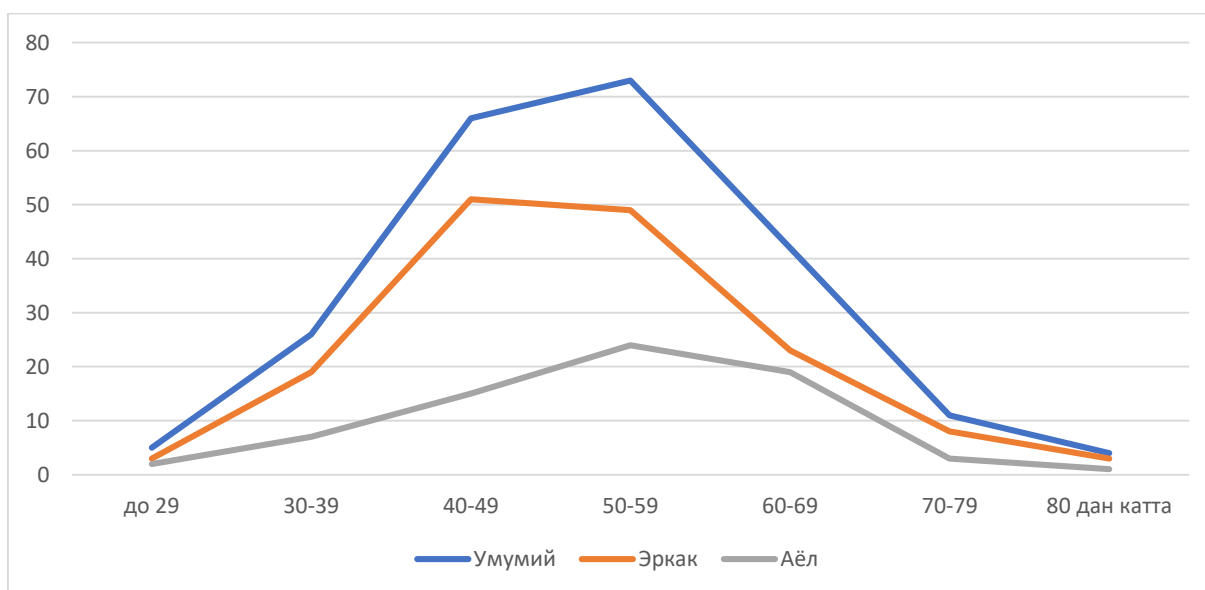
- Гендер-ёш кўрсаткичлари;
- Клиник-лаборатор кўрсаткичлар;
- Ўсма жараёнининг морфологияси;
- Ўсманинг миқдорий ва метрологик кўрсаткичлари;
- Ўтказилган терапия самарадорлиги;
- Прогрессияланишгача бўлган, рецидивсиз давр давомийлиги;
- МНҚСда такрорий аралашувлар натижалари;
- Иммуногистокимёвий омилларнинг экспрессияси;
- Даво усулига қараб яшовчанлик кўрсаткичлари.

Гендер-ёш кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатадики, МНҚС эркакларда энг кўп учрайди ва частота нисбати 2,2:1 ни, яъни 156 (68,7%) эркак ва 71 (31,3%) аёлни ташкил этган.



1-расм. Илмий-тадиқот ишини ўтказиш дизайни.

МНҚС беморларида ёш параметрларининг кўрсаткичлари кенг ўзгарувчанликни кўрсатди (29 ёшдан 84 ёшгача), ўртача 59,4±0,3 ёшни ташкил қилди. Умумий бемор популяциясида ва жинсига қараб касалланиш жадвалини ўрганиш натижаларнинг ўхшашлигини кўрсатди (2-расм).



2-Расм. Беморларни ёш декадасига қараб тақсимланиши, n=227

Тадқиқот гуруҳларида TNM таснифи (КХТ-10) бўйича беморлар тақсимоти 1-жадвалда келтирилган.

Та босқичининг T1 га нисбати МПҚСда 1: 3 ни ташкил этган. Ушбу нисбат кўрсаткичлари барча тадқиқот гуруҳларида деярли бир хил бўлиб, бу қиёсий натижаларга босқичлашнинг таъсири йўқлигини кўрсатган. Ўсма жараёнининг локализациясини ўрганилганда, энг кенг тарқалган патологик жараён қовуқнинг олд ва орқа деворлари соҳаларида кузатилганлиги, мос равишда 29,0 ва 28,6% ни ташкил этганлиги аниқланган.

1-жадвал

МНҚС беморларини TNM тизими бўйича тақсимланиши, n=227

Тадқиқот гуруҳлари	T1-босқич	Та-босқич
1-гуруҳ (n=84)	61 (72,6%)	23 (27,4%)
2- гуруҳ (n=53)	37 (69,8%)	16 (30,2%)
3- гуруҳ (n=90)	62(68,9%)	28 (31,1%)
Жами (n=227)	160 (70,5%)	67 (29,5%)

МНҚС беморларининг гендер-ёш кўрсаткичларига, патологик жараённинг локализацияси ва тарқалишига, ўсманинг гистологик тури ва дифференциация даражасига кўра клиник хусусиятлари 2-жадвалда келтирилган. Гистологик тузилиши кўра, барча (100%) беморларда уротелиал саратон тасдиқланган ва ўсма хужайраларининг дифференциация градацияси бўйича: кам (G1) - 75 (33,0%), ўрта (G2) - 53 (23,4%) ва юқори (G3) - 99 (43,6%) беморда аниқланган. 17 (7,5%) беморда текширувда қовуқда 2 ёки ундан ортик ўсма аниқланган.

ФДТ усули 1,0 см дан катта ўсманинг қовуқ ички визуал компоненти ва майдони 4 см дан ошмайдиган ясси ўсмалари бўлган беморларни даволашда ишлатилган. Умуман олганда, барча гуруҳларда ўтказилган тадқиқотда касалликнинг рецидиви хавфи паст, оралик ва юқори бўлган, аъзо сақловчи даволаниш режалаштирилган беморлар киритилган.

2-жадвал

МНҚС беморларининг клиник тавсифи

Градациялар	Барча беморлар n=227	1-гуруҳ n=84 (ТУР+ИВХТ)	2-гуруҳ n=53 (ТУР+ФДТ)	3-гуруҳ n=90 (ТУР)	Р
Ёши йиллар (М±м)	61,4±0,7	59,3±0,9	63,4±0,8	61,7±0,5	0,394
Жинси:					
Эрак	156 (68,7%)	59 (70,2%)	42 (79,2%)	55 (61,1%)	0,161
Аёл	71 (31,3%)	25 (29,7%)	11 (20,8%)	35 (43,2%)	
Қовуқ деворида ўсма жойлашуви:					
Олдинги	43 (29,0%)	18 (21,4%)	11 (20,7%)	14 (15,5%)	0,302
Орқа	65 (28,6%)	26 (30,9%)	14 (26,4%)	25 (27,7%)	
Туби	23 (10,1%)	7 (8,3%)	4 (7,5%)	12 (13,3%)	
Мультицентрик	17 (7,5%)	6 (7,1%)	3 (5,7,8%)	8 (8,9%)	
Ўнг девори	40 (17,6%)	15 (17,8%)	9 (16,9%)	16 (17,7%)	
Чап девори	39 (17,1%)	12 (14,3%)	12 (22,6%)	15 (16,6%)	
Ўсманинг ўлчами, см					
Ўртача (М ± м)	2,3±0,3	1,9±0,2	2,1±0,2	2,5±0,4	0,608
Медиана	1,5	2,2	2,3	2,7	
ЕОРТС бўйича рецидив хавфи:					
Паст даража	62 (27,3%)	23 (27,4%)	12 (22,6%)	27 (30,0%)	0,0001
Ўрта даража	104 (45,8%)	37 (44,0%)	26 (49,0%)	41 (45,6%)	
Юқори даража	61 (26,8%)	24 (28,6%)	15 (28,3%)	22 (24,4%)	
Саратон хужайраси дифференцировка даражаси:					
G1	75 (33,0%)	25 (29,7%)	19 (35,8%)	31 (34,4%)	0,082
G2	53 (23,4%)	18 (21,4%)	11 (20,7%)	24 (26,7%)	
G3	99 (43,6%)	41 (48,8%)	23 (43,4%)	35 (38,9%)	
рТ категорияси:					
рТа	55 (24,2%)	21 (25,0%)	8 (15,1%)	26 (28,8%)	0,014
рТ1	172 (75,8%)	63 (75,0%)	45 (84,9%)	64 (71,1%)	

Диссертациянинг «Мушакга нонинвазив қовуқ саратонини мультимодал даволаш» мавзусидаги учинчи бобидан, мининвазив жарроҳлик ва комбинирланган даволаш усуллари бевосита натижалари келтирилган. ТУР асосий ва ягона даволаш усули сифатида МНҚС билан касалланган 90 беморда амалга оширилган. Беморни кузатиш давомийлиги 60 ойгача бўлган (ўртача 32±0,7 ой). Бирламчи ТУР натижалари қайта

цистоскопия вақтида визуал баҳоланган ва 11 (12%) беморда операциядан кейинги асоратлар кузатилган: 7 (7,8%) беморларда қон кетиши, 3 (3,3%) беморда сийдик йўли инфекцияси (цистит) ва 1 (1,1%) беморда қон кетиши билан перфорация. Clavien – Dindo таснифи бўйича жарроҳлик асоратларининг оғирлигини баҳолаш шуни кўрсатганки, ТУРдан кейин 8 (8,9%) беморда II даражали, 3 (3,3%) беморда – III даражали асорат кузатилган. ТУРдан сўнг кузатувнинг турли даврларида касалликнинг прогрессияси 38 (42,2%) беморда аниқланган.

Тадқиқотда ИВКТ қуйидаги омиллар асосида амалга оширилган: ўсманинг хавфлилик даражаси ва босқичи, ҳосила ҳажми ва сони, препаратни тизимли қўллаш пайтида кучли ножўя таъсири. Ўсмага қарши агент сифатида массаси 329 кДа бўлган, ДНК синтезини ингибирловчи ўсмага қарши антибиотик Митомицин С (ММС) қўлланилган. ММС моно режимда ҳафтасига 1 марта 4 ҳафта давомида қўлланилган. 64 (76,2%) беморда ММС дан интравезикал фойдаланишга ижобий жавоб кузатилган. Ушбу беморларда мониторинг медианаси 27,3+0,5 ойни ташкил этган ва бу юқори самарадорлик деб баҳоланган. Хусусан, ТУР дан кейинги ИВКТ натижалари таҳлилига кўра, 20 (23,8%) беморларда ўсма жараёнининг локорегионал прогрессияси қайд этилган. Жараёнининг рецидиви 17,9 эркаклар ва 5,9% аёлларда кузатилган. Шу билан бирга, pT1 тоифасидаги рецидив pTa га нисбатан деярли 2 баравар кўп кузатилган – мос равишда 15,5 ва 8,3%. Ҳатто ИВКТдан кейин ҳам кўпинча мултицентрик рецидивлар кузатилган – 21,4% (18 бемор). Фақат 2 (2,4%) беморда қовуқ ТУРи соҳасидаги шиллик пардада якка рецидив ва аксарият холларда 4 см гача бўлган ўсмаларда кузатилган – 20,3% (p=0,06). Ушбу гуруҳда прогрессия частотаси ва гистологик дифференциация даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланган (p=0,06.), яъни G1 да рецидив 1,3%, G3 да - 19% да содир бўлган.

Қуйидаги кўрсатмалар асосида адьювант равишда 53 нафар беморда фотодинамик терапия қўлланилган: а) уретелиал саратоннинг дифференциациясидан қатъий назар, Та ва Т1 босқичларидаги бирламчи МНҚС. б) асосан экзофит ўсган 2 дан 4 смгача ўлчамдаги қовуқнинг пастки ва ён деворлар соҳасида патологик жараённинг локализациясида с) ўсманинг мултицентрик жойлашувида, уретра оғзи ва детризор зарарланганда. Бундан ташқари, ТУР ёки ТУР + ИВКТ усули самарасизлигида ҳам ФДТ ўтказилган.

53 беморда ТУР ва ФДТ ўтказилгандан сўнг турли даврда 10 (18,9%) беморда рецидив кузатилган. Бунда 2 см гача бўлган ўсмаларда ФДТдан кейин рецидивлар кузатилмаган, лекин ўсма 2 дан 4 см гача бўлган беморларда 18,9% ни ташкил этган. Энг кўп рецидивлар 24 ойгача бўлган даврда - 7 (13,2%) беморда кузатилган. Ўсманинг гистологик дифференциациясига қараб рецидивнинг ривожланишини баҳолашда ФДТдан кейинги кузатув даврида high grade (G1) беморларда прогрессия қайд этилмаган бўлсада, G-2 ва G-3 да дифференциация даражасида мос равишда 3,8 ва 15,1% ни ташкил қилган.

МНҚСни миниинвазив даволаш таҳлилига кўра, ТУР ҳанузгача даволашнинг энг асосий компоненти ҳисобланади. ТУРнинг асосий ва ягона даволаш усули сифатида амалга оширилишида 12,2% ҳолатда операциядан

кейинги асорат кузатилган бўлиб, 3,3% да Clavien Dindo бўйича III даражани ташкил қилган. Шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифати ECOG бўйича II ва III балларга тенг бўлган ва бу кўрсаткич беморнинг ёшига пропорционаллиги аниқланган. ТУР ва ИВКТ ўтказилган беморлар гуруҳида операциядан кейинги асоратларнинг частотаси юқори бўлган -28,5%. ТУРдан фарқли ўлароқ, бу гуруҳда, ҳаёт сифати кимётерапиянинг ноҳўя таъсирлари оғирлигига боғлиқ бўлди. ФДТ ўтказилган беморлар гуруҳида операцияга оид асоратлар кузатилмаган. Асосийси, бу гуруҳда ФДТ локорегионар рецидивни камайишига олиб келган ва энг паст кўрсаткич – 18,9% кузатилган.

Диссертациянинг «**Мушакга ноинвазив қовуқ саратони клиник-морфологик ва молекуляр-биологик градациялари**» номдаги тўртинчи бобида, натижалар таҳлиliga кўра даволаш усулларига мос равишда рецидив ҳолатларининг 18,9 дан 42,2% гача учраши аниқланган. Ўсма атрофи соҳасидаги уротелиоцитлар юзасида жойлашган CD31 иммуноглобулинини миқдорий ҳисоблашга асосланган қон томир зичлиги шаклида баҳолаш - микроваскуляр суратни (МВС) ўрганиш даволаш усуллариининг самарадорлигини баҳолаш ва МНҚС натижаларини прогноз қилишда асосий биомаркерлардан бири бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги таҳлил қилинган. МВС зичлиги кўп омилларга боғлиқ равишда ўрганилган (3-жадвал).

МНҚСда микроқон томирлар зичлигининг экспрессияси 3-жадвал

Клиник белгилари	Дастлабки экспрессия CD31	Даводан кейин CD31 экспрессияси			P
		1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	
Жинс : Эркак Аёл	71,2±1,7 75,5±2,6	69,3±2,7 70,4±1,9	73,5±2,3 76,1±3,3	63,3±3,2 65,1±2,9	0,03
Ёши: ≤45ёш 46-59ёш ≥60 ёш	84,7±5,3 77,1±3,5 68,5±4,3	76,3±4,1 70,1±2,3 63,4±3,0	80,1±2,2 74,4±3,0 69,3±5,1	77,3±3,1 68,6±2,4 60,3±4,1	0,004
Градация Tа (n=46) T1(n=91)	75,7±3,4 82,9±4,1	78,4±3,8 89,0±2,2	76,3±2,7 83,7±3,1	74,1±1,3 83,7±3,1	0,067
Хужайралар дифферен.: G1- high grade G2-middle grade G3-low grade	71,3±3,2 79,1±4,1 86,5±3,1	73,4±2,2 82,2±4,0 88,6±1,7	73,4±3,1 78,3±2,7 81,3±3,1	65,3±2,4 69,4±2,8 75,3±3,0	0,05
Ўсма жойлашуви: Локал Мультицентрик	67,1±3,9 83,2±3,4	73,4±4,1 84,3±2,3	62,3±2,9 74,3±3,7	63,1±4,3 85,4±3,3	0,02
Ўсма ўлчами: ≤1 см ≤2 см 2-4 см	65,1±4,2 79,2±3,1 86,7±3,5	68,2±4,1 81,3±2,9 88,5±3,7	71,2±3,9 74,3±2,8 89,3±3,7	62,3±4,1 83,1±4,4 80,1±3,1	0,001

Натижалар таҳлили МВСга ўсма локализацияси ва сонининг бевосита таъсирини кўрсатган. Жарроҳлик материални дастлабки текшириш пайтида маҳаллий ва мультицентрик ўсма ўсиши билан перитуморал соҳанинг МВС индексидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланган. МНҚС нинг якка локализациясида, жойлашган жойидан қатъи назар, 1 мм² уротелийга 67,1±3,9 микроваскуляр зичлик тўғри келган ($p \leq 0,005$). Аксинча, мультицентрик жойлашганда кўпинча CD31 экспрессияси қайд этилади ва МВС зичлиги ўртача 83,2±2,4 ни ташкил этган. Қовуқ шиллик қаватидаги бир нечта ўсма ороллари яллиғланиш ва дегенератив ўзгаришларнинг турли босқичларига эга бўлиб, бу микроваскуляр тармоқнинг кўпайиши билан намоён бўлган.

