

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

НИЁЗОВА ШАХНОЗА ХАМОЙДИНОВНА

**ЖИГАР МЕТАСТАЗЛАРИ БИЛАН ЙЎҒОН ИЧАК САРАТОННИ
ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН БИРГАЛИҚДА
ЗАМОНАВИЙ КИМЁТЕРАПИЯ ИМКОНИАТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Ниёзова Шахноза Хамойдиновна

Жигар метастазлари билан йўғон ичак

саратонни даволашда таргет препаратлари билан биргаликда

замонавий кимётерапия имкониятларини

ўрганиш..... 3

Ниёзова Шахноза Хамойдиновна

Изучение возможностей современной

химиотерапии в сочетании с таргетными

препаратами в лечении колоректального

рака с метастазами в печень..... 21

Niyozova Shakhnoza Khamoydinovna

Exploring the possibilities of modern chemotherapy

in combination with targeted drugs in the treatment

of colorectal cancer with liver metastases..... 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

НИЁЗОВА ШАХНОЗА ХАМОЙДИНОВНА

**ЖИГАР МЕТАСТАЗЛАРИ БИЛАН ЙЎҒОН ИЧАК САРАТОННИ
ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН БИРГАЛИҚДА
ЗАМОНАВИЙ КИМЁТЕРАПИЯ ИМКОНИАТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2791 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Камышов Сергей Викторович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович тиббиёт фанлари доктори, профессор Абдужаппаров Сулейман Бахретдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Самарқанд Давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ да куни тарқатилди.
(2023 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг реферати)).

Диссертациянинг долзарблиги ва талабгорлиги. Сўнгги ўн йилликда бутун дунёда, шу жумладан Ўзбекистонда колоректал саратон (КРС) касаллигидан касалланиш ва ўлим даражаси ошмоқда. Европа ва Американинг иқтисодий ривожланган мамлакатларида КРС касаллиги 9% дан 14% гача етади. Дунёда ҳар йили йўғон ичак ва тўғри ичак саратони билан касалланган 800 мингдан 1,2 миллионгача беморга ташхис қўйилади ва бу касалликлардан 600 мингга яқин ўлим қайд этилади. КРС беморларининг 5 йиллик омон қолиш даражаси минтақага қараб фарқ қилади: Марказий Африка ва Ҳиндистонда 15-30% дан Ғарбий Европа ва Шимолий Америкада 54-65% гача¹. Ҳазм қилиш тракти гематоген метастазларида портал дренажга эга эканлиги учун жигар асосий нишон ҳисобланади, бу эса метастазланиш йўлида ахамиятли, яъни портал система орқали ўсма хужайралари эмболияси рўй беради. Янги ташхис қўйилган йўғон ичак ёки тўғри ичак саратони билан оғриган беморларнинг 15-30% да синхрон жигар метастазлари аниқланади ва 50-75% да кейинги йилларда метахрон жигар метастазлари аниқланади. Аниқланмаган КРС метастазлари бўлган беморларнинг ўртача умр кўриш давомийлиги 1 йилдан кам, синхрон метастазлар билан эса ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 4,5 ойни ташкил қилади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни, эрта ташхислаш ва самарали даволаш йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонни даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини баҳолаш самарадорлигини оширишни такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб бориш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 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

¹ Muaddi H, D'Angelica M, Wiseman JT, et al. Safety and feasibility of initiating a hepatic artery infusion pump chemotherapy program for unresectable colorectal liver metastases: a multicenter, retrospective cohort study. // J Surg Oncol. – 2021. –123. –252-260.

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

ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866–сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Цитотоксик дориларни қўллаш метастатик КРС билан оғриган беморларнинг қайталанишсиз омон қолишини сезиларли даражада яхшилаганига қарамай, мақсадли дорилар ҳозирда терапия самарадорлигини ошириш учун ишлатилади, одатда стандарт кимётерапия билан биргаликда. Уларнинг таъсири хужайра цикли ва ДНК репарациясига, ўсма хужайра апоптози индукциясига йўналтирилган. Шундай қилиб, метастатик КРСни даволаш учун мақсадли Бевацизумаб препарати қўлланилади, бу моноклонал антитела бўлиб, қон томир эндотелиал ўсиш омили (VGF^R) билан боғланади ва унинг фаолиятини ингибициялайди, ангиогенезни тўхтатади ва шу билан ўсманинг ўсиши ва метастатик ривожланишини тўхтатади. Бундан ташқари, EGFR ингибиторлари ҳам ишлатилади – Цетуксимаб ва Панитумумаб препаратлари (Скипенко О. Г. ва бошқ., 2012; Kelly М. Е. ва бошқ., 2015; Kumar Р. ва бошқ., 2018). Операциядан олдинги кимётерапиянинг жарроҳлик амалиётидан кейинги асоратларга таъсири ҳақида ҳали ҳам мулоҳазалар мавжуд эмас. Бир қатор тадқиқотлар жарроҳлик амалиётидан олдинги кимётерапиянинг жарроҳлик амалиётидан кейинги курсга таъсирини аниқламади. Бошқа томондан, кўплаб тадқиқотлар жарроҳлик даволаш гуруҳига нисбатан жарроҳлик амалиётидан олдинги кимётерапия билан гуруҳда жарроҳлик амалиётидан кейинги асоратлар частотасининг клиник жиҳатдан сезиларли даражада тарқалишини кўрсатди. Жарроҳлик даволаш гуруҳида қийматлар 13-16% дан ва неоадювант кимётерапия гуруҳида 25-37% гача. Жарроҳлик амалиётидан олдинги жигар резекциясидан кейинги асоратлар даражаси 12-38% ни ташкил қилади, бу операциядан олдинги кўп курсли кимётерапия билан ўхшаш ҳажмдаги жигар резекциясидан кейинги асоратлар даражасидан сезиларли даражада фарқ қилмайди. Жарроҳлик амалиётидан олдинги тизимли кимётерапия билан жарроҳлик даволашда асоратларнинг тузилиши жарроҳлик даволашга ўхшайди (Балачандран В. Р. ва бошқ., 2018).

Мамлакатимизда турли орган ва тизимларнинг сурункали ўзгаришлари натижасида юзага келадиган онкологик касалликларни самарали ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширимокда (М.Н. Тилляшайхов, 2008; А.Н.Абдихақимов, 2023; С.Н.Наврузов, 2021; Д.А.Пулатов, 2018); бироқ, жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонни

даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятлари ўрганилмаган.

Шундай қилиб, колоректал саратонни узок метастазлар билан даволаш хали ҳам ягона стандартларга эга эмас, ушбу тоифадаги беморлар учун ягона тактика ишлаб чиқилмаган. Мавжуд адабиётларда жигар метастазлари бўлган беморларда узок муддатли даволаш натижаларини яхшилаш имкониятлари, шунингдек операциядан олдинги кимётерапиянинг афзалликлари билан боғлиқ масалалар тўлиқ ақс эттирилмаган. Ушбу патологияни даволашга бўлган қизиқишнинг ортиши сабаби, бир томондан, КРС билан касалланишнинг барқарор ўсиши, бошқа томондан, беморларнинг муҳим қисмида ўсма жараёнига эътибор бермасликнинг юқори даражаси ва узок муддатли натижаларнинг яхшиланмаслиги кимётерапияга ёндашувларни такомиллаштириш, ушбу тоифадаги беморларни даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш бўйича янада чуқур тадқиқотлар ўтказишни талаб қилади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси №066.01.03002 «Онкологик касалликлар диагностикаси ва даволашнинг замонавий усуллари» (2018-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Турли кимётерапия режимларини мақсадли дорилар билан бирлаштириб, жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволаш натижаларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

жигар метастазлари билан колоректал саратоннинг клиник ва диагностик хусусиятларини баҳолаш;

жигарда колоректал саратон метастаз билан оғриган беморларда стандарт кимётерапия низомлар билан қиёсий жиҳатдан кимётерапия-мақсадли даволашнинг бевосита натижаларини баҳолаш;

жигарда колоректал саратон метастазлари бўлган беморларга мақсадли дори-дармонларни киритиш билан операциядан олдинги стандарт кимётерапия тартибларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини таҳлил қилиш;

жигарга колоректал саратон метастаз учун стандарт кимётерапия билан солиштирганда кимётерапия-мақсадли даволаш натижаларини таъсир турли омиллар қиёсий таҳлил ўтказиш;

жигарнинг функционал ҳолатига ва ўсманинг турли клиник ва ташхислаш хусусиятларига қараб, жигар метастазлари билан колоректал саратон учун кимётерапия ва мақсадли терапияни ўз ичига олган комбинацияланган терапия тартибини клиник амалиётга жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти. Тадқиқотимизда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида 2015 дан 2022 йилгача бўлган даврда тўғри ичак ва йўғон ичакнинг гистологик текширилган

аденокарциномаси билан жигар метастазлари билан текширувдан ўтган ва даволанган 115та беморнинг клиник-диагностик натижалари ўрганилди.

Тадқиқотнинг предмети жигар метастазлари билан колоректал саратонларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишда ултратовуш, компьютер томография, позитрон эмелсион компьютер томография, магнитрезонанстомография, морфологик текширишлар, иммуногитокимё ва онкомаркерлар текшируви материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Жигар метастазлари билан колоректал саратонларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишда клиник, инструментал, патоморфологик, гистологик, иммуногитокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

мақсадли дори воситаларидан фойдаланган ҳолда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси оптималлаштирилиб, терапиянинг токсиклигини оширмасдан беморларнинг резекция қобилиятини ошириш, тезкор ва узоқ муддатли натижаларни сезиларли даражада яхшилаш исботланган;

глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини қўллаш кимётерапиянинг гепатотоксик хусусиятларни самарали тарзда камайтириш имконини берганлиги исботланган;

беморларнинг ёш хусусиятларини инобатга олган тартибда кўп омиллик таҳлил ёрдамида жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир этувчи клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашувини индивидуаллаштириш исботланган;

колоректал саратон билан хасталанган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онкологларга клиник ва лаборатор таҳлиллар асосида бемор учун энг мақбул комбинацияланган даволаш тартибини индивидуал равишда танлаш имконини берган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат:

жигар метастазлари билан колоректал саратоннинг этиологияси, патогенези, ривожланишининг хавф омиллари, клиник кечишини, хасталикни эрта ташхислаш, молекуляр-генетик асосларини яратиш натижасида даволаш самарадорлигига қаратилган тизимли тартибни яратишнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган;

глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини қўллаш кимётерапиянинг гепатотоксик хусусиятларни самарали тарзда камайтириш имконини берганлиги аниқланган;

беморларнинг ёш хусусиятларини инобатга олган тартибда кўп омиллик таҳлил ёрдамида жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир этувчи клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда

кейинги даволаш ёндашувини эффективлиги ва узоқ муддат касалликнинг қайталанмаслиги исботланди;

колоректал саратон билан хастланган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онкологларга клиник ва лаборатор таҳлиллар асосида бемор учун энг мақбул комбинацияланган даволаш тартибини ишончли интервали ёрдамида алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, патоморфологик, гистологик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларни ўрганишнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мақсадли дори воситаларидан фойдаланган ҳолда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси танлаш, тезкор ва узоқ муддатли натижаларни сезиларли даражада яхшилашда глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини гепатотоксик хусусиятларини самарали тарзда пасайтириш, клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашувини индивидуаллаштириш назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволаш XELOX/FOLFOX4+ Бевацизумаб тартибларига мувофиқ операциядан олдинги кимётерапия, даволаш тартибида мақсадли Цетуксимаб дори воситасининг самардорлигини пастлигини инобатга олган ҳолда глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбат ўз ичига олган препаратларни қўллаш беморларда кимётерапиянинг гепатотоксиклигини олдини олишдаги самарадорлиги жигар дисфункциясини даволашда кенг қўллаш имконини берганли билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент тиббиёт академияси эксперт кенгашининг 2023 йилдаги 15 июндаги №06/008 сон хулосасига кўра:

1-Илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* мақсадли дори воситаларидан фойдаланган ҳолда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси оптималлаштирилиб, терапиянинг токсиклигини оширмасдан беморларнинг резекция қобилиятини ошириш, тезкор ва узоқ муддатли натижаларни сезиларли даражада яхшилаш исботланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* жигар метастазлари билан

колоректал саратоннинг этиологияси, патогенези, ривожланишининг хавф омиллари, клиник кечишини, хасталикни эрта ташхислаш, молекуляр-генетик асосларини яратиш натижасида даволаш самарадорлигига қаратилган тизимли тартибни яратишнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* мақсадли дори воситаларидан фойдаланган ҳолда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси оптималлаштирилиб, терапиянинг токсиклигини оширмасдан беморларнинг резекция қобилиятини ошириш, тезкор ва узоқ муддатли натижаларни сезиларли даражада яхшиланганлигини асослаш Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 59-І сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022 йил 1 июндаги 42- сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* таклиф этилган ташхислаш тартиби жигар метастазларида колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси оптималлаштириш натижасида тезкор ва узоқ муддатли натижалар сезиларли даражада яхшиланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйдагилардан иборат: жигар метастазлари билан колоректал сартонни комплекс даволаш тактикасини оптималлаштириш натижасида беморларни бўлимда бўлиш вақтини икки кунга камайтириши учун клиник лаборатор таҳлил, ётоқ ўрин-кун, кунлик овқатланиш ҳамда кимёвий дориларга ажратиладиган харажатларга 493098 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* мақсадли дори воситаларидан фойдаланганда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 2813413 сўмга иқтисод қилиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган. Илмий янгиликдан кенгайрилган ҳолда фойдаланиш: **“Жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини ўрганиш”** мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 04 май № 03-23/09 х сонли хат юборилган.

2-Илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини қўллаш кимётерапиянинг гепатотоксик хусусиятларни самарали тарзда памайтириш имконини берганлиги исботланган. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини қўллаш кимётерапиянинг гепатотоксик хусусиятларни самарали тарзда камайтириш имконини берганлиги аниқланган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* мақсадли дори воситаларидан фойдаланган ҳолда жигар метастазлари билан

колоректал саратонни комплекс даволашнинг терапевтик тактикаси оптималлаштирилиб, терапиянинг токсиклигини оширмасдан беморларнинг резекция қобилиятини ошириш, тезкор ва узоқ муддатли натижаларни сезиларли даражада яхшиланганлигини асослаш Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 59-І сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июндаги 42- сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* таклиф этилган даволаш тактикаси глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбатни ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дори воситасини қўллаш кимётерапиянинг гепатотоксик хусусиятларини пасайтирган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: комбинацияланган даволаш тартибини амалга ошириш учун 1 нафар бемор учун курсига 152000 сўмга иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* мақсадли дори воситаларидан фойдаланганда жигар метастазлари билан колоректал саратонни комплекс даволашда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 760000 сўмга иқтисод қилиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган. Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиш: **“Жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини ўрганиш”** мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 04- май № 03-23/09 х сонли хат юборилган.

3-Илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* беморларнинг ёш хусусиятларини инобатга олган тартибда кўп омиллик таҳлил ёрдамида жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир этувчи клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашувини индивидуаллаштириш исботланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* беморларнинг ёш хусусиятларни инобатга олган тартибида кўп омиллик таҳлил ёрдамида жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир этувчи клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашувини эффетивлиги ва узоқ муддат касалликнинг қайталанмаслиги исботланди. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 59-І сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июндаги 42- сонли буйруқ билан амалиётга жорий

этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги таклиф этилган комплекс ёндашувдан фойдаланиш орқали беморларнинг ёш хусусиятларни инобатга олиб, таҳлиллар жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашнинг узок муддатли натижаларига таъсир этувчи клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашуви танланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* куйдагилардан иборат: жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволаш курсини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш орқали сарф-харажатларни камайтириш ва 512000 сўм иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* жигар метастазлари билан колоректал саратон билан хасталанган беморларни даволашда клиник ва морфологик хусусиятларини инобатга олган тартибда кейинги даволаш ёндашувини индивидуаллаштиришда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир кунга 760000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Илмий янгиликдан кенгайрилган ҳолда фойдаланиш: **“Жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини ўрганиш”** мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023-йил 04- май № 03-23/09 х сонли хат юборилган.

4-Илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* колоректал саратон билан хастланган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онкологларга клиник ва лаборатор таҳлиллар асосида бемор учун энг мақбул комбинацияланган даволаш тартибини индивидуал равишда танлаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* колоректал саратон билан хастланган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онкологларга клиник ва лаборатор таҳлиллар асосида бемор учун энг мақбул комбинацияланган даволаш тартибини ишончли интервали ёрдамида алгоритм ишлаб чиқилган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1 июлдаги 59-І сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июндаги 42- сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги таклиф этилган ташхислаш орқали колоректал саратон билан хасталанган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онкологларга клиник ва лаборатор таҳлиллар асосида бемор учун энг мақбул комбинацияланган даволаш тартибини индивидуал равишда танлаш имкони хавф омилларининг градацияси натижасида даволаш сифатини яхшилаш тартиби тавсия этилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйдагилардан иборат: колоректал саратон билан хасталанган жигар метастазлари бўлган беморларни

комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритми амалий онколог клиник комбинацияланган даволаш тартибини индивидуал равишда танлашга бир кунга 512000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: колоректал саратон билан хасталанган жигар метастазлари бўлган беморларни комплекс даволашда мақсадли терапияни қўллаш алгоритмини индивидуал равишда танлаш ҳисобига 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир кунга 512000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Илмий янгиликдан кенгайрилган ҳолда фойдаланиш: **“Жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини ўрганиш”** мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023-йил 04- май № 03-23/09 х сонли хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган. Ҳамда тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Колоректал саратон даволашда мақсадли дори билан бирга замонавий кимётерапия имкониятларини баҳолашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида метастатик КРС ва йўллари билан беморларнинг кемотерапевтик даволаш муаммосини кўрсатиб, турли манбалар бўйича адабиётлар қисқача таҳлил мақсадли жорий этиш

орқали унинг самарадорлигини ошириш, илмий тадқиқотларни излаш ва ўтказиш зарурлигини аниқлаган терапия.

Диссертациянинг «**Жигар метастазлари билан йўғон ичак саратонини даволашда таргет препаратлари билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларни баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган беморларнинг клиник хусусиятлари, радиация ва ултратовуш диагностикаси усуллари, ўсманинг патоморфологик параметрлари, қўлланилган статистик таҳлил усуллари батафсил келтирилган.

Ретроспектив тадқиқотда жигар метастазлари бўлган колоректал саратон касаллигига чалинган 115 нафар бемор 2015 йилдан 2021 йилгача РИО ва РИАТМда текширувдан ўтган ва даволанган. 18 ёш ва ундан катта ва метастатик жигар зарар билан колоректал саратон (КРС) бир морфологик тасдиқланган ташхис- ўрганиш беморларнинг киритиш мезонлари ёши эди. Тадқиқот фақат синхрон жигар метастазлари бўлган КРС билан хастланган беморларни ўз ичига олди.

Умуман олганда, эркаклар ва аёллар улушида сезиларли фарқ йўқ эди - мос равишда 60 (52,2%) ва 55 (47,8%). Беморларнинг ўртача ёши $62,3 \pm 4,9$ йил бўлди беморларнинг энг катта улуши -73 (63,5%) 60 ёшдан катта эди. Тадқиқотдаги барча беморлар танланган схемага қараб уч гуруҳга бўлинган:

1) XELOX/FOLFOX-4 режимларига мувофиқ операциядан олдин стандарт КТ олган беморлар (n=54);

2) XELOX/FOLFOX-4 + bevacizumab режими бўйича операциядан олдинги КТ олган беморлар (n=33);

3) FOLFOX-4 + Цетуксимаб схемаси бўйича операциядан олдинги КТ олган беморлар (n=28).

КРС билан касалланган барча беморлар умумий қон тести, биокимёвий параметрлар, онкомаркерлар РЭА, СА 19-9, шунингдек клиник кўринишни ўрганишни ўз ичига олган бирламчи клиник ва лаборатория режасига мувофиқ текширилди. Бундан ташқари, жигар ҳолатини кузатиш учун АЛТ, АСТ, гамма- глутамилтранспептидаза (ГГТТ), ишқорий фосфатаза (ИФ), С оқсил, альбумин, фибриноген ва протромбин даражалари аниқланди. Барча беморлар қорин бўшлиғи, кичик чанок бўшлиғи ва ретроперитонеал, трансректал ва керак бўлганда трансвагинал ултратовуш текширувидан, кўкрак қафаси рентгенограммаси ва электрокардиограммадан ўтказилди. Ўсманинг клиник тарқалиш даражасини баҳолаш учун беморларга ирригоскопия, колоноскопия биопсия билан, шунингдек, компьютер томографияси (КТ) ва зарур ҳолларда, узоқ метастаз белгиларини аниқлаш учун магнит-резонанс томография (МРТ) ўтказилди.

Диссертациянинг «**Жигар метастазлари бўлган колоректал саратон билан оғриган беморларнинг клиник ва диагностик хусусиятлари**» учинчи бобида жигар метастатик шикастланган КРС билан оғриган беморларни клиник ва диагностик текшириш натижалари келтирилган.

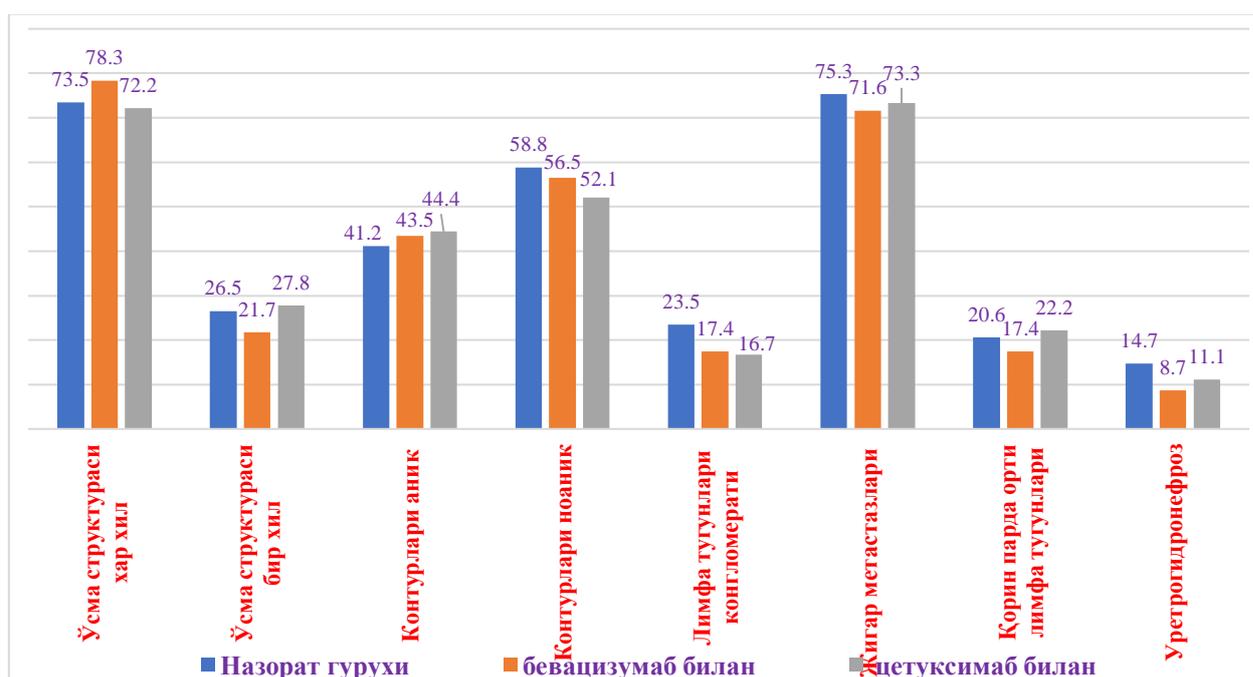
Йўғон ва тўғри ичак аденокарсиномаси барча беморларда гистологик жиҳатдан тасдиқланган. Шу билан бирга, аксарият ҳолларда 56 (48,7%)

беморда ўртача дифференциацияланган аденокарсинома мавжуд эди. 42 (36,5%) ва 17 (14,8%) беморларда паст даражадаги аденокарцинома аниқланди. Олинган маълумотлар кўпчилик беморларда хужайралар аста-секин характерли морфологик хусусиятларини йўқотадиган маҳаллий ривожланган ўсма жараёнига эга эканлигини акс эттирди.

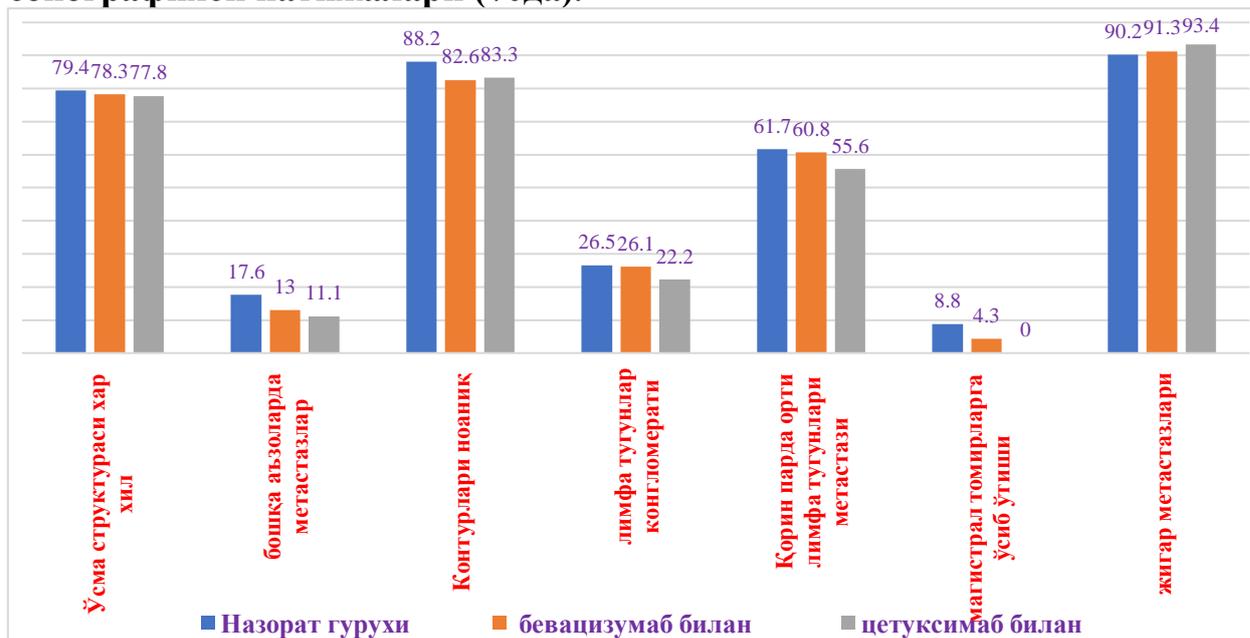
Ультратовуш диагностикаси пайтида КРС билан касалланган барча 115 беморда қорин бўшлиғида ўсма жараёни аниқланди. Ушбу тадқиқотда 86 (74,8%) бемор гетероген тузилишга, 29 (25,2%) бир хил ўсма тузилишига эга эканлиги аниқланди. 49 (42,6%) беморларда ўсма аниқ контурга ва 66 (57,4%) беморларда ўсма контурлари ноаниқ эди (1- расмга қаранг).

Сканерлаш пайтида 23 (20,0%) беморда метастатик ретроперитонеал лимфа тугунлари конгломерати, 84 (73,0%) беморларда жигар метастазлари борлиги аниқланди. Бундан ташқари, 21 (18,3%) беморда парааорта ва/ёки паракавал лимфа тугунлари шикастланган. Ретроперитонеал органларни текширишда 14 (12,2%) беморда уретерогидронефроз белгилари аниқланди.

КРС билан барча 115 нафар беморларда КТ амалга оширилди. КРС билан оғриган беморларда ўсма жараёни мавжуд бўлганда, 90 (78,3%) беморларда ўсимта тузилишининг гетерогенлиги, 97 (84,3%) параректал зонага тарқалиши мумкин бўлган шаклланиш контурларининг ноаниқлиги бор эди. Шу билан бирга, 105 (91,3%) беморда жигар метастазлари, 67 (58,3%) да ретроперитонеал лимфа тугунларига метастазлар топилган. 2-расмда КТ ёрдамида КРС билан текширилган беморларда жигар метастазларининг сони ва локализацияси тўғрисидаги маълумотлар кўрсатилган. Жигарнинг метастатик шикастланиши ҳақидаги маълумотларни аниқлаштириш учун КРС билан оғриган 86 (74,9%) беморларда МРТ тадқиқоти ўтказилди. Умуман олганда, МРТ маълумотлари ультратовуш ва КТ тадқиқотларини тўлдирди, аммо жигар метастазлари 84 (97,7%) ва ретроперитонеал лимфа тугунларига метастазлар - 56 (65,1%) беморларда аниқланди.