Ki-67, PD-L1, p53 ва C-erbB2 протеинларнинг иммуногистохимёвий кўрсаткич сифатида прогностик аҳамиятини ўрганиш учун, 77 беморда натижаларни кейинги ретроспектив интерпретация билан тадқиқот ўтказилган. Олинган натижалар ўрганилганда онкопротеиннинг позитив экспрессияси билан боғлиқ ҳолда клиник белгиларга мувофиқ интерпретация қилинган. ИГХ вақтида Та босқич 34 (44,2%), T1 – 43 (55,8%) беморларда тасдиқланган. 47 (61,0%) беморда бирламчи даволанишдан кейин касаллик рецидив кузатилган ва 30 (39%) бемор беш йиллик кузатув давомида рецидив кузатилмаган шахслар бўлган (жарроҳлик материални ретроспектив текшириш туфайли). Барча беморларда ўсманинг пролифератив фаоллик индексининг турли даражадаги экспрессияси мавжуд. Текширилган беморларнинг 58,4%да Ki-67 нинг 40% дан кам, қолган 41,6% беморларда эса юқори кўрсаткичлари кузатилган. Уротелиал саратон билан оғриган беморларнинг 1/3 қисмида p53 оқсилнинг позитив статуси кузатилган. C-erbB-2 онкопротеинининг экспрессияси 35 (45,5%) беморда турли ўсма градацияларида 2+ ва ундан юқори кўринишида аниқланган. PD-L1 нинг мусбат юқори экспрессияси 41 (53,2%) беморда кузатилган. Шунингдек, ИГХ кўрсаткичлар бу триадаси синхрон экспрессияси МНҚС билан оғриган 28 (36,3%) беморларда аниқланган.

МНҚС нинг клиник параметрларига қараб биомаркер экспрессиясини таҳлил қилиш улар ўртасида ўзгарувчан боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган: бемор ёши, касалликнинг T босқичи, ўсма хужайрасининг дифференциацияси ва патологик жараённинг рецидиви. Хусусан, гистологик дифференциациядан қатъий назар, таҳлил қилинган 77 беморда барча ўсма хужайралари Ki-67 позитивлиги кузатилган. Ўсма хужайраларининг G1 даражасида 59,1% ҳолларда Ki-67ни 40% дан кам экспрессияси қайд этилган. Аксинча, саратон хужайраларининг G2 ва G3 даражасида мос равишда 59,3 ва 40,9% ҳолатда ўсма хужайраларида Ki-67 экспрессияси 40% дан ортиқни ташкил қилиб, улар ядроларнинг специфик жигарранг ранги билан ажралиб турган (4-жадвал).

PD-L1 ифодаланганлиги уротелиал саратон гистологик гуруҳида ортиб бориш тенденциясига эга бўлган – G-1да – 45,4% дан G-3 да 64,3% гача ($p < 0,05$). Бироқ, бу биомаркернинг экспрессияси рецидив йўқлиги билан солиштирилганда рецидивли беморлар гуруҳида уч барабар юқорилиги кузатилган – мос равишда 72,3 ва 23,3% (PD-L >1%). Аксинча, PD-L1

касалликнинг Та ва Т1 босқичлари бўлган беморларда бир хил частотада учраган. 45 ёшгача бўлган беморларда 40% дан ва 60 ёшдан ошган беморларда 69,4% гача ёшга боғлиқликнинг экспрессиясини ўсиши кузатилган.

4-жадвал

МНҚС градациясига қараб ИГХ маркерлар экспрессияси, n=77

ИГХ маркерлар градацияси	Ki 67 n=32/45		PD-L n=41	P53+ n = 24	C-erbB2 n = 35	Қўшма экспрессия n = 28
	<40	>40				
Ўсма хужайралари дифференцировка даражаси						
G1, n =22	13 (59,1%)	9 (40,9%)	10 (45,4%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)
G2, n =27	11 (40,7%)	16 (59,3%)	14 (51,8%)	7 (25,9%)	29 (33,3%)	7 (25,9%)
G3, n =28	8 (28,6%)	20 (71,4%)	18 (64,3%)	12 (42,8%)	16 (51,7%)	19 (67,8%)
Жараён рецидивли						
Res +, n = 47	17 (36,2%)	13 (63,18%)	34 (72,3%)	18 (38,3%)	27 (57,3%)	25 (55,3%)
Res -, n = 30	28 (93,9%)	12 (6,7%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	8 (26,7%)	2 (6,7%)
Т мезони						
Ta, n = 34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	18 (52,9%)	10 (29,4%)	9 (26,7%)	9 (26,7%)
T1, n = 43	24 (55,8%)	19 (44,2%)	23 (53,2%)	14 (32,5%)	26 (60,4%)	19 (44,2%)
Ёши						
<40ёш., n=20	6 (30%)	14 (70%)	9 (45%)	4 (20,0%)	11 (55,0%)	3 (15,0%)
40-59ёш., n=21	8 (38,1%)	18 (61,9%)	7 (61,9%)	12 (57,1%)	9 (42,8%)	7 (33,3%)
>60ёш., n=36	18 (50,4%)	18 (50,0%)	25 (69,4%)	8 (22,2%)	15 (41,7%)	18 (50,0%)

P53 га антитаначалар билан саратон хужайра ядроларини бўялишининг юқори частотаси ўсма хужайраларининг low grade G-3 даражасида 42,8% беморда аниқланган. P53 маркернинг экспрессияси G1 ва G2 градацияли беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич 2 баробар пастлиги қайт этилган ҳамда мос равишда 22,7 ва 25,9%ни ташкил қилган ($p < 0,001$). Рецидивли беморларда p53 позитив хужайралар рецидивсизларга қараганда кўп бўлган – мос равишда 38,3 ва 20%. Ушбу кўрсаткичдаги сезиларли фарқлар p53 нинг прогностик қийматидан далолатдир. Та ва Т1 босқичларида бўлган беморларда, p53 индексининг ўзгариши кузатилган бўлиб, бу маркернинг Т градацияга нисбатан яхши информативлигини ифодалаган.

C-erbB2 (HER 2/neu) ген ишлаб чиқариш экспрессияси икки ёки ундан ортиқ “+” ижобий комбинацияси билан 35 нафар МНҚС беморларида ўрганилган. Олинган натижаларни таҳлил қилиш онкопротеин экспрессиясининг ўсма хужайраларининг гистологик дифференциациясига ва Т-грацияга боғлиқлигини кўрсатган. Бунга кўра, G3 да C-erbB2 гиперэкспрессияси 57,1% холатда кузатилди, G1 ва G2 да эса ўз навбатида 27,3 ва 33,3%ни ташкил қилган ($p < 0,001$). Тадқиқотда ўсма Т градацияси билан оксилнинг экспрессиясидаги фарқлар сезиларли бўлиб, Та да 26,7%, Т1 да эса 60,4% ни ташкил қилган. Кузатув давомида 28 беморда бир вақтнинг ўзида

уччала биомаркернинг мавжудлиги қайд этилган. Таъкидланишича, учта маркерларнинг синхрон гиперэкспрессияси фақатгина МНҚС рецидивни бўлган беморлага хос бўлган - касаллик прогрессияси кузатилган беморларнинг умумий сонидан 59,6%. Бунда ёш, Т-кўрсаткич ва ўсманинг гистологик дифференциацияси даражасининг биомаркерлар эспрессиясига таъсир аниқланган.

Дисертациянинг «**Мушакга ноинвазив қовуқ саратонида рецидивланиш жиҳатлари ва уни даволаш**» деб номланган бешинчи бобида турли даволаш вариантларидан кейин касаллик прогрессиянинг сабаблари таҳлил қилинган. Кўпгина ҳолларда касалликнинг рецидивланиши 13 ойдан 24 ойгача (9,3%) ва 36 ойдан 48 ойгача (6,7%) кузатилган. Биринчи йилда беморларнинг 6,6 фоизида рецидив содир бўлган. Натижаларнинг талқини дастлабки даволаш усулига қараб турли хил рецидив даврларини кўрсатди, бу ҳар доим ҳам МНҚСни умумий баҳолаш кўрсаткичлари билан бир хил бўлиб чиқмаган. Шунинг таъкидлаш керакки, комбинацияланган терапия билан таққослаганда касалликнинг энг кўп рецидивлари ТУРдан кейин – 38 (42,2%) беморда содир бўлган. ТУР+ИВКТ ва ТУР+ ФДТ дан кейин рецидив частотаси мос равишда 23,8 ва 18,8% ни ташкил этган.

МНҚСни бирламчи ихтисослаштирилган давосидан кейин рецидивлар ривожининг қиёсий натижалари 5-жадвалда келтирилган. Бир марталик рецидивнинг ривожланиши энг кўп фақат ТУР ўтказилган беморларда кузатилган - 26,7%. Бу кўрсаткич 1- ва 2-тадқиқот гуруҳларида мос равишда 16,7 ва 13,2% ташкил қилган. Ўз навбатида ушбу ҳолат қовуқ шиллик қаватида ТУР соҳасига таъсир қилишнинг қўшимча усулларида фойдаланишнинг статистик жиҳатдан муҳим аҳамиятини кўрсатиб берган.

5-жадвал

МНҚСни бирламчи махсус даволашдан кейинги рецидивлари, n=227

Клиник белгилари	1 гуруҳ		2 гуруҳ		3 гуруҳ		Жами		P
	Абс.	В %	Абс.	В %	Абс.	В %	Абс.	В %	
Рецидивлар сони	20	23,8	10	18,8	38	42,2	68	29,9	0,05
Рецидив йўқ	64	76,2	43	81,2	52	57,8	159	70,1	0,002
Бир марталик рецидив	14	16,7	7	13,2	24	26,7	35	15,4	0,06
Бир мартадан ортиқ рецидив	6	7,1	3	5,6	14	15,5	23	10,1	0,09
Инвазив рецидив	2	2,4	-	-	7	4,4	9	3,9	0,5

Хусусан, ТУР дан кейин ИВКТ ёки ФДТ ўтказилиши, тадқиқот гуруҳларида рецидив ҳолатларининг кескин камайишига ёрдам берган. Миниинвазив резекциядан кейин интравезикал кимё терапия ёки фотодинамик терапияни қўллаш ёлғиз ТУР қўлланилганга қараганда деярли 2

марта рецидив частотасини камайтириш имконини берган. Такрорий рецидивларни верификация қилиш вақтида 9 (3,9%) беморда уротелиал саратоннинг инвазив босқичи аниқланган. Шу билан бирга, инвазив бўлмаган ҚС дан инвазивга ўтиш частотаси 1-гуруҳда 2,4% беморда, 3-гуруҳда 4,4% беморда кузатилган. ФДТ билан ТУР дан кейин 60 ойгача бўлган даврда инвазив рецидив аниқланмаган.

Асосий мезон Second look ТУР ўтказиш эди, унга кўра 2 гуруҳ ташкил этилди: 1 - гуруҳ – Second look ТУРдан ўтган беморлар-80 (51,6%). 2-гуруҳ – режалаштирилган Second lookсиз фақат ТУРдан ўтган беморлар-75 (48,4%).

Олинган клиник ва морфологик маълумотларга асосланиб (ўсмалар сони, ўсма ҳажми, Т тоифаси, ўсма ҳужайраларининг дифференциацияси (G), ҳамроҳ GIS) EORTC тавсияларига мувофиқ рецидив ва ривожланиш хавфи бўйича гуруҳлар аниқланган (6-жадвал).

6-жадвал

МНҚСда режали Second look ТУР натижаларини қиёсий ўрганиш кўрсаткичларини тавсифи, n=155

Кўрсаткич		1-гуруҳ (SI TUR), n=80	2-гуруҳ (без SI), n=75	Жами n=155	<i>p</i>
Ўртача ёш		66,0±10,7	69,0 ± 11,8	66,7 ± 10,9	0,124
Ўртача яшовчанлик, ой		46,4 ± 18,1	51,4 ± 24,4	50,1 ± 22,9	0,090
Жинс	Эркак, n (%)	67 (83,8)	59 (78,7)	123 (79,2)	0,246
	Аёл, n (%)	13 (16,2)	16 (21,3)	23 (20,8)	
Ўсма ўлчами	< 2 см, n (%)	27 (33,8)	34 (45,3*)	67 (43,2)	0,047
	> 2 см, n (%)	53 (66,2)	41 (54,7*)	88 (56,8)	
Ўсма тури	Якка, n (%)	55 (68,8)	60 (80,0)	118 (76,1)	0,079
	Мультицент. n (%)	25 (31,2)	20 (26,7)	37 (23,8)	
Т категория	Та, n (%)	3 (3,7)	7 (9,3)	13 (8,4)	0,065
	T1, n (%)	77 (96,3)	68 (90,7)	142 (91,3)	
Гист. дифферен. G	G1, n (%)	13 (16,2)	9 (12,0)	22 (14,2)	0,0001
	G2, n (%)	17 (21,2)	44 (58,7)	82 (52,6)	
	G3, n (%)	50 (62,5)	22 (29,3)	73 (47,4)	
EORTC scale бўйича прогноз хавфи	Ўртача, n (%)	64 (80,0)	65 (86,7)	132 (85,4)	0,113
	Юқори, n (%)	16 (20,0)	10 (13,3)	23 (14,6)	
EORTC scale бўйича рецидив хавфи	Ўртача, n (%)	13 (16,2)	22 (29,8)	41 (26,3)	0,018
	Юқори, n (%)	67 (83,8)	55 (70,2)	114 (73,7)	

* Гуруҳлар орасида тафовут ишончли, $p < 0,05$

Диссертациянинг «МНҚСда касалликнинг даволашдан кейинги прогнозини предикторлари ва уларнинг асосий кўрсаткичларга таъсири» деб номланган олтинчи бобида ўсма хужайраларининг малигнизация даражаси ва унинг прогрессияланиш қобилияти ўртасидаги муносабат акс эттирилган: даволаш усулларида қатъи назар барча гуруҳлардаги беморларда нисбатан юқори рецидив даражаси кузатилган, 34,8% дан 54,3% гача. Умуман, уротелиал саратонининги Low grade дифференциациясида паст даражада дифференциаллашган гуруҳга нисбатан жараённинг рецидивланиши 4 марта дан ортиқ ўсиши кузатилган - мос равишда 43,4 ва 9,3%.

Даволаш натижасига таъсир қилувчи навбатдаги омил базал мембранага нисбатан патологик жараённинг чуқурлигидир. G1 хавфлилик билан Та босқичда 5-йиллик яшовчанлик 95%ни ташкил қилган, шу вақтда, T1 да эса 78% га тенг бўлган ($p < 0,041$). Тадқиқот кузатувида кўра прогнозлаш жиҳатларига таъсир қилувчи асосий омиллардан бири Ki-67, PD-L1, p53 и C-erb-B2 ИГХ маркерларининг экспрессиясидир. Бинобарин, жарроҳлик материаллар ретроспектив таҳлилида Ki-67 даражаси 40%дан юқори беморларда касаллик прогрессияланишининг корреляцион боғлиқлиги ўрнатилган (7-жадвал).

7-жадвал

МНҚСда касаллик натижасини прогнозлашда хавф омилларини тақсимланиши

Прогрессияланиш хавфи даражаси		
Паст	Ўрта	Юқори
Якка ўсма <2см	Якка ўсма <4см	Якка ўсма >4см ёки мультицентрик ўсмалар
G1 босқич	G2 ёки G1 якка рецидив билан	TaG1-2 ререцидив билан
Та босқич	T1 ёки Та рецидив билан	Ta-1G3
Ki-67 < 40%	Ki-67 50% гача	Ki-67 >50%
CD31 < 70/mm ²	CD31 < 80/mm ²	CD31 >80/mm ²
Ёши > 65 ёш	Ёши > 50 ёш	Ёши <50 ёш
PD-L1 негатив (<1%)	PD-L1 позитив (>1%)	PD-L1 ўта позитив (>5%)
p53 негатив	p53 негатив	p53 позитив + C-erb-B2 позитив
C-erb-B2 негатив	C-erb-B2 негатив	ИГХ маркерлар триадаси экспрессияси

МНҚС билан касалланган 178 беморда даволанишдан кейинги даврда касалликнинг натижасининг асосий кўрсаткичларига ривожланиш хавфининг таъсири кузатилди. Бунинг асосий мезонлари 3 ва 5 йиллик кузатув учун умумий яшовчанлик кўрсаткичлари, рецидивсиз даврнинг ўртача давомийлиги (РСДЎД) ва рецидивсиз яшовчанлик медианаси (РЯМ) бўлган.

Прогрессияланиш хавфи билан боғлиқ биринчи рецидивнинг ривожланиш кўрсаткичи ҳам ўрганилган.

Касаллик белгилари бўлмаган даврнинг умумий давомийлиги $24,6 \pm 2,5$ ойни, ўртача рецидивсиз яшовчанлик эса $26,9 \pm 1,9$ ойни ташкил қилган.

Даволаш натижаларида ИГХ маркерларининг аҳамиятини аниқлаш учун p53, PD-L1 ва c-erbB2 оқсилларининг эспрессиян даражасига, шунингдек Ki-67 кўпайиш индексига қараб индивидуал натижалар ўрганилган. Чунончи, биомаркер гиперэспрессияси бўлган ва бўлмаган беморларда яшовчанлик даражаси миқдорий таққослаш усуллари ёрдамида қиёсий жиҳатдан ўрганилган.

ИГХ кўрсаткичларига қараб асосий онкологик параметрларнинг таҳлили уларнинг касаллик натижасидаги аҳамиятидан далолат беради. Натижалар талқини шун кўрсатдики, Ki-67 ўсма хужайралари пролифератив фаолияти индекси касалликнинг натижасига бевосита таъсир қилган, яъни, Ki-67 40%дан ортиқ бўлганда Ki-67 40%дан кам бўлганга нисбатан рецидивлар частотаси ва рецидив ҳолатлари кўп бўлган. Жумладан, Ki-67 40% дан кўп бўлганда яшовчанлик медианаси (ЯМ) $18,3 \pm 0,4$ ойни ташкил қилган, хужаралар фаоллиги 40%дан кам бўлганда эса $22,5 \pm 0,3$ ой. Рецидивсиз яшовчанлик (РсЯ) кўрсаткичи ҳам мос равишда $21 \pm 0,4$ ва $23 \pm 0,2$ ойни ташкил қилди ($p > 0,05$). Ki-67 эспрессияси беморлар ҳаёт сифатига таъсир қилмаган ва ўсма хужайраларининг специфик бўялиши интенсивлигидан қатъий назар, Карновский шкаласи бўйича 80% тенг бўлган. Шунга қарамай, 5 йиллик умумий яшовчанлик (УЯ) Ki-67нинг ифодаланганлигига мос равишда умумий яшовчанлик сезиларли фарқ қилган ва хужайралар фаоллиги 40%дан ортиқга нисбатан 40%дан кам фаолликда 93,7% ни ташкил қилган.

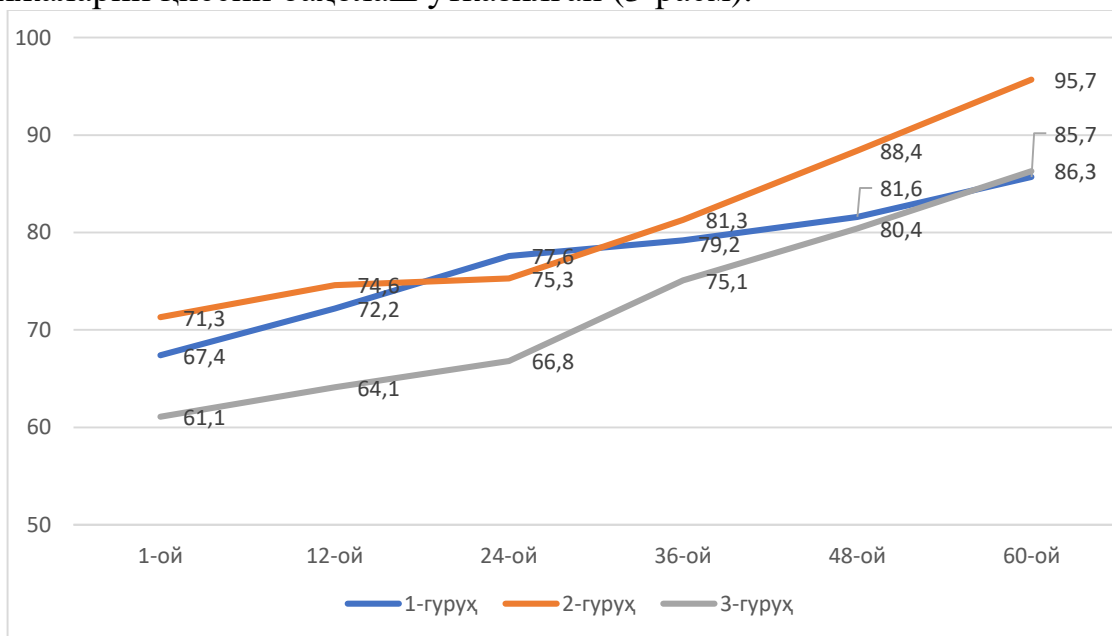
Онкопротеин p53 эспрессияси касалликнинг прогрессияланишига сезиларли таъсир кўрсатди. Шу билан бирга, p53нинг негатив шаклларида РсЯ ва ЯМ нинг юқори кўрсаткичлари кузатилган – мос равишда $37 \pm 0,6$ и $27,5 \pm 0,4$ ой. P53 мусбат ҳолатида РсЯ индексининг $16 \pm 0,09$ ой ва ЯМ нинг $13,4 \pm 0,5$ ойгача кескин пасайиши кузатилган. Бинобарин, бу кўрсаткичлар мусбат статусга эга беморларда рецидивларнинг нисбатан юқори частотаси ва рецидив ҳолатлари билан боғлиқ бўлган. P53 нинг йўқлиги ёки заиф эспрессияси бўлган беморларнинг УЯ 5-йиллик кузатув даврида 77,4% ни ташкил қилган. Бундан фарқли ўлароқ, геннинг гиперэспрессиясида УЯ 70,8% дан ошмаган. Шунга қарамай, p53+ статусига эга беморларнинг ҳаёт сифати ген эспрессиясиз турига қараганда маълум фарқга эга бўлган – 79,2% ва 84,9%.

PD-L1 эспрессияси ЯМ ва РсЯ нинг бир хил кўрсаткичлари билан тавсифланган. Аксинча, PD-L1 нинг кучлилиги РсЯ давомийлигининг $30 \pm 0,4$ дан $22 \pm 0,3$ ойгача бўлишига ҳисса қўшган. Кузатувларда МНҚСдаги ИГХ триадасининг синхрон эспрессиясининг асосий онкологик параметрларига кучли таъсири кўрсатилган. Ўрганилган кўрсаткичлар триадасининг мусбат ҳолатида ўртача яшовчанлик даражаси $19,4 \pm 0,4$ ойни ташкил этган ва бу эспрессиясиз ҳолатга нисбатан анча паст бўлиб, $31,3 \pm 0,7$ ойни ташкил қилган. Шунингдек, уч томонлама эспрессияда РсЯ ўрганилган маркерлар

йўқлигига қараганда 2 барабар паст бўлган – $14 \pm 0,3$ ва $28 \pm 0,3$ ой. Буларнинг барчаси мусбат маркерлар триадасида УЯнинг кучли (30% га) пасайишига, яъни 91,8 дан 60,7% гача пасайишига ҳисса қўшган. Бу уч маркерларнинг бир вақтнинг ўзида ифодаланиши Карновский шкаласи бўйича 75% тўғри келган ва беморларнинг ҳаёт сифатига таъсир қилмаган.

Диссертациянинг "МНҚСни даволашда мультимодал ёндашув натижалари" деб номланган еттинчи бобида, 227 беморда МНҚСни мультимодал даволашнинг қиёсий таҳлили ўтказилган. Натижаларга кўра, Т1 босқич, юқори гистологик дифференциация, ИГХ кўрсаткичларининг юқори экспрессияси ва перитумор зонанинг юқори микроваскуляр зичлиги бўлган беморларда рецидив ва маҳаллий ривожланиш хавфи паст бўлган. Беморларнинг ҳаёт сифати (ХС) касалхонадан чиқиш вақтида баҳоланган. Қониқарли ХС тадқиқотнинг 2 ва 3-гуруҳларидаги беморларнинг 70% дан ортиғида кузатилди. ИВКТ билан ТУР дан кейин ҳаёт сифатининг нисбатан қониқарсиз даражаси бўлган беморлар сонининг кўпайиши туфайли, бу кўрсаткичнинг 67,9% гача пасайиши кузатилган. Узоқ муддатли натижаларни кўп омиллар кеимида ўрганилганда, ТУРдан кейин 42,2% беморларда, комбинирланган даводан сўнг 30 (29,9%) беморларда касалликнинг рецидиви ривожланиши аниқланган ва 2:1 ни ташкил қилган. Қўлланилган даво усулларига кўра, рецидивлар ривожининг ўртача вақти статистик ишончли фарқ қилган.

Тадқиқот гуруҳлари негизида тиббий ва ижтимоий реабилитация кўрсаткичларини ўрганилган, яъни, мультимодал даволанишдан кейин натижаларни қиёсий баҳолаш ўтказилган (3-расм).



3-расм. Даволаш усулига қараб МНҚС беморларини реабилитация даражаси кўрсаткичлари

60 ой давомида реабилитация даражасининг оғирлигини график кузатиш маълумотларига кўра, дастлаб барча ўқув гуруҳларида нисбатан паст кўрсаткичлар қайд этилган. Бироқ, кузатувнинг биринчи оyi давомида интравезикуляр таъсир бўлмаган ТУРдан сўнг, реабилитация индексининг энг

юқори даражаси қайд этилди - 71,3. Комбинацияланган даволанишдан сўнг, бу кўрсаткич ФДТдан кейин 67,4 ва ИВКТдан кейин 61,1 ни ташкил этди.

ФДТ 1 беморга касалхонада ётишининг 1 кунига харажатларни 356,72 сўмга камайтиришга ёрдам берди. Натижада, 53 нафар беморда 1 кунлик касалхонада даволаниш учун ушбу даволаш усулини амалга оширишда $53 \times 356,72 = 18\,906,16$ сўм тежалди, бу 371 ётоқ кунда 7 миллион 14 минг 185,36 сўмни ташкил этди.

Бевосита самарадорликдан ташқари, биз рецидив ривожланишининг иқтисодий самарадорлигини ва тегишли харажатларни қиёсий жиҳатдан ўрганиб чиқдик ва прогрессияни эрта аниқлаш мақсадида Second look текширувини ўтказдик.

Second look назорат цистоскопик ревизия ўтказилганда 1 бемор учун харажат (Expenses for Second Look - ESL) қуйидаги қуйидаги ёрдамида ҳисоблаб чиқилди: $ESL = M1 + (M2 \times P1/30 + (M6 \times S1) + M5)$

Формулага кўра, рецидив МНҚСда касалланган 1 беморга тўғри келадиган харажат: $EReTUR = 1352345,4 + (151\,200 + 460000 \times 3 + 347000) = 3\,200\,545,5$ сўм ни ташкил этган.

Клиник ва лаборатория параметрлари тўпламининг математик йиғиндисига асосланиб, биз МНҚСни даволаш натижасини прогноз модели таклиф қилинган. Бунда турли информацион омилларнинг ретроспектив талқини асосида МНҚС билан касалланган 227 беморнинг кўрсаткичлари ўрганилган. Ретроспектив мультиградацион математик таҳлилни ўтказиш учун шартли равишда маълумотларнинг кичик гуруҳларига бўлинадиган 26 параметр танланган: 1-кичик гуруҳ – клиник кўринишларга касалликнинг 7 клиник белгилари киритилган. 2-кичик гуруҳ вазиятни интравезикал баҳолашни баҳолаш учун 5 кўрсаткичдан иборат бўлган. 3-кичик гуруҳ – 2 та белгини ўз ичига олган даволаш усули ва асоратларига асосланган кўрсаткичлар. 4-кичик гуруҳ морфологик ва иммуногистокимёвий текширувнинг 9 белгисидан иборат бўлди. 5-кичик гуруҳда 3 рецидивланиш омиллари гуруҳланган.

Кўп факторли таҳлил маълумотларини объектив талқин қилиш учун тахмин қилинган яшовчанлик даражасининг таърифини таклиф олинган – Sp, бу ерда: S - яшовчанлик, p-маълум бир t-вақт давомида прогноз қилиш. Шунга асосланиб, баллар йиғиндиси натижани прогноз қилишнинг 3 даражасига тақсимланган (8-жадвал).

8-жадвал

МНҚС беморларининг даво натижаларини балл асосда прогнозлаш

Касаллик натижаси	Яхши	Бироз яхши	Ёмон
Sp, баллар	< 30	31 – 50	> 51

Агар кўрсаткич 31 дан 50 баллгача бўлса, даволаниш натижасини ўртача кулай деб ҳисоблаш мумкин, чунки касалликнинг прогрессияланишига таъсир қилувчи юқори кўрсаткичлар туфайли ўсма жараёнининг локорегионал

прогрессияланишини ривожланиш эҳтимоли мавжуд. Агар Sp 51 баллдан юқори бўлса, даволанишдан кейинги даврда беморнинг касалликнинг прогрессияланиши ёки рецидивланиши кутилади ва бу эса қўшимча профилактика чораларини қўллашни талаб қилади.

ХУЛОСАЛАР:

«Кам инвазив технологияларни қўллаган ҳолда қовуқнинг мушак-ноинвазив саратонини даволаш-ташҳислаш тактикасини ишлаб чиқиш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. МНҚС бўлган беморларни даволашда ТУР дан сўнг перманент қовуқ ички фотодинамик терапия усулини қўлланилишида, ТУР ва қовуқ ички кимётерапиясидан фарқли равишда, постоперацион асоратлар кузатилмайди ва бирламчи ҳамда иккиламчи касаллик рецидивлари мос равишда 2 ва 3 марта камайишига олиб келади.

2. Перитуморал соҳадаги микроваскуляр суръат CD31 экспрессияси сифатида ўсма жараёнининг клиник-гистологик хусусиятларига пропорциональ боғлиқ бўлиб, касалликнинг локорегионар қайталаниши предиктори бўлиб хизмат қилиши мумкин. МВС нинг статистик юқори кўрсаткичлари ўлчамлари 2-4см ($89,3 \pm 3,7$) ва G3 градацияси ($88,6 \pm 1,7$) бўлган мультицентрик ўсмаларда (до $85,4 \pm 3,3$) кузатилган.

3. МНҚС нинг рецидив холатларида PD-L1, p53 ва C-erbB2 онкопротеинлари кўпроқ экспрессияси ($38,3$ дан $72,3\%$ гача) кузатилган ва G хужайралар кўрсаткичини ортиши билан ўсиш суратига эга бўлган. Тадқиқ қилинган ИГХ кўрсаткичларининг синхрон экспрессияси G3 даражадаги ($67,8\%$) ўсма хужайраларига эга 60 ёшдан ортиқ беморларда (50%) бошқаларга нисбатан кўпроқ аниқланган.

4. МНҚСни каминвазив даволашда ТУР асосий даво компоненти бўлсада, операциядан кейинги асоратлар $12,2\%$ ва Clavien-Dindo бўйича III-даражадаги асоратлар $3,3\%$ холатда кузатилади. ТУР билан бирга ИВКТ ёки ФДТ комбинирланган равишда қўллашга асосланган мультимодал даво усуллари касаллик рецидивини $42,2\%$ дан $18,1\%$ гача камайишига олиб келади.

5. PD-L1, p53 ва C-erbB2 каби онкопротеинлар экспрессияси билан патологик жараён тажовузкорлиги ўртасидаги корреляцион боғлиқ мавжудлиги, уларни локорегионар рецидивларни олдиндан баҳоловчи прогностик биомаркер сифатида қўллаш имконини асослаб беради. Бунда учта кўрсаткичнинг синхрон экспрессияси ва Ki-67 нинг 40% зиёд кузатилиши даврдан кейинги даврда касаллик қайталанишининг юқори риск омили бўла олади.