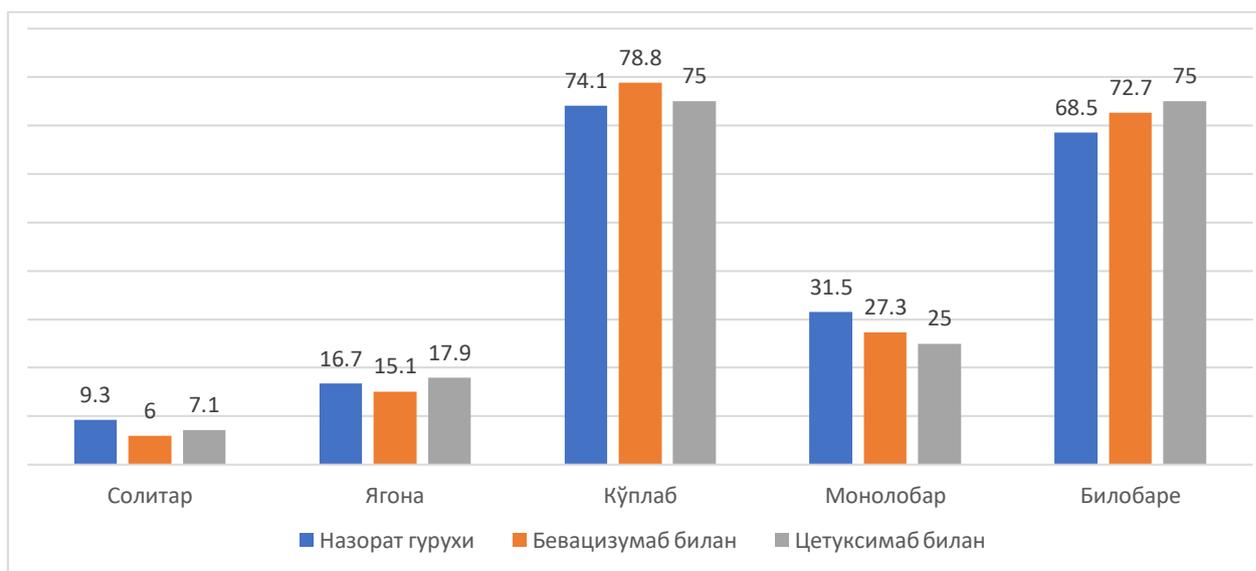


1- расм. Колоректал саратон билан оғриган беморларда ултратовуш сонографияси натижалари (%да).



2- расм. Колоректал саратон билан оғриган беморларда компьютер томографияси текшируви натижалари (%да).

Барча гуруҳларда беморларнинг аксарияти кўп ва билобар жигарга зарар етказган (3- расмга қаранг). Шундай қилиб, тадқиқотга киритилган беморларда бир нечта метастазлар энг кенг тарқалган - 87 (75,7%), камдан - кам ҳолларда ягона 19 (16,5%) ва фақат 9 (7,8%) – битта эди. Кўп ҳолларда жигар бирилобар – 82 (71,3%), ҳамда лобар метастатик зарарланишида 33 (28,7%) билан зараланган эди.

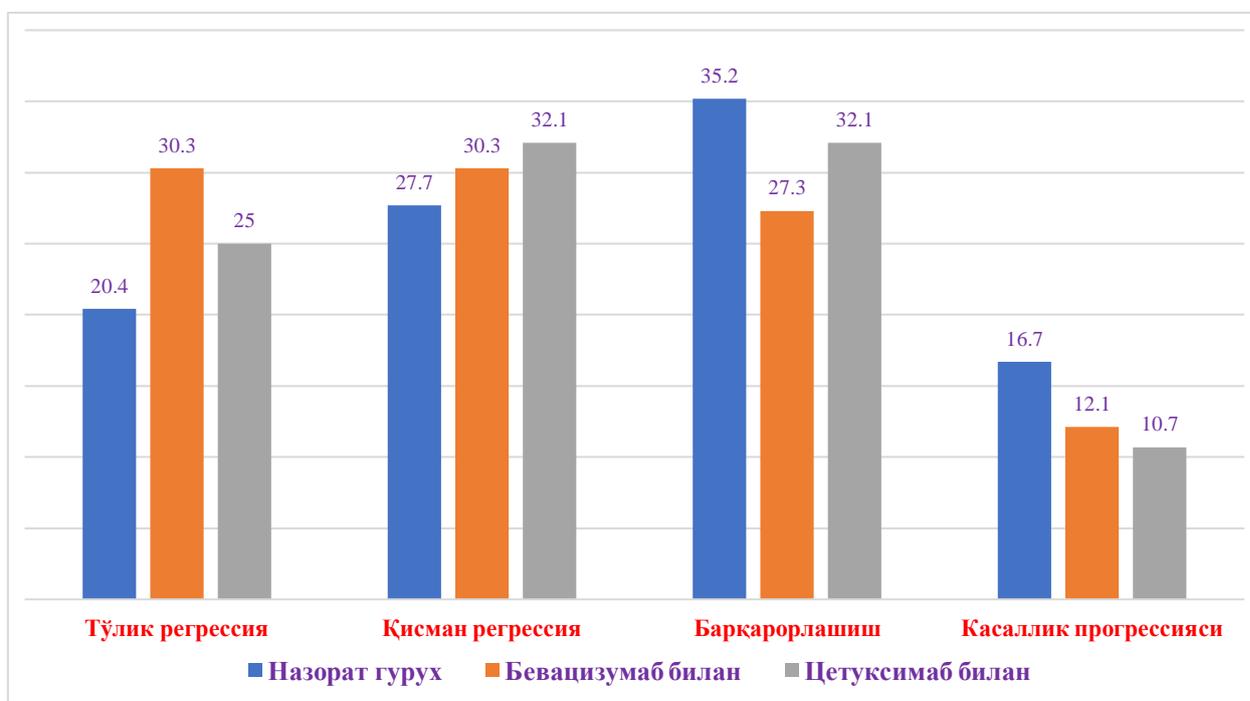


3- расм. Колоректал саратон билан оғриган беморларда жигар метастазларининг сони ва локализацияси (%да).

Ўтказилган тадқиқотлар жигарнинг метастатик шикастланишини ташхислашда ултратовуш сонографиясининг сезгирлиги 72,6, ўзига хослиги – 85,3±2,7, аниқлиги – 71,2 ± 3,3% жигарнинг метастатик шикастланиши ташхисида эканлигини аниқлашга имкон берди. КТ учун бу кўрсаткичлар 91,4 ± 2,2%, 83,7 ± 3,4% ва 90,3 ± 2,2% ва МРТ учун– 97,2±2,1%, 90,4±2,3% ва 95,6 ±2,2% ўз навбатида (p<0,05).

Диссертациянинг «**Жигар метастазлари билан колоректал саратон билан оғриган беморларни мақсадли даволаш натижалари**» деб номланган тўртинчи бобда терапиянинг бевосита натижаларини, шунингдек, мақсадли терапия билан гуруҳларда ва беморларнинг назорат гуруҳида солиштирма таъсирларни таққослашни тақдим этади.

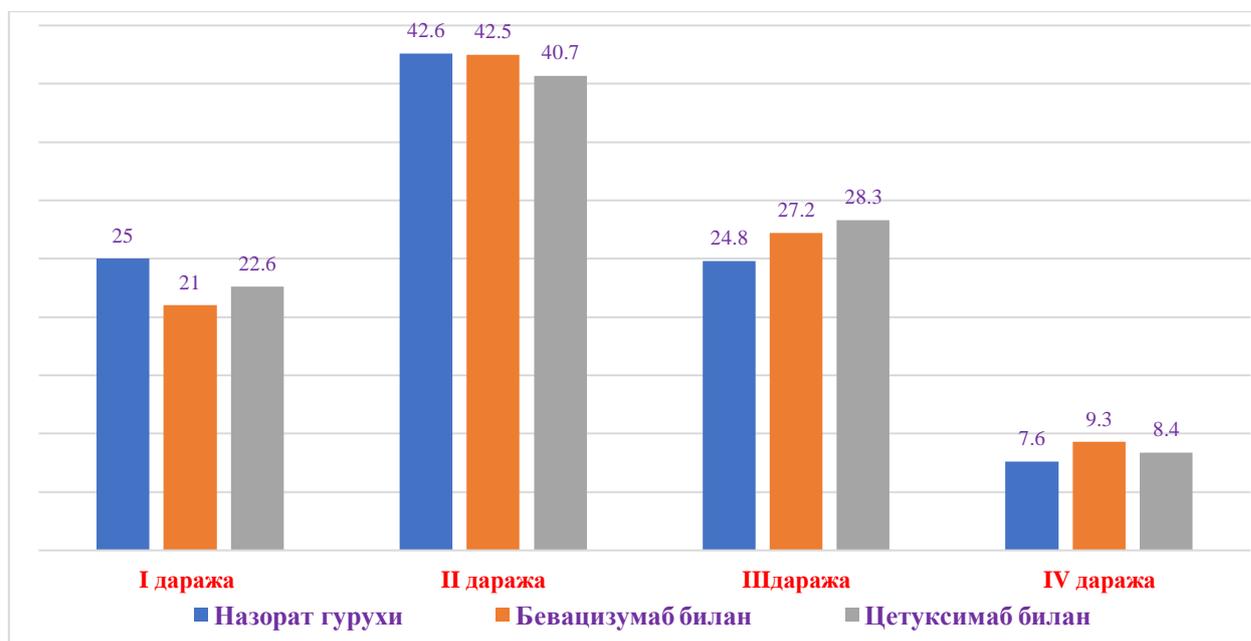
Ўртача, поликимётерапия 6 курсларини қабул қилган метастатик КРС билан оғриган беморларда, ўсимта тўлиқ сўрилиши 29 (25,2%) беморларда, қисман регрессияси - 35 (30,4%), барқарорлашиш - 36 (31,3%) беморлар ва касаллик прогрессияси-15 (13,0%) беморлар кузатилди. (4- расмга қаранг). Даволаш режими мақсадли дори воситаларининг қўшилиши ушбу тоифадаги беморларни даволаш натижаларини сезиларли даражада яхшилади. Шу билан бирга, мақсадли бевацизумаб препаратини қўллаган беморлар гуруҳида энг юқори натижаларга эришилди, Цетуксимаб ёрдамида гуруҳда натижалар биров пастроқ бўлди. Билобар жигар шикастланган беморларда операциядан олдинги кимётерапиянинг максимал таъсирига эришилди.



4- расм. Колоректал саратон билан оғриган беморларни даволашнинг бевосита натижалари (%да)

Кимётерапияга сезгир беморларда асосий ўсма ўчоқлари кўпинча кўтарилган йўғон ичакда 36 (31,3%) ва кўндаланг йўғон ичакда 25 (21,2%) локализацияси ташкил этди. Ушбу ўсма жойларида кўпроқ объектив жавоблар кузатилди (ўсманинг тўлик/қисман регрессияси. Тушувчи йўғон ичакда 18 (15,7%) ва сигмасимон ичакда 17 (14,9%) локализация билан даволаш натижалари ўртача эди. Даво муолажаларига жавоб ўсмалари бўлган беморларда, асосий диққат марказида энг тез-тез 19 (16,5%) тўғри ичак жойлашган эди. Бундай ҳолда, терапиядан кейин касалликнинг барқарорлашиши ва ривожланиши ҳолатлари кўпроқ учрайди.

Шу билан бир вақтда, беморларнинг фақат кичик бир қисми - 10 (8,7%) КТ (IV даражасили заҳарланиш) ва беморларнинг чорак қисми ҳақида бевосита чекиниши талаб вазиятларни эди – 30 (26,1%) зарур бирга даволаш (заҳарланишга даражаси) ошди (5- расмга қаранг). Асосан беморларнинг кўпчилигида-48 (41,7%) II даражали токсиклик кузатилди, бу унинг кичик тузатилишини талаб қилди. Ва I токсиклик даражаси 27 (23,5%) беморда аниқланди. Шу билан бирга, даволаш режимига мақсадли дориларнинг кўшилиши ктимётерапиянинг токсик таъсирига таъсир қилмаганлигини таъкидлаш керак.



5- расм. Колоректал саратон билан оғриган беморларда кемотерапиёнинг (ECOG-WHO) токсиклик даражаси (%).

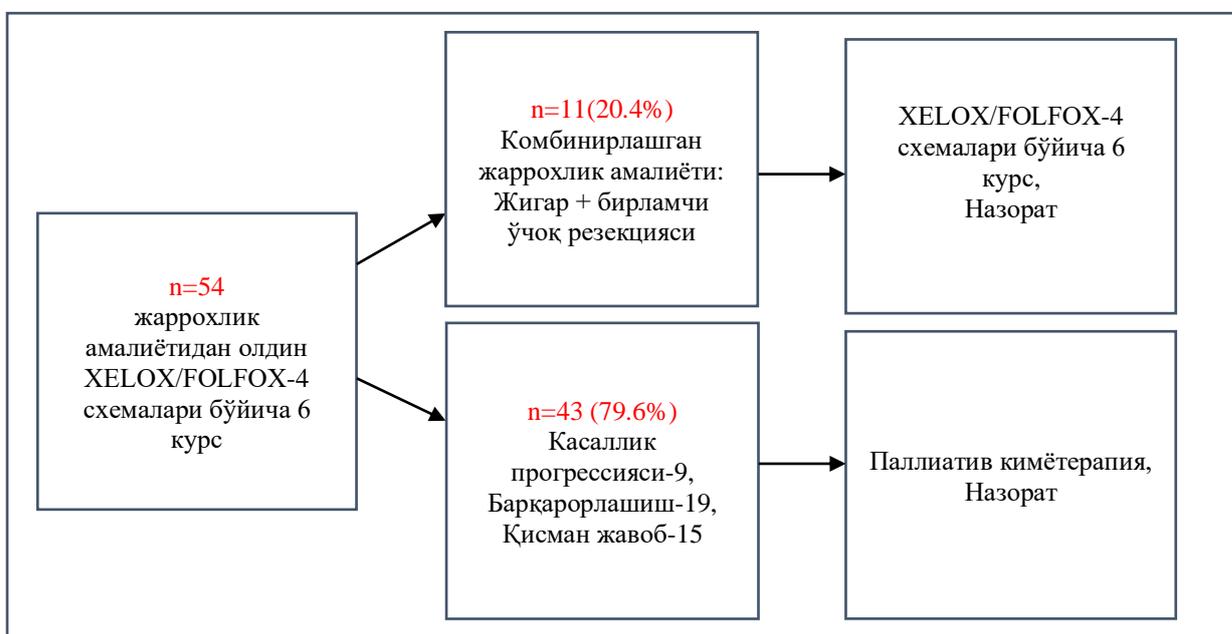
Жигарнинг функционал ҳолатини ўрганиш учун цитолитик (АЛТ ва АСТ) ва холестатик синдромларнинг (ГГТТ ва ишқорий фосфатаза), жигарнинг оксил синтези функцияси (С оксил даражаси, альбумин, фибриноген ва протромбин) биокимёвий параметрларга мувофиқ баҳоланди. Гепатотоксиклик терапияси стандарт инфузион терапия билан глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбат ўз ичига олган дорилар билан амалга

оширилди. Кимётерапиядан сўнг ривожланган гепатотоксикликни тузатиш учун беморларга глюкометамин, глюкодиамин, никотинамид аскорбат ўз ичига олган гепатопротектив фаолликка эга комбинацияланган дорилар, вена ичига кунига 2 мартадан 3-5 кун давомида ҳар бир циклдан кейин тавсия берилган. Препаратнинг маълум бир дозасини тайинлаш мезони умумий тахмин қилинадиган гепатотоксиклик ва вазн-бўй коэффиенти BSA (Body Surface Area) - тананинг сирт майдони эди. СТС-NCIC бўйича 1-2 даража гепатотоксиклик билан ушбу гепатопротектив даволанишдан фойдаланиш бир ҳафта ичида жигар функцияси кўрсаткичларини нормаллаштирилди. 3-4 даража гепатотоксиклик билан ушбу гепатопротектив даволанишни қўллаш 2 ҳафтадан бир оз кўпроқ вақт давомида ушбу кўрсаткичларнинг нормасига олиб келди.