6. Тадқиқотга кўра МНҚСда умумий рецидив частотаси $29,9\%$ ни ташкил қилиб, аксарият холларда дастлабки 24 ой давомида намоён бўлади. Рецидив бўлган 61% беморларда тадқиқ қилинаётган онкопротеинлардан камида бирининг экспрессияси кузатилган – p53 ($38,3\%$), PD-L1 ($72,3\%$) ва C-erbB2

(57,3%). Рецидив кузатилган беморларнинг 25 тасида (55,3%) учта ИГХ маркерининг синхрон экспрессияси аниқланган.

7. Юқори даражадаги хавф билан 23 (33,8%) беморда касалликнинг кўп марталик рецидивининг ривожланиши кузатилиши инобатга олиб, юқори бўлган беморларда 4 ёки 6 ҳафтада назорат Second look – цистоскопиясини ўтказилиши мақсадга мувофиқ. Second look текширувини ўтказиш рецидивларнинг эрта ташхисига ва ФДТ билан такрорий ТУР ўтказишга асос бўлади.

8. Миниинвазив технологиялар ёрдамида МНҚСни мультимодал даволаш рецидивсиз яшовчанликнинг $20,0 \pm 2,4$ дан $27,4 \pm 2,3$ ойга, 5-йиллик умумий яшовчанликни 68,9 дан 86,8%га ва ТУР+ФДТ да онкоспецифик ўлимни 6,7 дан 3,8 га (2-карра) камайишига олиб келган. Ишлаб чиқилган математик модел МНҚС учун даволаш тактикасини етарли даражада танлаш имконини беради, бу рецидивлар частотасини 18,9% гача камайтиришга ва умумий ва рецидивсиз яшовчанлик даражасини яхшилашга (86,8% ва 25,9 ой) ва беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019Тib.77.01ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

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

ТИЛЛЯШАЙХОВА РАЪНО МИРЗАГАЛЕБОВНА

**РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ
МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2023.2.DSc/Tib857.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Юсупбеков Абдоржон Ахмеджанович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нишанов Дониер Анорбаевич
доктор медицинских наук, профессор

Гайбуллаев Асилбек Асадович
доктор медицинских наук, профессор

Мамадалиева Яшнар Мамасолиевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Самаркандский Государственный
Медицинский Университет**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2025 года).

М.А. Гофур-Ахунов

Заместитель председателя научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

ученый секретарь научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Х. Ходжибеков

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора медицины (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Развитие современных медицинских технологий, разработка и широкое внедрение новых стандартов диагностики и лечения позволили добиться успехов в клинической онкологии, в частности и в онкоурологии. По данным Global Cancer Observatory (Globocan), ежегодно в мире регистрируется более 600 тысяч новых случаев заболевания и в 2022 году число пациентов, «...страдающих РМП, достигло более 1,95 млн. (в среднем 3% от всех случаев онкозаболеваний)...»¹. Повсеместно РМП занимает второе ранговое место среди онкоурологических заболеваний, после рака предстательной железы. Следовательно, согласно статистики 2022 года, в структуре онкологической заболеваемости у мужчин РМП в мире занял 6-е место и 17-е – у женщин. Ежегодно от РМП умирают более 220 тыс. пациентов (мужчины - 3,3/100000, женщины - 0,9/100000). Среди злокачественных опухолей мочевого тракта доля РМП в Узбекистане составляет 70%, отмечен прирост заболеваемости на 11,76% за 10 лет, с 2010 по 2020 год. В то же время стоит отметить, что лечение мышечно неинвазивного рака мочевого пузыря является одной из актуальных проблем современной онкологии.

В мировой практике существует много подтверждений, что миниинвазивные технологии в онкоурологии успешно и совершенно обосновано применяются, накоплен достаточно большой материал по всему миру. В настоящее время для выявления и удаления опухолей применяется фотодинамическая диагностика. Некоторые авторы сообщают о высокой эффективности элементов фотодинамики в комбинации с ТУР при лечении опухоли - 29,9% рецидивов против 56,6% после только ТУР. Возможность точечного удаления мелких опухолевых образований при помощи высокоинтенсивного лазерного излучения привела к более широкому применению метода. Общая частота рецидивов в стадии T1 после лазерной деструкции опухоли варьировала от 33% у первичных больных до 54% у пациентов с рецидивами заболевания. В то же время другие авторы существенной разницы после ТУР и ЛДО не выявили. Высокая вероятность рецидива в первые 3 месяца показывает, что ТУР опухоли не является достаточным лечебным мероприятием. Поэтому необходимо рассматривать назначение адъювантной терапии всем пациентам. Несмотря на успехи в лечении, хирургическое лечение остается самым эффективным способом лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, что и обуславливает актуальность темы предполагаемой диссертации.

В нашей стране принимаются обширные и комплексные меры по развитию и повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению страны, по проведению целенаправленных научно-обоснованных лечебно-профилактических мероприятий при различных патологических состояниях. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями новой

¹https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=30.

стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия медицинского обслуживания населения на новый уровень поставлены задачи «...по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг...»². Исходя из этих задач, целесообразно проведение научно-исследовательских работ, направленных на разработки лечебно-диагностической тактики при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря с использованием малоинвазивных технологий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП–3071 «о мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «о дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», а также других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Ряд научных исследований, направленных на использование малоинвазивных технологий в мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря, проводится ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями, в том числе: University of Iowa, University of Pennsylvania, Houston Methodist Hospital Research Institute (США); University of Cambridge, Perinatal Institute (Великобритания); Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, Hannover Medical School (Германия); University of Catania, (Италия); Saga University; Kawasaki Medical School (Япония); University of Fudan University Hunan Normal University; University of Jiangnan; Huazhong University of Science and Technology; University of Central South (Китай); University of Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital (Япония); University of Hebei Medical (Китай); University of Thessaly (Греция); Arnau de Vilanova University Hospital (Испания); N.N.Petrov Research Institute of Oncology (Россия); Donetsk National Medical University (Украина), Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Узбекистан).

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы».

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании: www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.toshvilonko.uz и других источников.

Возникновение рецидивов имеют пропорциональную зависимость от гистологической характеристики опухоли, наличия мультицентрического роста, составляя вариацию развития от 20 до 85%. Несмотря на такие неутешительные цифры, в современной литературе имеются многочисленные сообщения о целесообразности применения трансуретральной резекции (ТУР) при ранних стадиях РМП. Данное суждение подтверждается ещё с модернизацией медицинских технологий – видеоассистированный визуальный контроль во время операции с возможностью многократного увеличения объекта, применением ультрасовременных фиброэластических материалов. По данным Oosterlinck J.W.A. et al. и других исследователей использование ТУР при поверхностном РМП позволяют полностью излечить до 30% пациентов. При этом наблюдения авторов показывает, что в течении 5 лет у 70% пациентов возникают рецидивы, причем до 85% из них – в течении первого года наблюдения. Данное обстоятельство в течении последних 3-х десятилетий диктует поиск новых комбинированных методов действия на опухолевой процесс, что позволило бы улучшить результаты ТУР при РМП, следовательно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, направленных на повышение качество жизни пациентов и уровня медико-социальной реабилитации.

Степень изученности проблемы. Согласно сообщением группы исследователей на основе мета-анализа 1476 больных 7 рандомизированных исследований проведение адьювантной однократной химиотерапии после ТУР снизило частоты рецидивов с 48,4 до 36,7% (Алексеев Б.Я. и др., 2011, Карнаух П.А. и др., 2012, Andersen M.H., 2014, Yorukoglu K. Et all, 2003). В частности, благодаря различных вариантов прогнозирования и внедрению с вариантов химио-иммунотерапевтических методов лечения, за последние 10 лет подходы к хирургическим вмешательствам при МНРМП претерпело существенные изменения. Следовательно, при благоприятном прогнозе, непосредственно после операции однократная инсталляция химиопрепарата снижает риск рецидива. Однако, несмотря на снижение риска развития рецидива, существующие результаты не являются удовлетворительными (Тилляшайхова М.Н. и др., 2023, Gust K.M., McConkey D. 2013).

Согласно мета-исследованиям EORTC и Medical Research Council (MRC), сравнительная оценка интравезикальной химиотерапии и ТУР в монорежиме у больных с промежуточным прогнозом доказал, что адьювантная химиотерапия, снижая риск рецидива заболевания, не влияет на дальнейшее прогрессирование (генерализацию) патологического процесса (Сафиуллин Н.К. 2012). Kumar P. et al. изучая результаты 49 больных с промежуточным, высоким риском развития рецидива, базированных на 11 мета-анализе сообщили, что БЦЖ-терапия имеет статистически достоверное преимущество по сравнению с препаратом Митомицином С (ММС). Следовательно, развитие рецидива имело место у 38,6% пациентов после БЦЖ-терапии по сравнению с 46,4% после ММС (Соухами Р., Тобайес Дж., 2015, Сафиуллин Н.К. 2012).

Проведение ТУР при МНРМП всегда сопровождается риском наличия остаточной опухоли после (Hedegaard J. et al. 2014, Quaas A. et al. 2014). После

миниинвазивного хирургического вмешательства стадии T1 остаточной опухоль изучался у 33-53% больных. Согласно исследователям, злокачественная новообразования может быть недостадирована при первоначальной резекции (Cohn M.L. et al. 2005, Feng C.C. et al. 2011). Ошибка недостадирования Ta, T1 в конечном итоге являлась причиной проведения цистэктомии (ЦЭ) у 35-62% случаев (Kandimalla R. et al. 2013, Nakanishi K, et al. 2008, Urquidi V. et al. 2012).

Результаты ряда исследователей свидетельствуют, что после ЦЭ в качестве основного метода лечения МНРМП 10-летняя безрецидивная выживаемость достигает 80% и является идентичной выживаемости пациентов после ТУР с адъювантной длительной иммунотерапии вакциной БЦЖ. При наличии показаний к выполнению ЦЭ по поводу первого рецидива больные с МНРМП и выявленным рецидивом в течение 2-х лет после первой ТУР и БЦЖ-терапии имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты, у которых уже развился инвазивный рак (Kojima T. et al. 2016).

Применение методов малоинвазивных технологий, а также разработки лечебно-диагностической тактики при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря в настоящее время не исследованы и требуют дополнительного изучения. Индивидуальный подход к выбору метода лечения для пациентов и является актуальной проблемой современной онкологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно—исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках прикладного проекта Ф3-201908061 «Разработка устройства для лечения злокачественных опухолей мочевого пузыря, основанное на избирательном лазерном воздействии с использованием фиброволоконной оптики» (2020-2022гг.).

Целью исследования явилось улучшение результатов ранней диагностики и лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, основанного на использовании мультимодальных подходов диагностики и лечения.

Задачи исследования:

Разработать и внедрить мультимодальные методы миниинвазивного лечения при мышечно-неинвазивном РМП;

Выявить связь клинико-морфологических аспектов МНРМП и периопухоловой зоны в развитии прогрессирования заболевания;

Определить специфические морфологические и иммуногистохимические градации при МНРМП;

Изучить в сравнительном аспекте эффективность ТУР и мультимодального комбинированного лечения МНРМП;

На основании мультиградационного анализа выявить риск прогрессирования заболевания после миниинвазивной и комбинированной терапии МНРМП;

Установить роль молекулярно-генетических маркеров в развитии рецидивов мышечно-неинвазивного РМП;

Определить стратегическое значение программированного повторного мониторинга прогрессирования заболевания и его влияние на основные онкологические показатели у пациентов с МНРМП;

В сравнительном аспекте изучить непосредственные и отдаленные результаты мультимодальных методов лечения МНРМП с использованием миниинвазивных технологий.

Объектом исследования явились 227 пациентов с МНРМП, которые лечились в условиях отделений онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и его Ташкентского городского филиала за период с 2014 по 2023 гг.

Предметом исследования явились результаты ТУР, интравезикальной химиотерапии и фотодинамической терапии мышечно-неинвазивный рака мочевого пузыря Т_а и Т₁ стадии у пациентов.

Методы исследования. Клинико-лабораторные, морфологические и иммуногистохимические, эндоскопические исследования, методы фотодинамической терапии, мультиградационной оценки и статистического анализа материала.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана возможность радикального удаления опухоли за счет прецизионности и выявления истинных границ патологического процесса при мультимодальном лечении МНРМП с применением миниинвазивной хирургии и фотодинамической терапии;

доказано высокая прогностическая значимость агрессивности патологического процесса и перитуморозных изменений при сверхэкспрессии Ki-67 более 40% в оценке вероятности развития рецидивов заболевания;

учитывая высокую вероятность появления ранних признаков рецидивирования на 4-6 недели послеоперационного периода, обоснована эффективность проведение Second look трансуретральной ревизии;

на основании комплексной оценки гистологической дифференцировки опухоли и экспрессии иммуногистохимических биомаркеров впервые модифицированы прогностические градации риска прогрессирования рака мочевого пузыря;

доказано возможность определения моно- или синхронной экспрессии биомаркеров Ki-67, PD-L1, p53 и C-erbB2 в качестве молекулярно-генетических предикторов прогноза риска развития рецидива при мультимодальном лечении рака мочевого пузыря.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

с точки зрения консервативного лечения и предотвращения рецидивов заболевания, были предложены оптимальные методы лечения пациентов с МНРМП, которые оправдывают целесообразность использования различных комбинированных методов лечения;

мультимодальный подход, разработанный в лечении МНРМП, позволяет использовать его в научных центрах и медицинских учреждениях здравоохранения, занимающихся лечением онкологических больных;

правильная оценка прогностических факторов способствует выбору наиболее подходящего метода послеоперационного ведения пациентов с МНРМП, улучшает качество жизни и снижает временные и финансовые затраты медицинских учреждений;

поддержание трудоспособности значительного числа пациентов на фоне высокой вероятности рецидива в течение длительного периода времени также может решить социальные проблемы – восстановить трудоспособность и минимизировать инвалидность многих пациентов.

Достоверность результатов исследования подтверждена соответствием примененных в работе современных методов и подходов, соответствием полученных результатов с теоретическими данными, методической обоснованностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, применением в исследованиях современных и статистических методов, сопоставимостью полученных результатов с результатами других исследователей.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что на основании полученных данных предложены оптимальные методики лечения больных МНРМП с позиции органосохранного лечения и профилактики рецидивов заболевания, обоснована целесообразность различных видов комбинированной терапии и разработанные мультимодальные подходы в лечении МНРМП позволяют внедрить и использовать их в научных центрах и учреждениях здравоохранения, занимающихся лечением онкоурологических пациентов.

Практическая значимость результатов исследований объясняется тем, что правильная оценка факторов прогноза дает объективную возможность выбрать адекватный и наиболее безопасный метод терапии после оперативного лечения, что позволяет повысить качество жизни пациентов, сократить временные и финансовые затраты на лечение в лечебном учреждении на современном международном уровне и учитывая то, что значительное количество данного контингента онкологических больных являются трудоспособными и имеют высокие шансы на длительный безрецидивный период, результаты исследования позволяют решить и социальную проблему - восстановление трудоспособности и снижение инвалидизации у ряда больных.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению №9/49 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 26 ноября 2024 года:

первая научная новизна: доказана возможность радикального удаления опухоли за счет прецизионности и выявления истинных границ патологического процесса при мультимодальном лечении МНРМП с применением мининвазивной хирургии и фотодинамической терапии, которая была внедрена в хирургическом отделении Ферганского филиала РСНПМЦОиР приказом №78 от 12 ноября 2024г., в хирургическом отделении Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР приказом №69 от 12 ноября 2024г.

Социальная эффективность: внедрение миниинвазивного метода лечения в сочетании с интрапузырным воздействием фотодинамической терапии способствовал улучшению качества жизни и ранней реабилитации пациентов МНРМП. *Экономическая эффективность:* вследствие использования мультимодального метода лечения пребывание пациента в стационаре сократилось на 2 суток и расходы на лекарства уменьшились на 50%, что отражалось на снижении общих расходов на 1 пациента до 5-7%. *Вывод:* доказано, использование мультимодальной терапии способствует повышению эффективности лечения, улучшая прогноз заболевания. В частности, позволяет сэкономить до 5-7% бюджетных средств за счёт уменьшения пребывания в стационаре.