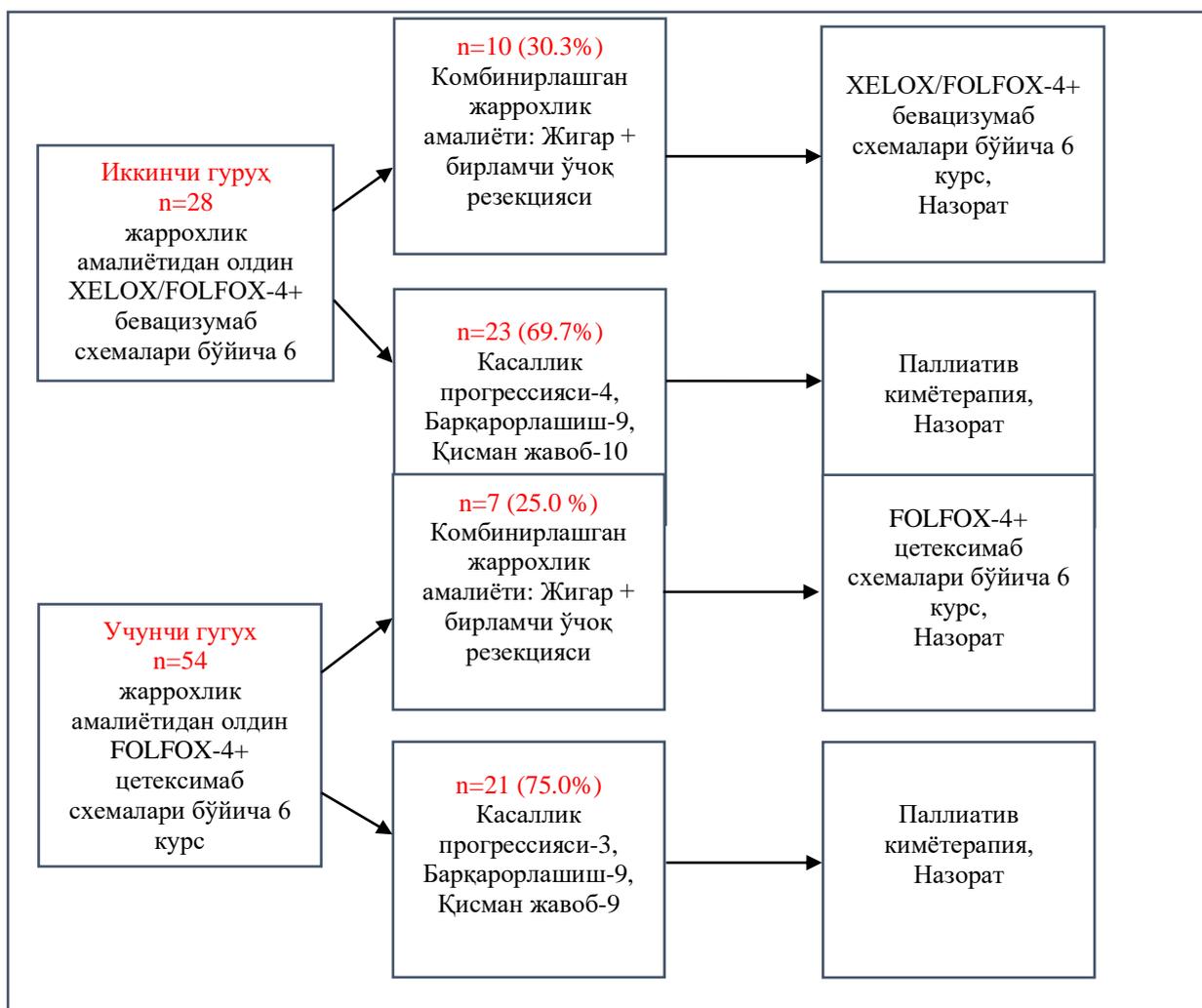
Тери токсиклигининг 1-3 босқичларида антигистаминлар ва глюкокортикостероидларни топикал қўллаш орқали эришилди. Тери токсиклигининг 4-босқичида Цетуксимабдан фойдаланиш тўхтатилди ва кунига маҳаллий глюкокортикостероидли малҳам ва кремларга дексаметазон 8-16 мг мушак орасига қўллаш қўшилди. Терапиянинг 10-12 кунда терининг токсиклиги тўхтатилди.

Кимётерапиядан кейин КРС билан оғриган беморларда ECOG-WHO тизими томонидан баҳоланган беморларнинг умумий ҳолати назорат гуруҳидаги беморларда ва мақсадли дориларни қўллашда тахминан бир хил даражада қолди. ECOG-WHO шкаласи бўйича ўртача 54 (47,0%) 1 балл, 49 (42,6%) 2 балл ва 12 (10,4%) 3 балл тўплаган.

XELOX/FOLFOX-4 схемалари бўйича 6 курсдан сўнг 54 нафар бемордан иборат назорат гуруҳида 11 (20,4%) нафар беморда операция қилинди, шу жумладан жигар резекцияси + бирламчи ўчоқни резекция амалга оширилди (6-расмга қаранг). Бундан ташқари, операциядан кейинги даврда ушбу беморлар худди шу схемалар бўйича кимётерапия ўтказилди. Ва кимётерапиядан кейин ўсимта прогрессиянинг, шунингдек барқарорлаштириш ва қисман жавоб билан 43 (79,6%) беморлар, кейинчалик паллиатив кимётерапия ўтди.



6- расм. Беморларнинг биринчи гуруҳини ўрганиш натижалари.

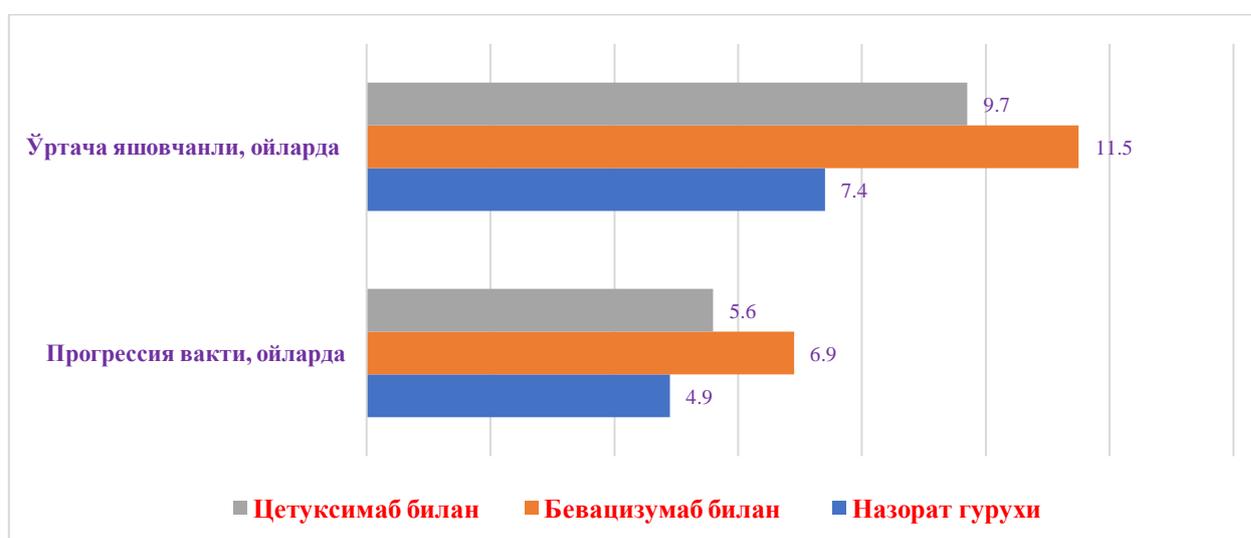


7- расм. Мақсадли дорилар билан оғриган беморларнинг иккинчи ва учинчи гуруҳларини ўрганиш натижалари.

XELOX/FOLFOX-4+ Бевацизумаб 33 нафар бемордан иборат гуруҳда режимининг 4 курсидан сўнг, 10 (30,3%) беморларда жигар резекцияси + бирламчи ўчоқни резекция қилиш билан боғлиқ комбинацияланган операция ўтказилди (7-расмга қаранг). Бундан ташқари, ушбу беморларга операциядан кейинги даврда худди шу схемалар бўйича кимётерапия ўтказилди. 23 (69,7%) беморларда кимётерапиянинг кейин ўсма прогрессияси, шунингдек барқарорлаш ва қисман жавоб кузатилганларда, паллиатив кимётерапия ўтказилди. FOLFOX-4+ Цетуксимаб билан 6 курсидан сўнг иборат гуруҳда, 28 бемордан, 7 (25,0%) беморларда жигар резекцияси + бирламчи ўчорқнинг резекция қилиш билан боғлиқ комбинацияланган операция ўтказилди. Бундан ташқари, ушбу беморлар операциядан кейинги даврда худди шу схема бўйича кимётерапия ўтказдилар. Кейинчалик ушбу гуруҳдаги 21 (75,0%) бемор паллиатив кимётерапия ўтказилди.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимизда стандарт кимётерапияга мақсадли дориларнинг қўшилиши ўсмаларнинг резектабиллиги ва КРС билан оғриган беморларда амалга оширилган комбинацияланган жарроҳлик аралашувлар сонининг сезиларли даражада ошишига олиб келди.

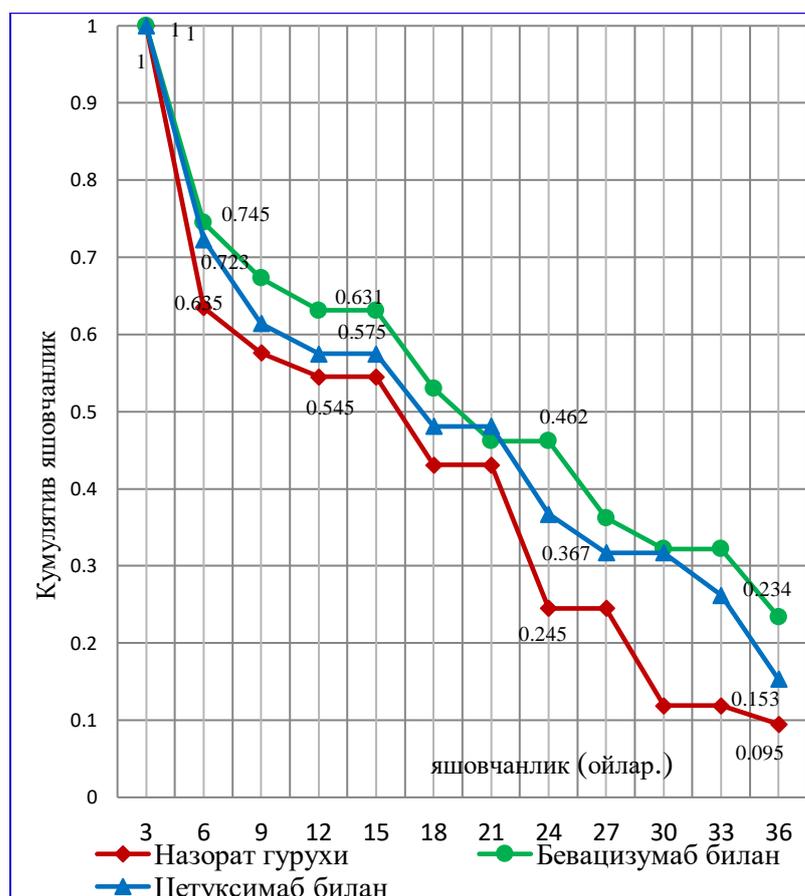
Бизнинг ўрганишларимиз шуни кўрсатдики, даволаш учун мақсадли дори қўшиш сезиларли даражада ўртача умумий яшовчанлигини ва касаллик прогрессиянинг вақт оралиғи ошишига олиб келди (8- расмга қаранг). Ўртача кузатув 42.3 ой эди. Шу билан бирга, XELOX / FOLFOX-4+ Бевацизумаб билан операциядан олдинги кимётерапияни ўз ичига олган даволаш режими Цетуксимаб режимга нисбатан яхшироқ натижаларни кўрсатди. Умуман, мақсадли дори фойдаланиш беморларнинг назорат гуруҳи билан солиштириганда метастатик КРС билан беморларнинг ўртасидаги яшовчанлигини ошириш имконини берди.



8- расм. Колоректал саратон билан беморларнинг ўртасидаги қолдиқ даражаси.

Карпан-Мауер яшовчанлигини таҳлили бўйича КРС билан беморларнинг умумий, энг яхши натижалар 2-гуруҳда Бевацизумаб билан қўлланилган гуруҳда, қайсиги 1 йиллик яшовчанлик 63,1% ни, ва 3-йил яшовчанлик даражаси 23,4% ташкил этди (9- расмга қаранг). Назорат гуруҳида бўлганида, бу кўрсаткичлар мос равишда 54,5 ва 9,5% ни ташкил этди. Цетуксимаб билан оғриган беморларнинг 3-гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 57,5 ва 15,3% ни ташкил этди.

«Мақсадли терапия натижаларига таъсир қилувчи жигар метастазлари бўлган колоректал саратон билан оғриган беморларда индивидуал омилларни башорат қилиш» деб номланган бешинчи бобида, ушбу тоифадаги беморларни даволашда мақсадли терапиядан фойдаланиш алгоритмини яратишга бағишланган.



9- расм. Колоректал саратон беморларга умумий 1 - ва 3-йил яшовчанлик даражаси (Kaplan-Mayer).

KRAS ген мутацияларини аниқлаш учун КРС билан оғриган беморларнинг биопсия материалининг молекуляр генетик тадқиқотлари Oncquest Laboratories Ltd.да ўтказилди. (Дехли, Ҳиндистон). Ушбу тадқиқотда KRAS генининг буйсунмас тури аниқланган беморлар FOLFOX-4 кимётерапия схемасини Цетуксимаб билан биргаликда олишди ва бу 28 бемор тадқиқотнинг 3-гуруҳига киритилди. Қолган гуруҳларда-мақсадли дори-дармонларсиз назорат гуруҳида ва бевацизумаб билан гуруҳда биопсия намуналарининг ретроспектив таҳлили танлаб ўтказилди. Маълум бўлишича, беморларнинг тахминан 42 фоизида KRAS генида мутациялар ва 58 фоизида унинг буйсунмас тури бўлган. Шундай қилиб, KRAS генидаги мутациялар 1-назорат гуруҳи беморининг 54тасидан 12 (22,2%)нафарида ўсма намуналарида ўрганилди. Улардан 5 (41,7%) мутациялар ва 7 (58,3%) KRAS генининг буйсунмас турига эга эди. Шунингдек, ушбу тадқиқотлар 2-гуруҳининг 33 беморларда 7(21,2%) гуруҳида ўтказилди. Улардан 3 (42,9%) мутациялар ва 4 (57,1%) KRAS генининг буйсунмас турига эга эди.

Операциядан олдинги кимётерапия бошланишидан олдин РЭА ва СА-19-9 даражасининг кўтарилиши беморларнинг ўртача 80 фоизида кузатилган. Операциядан олдинги кимётерапиянинг муваффақияти объектив таъсирга эга бўлган барча беморларда (тўлик/қисман регрессия) РЭА ва СА-19-9 даражасининг пасайиши билан бирга келди. Шу билан бирга, бевацезумаб билан гуруҳда саратон белгилари даражасининг энг сезиларли пасайиши

кузатилди. Объектив жавоб (барқарорлашиш/прогрессия) ҳолда КРС бўлган беморларда саратон маълумоти РЭА ва СА-19-9 даражасини ўрганиш маълумоти даражасида маълум бир пасайиши ҳам жараёнининг барқарорлаштириш билан беморларнинг тахминан 60% кузатилди кўрсатди. Ва бу ерда ҳам бевацезумаб гуруҳида бу пасайиш мақсадли дори-дармонларсиз назорат гуруҳига нисбатан яхшироқ натажага эга бўлди (1-жадвал).

1- жадвал.

**Салбий хавф омилларининг прогностик жадвали
колоректал саратон билан оғриган беморларни даволаш
натижаларига таъсир қилиш**

Омиллар	Омиллар градацияси	Омилни юклаш ҳолати/назорати (ФН)	Терапия самарадорлигига омилнинг салбий таъсири доираси	
Жигар метастазлари сони	Ягона	-0,55	Юқори	
	Кўплаб	-4,31		
Жигар метастазлари ўлчами	1 см гача	-0,61		
	3 см ва ундан катта	-4,27		
Жигар метастазлари характери	Монолобуляр	-0,72		
	Билобар	-3,24		
Ўсма дифференцировка даражаси	Юқори-дифференциялашган	-0,60		
	Паст-дифференциялашган	-3,21		
РЭА даражаси	10 нг/мл гача	-0,58		Ўрта
	10 нг/мл дан юқори	-2,17		
СА 19-9 даражаси	37 Ед/мл гача	-0,67		
	37 Ед/мл дан юқори	-2,14		
Ўсма жойашуви	Йўғон ичакда	-0,67		
	Тўғри ичакда	-2,12		
Ёши	60 ёшгача	-0,73	Паст	
	60 ёшдан юқори	-1,09		
Ўсмани тузилиши	Бир ҳил	-0,74		
	Бир ҳил бўлмаган	-1,05		

Эслатма: кўрсаткич қанчалик юқори бўлса, унинг терапия самарадорлигига салбий таъсири шунчалик катта бўлади.

Жигар метастазлари бўлган КРС беморларини даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир кўрсатадиган индивидуал омилларни башорат қилиш маълумотларни комплекс баҳолаш асосида амалга оширилди

Бунинг учун факторни юклаш даражасини ҳисобга олиш ва даволанишга салбий таъсир кўрсатадиган энг муҳим хавфларни аниқлаш имконини берувчи ҳолат/назорат усули қўлланилди. Ушбу усул ёрдамида кузатув давридаги умумий яшовчанлик даражаси КРС билан оғриган беморлар гуруҳларида, даволашда мақсадли дорилар ишлатилган ва беморларнинг назорат гуруҳида таққосланди. Кўрсаткич қанчалик юқори бўлса, унинг терапия самарадорлигига салбий таъсири шунчалик катта бўлади.

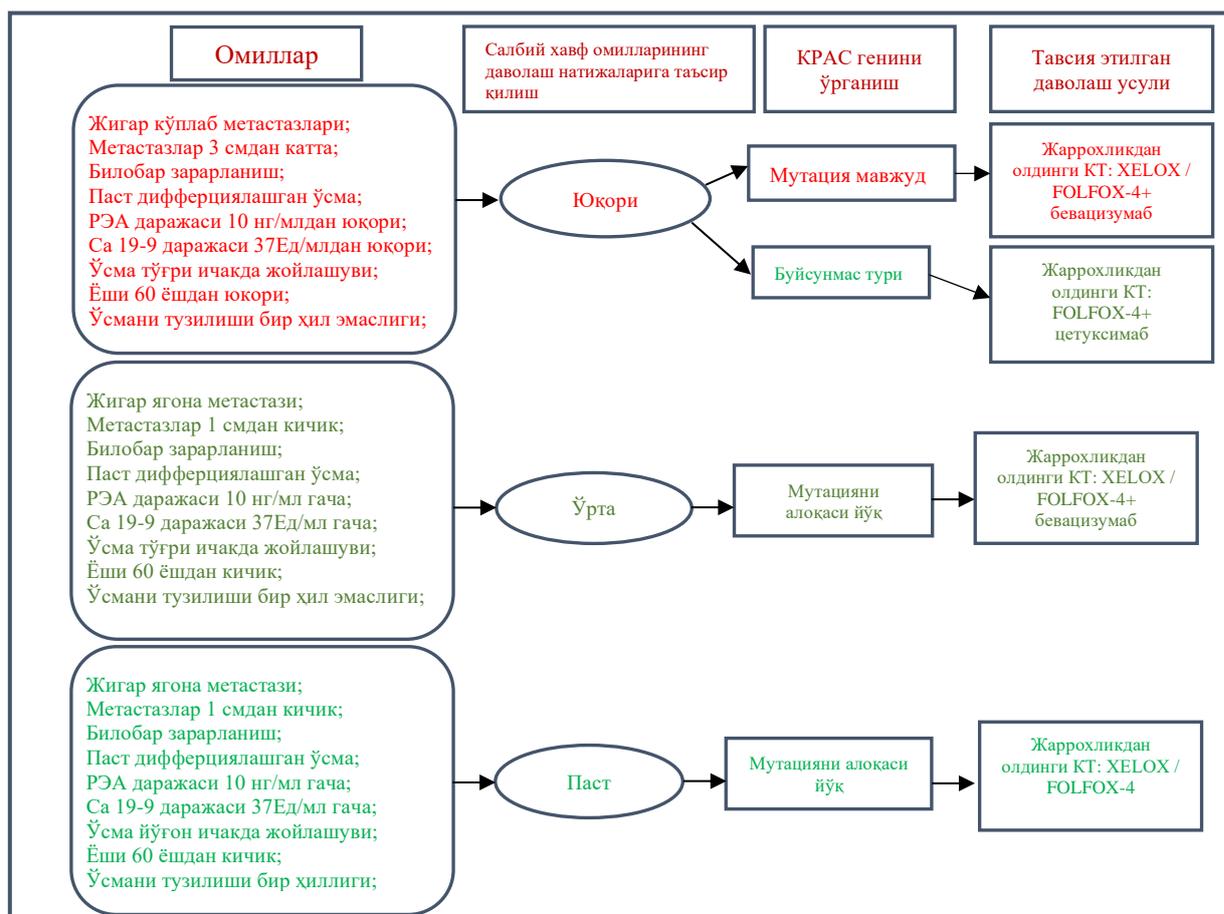
Шундай қилиб, жигарнинг метастатик шикастланиши бўлган КРС беморларини даволашда ёндашувни индивидуаллаштириш учун биз қуйидаги кўрсаткичларни муҳим клиник ва лаборатория омилларига боғладик: кўп жигар метастазлари мавжудлиги (омил юки -4,31), жигар метастазлари ҳажми 3 см дан катта (-4,27), билобар метастатик зарарланиш (-3.24), паст-дифференциялашган ўсма (-3.21), юқори РЭА даражаси (-2.17), юқори СА 19-9 даражаси (-2.14), ўсмани тўғри ичакда жойлашуви (-2.12), беморларнинг ёши 60 ёшдан катта (-1.09) ва гетероген ўсма тузилиши (-1.05). Ушбу омиллар билан оғриган беморларда KRAS генининг бўйсунмас турдаги мутацияси мавжуд бўлганда, Цетуксимаб билан солиштирганда яхшироқ натижаларни кўрсатган мақсадли дорилар, биринчи навбатда Бевацизумаб ёрдамида терапия тавсия этилади.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида биз жигар метастазлари бўлган КРС билан оғриган беморларни биргаликда даволашда мақсадли терапиядан фойдаланиш алгоритминини ишлаб чиқдик. Терапия самарадорлигига омилнинг салбий таъсири даражасига қараб, беморлар учун терапияни танлашда, шу жумладан мақсадли терапияни қўллашда индивидуал ёндашувни қўллаш мумкин (10- расмга қаранг).

Кўп жигар метастазлари, 3 см дан катта метастазлар, билобар зараланиш, паст даражадаги ўсма, РЭА даражаси 10 нг/мл дан юқори, СА даражаси 19-9 37 бирлик/мл дан юқори, ўсманинг жойлашуви тўғри ичак, бемор ёши 60 ёшдан ортиқ, ўсманинг гетероген тузилиши KRAS ген мутациялари мавжуд бўлганда каби клиник ва лаборатория омилларида ифодаланган, юқори хавф омиллари мавжуд бўлганда, операциядан олдинги кимётерапиятни XELOX/FOLFOX-4 + мақсадли Бевацизумаб препаратига мувофиқ ўтказиш тавсия этилади. KRAS генининг бўйсунмас тури мавжуд бўлганда, операциядан олдинги кимётерапияни XELOX/FOLFOX-4+ мақсадли Цетуксимаб препаратига мувофиқ бажариш тавсия этилади.

Агар беморларда битта жигар метастазлари, 1 см дан кам метастазлар, билобар зараланиш, ўртача дифференциялашган ўсма, РЭА даражаси 10 нг/мл гача, СА 19-9 даражаси 37 бирлик/мл гача бўлган клиник ва лаборатория омиллари билан ифодаланган ўртача хавф омиллари бўлса, ўсманинг жойлашуви тўғри ичакда, ёши 60 ёшдан кам, ўсма гетероген тузилиши ва

KRAS ген мутациялари мавжудлигидан қатъи назар, XELOX/FOLFOX-4 + мақсадли Бевацизумаб препарати бўйича операциядан олдинги кимётерапияни ўтказиш тавсия этилади, ушбу препарат Цетуксимабга нисбатан ўсмага қарши таъсирида ўзининг устунлигини кўрсатди ва KRAS мутацион гени билан KPC учун ҳам, буйсунмас тури учун ҳам ишлатилиши мумкин.



10- расм. Жигар метастазлари бўлган колоректал саратон билан оғриган беморларни даволашда мақсадли терапия усулини танлаш алгоритми.

Беморларда битта жигар метастази, 1 см дан кам метастазлар, монолобуляр зарарланиш, юқори дифференциялашган ўсма, РЭА даражаси 10 нг/мл гача, СА 19-9 даражаси 37 бирлик/мл гача, ўсманинг йўғон ичакда жойлашуви каби клиник ва лаборатория омилларида ифодаланган паст хавф омиллари мавжуд бўлганда, ёши 60 ёшдан кичик, бир хил ўсма тузилиши, беморлар мақсадли терапиядан фойдаланмасдан XELOX/FOLFOX-4 схемалари бўйича операциядан олдинги кимёткратиядан ўтишлари мумкин, бу даволаш самарадорлигига таъсир қилмайди ва бюджет маблағларини тежайди, қимматбаҳо мақсадли дори-дармонларни сотиб олиш зарурати туғилмайди.

ХУЛОСАЛАР

«Жигар метастазлари билан колоректал саратонни даволашда мақсадли дорилар билан биргаликда замонавий кимётерапия имкониятларини ўрганиш» мавзусидаги докторлик диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар ишлаб чиқилган:

1. КРС билан касалланган беморларнинг 87 (75,7%) сида кўплаб, камроқ-19 (16,5%), ягона 9 (7,8%) сидан метастазлар учради ($P < 0,047$). Кўпинча 82 (71,3%) жигар иккала бўлақларида ва 33 (28,7%) бир бўлагида метастазлар ташхисланди ($P < 0,043$).

2. XELOX/FOLFOX4 билан даволанган гуруҳ беморларини ўртача яшовчанлиги 7,4 (6,2-8,6) ойни ташкил қилган бўлса, Цетуксимаб қўшилган гуруҳда 9,7 (8,8-10,7) ой ва Бевацизумаб қўшилган беморларда ўртача яшовчанлик 11,5 (10,5-12,4) ташкил қилди. Ушбу гуруҳларда касаллик прогрессиясигача булган ўрта вақт 4,9 (4,1-6,4), 5,6 (4,1-7,2) ва 6,9 (5,3-8,7) ой, мос равишда $P < 0,05$ ташкил қилди. Каплан-Майер бўйича беморларнинг умумий яшовчанлиги аниқланганда, энг яхши натижа Бевацизумаб билан даволанганлар гуруҳида кузатилди, 1 йиллик яшовчанлик 63,1%ини, 3 йиллик яшовчанлик эса 23,4%ини ташкил қилди. Шу билан биргаликда мақсадсиз даво қабул қилганлар 54,5 ва 9,5% ташкил қилди. 3- гуруҳ Цетуксимаб билан қабул қилганлар натижалари 57,5 ва 15,3%ини кўрсатди.