вторая научная новизна: доказана высокая прогностическая значимость агрессивности патологического процесса и перитуморозных изменений при сверхэкспрессии Ki-67 более 40% в оценке вероятности развития рецидивов заболевания, которая была внедрена в хирургическом отделении Ферганского филиала РСНПМЦОиР приказом №78 от 12 ноября 2024г., в хирургическом отделении Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР приказом №69 от 12 ноября 2024г. *Социальная эффективность:* внедрение комбинированного метода лечения вследствие сочетанного и последовательного индуцирующего действия применяемых методов снизило риск прогрессирования заболевания на 15%, что отражалось на улучшении показателя реабилитации и качества жизни пациентов МНРМП. *Экономическая эффективность:* хотя одномоментное сочетанное применение миниинвазивной хирургии и лучевой абляции увеличивало первичные расходы лечения, в средней и долгосрочной перспективе за счет снижения частоты рецидивов с 38 до 18% и раннего восстановления трудовой способности пациентов способствовало 2-х кратному уменьшению расхода бюджетных средств на 1 пациента с МНРМП. *Заключение:* использование комбинированного метода лечения в виде ТУР и фотодинамической терапии в лечении МНРМП способствовало снижению риска прогрессирования заболевания на 15% и частоты рецидивов в отдаленном периоде на 0,8 раз, что привело к 2-х кратной экономии средств на лечение.

третья научная новизна: учитывая высокую вероятность появления ранних признаков рецидивирования на 4-6 недели послеоперационного периода, обоснована эффективность проведения Second look трансуретральной ревизии для ранней диагностики первичных и повторных рецидивов МНРМП, что благодаря активной профилактики прогрессирования заболевания в инвазивный рак способствует удлинению периода безрецидивной выживаемости. Этот метод был внедрен в практику хирургического отделения Ферганского филиала РСНПМЦОиР приказом №77 от 12 ноября 2024г., в хирургическом отделении Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР приказом №68 от 12 ноября 2024г. *Социальная эффективность:* проведение на 4-неделе контрольной цистоскопии позволило диагностировать на ранних этапах развития рецидивов после первичного лечения и выполнялись повторные ТУР в сочетании с фотодинамической терапией. Следовательно,

это предотвращала переход заболевания в инвазивную форму, требующей цистэктомии. *Экономическая эффективность*: за счет ранней диагностики рецидивов при контрольной трансуретральной ревизии за счет предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания привело уменьшению расхода бюджетных средств до 7% на 1 пациента. *Заключение*: благодаря использованию программированной контрольной трансуретральной ревизии на 4-неделе послеоперационного периода уменьшилась частота дальнейшего прогрессирования заболевания, улучшился качество жизни пациентов, что привело сокращению затрат на 7%.

четвертая научная новизна: на основании комплексной оценки гистологической дифференцировки опухоли и экспрессии иммуногистохимических биомаркеров впервые модифицированы прогностические градации риска прогрессирования рака мочевого пузыря внедрены в хирургическом отделении Ферганского филиала РСНПМЦОиР приказом №78 от 12 ноября 2024г., в хирургическом отделении Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР приказом №69 от 12 ноября 2024г. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение усовершенствованного метода в виде цифровизации различных факторов позволило прогнозировать эффективность лечения и на 3-х уровнях выявить риск развития рецидивов заболевания. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: благодаря использованию метода мультиградационного прогнозирования эффективности лечения и возможного риска развития прогрессирования были определены оптимальные тактики лечения для каждого индивидуального пациентов, что способствовало снижению затрат бюджетных средств на 7%. *Заключение*: применение многофакторного метода прогнозирования исхода лечения МНРМП, способствовало снижению риска прогрессирования заболевания и бюджетных затрат на 7%, улучшению отдаленных показателей лечения.

пятая научная новизна: доказана возможность применения моно- или синхронной экспрессии биомаркеров Ki-67, PD-L1, p53 и C-erbB2 в качестве молекулярно-генетических предикторов прогноза риска развития рецидива при мультимодальном лечении рака мочевого пузыря, которая была внедрена в хирургическом отделении Ферганского филиала РСНПМЦОиР приказом №77 от 12 ноября 2024г., в хирургическом отделении Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР приказом №68 от 12 ноября 2024г. *Социальная эффективность*: за счет применения молекулярно-генетических маркеров в прогнозе исхода лечения снизилась инвалидность и потребность в постороннем уходе среди пациентов, улучшилось качество жизни и увеличилась продолжительность безпрогрессивной выживаемости. *Экономическая эффективность*: благодаря возможности применения в качестве предикторов моно- или синхронной экспрессии онкопротеинов в прогнозировании результатов лечения на молекулярно-генетическом уровне, за счет снижения показателя инвалидности и увеличения периода безпрогрессивной выживаемости достигнуто снижение расходов на 1

пациента до 5%. *Заключение:* использование моно- или синхронной экспрессии онкопротеинов Ki-67, PD-L1, p53 и C-erbB2 свидетельствует возможность их применения в качестве биомаркеров оценки результатов лечения пациентов с МНРМП.

Представлено в Министерство здравоохранения Республики Узбекистан письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №02-03/682 от 19 ноября 2024 года по внедрению в других учреждения здравоохранения вышеизложенных 5 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Р.М. Тилляшайховой «Разработка лечебно-диагностической тактики при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря с использованием малоинвазивных технологий».

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 26 научных работ, в том числе 12 журнальных статей, 6 из которых в республиканских, 6 в зарубежных журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации. Опубликованы 2 методические рекомендации, 11 тезисов и получено 1 авторское свидетельство агентства интеллектуальной собственности.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 183 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость проводимого исследования, описанию целей и задач исследования, объектов и предметов, а также показано его соответствие приоритетным направлениям науки и техники республики. Описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние диагностики и лечения мышечно неинвазивного рака мочевого пузыря**» подробно излагается анализ современной литературы по изучению эволюции развития миниинвазивного лечения МНРМП, значимости биомаркеров в диагностике и прогнозировании рецидива опухолей, современных тенденций в применении комбинированного воздействия на патологический процесс. Представлен обзор литературы в сравнительном аспекте эффективности мультимодальных методов диагностики и лечения, а также вопросы локорегионарного прогрессирования заболевания.

Во второй главе диссертации: «Характеристики клинических наблюдений, материалам и методам исследований, оценки результатов» подробно излагаются материалы и методы исследования, использованные в диссертации.

Научно-исследовательская работа базируется на результатах селективного исследования и лечения 227 пациентов МНРМП и рецидивами, которые находились в онкоурологических отделениях РСНПМЦОиР и его Ташкентского городского филиала за период с 2014 по 2023гг. Предметом исследования было мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря Та и Т1 стадии у пациентов (рис. 1). Пациенты подвергались к различным вариантам минимально инвазивных методов лечения (Трасуретральная резекция (ТУР) и second look ТУР, фотодинамическая терапия (ФДТ), что позволило сконцентрировать 3 группы исследования:

1-группу исследования составили 84 пациента раком мочевого пузыря МНРМП, которым проведена стандартная трансуретральная резекция мочевого пузыря, с последующей внутривезикулярной химиотерапией;

2-группу исследования составили 53 пациента с МНРМП, которым наряду с ТУР проведена ФДТ мочевого пузыря;

3-группа – контрольная, состояла из 90 пациентов МНРМП, которым в качестве радикального воздействия выполнена ТУР опухоли мочевого пузыря.

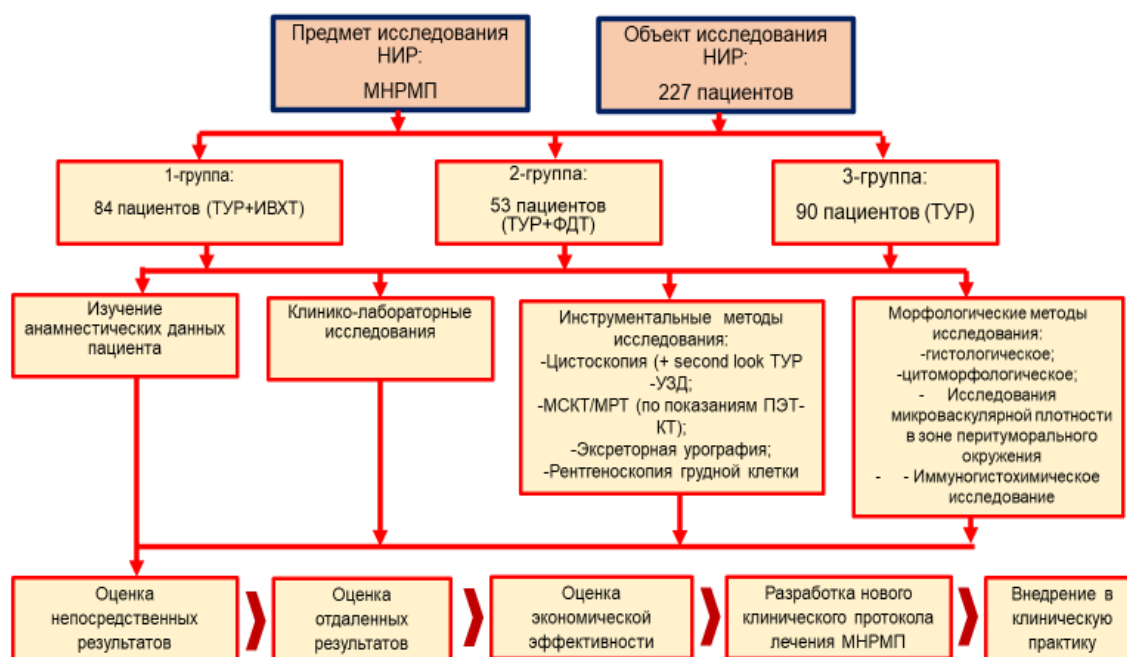


Рис. 1. Дизайн проведения НИР.

Основу работы составляют материалы ретроспективной и проспективной интерпретации результатов клинико- лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и морфологических исследований пациентов МНРМП, результаты которых оценивали по следующим градациям:

- Гендерно-возрастные показатели;
- Клинико-лабораторные показатели;
- Морфология опухолевого процесса;

- Количественно и метрولوجические показатели опухоли;
- Эффективность проведенной терапии;
- Продолжительность периода до прогрессирования, безрецидивный и безметастатический периоды;
- Результаты повторных вмешательств при РМП;
- Показатели выживаемости в зависимости от метода лечения.

Изучение гендерно возрастных показателей свидетельствует, что МНРМП наиболее часто встречался у мужчин и соотношение частоты встречаемости составил 2,2:1, т.е. 156 (68,7%) мужчин и 71 (31,3%) женщины.

Показатели возрастных параметров у пациентов с МНРМП продемонстрировали широкую вариабельность (от 29 до 84 лет), составляя в среднем - 59,4±0,3 лет. Изучение графика заболеваемости в общей популяции пациентов и в зависимости от гендерной принадлежности показал некоторую схожесть результатов (рис. 2).

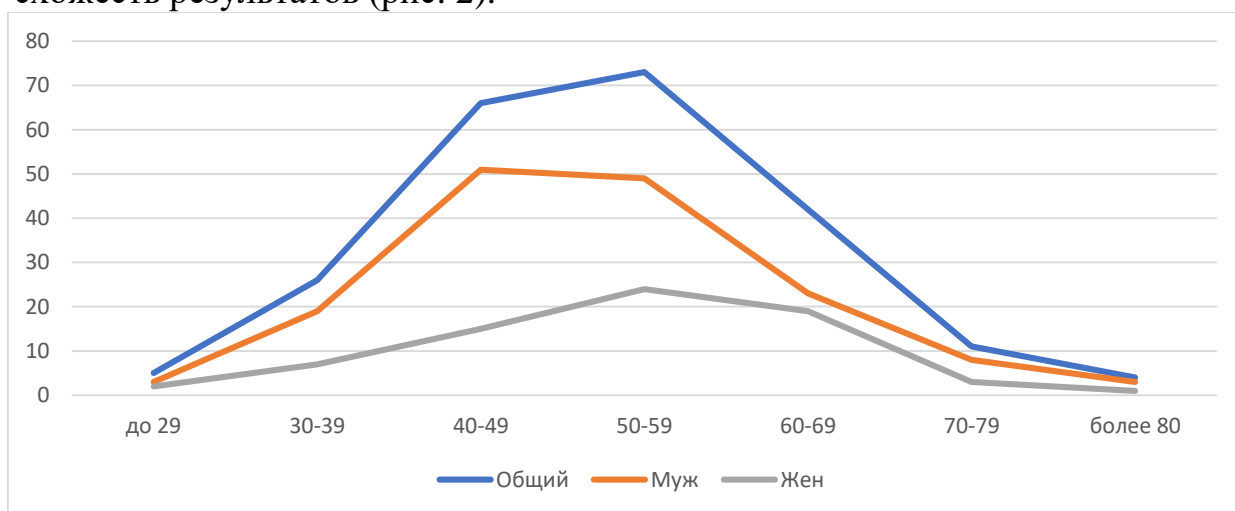


Рис. 2. Распределение пациентов по возрастным декадам, n=227

Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 4.

Распределение пациентов в исследуемых группах по классификации TNM (МКБ-10) приведены в таблице 1.

Соотношение Та стадии к Т1 составило 1:3 при МНРМП. Показатели данного соотношения почти оказались идентичными во всех группах исследования, что указывает на отсутствие влияния стадирования. При изучении локализации опухолевого процесса было выявлено, что наиболее часто патологический процесс наблюдался в зонах передней и задней стенок мочевого пузыря, соответственно составляя 29,0 и 28,6%.

Таблица 1

Распределение пациентов с МНРМП по системе TNM, n=227

Группы исследования	T1-стадия	Ta-стадия
1-группа (n=84)	61 (72,6%)	23 (27,4%)
2-группа (n=53)	37 (69,8%)	16 (30,2%)
3-группа (n=90)	62(68,9%)	28 (31,1%)
Итого (n=227)	160 (70,5%)	67 (29,5%)

Клиническая характеристика пациентов МНРМП в зависимости гендерно-возрастных показателей, локализации и распространения патологического процесса, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, сопутствующих заболеваний представлена в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов МНРМП

Градации	Все пациенты n=227	1-группа n=84 (ТУР+ИВХТ)	2-группа n=53 (ТУР+ФДТ)	3-группа n=90 (ТУР)	p
Возраст годы (M ± m)	61,4±0,7 лет	59,3±0,9	63,4±0,8	61,7±0,5	0,394
Пол:					
Муж	156 (68,7%)	59 (70,2%)	42 (79,2%)	55 (61,1%)	0,161
Жен	71 (31,3%)	25 (29,7%)	11 (20,8%)	35 (43,2%)	
Локализация опухоли:					0,302
Передняя	43 (29,0%)	18 (21,4%)	11 (20,7%)	14 (15,5%)	
Задняя	65 (28,6%)	26 (30,9%)	14 (26,4%)	25 (27,7%)	
Дно	23 (10,1%)	7 (8,3%)	4 (7,5%)	12 (13,3%)	
Мультицентрическая	17 (7,5%)	6 (7,1%)	3 (5,7,8%)	8 (8,9%)	
Правая стенка	40 (17,6%)	15 (17,8%)	9 (16,9%)	16 (17,7%)	
Левая стенка	39 (17,1%)	12 (14,3%)	12 (22,6%)	15 (16,6%)	
Размер опухоли, см					0,608
Среднее (M ± m)	2,3±0,3	1,9±0,2	2,1±0,2	2,5±0,4	
Медиана	1,5	2,2	2,3	2,7	
Риск рецидива по шкале EORTC:					0,0001
Низкий уровень риска	62 (27,3%)	23 (27,4%)	12 (22,6%)	27 (30,0%)	
Промежуточный риск	104 (45,8%)	37 (44,0%)	26 (49,0%)	41 (45,6%)	
Высокий риск	61 (26,8%)	24 (28,6%)	15 (28,3%)	22 (24,4%)	
Степень дифференцировки уротелиального рака:					0,082
G1	75 (33,0%)	25 (29,7%)	19 (35,8%)	31 (34,4%)	
G2	53 (23,4%)	18 (21,4%)	11 (20,7%)	24 (26,7%)	
G3	99 (43,6%)	41 (48,8%)	23 (43,4%)	35 (38,9%)	
Категория pT:					0,014
pTa	55 (24,2%)	21 (25,0%)	8 (15,1%)	26 (28,8%)	
pT1	172 (75,8%)	63 (75,0%)	45 (84,9%)	64 (71,1%)	

По гистологическому строению у всех (100%) пациентов морфологически подтвержден уротелиальный рак, по градации: low grade (G1) - 75 (33,0%), intermediate grade (G2) - 53 (23,4%) и high grade (G3) - 99 (43,6%). У 17 (7,5%) пациентов при обследовании было выявлено 2 и более опухолевых образования в мочевом пузыре.