3. Мақсадли дори воситаларидан фойдаланиш жарроҳлик даволаш имкониятини ҳам оширди. Шундай қилиб, жарроҳлик аралашувлар асосан Бевацизумабни қўллаган беморлар гуруҳида (беморларнинг 30,3%) амалга оширилди, Цетуксимабни қўллаган беморлар гуруҳида бундай беморларнинг 25,0% ва назорат гуруҳида бўлган мақсадли дори-дармонларни қўлламаган беморлар 20,4%, жарроҳлик аралашувини ташкил қилди. Шу билан бирга, мақсадли дориларни қўллаш даволанишнинг токсиклигини сезиларли даражада ёмонлашишига олиб келмади. Даволашнинг гепатотоксиклигини тўхтатиш учун глюкометамин, глюкодиамин ва никотинамид аскорбат ўз ичига олган препаратлар ишлатилган.

4. Жигар метастазлари бўлган КРС билан оғриган беморларни даволашнинг узоқ муддатли натижаларига таъсир кўрсатган индивидуал омилларни башорат қилиш амалга оширилди, бунинг асосида қуйидаги параметрлар аниқланди: бир нечта жигар метастазлари мавжудлиги (омил юки -4.31), хажми 3 см дан катта жигар метастазлари (-4.27), билобар метастатик зарарланиши (-3.24), паст-дифференциялашган ўсимта (-3.21), юқори СЕА даражаси (-2.17), юқори СА 19-9 даражаси (-2.14), ўсманинг тўғри ичакда жойлашуви (-2.12), ёши 60 ёшдан катта беморлар (-1.09) ва ўсманинг гетероген тузилиши (-1.05) иборат эди.

5. Жигар метастазлари билан КРС комбинацияланган терапиясининг терапевтик тактикаси оптималлаштирилди, бу анъанавий кимётерапия (XELOX/FOLFOX4) схемаларида мақсадли дориларни қўллашни ўз ичига олади, бу беморларнинг резективлигини оширишга имкон беради

(Бевацизумаб билан қўлланилганда 9,9% га), шунингдек, ушбу оғир тоифадаги беморларни даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини сезиларли даражада яхшилайти. Ўтказилган тадқиқотлар асосида жигар метастазлари бўлган КРС беморларини биргаликда даволашда мақсадли терапиядан фойдаланиш алгоритми ишлаб чиқилган бўлиб, бу турли клиник ва лаборатория омилларига қараб беморларни даволашни индивидуаллаштиришга, шунингдек мақсадли дори-дармонларни сотиб олиш харажатларини камайтиришга имкон беради.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

НИЁЗОВА ШАХНОЗА ХАМОЙДИНОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
В СОЧЕТАНИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ЛЕЧЕНИИ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.3.PhD/Tib352.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Камышов Сергей Викторович, доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович доктор медицинских наук, профессор Абдужаппаров Сулейман Бахретдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «__»__2023 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Адрес: 100110. г.Ташкент, ул. Фараби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail:info@ronc.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №2). Адрес: 100110. г.Ташкент, ул. Фараби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А.Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков

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

Введение (автореферат диссертации доктора философии (PhD)).

Актуальность и востребованность диссертации. В последние годы наблюдается устойчивый рост заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР) во всем мире, в том числе и в Узбекистане. Средний уровень заболеваемости КРР в экономически развитых странах Европы и Америки составляет 11,5 процента. Ежегодно в мире регистрируется от 800 тысяч до 1,2 миллиона больных раком толстой и прямой кишки и около 600 тысяч летальных исходов от этого заболевания. Пятилетняя выживаемость пациентов с КРР варьируется в зависимости от региона: от 15–30% в Центральной Африке и Индии до 54–65% в Западной Европе и Северной Америке¹. Печень играет важную роль в метастазировании опухолей желудочнокишечного тракта. Она является главной целью проникновения опухолевых клеток через портальную систему. Примерно у 20% больных с КРР диагностируются синхронные метастазы в печени, у 60% уже после установления диагноза в течение следующих лет развиваются метастазы. При отсутствии хирургического удаления метастазов, продолжительность жизни таких пациентов составляет в среднем менее одного года, а при синхронном процессе – несколько месяцев.

Узбекистан придает особое значение мерам по развитию сектора здравоохранения и приведению системы здравоохранения в соответствие с требованиями мировых стандартов, в том числе, проводит мероприятия, направленные на раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семьей приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»² определяются в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач целесообразен ряд научных исследований с целью повышения эффективности оценки возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы Здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики

¹ Muaddi H, D'Angelica M, Wiseman JT, et al. Safety and feasibility of initiating a hepatic artery infusion pump chemotherapy program for unresectable colorectal liver metastases: a multicenter, retrospective cohort study. // J Surg Oncol. – 2021. –123. –252-260.

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

Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Уровень изученности проблемы. В соответствии с результатами различных исследований, терапией выбора пациентов с резектабельными метастазами КРР перед выполнением хирургической резекции является химиотерапия (ХТ) на основе схемы FOLFOX4. Для больных с резектабельными метастазами, которым проводилось первичное хирургическое вмешательство, разумным выбором является адьювантная ХТ. В случае исходно нерезектабельного процесса, должна быть показана конверсионная ХТ с использованием более активной комбинации, такой как FOLFIRINOX, чтобы уменьшить размеры метастазов печени и увеличить шанс полного излечения пациента. Широкое использование цитостатической ХТ привело к заметному увеличению безрецидивной выживаемости больных КРР с метастазами в печени, однако эти результаты ещё далеки от желаемых. В связи с чем ведутся исследования по увеличению эффективности ХТ путём добавления таргетных препаратов, обладающих специфическим действием на процессы апоптоза, ингибирование митоза и репарацию ДНК в тканях опухоли. Одним из таких перспективных препаратов в терапии КРР является Бевацизумаб, который ингибирует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и препятствует метастазированию опухолевых клеток. Кроме того, применяются и ингибиторы EGFR – препараты Цетуксимаб и панитумумаб. При этом, Цетуксимаб активен в отношении дикого типа гена KRAS, а Бевацизумаб может проявлять активность как в отношении дикого типа, так и гена KRAS с мутациями (Скипенко О. Г. и соавт., 2012; Kelly M. E. et al., 2015; Kumar P. et al., 2018). До настоящего времени нет определённой информации о последствиях предварительной ХТ на послеоперационные осложнения. Большинство имеющихся исследований не проливает свет на эту проблему. В то же время, некоторые исследования показали значительное увеличение числа таких осложнений после предоперационной ХТ. При этом частота и структура возникающих осложнений после хирургического лечения с предварительной системной ХТ была сравнима с частотой осложнений после хирургического лечения (Балачандран В.П. и соавт., 2018).

В нашей стране проводится ряд научных исследований по эффективной диагностике и лечению онкологических заболеваний, обусловленных хроническими изменениями в различных органах и системах (М.Н.Тилляшайхов, 2008; А.Н.Абдухакимов, 2023; С.Н.Наврұзов, 2021; Д.А.Пулатов, 2018); однако возможности современной химиотерапии в

сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень не изучены.

При анализе современных литературных данных, необходимо отметить, что в настоящее время имеется недостаточно публикаций, свидетельствующих об эффективности применения тех или иных таргетных препаратов в терапии КРР с метастатическим поражением печени, а также приемлемых схемах их сочетания с традиционной ХТ. До сих пор не существует единого стандарта лечения рака прямой и толстой кишки с отдаленными метастазами и нет унифицированной стратегии для улучшения результатов терапии этой категории пациентов, а также преимущества предоперационной химиотерапии. Возрастающий интерес к лечению этого заболевания требует пересмотра существующих терапевтических подходов в связи с ростом заболеваемости КРР, с одной стороны, и высокой степенью прогрессирования опухоли и неспособностью улучшить долгосрочные исходы у большинства пациентов, с другой стороны.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных работ Ташкентской Медицинской Академии №066.01.03002 в рамках темы «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (2018-2022 гг.).

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени путем сочетания различных схем химиотерапии с таргетными препаратами.

Задачи исследования:

оценка клинико-диагностических особенностей колоректального рака с метастазами в печень;

оценить непосредственные результаты химио-таргетной терапии в сравнительном аспекте со стандартными режимами химиотерапии у больных с метастазами колоректального рака в печень;

проанализировать эффективность и безопасность стандартных схем предоперационной химиотерапии с введением таргетных препаратов у больных с метастазами колоректального рака в печень;

провести сравнительный анализ различных факторов, влияющих на результаты химио-таргетной терапии в сравнении со стандартной химиотерапией при метастазах колоректального рака в печень;

внедрение в клиническую практику схемы комбинированной терапии, включающей химиотерапию и таргетную терапию колоректального рака с метастазами в печень, в зависимости от функционального состояния печени и различных клинико-диагностических особенностей опухоли.

Объект исследования. В исследовании приведены клинико-диагностические результаты 115 пациентов с гистологически исследованной аденокарциномой прямой и толстой кишки с метастазами в печень, обследованных и пролеченных в Республиканском Научно-Практическом

Медицинском центре онкологии и радиологии при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан с 2015 по 2021 годы.

Предметом исследования явились ультразвуковое исследование, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, морфологическое исследование, результаты иммуногистохимического исследования и мониторинг онкомаркеров для повышения эффективности современной диагностики и лечения колоректального рака с метастазами в печень.

Методы исследования. Для повышения эффективности современной диагностики и лечения колоректального рака с метастазами в печень использованы клиничко-инструментальные, патоморфологические, гистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Оптимизирована лечебная тактика комбинированной терапии колоректального рака с метастазами в печень с использованием таргетных препаратов, позволяющая повышать резектабельность пациентов, без увеличения токсичности проводимой терапии, а также заметно улучшать непосредственные и отдаленные результаты проведённого лечения этой тяжёлой категории больных.

Использование комбинированных лекарственных средств с гепатопротекторной активностью, содержащих глюкометамин, глюкодиамин, никотинамида аскорбат, позволило эффективно справляться с явлениями гепатотоксичности проводимой химиотерапии.

С помощью факторного анализа были выявлены клиничко-лабораторные факторы, оказывающие влияние на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени, позволяющие индивидуализировать последующий лечебный подход, к которым относятся характеристики метастатического поражения печени, клиничко-морфологические особенности опухоли, уровень специфических онкомаркеров, а также возраст больных.

На основании проведённых исследований был выработан алгоритм использования таргетной терапии в комбинированном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень, позволяющий практическим онкологам по уровню влияния группы клиничко-лабораторных факторов, индивидуально подбирать пациенту наиболее оптимальную схему комбинированного лечения.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

Объяснено, что этиология, патогенез, факторы риска развития колоректального рака с метастазами в печень, клиничское течение, ранняя диагностика заболевания, создание молекулярно-генетических основ теоретической базы значительно повышает эффективность лечения;

Установлено, что применение комбинированного препарата с гепатопротекторной активностью, включающего глюкометамин,

глюкодиамин, никотинамида аскорбат, позволяет эффективно снижать гепатотоксические свойства химиопрепаратов;

С помощью многофакторного анализа с учетом возрастных особенностей больных, клинико-морфологических особенностей доказана эффективность последующей тактики лечения и длительная безрецидивная выживаемость влияющих на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень;

Разработан алгоритм применения наиболее оптимальной комбинированной схемы лечения таргетной терапии в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень для практических врачей-онкологов на основании клинико-лабораторного анализа с использованием доверительного интервала.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора больных, современностью применяемых методов, необходимостью повышения эффективности современной диагностики и лечения колоректального рака с метастазами в печень на основе взаимодополняющих клинических, инструментальных, патоморфологических, гистологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выборе лечебной тактики комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень, с использованием таргетных препаратов, эффективного снижения гепатотоксических свойств комбинированного препарата с гепатопротекторной активностью, включающего глюкометамин, глюкодиамин, никотинамида аскорбат при значительном улучшении непосредственных и отдаленных результатов клинических данных и объясняется тем, что созданы теоретические основы индивидуализации дальнейшего подхода лечения в порядке учета морфологических особенностей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в индивидуальном подходе к терапии больных колоректальным раком с метастазами в печень, включающем предоперационную химиотерапию по схемам XELOX/FOLFOX4 и таргетные препараты в зависимости от клинико-лабораторных факторов, а также в применении препаратов, содержащих глюкометамин, глюкодиамин, никотинамида аскорбат, предотвращающих гепатотоксичность химиотерапии у больных. Эффективность предложенных схем объясняется тем, что они могут широко применяться у больных с нарушениями функций печени.

Внедрение результатов исследования.

Согласно заключению № 06/008 Ташкентской Медицинской Академии от 15 июня 2023 года:

1. **Суть научной новизны.** Оптимизирована терапевтическая тактика комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с применением таргетных препаратов, доказано повышение резекционной способности больных без повышения токсичности проводимой терапии, существенное улучшение непосредственных и долгосрочных результатов;

Значимость научной новизны: в результате создания теоретической базы для системной методики прогнозирования этиологии, патогенеза, факторов риска развития, клиническое течение, ранняя диагностика заболевания, молекулярно-генетические основы заболевания колоректального рака с метастазами в печень повышает эффективность лечения .

Внедрение научной новизны в практику: оптимизирована лечебная тактика комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с использованием таргетных средств , повышая резекционную способность больных без повышения токсичности терапии, обосновывая значительное улучшение непосредственных и отдаленных результатов - приказом № 59-I от 1 июля 2022 года, Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии, приказом № 42 от 1 июня 2022 г. Кашкадарьинский областной филиал Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии внедрены в отделение химиотерапии и радиологии.

Социальная эффективность научной новизны, предложенного метода диагностики, лечебной тактики комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень, а также непосредственные и отдаленные результаты.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате оптимизации тактики комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с целью сокращения времени пребывания в отделении на двое суток удалось сэкономить 493 098 сумов на расходы, отнесенные на клинико-лабораторные анализы, койко-день, ежедневное питание и химиопрепараты.

Вывод применение таргетных препаратов в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень позволило сэкономить бюджетные средства на 2813413 сум на один курс и улучшить качество жизни больных за счет 1 больного.

Расширенное использование научной новизны. Для внедрения научной новизны «Изучение возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 04 мая 2023 года. № 03-23/09-х.

2. **Суть научной новизны.** Доказано, что применение комбинированного препарата с гепатопротекторной активностью, включающего глюкометамин, глюкотиамин, никотинамида аскорбат, позволило эффективно снизить гепатотоксические свойства химиопрепаратов.

Значимость научной новизны: установлено, что применение комбинированного препарата с гепатопротекторной активностью, включающего глукOMETAMIN, глукОДИAMIN, никОТИНАМИДА аскОрБАТ, позволяет эффективно снижать гепатотоксические свойства химиопрепаратов.