Метод ФДТ применялся в лечении пациентов с интравезикальным визуальным компонентом опухоли более 1,0см и стелющимся опухольями не более 3 см по площади. С учетом изложенного, сформирована 2-я группа пациентов, которым проводили ФДТ - 53 (23,3%). В целом, в исследование во всех группах включены пациенты с низким, промежуточным и высоким риском развития рецидива заболевания, которым планируется органосохранное лечение.

В третьей главе диссертации «**Мультимодальное лечение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря**» приводятся непосредственные результаты мининвазивных хирургических вмешательств и комбинированных методов лечения. ТУР в качестве основного и единственного метода лечения выполнена у 90 пациентов МНРМП. Длительность наблюдения за пациентами составил до 60 мес. (медиана наблюдения $32 \pm 0,7$ мес.). Результаты первичной ТУР оценивали визуально при цистоскопии – Second look. При проведении ТУР из 90 пациентов у 11 (12%) пациентов наблюдали после операции осложнения: кровотечение – у 7 (7,8%) пациентов, инфицирование мочевых путей (цистит) – у 3 (3,3%) и перфорация с кровотечением – у 1 (1,1%) пациента. Оценка степени тяжести хирургических осложнений по классификации Clavien – Dindo показал, что после ТУР у 8 (8,9%) пациентов она составляла II степени, у 3 (3,3%) – III степени. Длительность наблюдения за пациентами составил до 60 мес. (медиана $32 \pm 0,7$ мес.). После ТУР прогрессирования заболевания в различные сроки наблюдения выявлено у 38 (42,2%) пациентов.

В настоящей работе ИВХТ проводили на основании следующих факторов: стадия и степень злокачественности опухоли, размер и количество образований, выраженные побочные эффекты при системном введении препарата. В качестве противоопухолевого агента использовали митомицин С (ММС)- противоопухолевый антибиотик с массой 329 кДа, ингибирующий синтез ДНК. ММС применялся в монорежиме 1 раз в недели в течение 4 недель. Положительный ответ на внутрипузырьное применение ММС было отмечено у 64 (76,2%) пациентов. Медиана мониторинга у этих пациентов составил $27,3 \pm 0,5$ мес., что свидетельствует о довольно высокой эффективности ММС

Согласно полученным результатам ТУР с ИВХТ локорегионарное прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 20 (23,8%) пациентов. Мужчины с рецидивом процесса составили 17,9%, женщины 5,9%. При этом рецидив при категории рТ1 наблюдается почти 2 раза чаще чем при рТа- 15,5 и 8,3% соответственно даже после ИВХТ наиболее чаще наблюдались мультицентрические рецидивы – 21,4% (18 пациентов). Лишь у 2 пациентов (2,4%) выявлен одиночный рецидив в зоне ТУР слизистой МП, рецидивы чаще возникали при опухолях до 4 см – 20,3% ($p=0,06$). Прямая зависимость между частотой развития прогрессирования и степенью гистологической дифференцировки прослеживался в данной группе ($p=0,06$), т.е. при G1 рецидив имел место у 1,3%, то при G3- у 19%.

Фотодинамическая терапия в адьювантном режиме применяли у 53 пациентов МНРМП и показанием к проведению ФДТ явились: А) первичный МНРМП T_a и T₁ стадии вне зависимости от гистологической дифференцировки уротелиального рака. Б) преимущественно экзофитный рост опухоли с локализацией патологического процесса в области дна и боковых стенок размером от 2 до 4 см. В) мультицентрическое расположение опухоли, было вовлечения устья мочеочника и детризора.

Кроме этого, при рецидивных опухолях после ТУР и неэффективности ИВХТ, также применяли ФДТ, результаты которого приведены ниже.

После проведения ТУР с последующей ФДТ у 53 пациентов рецидив в различные сроки наблюдения установлен у 10 (18,9%) пациентов. При опухолях размером до 2 см после ФДТ рецидивов не наблюдали и соответственно, вес случай рецидивирования приходила на долю пациентов с размером опухоли от 2 до 4 см, составляя 18,9 % в группе. Наибольшее число рецидивов наблюдается в период до 24 мес. у 7 (13,2%). При оценке развития рецидива в зависимости от гистологической дифференцировки опухоли выявлена что у пациентов с high grade (G1) в период наблюдение после ФДТ прогрессирование не отмечено. В отличие от этого, при G- 2 и при G- 3 пропорциональную связь между степенью дифференцировки и этой группы пациентов составил 31,2^{+1,1} мес.

Анализ мининвазивного лечения МНРМП свидетельствует, что несмотря на модернизацию медицинских технологий, ТУР все еще остается основным компонентом лечения. Выполнение ТУР в качестве основного и единственного метода лечения сопровождается в 12,2% случаев развитием послеоперационных осложнений и у 3,3% их тяжесть по Clavien Dindo составлял III степени. При этом качество жизни пациентов равнялся II и III балла по EGOС. Степени уровня качество жизни был пропорционален возрасту пациентов. Частота послеоперационных осложнений было больше в группе пациентов с ТУР и ИВХТ. В отличие от ТУР в этой группе имело место зависимость КЖ от показателя выраженности побочных явлений химиотерапии. Несмотря на определенные затраты, ФДТ способствует снижению локорегионарных рецидивов.

В четвертой главе диссертации **«Клинико- морфологические и молекулярно- биологические градации мышечно-невазивного рака мочевого пузыря»** представлены результаты клинико-морфологических и молекулярно-биологических градаций, где при анализе полученных результатов выявлено вариация случаев рецидивирования в зависимости от метода лечения от 18,9 до 42,2%. Изучение микроваскулярной картины (МВК) в зоне опухолевого роста перитумарозной зоны может служить одним из основных биомаркеров в оценке эффективности методов лечения и прогнозирования исхода МНРМП. Оценка МВК в виде плотности сосудов базировался количественном подсчете иммуноглобулина CD31, находящихся на поверхности уротелиоцитов.

МВК плотности изучали в мультифакторной зависимости: гендерно-возрастные, морфологические, размер и локализация опухоли (табл. 3).

Анализ полученных результатов свидетельствует о влиянии локализации и количество опухоли на МВК. При первичном обследовании операционного материала было выявлено статистически достоверное различия показателя МВК перитуморозной зоны при локальном и мультицентрическом росте опухоли. При одиночном локализации МНРМП, независимо от стороны расположения, на 1 мм² уротелия приходилось 67,1±3,9 (p≤0,005) микроваскулярная плотность. В отличии от этого, при мультицентрическом расположении чаще отмечается экспрессия СД 31 и МВК плотность среднем составила 83,2±2,4. Возможно, множественные опухолевые островки в слизистой МП имеют различные стадии воспалительно- дегенеративных изменений, которые проявляется увеличением микроваскулярной сети.

Таблица 3

Выраженность плотности МВК при МНРМП

Клинические признаки	Исходная экспрессия CD31	Экспрессия CD31 после лечения			P
		1 гр	2 гр	3 гр	
Пол :					
Муж	71,2±1,7	69,3±2,7	73,5±2,3	63,3±3,2	0,03
Жен	75,5±2,6	70,4±1,9	76,1±3,3	65,1±2,9	
Возраст:					
≤45л	84,7±5,3	76,3±4,1	80,1±2,2	77,3±3,1	0,004
46-59л	77,1±3,5	70,1±2,3	74,4±3,0	68,6±2,4	
≥60	68,5±4,3	63,4±3,0	69,3±5,1	60,3±4,1	
Градация					
Ta (n=46)	75,7±3,4	78,4±3,8	76,3±2,7	74,1±1,3	0,067
T1(n=91)	82,9±4,1	89,0±2,2	83,7±3,1	83,7±3,1	
Дифферен. клеток:					
G1- high grade	71,3±3,2	73,4±2,2	73,4±3,1	65,3±2,4	0,05
G2-middle grade	79,1±4,1	82,2±4,0	78,3±2,7	69,4±2,8	
G3-low grade	86,5±3,1	88,6±1,7	81,3±3,1	75,3±3,0	
Локализация опух.:					
Локальная	67,1±3,9	73,4±4,1	62,3±2,9	63,1±4,3	0,02
Мультицентрическая	83,2±3,4	84,3±2,3	74,3±3,7	85,4±3,3	
Размеры опухоли :					
≤1 см	65,1±4,2	68,2±4,1	71,2±3,9	62,3±4,1	0,001
≤2 см	79,2±3,1	81,3±2,9	74,3±2,8	83,1±4,4	
2-4 см	86,7±3,5	88,5±3,7	89,3±3,7	80,1±3,1	

Для изучения прогностической значимости иммуногистохимических показателей KI 67, PD-L1, P 53 и c-ERBB2 у 77 пациентов проводили исследование последующей ретроспективной интерпретацией результатов. Из них у 47 был подтвержденный рецидив.

Полученные результаты интерпретировали по клинической признакам по отношению позитивной экспрессии исследуемого онкопротеина, которые отражены в табл. 4. К моменту проведения ИГХ Та стадия была верифицирована у 34 (44,2%), T1 – у 43 (55,8%) пациентов. У 47 (61%) пациентов после первичного лечения имело место развития рецидива

заболевания, а 30 (39%) пациентов составили лица без рецидива в течение пятилетнего наблюдения (за счёт ретроспективного проведения исследования операционного материала). У всех пациентов отмечается различные уровни экспрессии индекса пролиферативной активности опухоли. У большинства обследованных Ki-67 составил менее 40% - 58,4%, у остальных 41,6% пациентов отмечались более высокие показатели. У пациентов уротелиальный раком у 1/3 пациентов наблюдается позитивной статус p53 белка. Экспрессия онкопротенка c-ERBB-2 выявлена у 35 (45,5%) виде 2+ и выше при различных градациях опухоли. Положительная сверхэкспрессия PD-L1 отмечали у 41 (53,2%) пациентов. Также необходимо отметить, что синхронная проявления указанной триады ИГХ показателей было выявлено у 28 (36,3%) пациентов с МНРМП.

Анализ экспрессии биомаркеров в зависимости от клинических параметров МНРМП свидетельствовал о наличии вариабельной связи между исследуемыми показателями: возраста, T стадии заболевания, дифференциации опухоли и наличия рецидива патологического процесса. В частности, Ki-67 позитивными оказались все опухолевые клетки вне зависимости от гистологической дифференцировки. При высокой степени дифференцировки опухолевых клеток и в 59,1% случаев отмечено экспрессия. К-i67 менее 40%. В отличие от этого, при Low grade степени раковых клеток Ki67 положительными оказались более 40% клеток, которые характеризовались специфичным коричневым цветом ядер (табл. 4).

Таблица 4

Экспрессия ИГХ маркеров в зависимости от градаций МНРМП, n=77

Градация ИГХ маркеров	Ki 67 n=32/45		PD-L n=41	P53+ n = 24	C-erbB2 n = 35	Со экспрессия n = 28
	<40	>40				
Степень дифференцировки опухолевых клеток						
G1, n =22	13 (59,1%)	9 (40,9%)	10 (45,4%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)
G2, n =27	11 (40,7%)	16 (59,3%)	14 (51,8%)	7 (25,9%)	29 (33,3%)	7 (25,9%)
G3, n =28	8 (28,6%)	20 (71,4%)	18 (64,3%)	12 (42,8%)	16 (51,7%)	19 (67,8%)
Рецидив процесса						
Res +, n = 47	17 (36,2%)	13 (63,18%)	34 (72,3%)	18 (38,3%)	27 (57,3%)	25 (55,3%)
Res -, n = 30	28 (93,9%)	12 (6,7%)	7 (23,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	2 (6,7%)
Категория T						
Ta, n = 34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	18 (52,9%)	10 (29,4%)	9 (26,7%)	9 (26,7%)
T1, n = 43	24 (55,8%)	19 (44,2%)	23 (53,2%)	14 (32,5%)	26 (60,4%)	19 (44,2%)
Возраст						
<40л., n=20	6 (30%)	14 (70%)	9 (45%)	4 (20%)	11 (55,0%)	3 (15,0%)
40-59л., n=21	8 (38,1%)	18 (61,9%)	7 (61,9%)	12 (57,1%)	9 (42,8%)	7 (33,3%)
>60л., n=36	18 (50,4%)	18 (50,0%)	25 (69,4%)	8 (22,2%)	15 (41,7%)	18 (50,0%)

Выраженность PD-L1 имел тенденцию к увеличению показателя в группе гистологической дифференцировки уротелиального рака - с 45,4% при G-1 до

64,3% при G-3 ($p < 0,05$). Однако, экспрессия данного биомаркера было три раза больше в группе пациентов с рецидивом заболевания по сравнению с отсутствием рецидива - 72,3 и 23,3% соответственно ($PD-L > 1\%$). В отличие от этого PD-L1 встречается в идентичной частоте пациентов с Tа и T1 стадией заболевания. На фоне роста экспрессии в возрастной зависимости с 45% среди пациентов до 40 лет и до 69,4% у пациентов более 60 лет.

Высокая частота окрашивание ядер раковых клеток антителами к p53 выявлено у 42,8% пациентов с low grade G-3-степенью дифференцировки опухолевых клеток. Экспрессия p53 маркера в группах пациентов с G1 и G2 градацией было 2 раза ниже этого показателя составляя 22,7 и 25,9% соответственно ($p < 0,001$). Также, p53 позитивных клеток было существенно больше в группе пациентов с рецидивами по сравнению с безрецидивной - 38,3 и 20% соответственно. Достоверные различие данного показателя может свидетельствовать о прогностическом значении p53. Пациентов с Tа и T1 стадий отмечены изменения показателя p53, что указывает хорошую информативность маркеры в отношении T градации опухоли. Выраженность экспрессии продукции гена HER 2/neu (с - erbB-2) изучали у 35 пациентов МНРМП с положительным сочетанием два и более +. Анализ полученных результатов показал наличие зависимости экспрессии онкопротеина с гистологической дифференциациями опухолевых клеток и T-градацией. Согласно этому, при G3 гиперэкспрессия HER2/neu наблюдали у 57,1% против 27,3 и 33,3% при G1 и G2 соответственно ($p < 0,001$). Различия в экспрессии белка T градациями опухоли наших исследований было существенным, составляя 26,7 при Tа против 60,4% при T1 стадии. Наибольший интерес в наших наблюдениях представлял одновременные наличие трёх биомаркеров, который имел место у 28 пациентов. Надо отметить, что перманентная гиперэкспрессия всех трёх маркеров было характерно только для пациентов с рецидивом МНРМП - 59,6% из общего числа пациентов прогрессирующим заболеванием. воздействие показатели и степень гистологическая дифференцировки опухоли влиял на экспрессию биомаркеров.

В пятой главе, «**Аспекты рецидивирования и его лечения при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря**» проанализированы причины прогрессирования заболевания после различных вариантов лечения. В большинство случаев рецидив заболевания отмечался в сроки от 13 до 24 месяцев (9,3%) и от 36 до 48 мес. (6,7%). В первый год наблюдался рецидив возник у 6,6% пациентов. Интерпретация результатов показал разнообразию сроков рецидивирования в зависимости от исходного метода лечения, которое не всегда оказалась идентичной показателям общей оценки МНРМП. Надо отметить, что по сравнению с комбинированной терапией, после ТУР имело место наибольшее число рецидива заболевания – у 38 (42,2%) пациентов. После ТУР с ИВХТ и ТУР с ФДТ частота рецидивов составил 23,8 и 18,8% соответственно.

Сравнительные результаты развития рецидивов после первичного специализированного лечения МНРМП приведены в таблице 6. Развитие однократного рецидива наиболее часто встречался после ТУР в монорежиме –

26,7%, что оказался существенно больше, чем в 1- и 2-группах исследования – 16,7 и 13,2% соответственно.

Таблица 5

Рецидивы после первичного специализированного лечения МНРМП, n=227

Клинические признаки	1 группа		2 группа		3 группа		Всего		P
	Абс.	В %	Абс.	В %	Абс.	В %	Абс.	В %	
Количество рецидивов	20	23,8	10	18,8	38	42,2	68	29,9	0,05
Нет рецидива	64	76,2	43	81,2	52	57,8	159	70,1	0,002
Однократный рецидив	14	16,7	7	13,2	24	26,7	35	15,4	0,06
Рецидив более 1 раза	6	7,1	3	5,6	14	15,5	23	10,1	0,09
Инвазивный рецидив	2	2,4	-	-	7	4,4	9	3,9	0,5

Следовательно, это указывает на статистически достоверную значимость применения дополнительных методов воздействия на зону ТУР в слизистой МП. В частности, ИВХТ и/или ФДТ после ТУР способствовал резкому сокращению случаев рецидива в исследуемых группах.