Внедрение научной новизны в практику: внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областного филиалов Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№42 от 1 июня 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны тактики лечения, применения комбинированного препарата с гепатопротекторной активностью, включающего глукOMETAMIN, глукОДИAMIN, никОТИНАМИДА аскОрБАТ, снижала гепатотоксические свойства химиопрепаратов. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: при проведении комбинированной методики лечения достигнута экономия 152 000 сум на курс на 1 больного.

Вывод. использование таргетных препаратов в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень позволило сэкономить бюджетные средства на 760 000 сум за курс и улучшить качество жизни больных.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Изучение возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 04 мая 2023 года. № 03-23/09-х.

3. Суть научной новизны Доказано индивидуализация тактики последующего лечения с учетом клинИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ особенностей, влияющих на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень, с помощью многофакторного анализа в порядке взятия учет возрастных особенностей пациентов.

Значимость научной новизны: доказана эффективность дальнейшего лечебного такта и длительная безрецидивность заболевания с учетом клинИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ особенностей, влияющих на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. при метастазах в печень с использованием многофакторного анализа с учетом возрастных особенностей больных.

Внедрение научной новизны: внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областного филиалов Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№42 от 1 июня 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны за счет использования предложенного комплексного подхода с учетом возрастных особенностей больных был выбран подход анализа клинИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ

особенностей, влияющих на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень.

Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем: за счет сокращения курса лечения и повышения качества жизни больных колоректальным раком с метастазами в печень удалось сократить затраты и сэкономить 512 000 сум.

Вывод: индивидуализация тактики последующего лечения с учетом клинико-морфологических особенностей при лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень позволила сэкономить бюджет на 760 000 сум в сутки.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Изучение возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 04 мая 2023 года. № 03-23/09-х.

4 Суть научной новизны. Создание алгоритма применения таргетной терапии в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень позволил практическим онкологам индивидуально подобрать оптимальную комбинированную схему лечения пациента на основании клинико-лабораторного анализа.

Значимость научной новизны: разработан алгоритм применения таргетной терапии в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень для практических онкологов с использованием доверительного интервала наиболее оптимальной комбинированной схемы лечения больного на основании клинических и лабораторный анализ.

Внедрение научной инновации: внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областного филиалов Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№42 от 1 июня 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны, алгоритм применения таргетной терапии в комплексном лечении больных с метастазами колоректального рака в печень создает возможность индивидуально подобрать наиболее оптимальную комбинированную схему лечения больного на основании клинических данных и лабораторных анализов, что повышает качества лечения и необходимо для практических онкологов.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: алгоритм применения таргетной терапии в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень позволил сэкономить 512 000 сумов в сутки для практического онколога при выборе комбинированного лечения.

Вывод: при комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень за счет индивидуального подбора алгоритма применения

таргетной терапии удалось сэкономить бюджет на 512 000 сум в сутки за счет 1 больного.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Изучение возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении рака толстой кишки с метастазами в печень» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 04 мая 2023 года. № 03-23/09-х.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 8 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 7 в республике и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении определяется актуальность проблемы и проводимого научного исследования, определяются приоритетные направления научно-технического развития Республики Узбекистан и актуальность исследования, формулируются цели и задачи, определяются тема и предмет, дается обзор международных научных исследований по теме статьи, определяется объем исследований по проблеме, научная новизна, обосновывается достоверность результатов, применяются результаты исследования на практике, определяются основные положения и приводятся сведения о имеющихся научных публикациях и структуре работы.

В первой главе «**Изучение возможностей современной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами в лечении колоректального рака (обзор литературы)**» диссертации проведен краткий анализ литературы по имеющейся научно-медицинской информации за последние годы, раскрывающий проблему химиотерапевтического лечения больных с метастатическим КРР и пути повышения её эффективности путём внедрения таргетной терапии, что и определило необходимость поиска и проведения научных исследований.

Во второй главе «**Характеристика обследованных больных и использованные методы исследования**» диссертации подробно представлены клинические характеристики исследованных больных, методы лучевой и УЗИ диагностики, патоморфологические параметры опухоли, использованные методы статистического анализа.

В данное ретроспективное исследование были включены 115 пациентов с РПК с метастазами в печени, которые проходили обследование и лечение в РСНПЦОиР МЗ РУз с 2015 по 2021 год. Критериями включения были возраст старше 18 лет и диагноз КРР с морфологически подтвержденным метастатическим поражением печени, а также только больные с синхронными метастазами.

В целом, не было существенной разницы в доле мужчин и женщин - 60 (52,2%) и 55 (47,8%) соответственно. Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 4,9$ года, при этом наибольшая доля пациентов – 73 (63,5%) была старше 60 лет. Все пациенты в исследовании были разделены на три группы в зависимости от выбранной схемы:

1) пациенты, получавшие стандартную предоперационную ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 (n=54);

2) пациенты, получавшие предоперационную ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 + Бевацизумаб (n=33);

3) пациенты, получавшие предоперационную ХТ по схеме FOLFOX4 + Цетуксимаб (n=28).

Выбор таргетного препарата осуществлялся на основе результатов анализа мутаций гена KRAS. Так, при обнаружении дикого типа гена KRAS, Цетуксимаб был предпочтительным препаратом. В остальных случаях применяли препарат Бевацизумаб, который преимущественно предлагается использовать при мутациях в гене KRAS, но может быть использован и при гене дикого типа.

Все поступившие пациенты с КРР были обследованы в соответствии с первичным клинико-лабораторным планом, который включал изучение общего анализа крови, биохимических параметров, онкомаркеров РЭА, СА 19-9, а также клинической картины. Состояние печени также контролировалось путем измерения АлТ, АсТ, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), протеина С, альбумина, фибриногена и протромбина. Всем пациентам проводилось УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, трансректальное УЗИ, при необходимости трансвагинальное УЗИ, рентгенография грудной клетки и электрокардиография. Для оценки степени клинического распространения опухоли пациентам проводились ирригоскопия, колоноскопия с биопсией, а также компьютерная томография (КТ) и при необходимости – магнитно-резонансная томография (МРТ) для уточнения признаков отдалённого метастазирования.

В третьей главе **«Клинико-диагностические особенности больных колоректальным раком с метастазами в печень»** диссертации приведены результаты клинико-диагностического обследования больных КРР с метастатическим поражением печени.

У всех пациентов гистологически была верифицирована аденокарцинома прямой и ободочной кишки. При этом в большинстве наблюдений – у 56 (48,7%) больных встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома. Низкодифференцированная аденокарцинома была выявлена у 42 (36,5%) и у 17 (14,8%) пациентов

встречалась высокодифференцированная аденокарцинома. Полученные данные отражают факт наличия у большинства больных запущенного местнораспространенного опухолевого процесса, при котором клетки постепенно теряют свои характерные морфологические характеристики.

Ультразвуковое исследование выявило распространение опухоли в брюшную полость у всех 115 пациентов с КРР. При этом у 86 (74,8%) пациентов структура опухоли была неоднородной, у 29 (25,2%) - однородной, у 49 (42,6%) линия опухоли была четкой, а у 66 (57,4%) пациентов линия опухоли отсутствовала (Рис.1).

На момент проведения диагностики забрюшинное скопление метастатических лимфатических узлов было выявлено у 23 (20,0%) пациентов, а метастазы в печень - у 84 (73,0%) больных. Кроме того, у 21 (18,3%) пациента имелись метастазы в парааортальные и/или парааортальные лимфатические узлы. Обследование органов забрюшинного пространства выявило гидронефроз мочеточников у 14 (12,2%) пациентов.

Всем 115 пациентам с КРР также была проведена КТ; у 90 (78,3%) из них структура опухоли была неоднородной, а у 97 (84,3%) имелись нечеткие контуры новообразования с возможным прорастанием в параректальную область. При этом метастазы в печени обнаруживались у 105 (91,3%) больных, а метастазы в забрюшинные лимфоузлы – у 67 (58,3%). На Рис.2 представлены данные о количестве и локализации метастазов в печени у обследованных пациентов с КРР с помощью КТ. МРТ-исследование проводили 86 (74,9%) больным КРР для уточнения данных о метастатическом поражении печени. В целом, данные МРТ дополняли УЗИ и КТ-исследования, но при этом метастазы в печени обнаруживались у 84 (97,7%), а метастазы в забрюшинные лимфоузлы – у 56 (65,1%) пациентов.

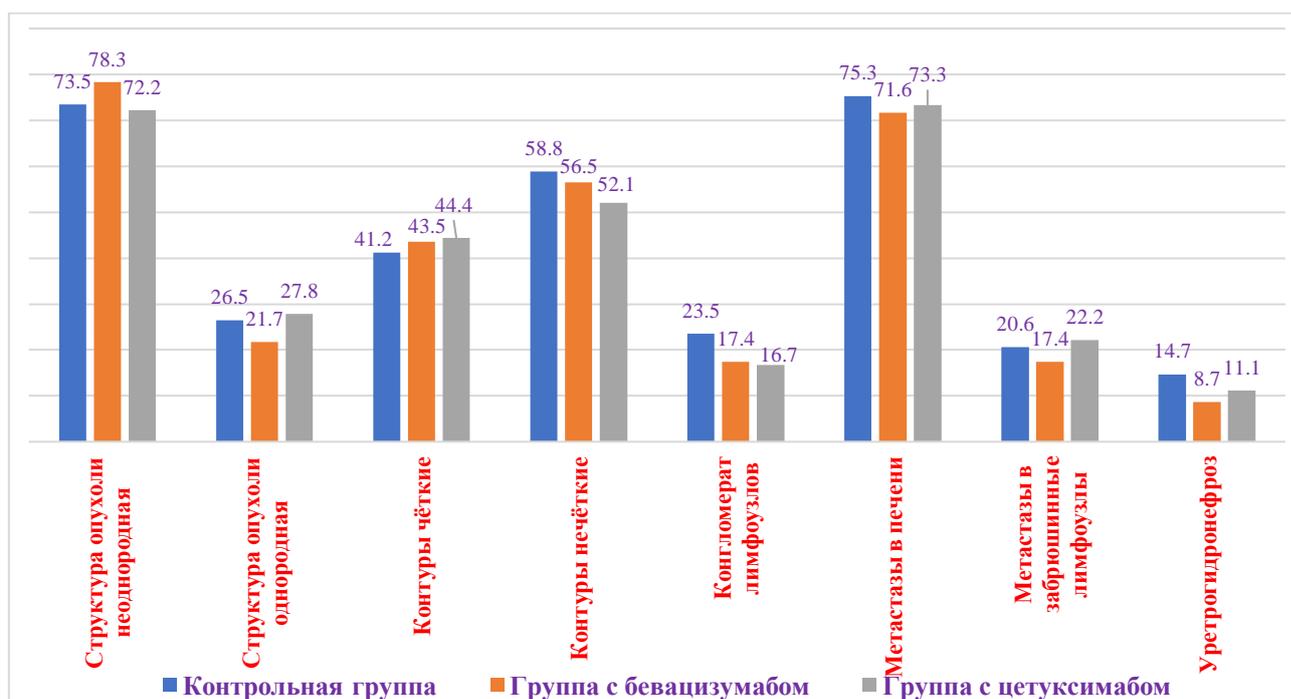


Рис.1. Результаты ультразвуковой сонографии у больных колоректальным раком (в %).

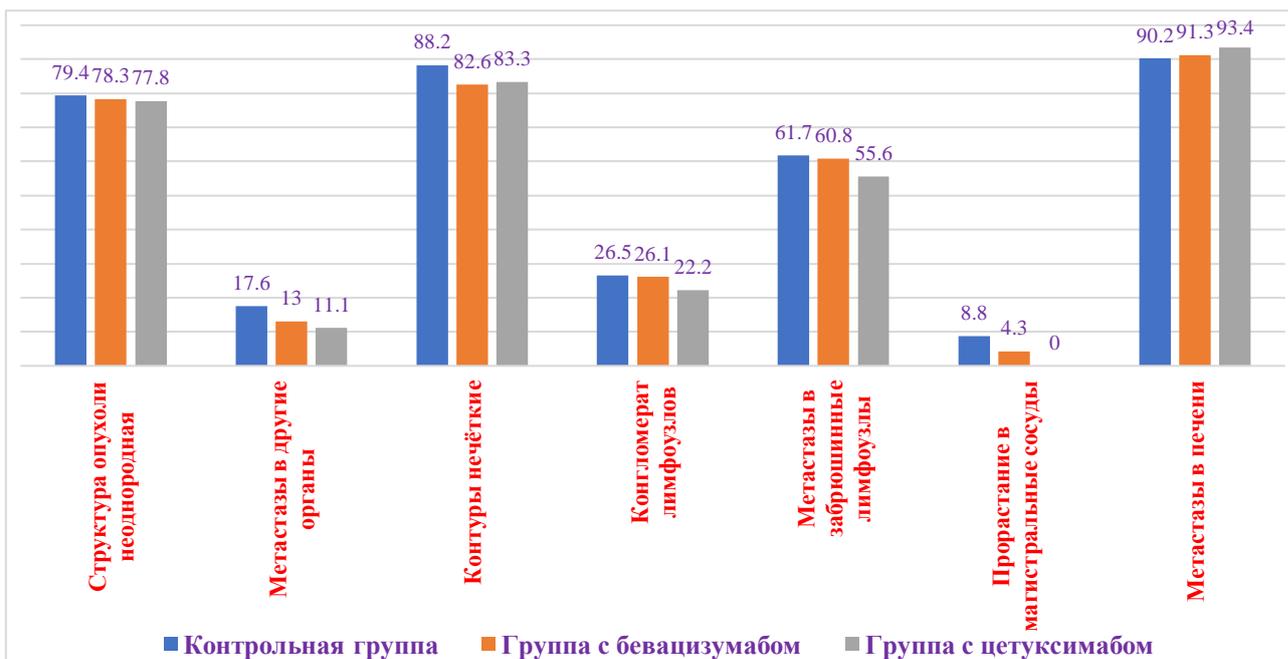


Рис.2. Результаты компьютерно-томографического исследования у больных колоректальным раком (в %).

Во всех группах, большинство пациентов имели множественное и билобарное поражение печени (Рис.3). Так, у больных, включенных в исследование, чаще всего встречались множественные метастазы – у 87 (75,7%), реже - единичные у 19 (16,5%) и лишь у 9 (7,8%) - солитарные. Наиболее часто – у 82 (71,3%) пациентов было диагностировано метастатическое поражение обеих долей печени, а у 33 (28,7%) – одной доли печени.