Применение интравезикальной химиотерапии или фотодинамического лечения после ТУР позволил уменьшить частоту повторного рецидивирования от 2-х почти до 3-х раз по сравнению с применением только ТУР опухоли. Следует отметить, что в момент верификации повторных рецидивов у 9 (3,9%) пациентов выявлено инвазивная стадия уротелиального рака. При этом, частота перехода неинвазивного РМП в инвазивный имел место у 2,4% пациентов 1-й и у 4,4% пациентов 3-й группы. После ТУР с ФДТ в период до 60 мес. наблюдения инвазивный рецидив не был выявлен.

У 155 пациентов после хирургического и/или комбинированного лечения проводили контрольную цистоскопию с выполнением Second look (Sl) ТУР у пациентов с рецидивом заболевания. Количество контрольной цистоскопии в зависимости от необходимости проводили от 3 до 9 раз у пациентов всех исследуемых групп. На основании изучения результатов Sl ТУР было обнаружено изменение категории T у 9 пациентов, где выявлена инвазия в мышечную слой. Поэтому этим пациентов в связи с рестадированием категории T, было рекомендовано хирургическое вмешательство в объеме радикальной цистэктомии.

Основным критерием было проведение Second look ТУР, согласно которому были сформированы 2 группы: 1-я группа - пациенты, перенесшие Second look ТУР – 80 (51,6%). 2-я группа – пациенты, перенесшие только ТУР без запланированного Second look – 75 (48,4%).

На основании полученных клинико-морфологических данных (количество опухолей, размер опухоли, категория T, дифференцировка

опухолевых клеток (G), сопутствующая CIS) были выделены группы по риску рецидива и прогрессирования согласно рекомендациям EORTC (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика показателей сравнительного изучения результатов планового Second look ТУР при МНРМП, n=155

Показатель		1-группа (SI TUR), n=80	2-группа (без SI), n=75	Всего n=155	p
Средний возраст		66,0±10,7	69,0 ± 11,8	66,7 ± 10,9	0,124
Средняя выживаемость, мес.		46,4 ± 18,1	51,4 ± 24,4	50,1 ± 22,9	0,090
Пол	Муж, n (%)	67 (83,8)	59 (78,7)	123 (79,2)	0,246
	Жен., n (%)	13 (16,2)	16 (21,3)	23 (20,8)	
Размер опухоли	< 2 см, n (%)	27 (33,8)	34 (45,3*)	67 (43,2)	0,047
	> 2 см, n (%)	53 (66,2)	41 (54,7*)	88 (56,8)	
Тип опухоли	Одиночный, n (%)	55 (68,8)	60 (80,0)	118 (76,1)	0,079
	Мультицент. n (%)	25 (31,2)	20 (26,7)	37 (23,8)	
Т категория	Ta, n (%)	3 (3,7)	7 (9,3)	13 (8,4)	0,065
	T1, n (%)	77 (96,3)	68 (90,7)	142 (91,3)	
Гист. дифферен. G	G1, n (%)	13 (16,2)	9 (12,0)	22 (14,2)	0,0001
	G2, n (%)	17 (21,2)	44 (58,7)	82 (52,6)	
	G3, n (%)	50 (62,5)	22 (29,3)	73 (47,4)	
Риск прогноза по EORTC scale	Средний, n (%)	64 (80,0)	65 (86,7)	132 (85,4)	0,113
	Высокий, n (%)	16 (20,0)	10 (13,3)	23 (14,6)	
Риск рецидива по EORTC scale	Средний, n (%)	13 (16,2)	22 (29,8)	41 (26,3)	0,018
	Высокий, n (%)	67 (83,8)	55 (70,2)	114 (73,7)	

* Достоверные различия между группами, $p < 0,05$

В шестой главе диссертации «**Предикторы постлечебного прогнозирования заболевания при МНРМП и их влияние на основные показатели**» отражена взаимосвязь между степенью злокачественности опухолевых клеток и ее способностью к прогрессии: сравнительно высокая частота встречаемости рецидивов у пациентов всех групп, вне зависимости от методов лечения – от 34,8% до 54,3%. В целом, Low grade дифференциация уротелиального рака характеризовался рецидивированием процесса в 4 раза

больше, чем с низкой степенью злокачественности – 43,4 и 9,3% соответственно.

Следующим фактором, влияющим на исход лечения, была глубина патологического процесса в отношении базальной мембраны. 5-летняя выживаемость при Та стадии с G1 злокачественностью составила 95%, в то время как с T1 опухолями всего 78% (p<0.041). Кроме того, одним из ключевых факторов, влияющих на аспекты прогнозирования, в наших наблюдениях является экспрессия ИГХ маркеров: Ki-67, PD-L1, p53 и C-erb-B2. Следовательно, при ретроспективном анализе операционного материала была установлена корреляционная зависимость прогрессирования заболевания у пациентов с уровнем Ki-67 выше 40% (табл. 7).

Таблица 7

Стратификация факторов риска для прогнозирования исхода заболевания при МНРМП

Степени риска прогрессирования		
Низкий	Умеренный	Высокий
Одиночная опухоль <2см	Одиночная опухоль <4см	Одиночная опухоль >4см или мультицентрические опухоли
G1 стадия	G2 или G1 с однократным рецидивом	TaG1-2 с рецидивом
Ta стадия	T1 или Ta с рецидивом	Ta-1G3
Ki-67 < 40%	Ki-67 до 50%	Ki-67 >50%
CD31 < 70/mm ²	CD31 < 80/mm ²	CD31 >80/mm ²
Возраст > 65 лет	Возраст > 50 лет	Возраст <50 лет
PD-L1 негатив (<1%)	PD-L1 позитив (>1%)	PD-L1 сверх позитив (>5%)
p53 негатив	p53 негатив	p53 позитив + C-erb-B2 позитив
C-erb-B2 негатив	C-erb-B2 негатив	Экспрессия триады ИГХ маркеров

Влияние риска прогрессирования на основные показатели исхода заболевания в постлечебном периоде отслежено у 178 пациентов МНРМП. Основными критериями при этом явились показатели общей выживаемости (ОВ) на 3-й и 5-й летний срок наблюдения, средняя продолжительность безрецидивного периода (СПРП) и медиана безрецидивной выживаемости (МБРВ). Также был изучен показатель развития первого рецидива применительно к риску прогрессирования.

Общая продолжительность периода с отсутствием признаков заболевания составлял 24,6+2,5 мес, а медиана безрецидивной выживаемости 26,9+1,9 мес.

С целью определения значимости и ИГХ маркеров в результатах лечения было изучены отдельные результаты в зависимости от степени экспрессии протеинов p53, PD-L1 и c-erbB2, а также индекса пролиферации Ki67. Следовательно, изучали показатели выживаемости у пациентов с гиперэкспрессией биомаркеров и без в сравнительном аспекте с использованием поли количественного методов сравнения.

Анализ основных онкологических параметров в зависимости от ИГХ показателей свидетельствовал об их значимости в исходе заболевания. Интерпретация результатов показала, что индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 непосредственно влиял на исход заболевания, т.е. при Ki-67 более 40% частота рецидивов и случаев ререцидива было больше, чем при Ki-67 менее 40%. При этом имело место минимальные различия в показателях медианы выживаемости и средней безрецидивной выживаемости. В частности, при Ki-67 более 40% МВ составлял $18,3 \pm 0,4$ мес. против $22,5 \pm 0,3$ мес. при активности клеток менее 40%. Также показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) составлял $21 \pm 0,4$ и $23 \pm 0,2$ месяцев соответственно при $p > 0,05$. Экспрессия Ki-67 в наших наблюдениях не влиял на качество жизни пациентов МНРМП, составляя более 80% по шкале Карновского, вне зависимости от интенсивности специфического окрашивания опухолевых клеток. Несмотря на это, 5-летняя ОВ характеризовался существенным различием в зависимости от выраженности Ki-67, составляя 93,7% при показателе $< 40\%$ активности по сравнению с активностью клеток $> 40\%$.

Экспрессия онкопротеина p53 имел существенное влияние на прогрессирование заболевания. При этом, отмечены высокие показатели БРВ и МВ при негативной форме p53 составляя $37 \pm 0,6$ и $27,5 \pm 0,4$ мес. соответственно. При положительном статусе p53 отмечался резкое снижение показателя БРВ до $16 \pm 0,09$ мес. и МВ до $13,4 \pm 0,5$ мес. Следовательно, это было обусловлено относительно большей частотой рецидивов и случаев повторного рецидивирования у пациентов с положительным статусом. При отсутствии или слабовыраженной экспрессии p53 ОВ пациентов составлял 77,4% за период 5-летнего наблюдения, в отличие от которого, при сверхэкспрессии гена ОВ не превышал 70,8%. Несмотря на это, КЖ пациентов с p53+ статусом имел минимальную разницу с показателем без экспрессии гена – 79,2% против 84,9%.

Экспрессия PD-L1 характеризовался идентичными показателями ВЖ, МВ и БРВ. В отличие от этого, выраженность PD-L1 способствовал продолжительности БРВ с $30 \pm 0,4$ до $22 \pm 0,3$ мес. В наших наблюдениях выявлено сильное воздействие на основные онкологические показатели синхронной экспрессии триады ИГХ маркеров при МНРМП. При позитивном статусе изучаемых нами триады показателей медиана выживаемости равнялся $19,4 \pm 0,4$ мес, который оказался существенно низким по отношению негативного статуса – $31,3 \pm 0,7$ мес. также, БРВ при тройной экспрессии оказались 2 раза ниже, чем при отсутствии исследуемых маркеров – $14 \pm 0,3$ и $28 \pm 0,3$ мес. все это способствовал выраженному (на 30%) снижению ОВ при триады положительных маркеров с 91,8 до 60,7%. Следует отметить, что единовременная выраженность трёх маркеров не влияло на КЖ пациентов, составляя 75% по шкале Карновского.

В седьмо главе диссертации «**Результаты мультимодального подхода в лечении МНРМП**» проведен сравнительный анализ мультимодального лечения МНРМП у 227 пациентов. Согласно полученным нами результатов меньшую риск рецидивирования и локального прогрессирования имеют

пациенты с T1 стадией, высокой гистологической дифференцировки, выраженной экспрессии ИГХ показателей и высокой микроваскулярной плотностью перитуморозной зоны. Оценка качества жизни (КЖ) пациентов оценивали при выписке из стационара. Удовлетворительные показатели КЖ были характерными более 70% пациентов 2- и 3-групп исследований. После ТУР с ИВХТ наблюдается незначительное снижение данного показателя до 67,9%, за счет увеличения количества пациентов с относительно неудовлетворительным уровнем КЖ. Мультиградационное изучение отдаленных результатов показало развитие рецидивов заболевания у 42,2% после ТУР и 30 (29,9%) – после комбинированного лечения составило 2:1. Статистически достоверно различались средние сроки развития рецидивов в зависимости от примененного метода лечения.

Проводили сравнительную оценку результатов медико-социальной реабилитации после мультимодального лечения (рисунок 3).

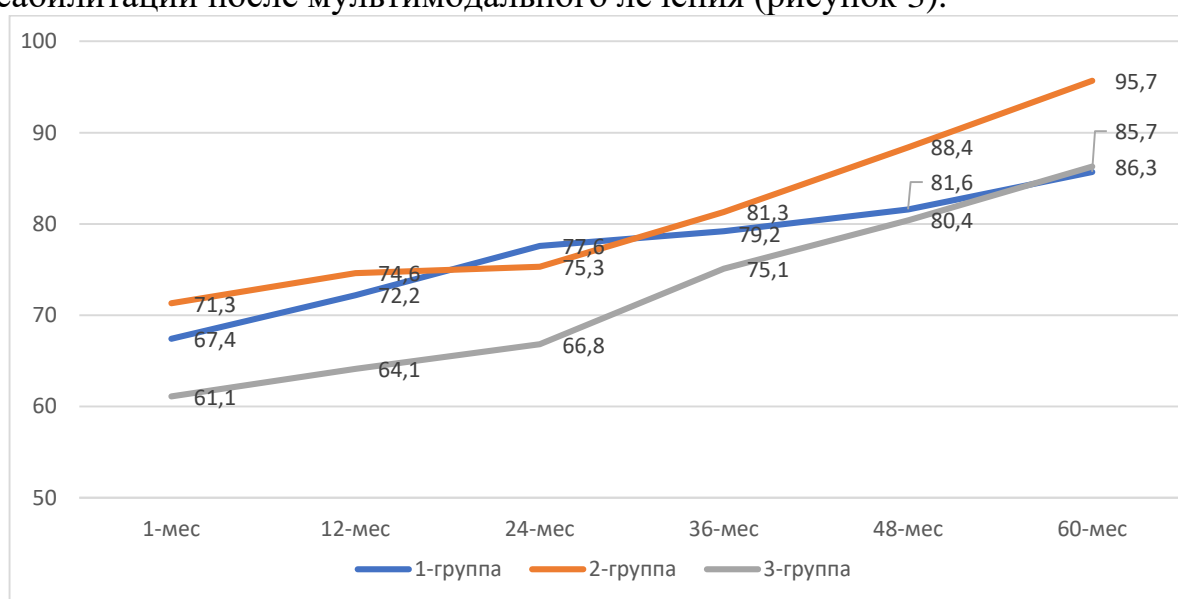


Рис. 3. Показатели уровня реабилитации пациентов МНРМП в зависимости от метода лечения

Согласно данным графического отслеживания выраженности уровня реабилитации в течение 60 мес., отмечено исходно сравнительно низкие показатели во всех группах исследования. Однако, после ТУР без интравезикулярного в течение первого месяца наблюдения отмечено наиболее высокий уровень показателя реабилитации – 71,3. После комбинированного лечения данный показатель составлял 67,4 после ФДТ и 61,1 после ИВХТ.

Проведение ФДТ способствовало снижению затрат на 1 пациента за 1 день пребывания в стационаре на 356,72 сумов. Следовательно, при проведении данной методики лечения у 53 пациентов за 1 день пребывания в стационаре было сэкономлено $53 \cdot 356,72 = 18\,906,16$ сумов, которое за 371 койко дней составило 7 млн. 14 тыс. 185,36 сумов.

Кроме непосредственной эффективности, нами был изучен экономическая эффективность относительно развитию рецидивов и связанных с ним расходов в сравнительном аспекте с проведением Second look обследования с целью ранней детекции прогрессирования.

Расход (Expenses for Second Look - ESL) на 1 пациента при проведении контрольной цистоскопической ревизии - Second look рассчитывали по следующей формуле: $ESL = M1 + (M2 \times P1/30 + (M6 \times S1) + M5)$

Согласно данной формуле, расход на 1-го пациента с рецидивным МНРМП составил: $EReTUR = 1352345,4 + (151\ 200 + 460000 \times 3 + 347000) = 3\ 200\ 545,5$ сумов.

На основании математического суммирования множество клинико-лабораторных показателей, нами была принята попытка прогнозирования исхода лечения МНРМП. Ретроспективная интерпретация различных по информативности факторов основывался на показателях 227 пациентов МНРМП. Для проведения ретроспективного мультиградационного математического анализа отобрано 26 параметров, которые условно разделены нами на подгруппы данных: 1-подгруппа – клинических проявлений включала 7 клинических симптомов заболевания. 2-подгруппа – состояла из 5 показателей оценки интравезикальной оценки ситуации. 3-подгруппа – показатели основанные на методике лечения и осложнений, куда были включены 2 признака. 4-подгруппа состояла из 9 признаков морфологического и иммуногистохимического обследования. В 5-подгруппе сгруппированы 3 фактора рецидивирования.

Для объективной интерпретации данных мультифакторного анализа нами предложена определение предполагаемой степени выживаемости – Sp, где: S – выживаемость, p – прогнозирование на протяжении определенного t - времени. Исходя из этого, сумма баллов распределены на 3 степени прогнозирования исхода (табл. 8).

Таблица 8

Прогнозирование исхода лечения пациентов с МНРМП на основе балльной оценки

Исход заболевания	Благоприятный	Умеренно благоприятный	Неблагоприятный
Sp, баллы	< 30	31 – 50	> 51

Если показатель колеблется между 31 и 50 баллами, то исход лечения может считаться умеренно благоприятным, так как из-за высоких показателей, влияющих на течение заболевания, сохраняется вероятность развития локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса. При Sp выше 51 балла в ближайшем после проведенного лечения периоде у пациента ожидается прогрессирование или рецидивирование заболевания, что требует применения дополнительных профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «**Разработка лечебно-диагностической тактики при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря с использованием малоинвазивных технологий**» сформулированы следующие выводы:

1. Проведение ТУР с перманентной внутрипузырной фотодинамической терапией в лечении МНРМП, в отличие от самостоятельной ТУР и интравезикальной химиотерапии, не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями и способствует снижению частоты первичного и повторного рецидива заболевания соответственно в 2 и 3 раза.

2. Микроваскулярная картина в виде гиперэкспрессии CD31 в периопухолево́й зоне имеет пропорциональную связь с клинико-гистологическими характеристиками опухолевого процесса и может служить предиктором риска локорегионарного прогрессирования. Статистически достоверные высокие показатели микроваскулярного карти́ны характерны мультицентричным опухолям (до $85,4 \pm 3,3$) размером 2-4 см (до $89,3 \pm 3,7$) и градацией G3 (до $88,6 \pm 1,7$).

3. Онкопротеины PD-L1, p53 и C-erbB2 при МНРМП наиболее чаще экспрессировались при рецидиве (варьируя от 38,3 до 72,3%) и имели тенденцию к росту по мере роста G градации клеток. Синхронная экспрессия изучаемых параметров больше наблюдалась при G3 стадии (67,8%) опухолевых клеток у пациентов старше 60 лет (50%).

4. Несмотря на основную роль ТУР в лечении МНРМП, в 12,2% случаев сопровождался развитием послеоперационных осложнений и у 3,3% их тяжесть по Clavien-Dindo составлял III степени. Проведение мультимодального лечения с комбинацией ТУР с ИВХТ и ТУР с ФДТ способствовал снижению частоты рецидивов с 42,2% до 18,1%.

5. Наличие прямой корреляции между экспрессией онкопротеинов p53, PD-L1 и C-erbB2 и агрессивности патологического процесса обуславливает их возможность применения в качестве прогностического биомаркера локорегионарного рецидивирования. При этом наличие синхронной триады экспрессии с показателем Ki-67 более 40% является специфическим маркером высокого риска развития рецидива в постлечебном периоде.

6. Частота рецидивирования при МНРМП в среднем составлял 29,9%, высокая концентрация которого приходился в период до 24 мес. У 61% пациентов с рецидивным МНРМП имело место сверхэкспрессия минимум одного из изучаемых онкопротеинов – p53 (38,3%), PD-L1 (72,3%) и C-erbB2 (57,3%). При этом у 25 (55,3%) пациентов с рецидивом отмечался синхронная экспрессия триады ИГХ маркеров.

7. Учитывая высокую частоту рецидивов, является целесообразным проведение контрольной цистоскопии – Second look на 4- или 6- неделе у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Выполнение Second look осмотра способствует ранней диагностике рецидивов и проведение повторной ТУР с ФДТ. В последующем у 23 (33,8%) с высокой степенью риска отмечается развитие многократного рецидивирования заболевания.

8. Мультимодальное лечение МНРМП с использованием миниинвазивных технологий способствовало увеличению показателя СПБРП с $20,0 \pm 2,4$ до $27,4 \pm 2,3$ мес., 5-летней ОВ с 68,9 до 86,8% и 2-х кратным

снижением онкоспецифичной смертности с 6,7 до 3,8 при ТУР с ФДТ. Разработанная математическая модель позволяет адекватному выбору тактику лечения при МНРМП, что способствует уменьшению частоты рецидивов до 18,9% и улучшению показателя общей и безрецидивной выживаемости (86,8% и 25,9мес.), росту качество жизни пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.01.2019.Tib.77.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

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

TILLYASHAIKHOVA RANO MIRZAGALEBOVNA

**DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC TACTICS FOR
NONINVASIVE MUSCULAR BLADDER CANCER USING MINIMALLY
INVASIVE TECHNOLOGIES**

14.00.14 – Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2025

The topic of the doctor of science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.2.DSc/Tib857.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Yusupbekov Abrorjon Akhmedzhanovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Nishanov Doniyor Anorboyevich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Gaybullayev Asilbek Asadovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Mamadaliyeva Yashnar Mamasoliyevna
Doctor of Medical Sciences

Lead organization: **Samarkand State medical universitet**

The defense of the dissertation will take place "_____" 2025 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz , Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No.____). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "_____" 2025.
(mailing protocol register No. _____ dated "_____" _____ 2025.

M.A. Gofur-Akhunov
Vice chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The purpose of the study was to improve the results of early diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer based on the use of multimodal approaches to diagnosis and treatment.

The object of the study was 227 patients with non-invasive bladder cancer who were treated in the oncology departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and its Tashkent city branch for the period from 2014 to 2023.

The scientific novelty of the study is as follows:

A 2- reduction in the recurrence rate with multimodal treatment of MNBC using minimally invasive surgery and photodynamic therapy has been proven;

An increase in the recurrence-free period with a combination of TUR with photodynamic therapy in patients with MNBC has been proven due to the lack of effect on the severity of post-treatment complications and the prevention of repeated relapses;

The effectiveness of conducting Second Look transurethral revision at 4 weeks postoperatively for the early diagnosis of primary and repeated relapses of MNBC has been substantiated, which, due to the prevention of disease progression to invasive cancer, helps to prolong the relapse-free survival period;

Based on a comprehensive assessment of histological differentiation of the tumor and the expression of immunohistochemical biomarkers, prognostic gradations of the risk of bladder cancer progression have been modified;

The possibility of using mono- or synchronous expression of biomarkers Ki-67, PD-L1, p53 and C-erbB2 as molecular genetic predictors of the risk of recurrence in multimodal treatment of bladder cancer has been proven.

Implementation of research results. According to the conclusion No. 9/49 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 26, 2024: the first scientific novelty has been introduced into practice: the proven effectiveness of multimodal treatment of MNBC, characterized by a 2-fold decrease in the relapse rate was introduced in the surgical department of the Fergana branch of the RSSPMC of oncology and radiology by order No. 78 dated November 12, 2024, in the surgical department of the Syrdarya branch of the RSSPMCOR by order No. 69 dated November 12, 2024. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the introduction of a minimally invasive treatment method in combination with intravesical exposure to photodynamic therapy contributed to the improvement of the quality of life and early rehabilitation of patients with MNBC. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: due to the use of a multimodal treatment method, the patient's stay in hospital was reduced by 2 days and the cost of medicines decreased by 50%, which was reflected in a decrease in the total costs per patient to 5-7%. Conclusion: it has been proven that the use of multimodal therapy contributes to

increased treatment efficiency, improving the prognosis of the disease. In particular, it allows saving up to 5-7% of budget funds due to a reduction in hospital stay.

The second scientific novelty has been introduced into clinical practice: a proven increase in the relapse-free period with a combination of TUR with photodynamic therapy in patients with MNBC due to the lack of effect on the severity of post-treatment complications and the prevention of repeated relapses was introduced in the surgical department of the Fergana branch of the RSSPMCOR by order No. 78 of November 12, 2024, in the surgical department of the Syrdarya branch of the RSSPMCOR by order No. 69 of November 12, 2024. The social effectiveness of the scientific novelty is as follows: the introduction of a combined treatment method due to the combined and sequential inducing effect of the methods used reduced the risk of disease progression by 15%, which was reflected in the improvement of the rehabilitation indicator and the quality of life of patients with MNBC. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: although the simultaneous combined use of minimally invasive surgery and radiation ablation increased the initial treatment costs, in the medium and long term, due to a decrease in the recurrence rate from 38 to 18% and early restoration of the working capacity of patients, it contributed to a 2-fold decrease in budget expenditure per 1 patient with MNBC. Conclusion: the use of a combined treatment method in the form of TUR and photodynamic therapy in the treatment of MNBC contributed to a decrease in the risk of disease progression by 15% and the frequency of relapses in the late period by 0.8 times, which led to a 2-fold savings in treatment costs.

The third scientific novelty has been introduced into clinical practice: the substantiated effectiveness of conducting Second look transurethral revision at 4 weeks of the postoperative period for early diagnosis of primary and repeated relapses of MNBC, which, due to the prevention of disease progression to invasive cancer, helps to prolong the period of relapse-free survival was introduced into the practice of the surgical department of the Fergana branch of the RSSPMCOR by order No. 77 of November 12, 2024, in the surgical department of the Syrdarya branch of the RSSPMCOR by order No. 68 of November 12, 2024. The social effectiveness of the scientific novelty is as follows: conducting a control cystoscopy at 4 weeks made it possible to diagnose relapses at early stages after primary treatment and repeated TUR were performed in combination with photodynamic therapy. Consequently, this prevented the disease from becoming invasive, requiring cystectomy. The economic efficiency of the scientific novelty is as follows: due to early diagnosis of relapses during control transurethral revision, due to the prevention of further progression of the disease, it led to a reduction in budget expenditure of up to 7% per patient. Conclusion: due to the use of programmed control transurethral revision at 4 weeks of the postoperative period, the frequency of further progression of the disease decreased, the quality of life of patients improved, which led to a reduction in costs by 7%.

The fourth scientific novelty has been introduced into clinical practice: for the first time, prognostic gradations of the risk of bladder cancer progression, modified by a comprehensive assessment of the histological differentiation of the tumor and the expression of immunohistochemical biomarkers, have been introduced in the

surgical department of the Fergana branch of the RSSPMCOandR by order No. 78 of November 12, 2024, in the surgical department of the Syrdarya branch of the RSSPMCOandR by order No. 69 of November 12, 2024. The social effectiveness of the scientific novelty is as follows: the use of an improved method in the form of digitalization of various factors made it possible to predict the effectiveness of treatment and identify the risk of relapse of the disease at 3 levels. Economic efficiency.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 183 pages.

НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Джураев М.Д., Адилходжаев А.С., Тиллашайхова Р.М. Хасанов Ш.Т. Бойко Е.В. Изучение взаимосвязей экспрессии малекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпитентных клетках и прогнозирование при немышечно инвазивном раке мочевого пузыря. Клиническая и экспериментальная онкология. Том №1. 2022г. С-64-70 (14.00.00 №21).

2. Тиллашайхова Р.М. Джураев М.Д., Тилляшайхов М.Н., Адылходжаев А.С., Рахимов Н.М. Эффективность лечения внутривпузырьной химиотерапии при мышечно неинвазивном раке мочевого пузыря // Журнал биомедицины и практики. Том №7. 2022г. №2 С-214-224. (14.00.00 №24).

3. Тилляшайхов М.Н., Адылходжаев А.С., Джураев М.Д., Тиллашайхова Р.М., Рахимов Н.М. Органосохраняющие лечение при раке мочевого пузыря с использованием внутривпузырьной иммунотерапии ронлейкином (интерлейкин -2) // Журнал «Проблемы биологии и медицины» Том №2 (135). 2022г. №2 С-116-121. (14.00.00 №19).

4. Tillyashayhova R.M. Diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer// American Journal of interdistiplinary Reseach and development. Volum 8. September 2022. P-134-143. (14.00.00 OJS/PKP, IF=2,3).

5. Tillyashayhova R.M., Sullebayev N.B. Organ preserving treatment for Bladder Cancer Using Intraversical rounleykin Immunotherapy) // International Journal of multidisciplinary reseach. Volum 9. October 2022. P-2408-2412. (14.00.00 Index Copernicus, IF=7,932).

6. Yusupbekov A.A. Tillyashayhova R.M. Possibilities and resultsnof secondlook TUR for non -muscle-invasive bladder cancer// Eurasian medical reserch periodical (EMRP). Volum 2. November 2023. P-27-36. ISSN 2749-3644. (14.00.00 SJIF=8,151).

7. Юсупбеков А.А., Тилляшайхова Р.М. Возможности и результаты secondlook ТУР при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря// Хирургия Узбекистана №4. (100). 2023г. Стр-116-122. (14.00.00, №9).

8. Юсупбеков А.А., Тилляшайхова Р.М. Диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Клиническая и экспериментальная онкология. Том №2. 2023г. С-55-61. (14.00.00, №21).

9. Tillyashayhova R.M. Molekular genetic changes in urothelial cell in bladder cancer// Eurasian medical reserch periodical (EMRP). Volum 20. ISSN(E):2795-7624. May 2023. P-192-197. (14.00.00 SJIF 2025, IF=8,151).

10. Юсупбеков А.А., Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Разработка лечебно-диагностической тактики при немышечно- инвазивном раке мочевого пузыря с использованием малоинвазивных технологии // Журнал биомедицины и практики. Том 9, № 4. 2024г. Стр 255-265. (14.00.00 №24).

11. Yusupbekov A.A., Tillyashayhova R.M. Tuychiyev A.P. Development of diagnostic and Treatment tactics for non-muscle-invasive bladder cancer using minimally invasive technologies// Journal of Natural and Medical Education (2835-304X). Volum 2. November 2024. P-211-220. Issue 11. (14.00.00 Index Copernicus, IF=9,4).

12. Тилляшайхова Р.М., Юсупбеков А.А., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т. Сравнительные результаты комбинированной терапии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря // Евразийский онкологический журнал. Том 12., 2024., №1., стр. 40-47. (14.00.14 Ulrich's Periodical Directory, IF=3,12).

И бўлим (II часть; part II)

13. Адълходжаев А.С., Мусева Ш.Н., Гильдиева М.С., Садилов Р.Р. Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Фотодинамическая терапия и ее эффективность при воздействии источником света с длиной волны 660 нм. Евразийский онкологический журнал 2022, том №10. №2. Стр-151.

14. Тилляшайхов М.Н., Джураев М.Д., Адълходжаев А.С., Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Суллетбаев Н.Б., Тилляшайхова Р.М. Туйчиев А.П. Результаты органосохраняющего лечения при мышечно – инвазивном раке мочевого пузыря. Евразийский онкологический журнал 2022, том №10. №2. Стр-511.

15. Бойко Е.В., Хашимов Р.А., Тилляшайхова Р.М., Хасанов Ш.Х. Анализ результатов хирургического лечения мышечно инвазивного рака мочевого пузыря методом энблок. Евразийский онкологический журнал 2022, том №10. №2. Стр- 463.

16. Tillyashayhova R.M. Siydik qopi noinvaziv osmalarida davo-diagnostik taktikasini kichik invaziv usulida ishlab chiqish // Intellektual mulk agentligi guvoxonmasi №DGU 27147. 2022.

17. Тилляшайхов М.Н., Джураев М.Д., Адълходжаев А.С., Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Суллетбаев Н.Б., Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. // Эффективность химиотерапии по проведению недельного цикла с использованием паклитаксела и карбоплатина у больных раком мочевого пузыря. Евразийский онкологический журнал том №10. 2022г.стр-512.

18. Тилляшайхов М.Н., Джураев М.Д., Адълходжаев А.С., Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Суллетбаев Н.Б., Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Алгоритм лечения больных немышечно инвазивном раком мочевого пузыря. Евразийский онкологический журнал 2022, том №10. №2. Стр- 509

19. Тилляшайхов М.Н., Адълходжаев А.С., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Туйчиев А.П. Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии с инвазивным раком мочевого пузыря. Евразийский онкологический журнал 2022, том №10. Стр- 504.

20. Tillyashayhova R.M. Treatment of patients with non- muscle invasive bladder cancer at high risk of recurrence. «World bulletin of public health» Volum 20. March 2023. ISSN (E):2749-3628. P-61-63.

21. Tillyashayhova R.M. Transurethral resection for bladder cancer. «International Congress on Education, Humanities, Natural and Applied Sciences» Dubai U.A.E on March 30, 2023. ISSN (E):2836-3612. P-22-25.

22. Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря. XIX Республиканская научно- практическая конференция по теме: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей». Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». Том №3. 2023г. с.184-185.

23. Тилляшайхов Р.М. Выбор метода эндоуретрального лечения мышечно- неинвазивного рака мочевого пузыря. Матер. XIX Республиканская научно- практическая конференция по теме: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей». Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». Том №3. 2023г. с.189.

24. Тилляшайхов М.Н., Джураев М.Д., Тилляшайхов Р.М., Суллетбаев Н.Б., Туйчиев А.П. Лечение больных немышечно инвазивном раке мочевого пузыря с высоким риском рецидива. Матер. XIX Республиканская научно-практическая конференция по теме: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей». Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». Том №3. 2023г. с.189-190.

25. Юсупбеков А.А., Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Мультимодальный подход в лечении мышечно- неинвазивного рака мочевого пузыря// Методические рекомендации. – Ташкент, 2024 г. 33с.

26. Юсупбеков А.А., Тилляшайхова Р.М., Бойко Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения рецидивного мышечно - неинвазивного рака мочевого пузыря// Методические рекомендации. – Ташкент, 2024 г. 29 с.