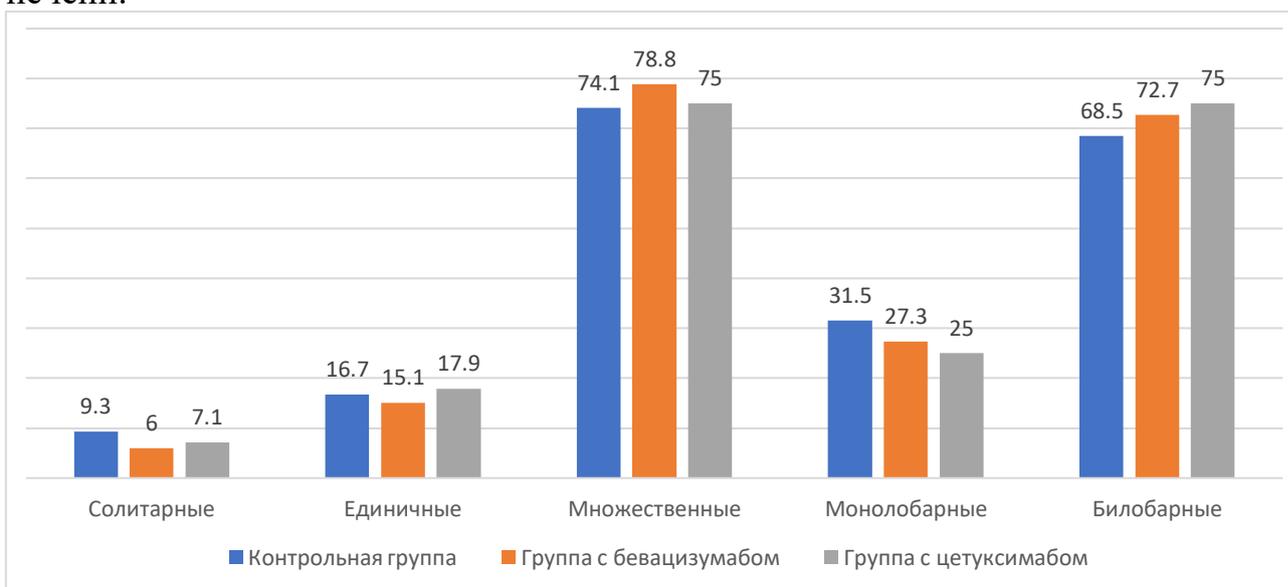


Рис.3. Количество и локализация метастазов в печени у больных колоректальным раком (в %).

Проведённые исследования позволили установить, что чувствительность ультразвуковой сонографии при диагностике

метастатического поражения печени составила $72,6 \pm 3,7\%$, специфичность – $85,3 \pm 2,7\%$, точность – $71,2 \pm 3,3\%$. Для КТ эти показатели составили $91,4 \pm 2,2\%$, $83,7 \pm 3,4\%$ и $90,3 \pm 2,2\%$, а для МРТ – $97,2 \pm 2,1\%$, $90,4 \pm 2,3\%$ и $95,6 \pm 2,2\%$ соответственно ($P < 0,05$).

В 4-й главе «**Результаты таргетной терапии больных колоректальным раком с метастазами в печень**» представлены непосредственные результаты проведённой терапии, а также сравнение побочных эффектов в группах с таргетной терапией и в контрольной группе больных.

В среднем у пациентов с метастатическим КРР, получивших 6 курсов ПХТ, полная регрессия опухоли наблюдалась у 29 (25,2%) пациентов, частичная регрессия - у 35 (30,4%), стабилизация - у 36 (31,3%) пациентов и прогрессирование заболевания – у 15 (13,0%) больных (Рис.4). Добавление таргетных препаратов к схеме лечения заметно улучшило результаты лечения данной категории больных. При этом, наиболее высокие результаты были получены в группе больных с применением таргетного препарата Бевацизумаба, в группе с использованием Цетуксимаба результаты были несколько ниже. Максимальный эффект от предоперационной ХТ был достигнут у больных с билобарным поражением печени.

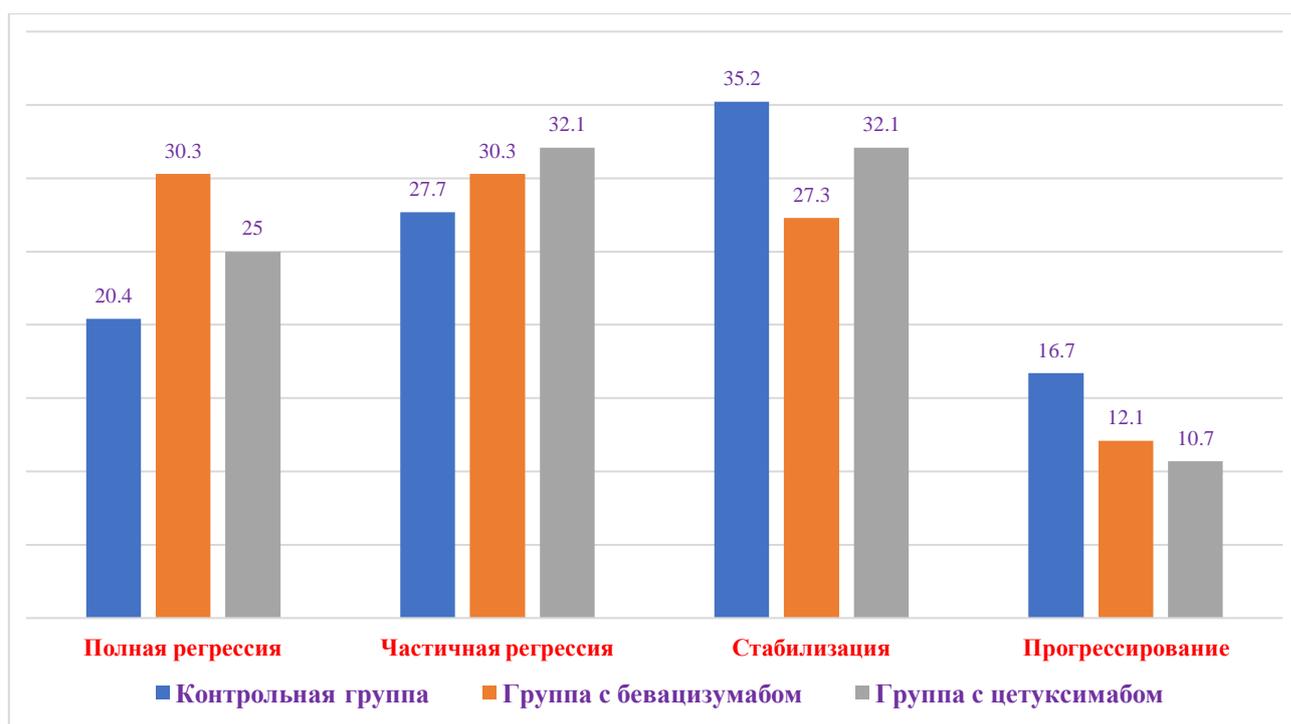


Рис.4. Непосредственные результаты лечения больных колоректальным раком (в %)

У пациентов, чувствительных к ХТ, основные очаги опухолей чаще всего локализовались в восходящей ободочной кишке 36 (31,3%) и поперечно-ободочной кишке 25 (21,2%). В случае этих локализаций опухоли наблюдалось большее число объективных ответов (полная/частичная регрессия опухоли. При локализации в нисходяще-ободочной 18 (15,7%) и сигмовидной кишке 17 (14,9%) результаты лечения были средними. У

пациентов с нереагирующими на лечение опухолями чаще всего первичный очаг располагался в прямой кишке 19 (16,5%). В данном случае более часто встречались случаи стабилизации и прогрессирования заболевания после проведённой терапии.

В то же время лишь у небольшого числа пациентов (10 (8,7%)) возникло состояние, потребовавшее немедленного прекращения КТ (токсичность IV степени), а примерно четверти пациентов (30 (26,1%)) потребовалось увеличение дозы комбинированной терапии (токсичность III степени) (рис. 5).

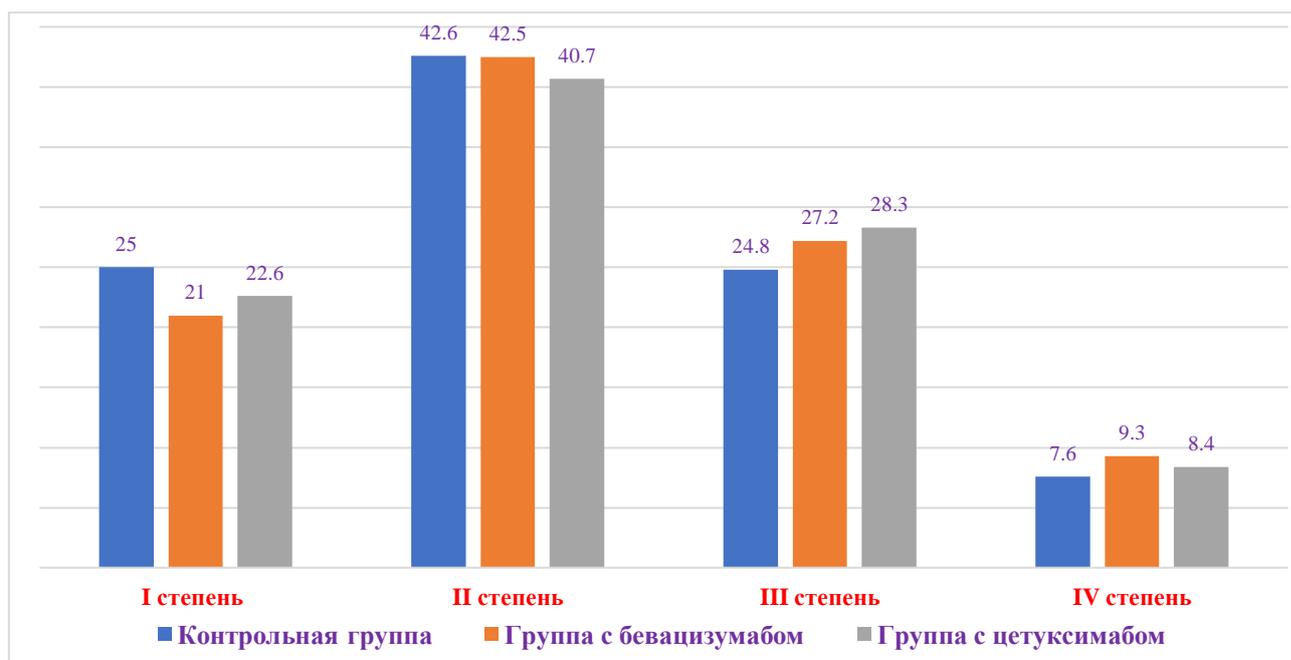


Рис.5. Степень проявления токсичности химиотерапии (ECOG-WHO) у больных колоректальным раком (в %).

У большинства пациентов, 48 (41,7%), наблюдалась токсичность II степени и потребовались незначительные усилия для её устранения. И I степень токсичности определялась у 27 (23,5%) пациентов. При этом необходимо отметить, что добавление таргетных препаратов в схему лечения особо не повлияло на токсические эффекты проводимой ХТ.

Проведение фторпиримидин-содержащих режимов лечения вызывало у части пациентов следующие виды токсичности: гастроинтестинальную – у 36 (31,3%) больных, гематологическую – у 31 (27,0%), гепатотоксичность – у 17 (14,8%), а также сердечно-сосудистую токсичность – у 11 (9,6%) пациентов. При применении Цетуксимаба у большинства – у 21 (75,0%) больных в данной группе проявлялась кожная токсичность, которая является характерной для данного препарата. В то время, как в контрольной группе и в группе с Бевацизумабом, кожная токсичность проявилась у 6 (11,1%) и у 5 (15,2%) пациентов соответственно.

Для определения функционального состояния печени по биохимическим показателям оценивали выраженность цитолитического синдрома (АлТ и АсТ) и синдрома холестаза (ГГТП и АЛП), а также функцию

синтеза белка по уровню протеина С, альбумина, фибриногена и протромбина. Терапия гепатотоксичности проводилась препаратами, содержащими глюкометамин, глюкодиамин, никотинамида аскорбат со стандартной инфузионной терапией. С целью коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой ХТ, пациентам, получавшимся после каждого цикла в дополнение к лекарственному лечению, вводили комбинированные лекарственные средства с гепатопротекторной активностью, содержащие глюкометамин, глюкодиамин, никотинамида аскорбат, внутривенно 2 раза в день в течение 3-5 дней на следующий день после окончания курса ХТ. Критерием назначения той или иной дозы препарата была суммарная предсказуемая гепатотоксичность и росто-весовой коэффициент BSA (Body Surface Area) - площадь поверхности тела. При гепатотоксичности 1-2 степени по CTC-NCIC, применение данного гепатопротекторного лечения нормализовало показатели функции печени в течение недели. При гепатотоксичности 3-4 степени, применение данного гепатопротекторного лечения приводило к норме данные показатели в течение чуть более 2-х недель.

При 1-3 стадиях кожной токсичности использовались антигистаминные средства плюс топическое использование глюкокортикостероидов. При 4 стадии кожной токсичности приостанавливалось применение цеткусимаба и к топическим глюкокортикостероид-содержащим мазям и кремам, добавлялся дексаметазон 8-16 мг в/м в сутки. На 10-12 день проведения корректирующей терапии, явления кожной токсичности купировались.

Общее состояние больных, которое оценивали по системе ECOG-WHO у больных КРР после проведения ХТ, оставалось примерно на одно уровне у больных в контрольной группе и при использовании таргетных препаратов. В среднем у 54 (47,0%) состояние оценивалось в 1 балл по шкале ECOG-WHO, у 49 (42,6%) – 2 балла и у 12 (10,4%) – 3 балла.

В контрольной группе из 54 больных после проведения 6 курсов по схемам XELOX / FOLFOX4, 11 (20,4%) пациентам была проведена комбинированная операция, включающая резекцию печени + резекцию первичного очага (Рис.6). Далее этим больным в послеоперационном периоде проводилась ХТ по тем же схемам. И 43 (79,6%) пациентам с прогрессией опухолевого процесса после проведенной ХТ, а также стабилизацией и частичным ответом, в дальнейшем проводилась паллиативная ХТ.

В группе из 33 больных после проведения 6 курсов по схемам XELOX / FOLFOX4 с Бевацизумабом, комбинированная операция, включающая резекцию печени + резекцию первичного очага была проведена 10 (30,3%) пациентам (Рис.7). Далее этим больным в послеоперационном периоде проводилась ХТ по тем же схемам. А 23 (69,7%) пациентам, у которых наблюдалась прогрессия опухоли после ХТ, а также стабилизация и частичный ответ, проводилась паллиативная ХТ. В группе из 28 больных после проведения 6 курсов FOLFOX4 с Цетуксимабом, комбинированная операция, включающая резекцию печени + резекцию первичного очага была проведена 7 (25,0%) пациентам.

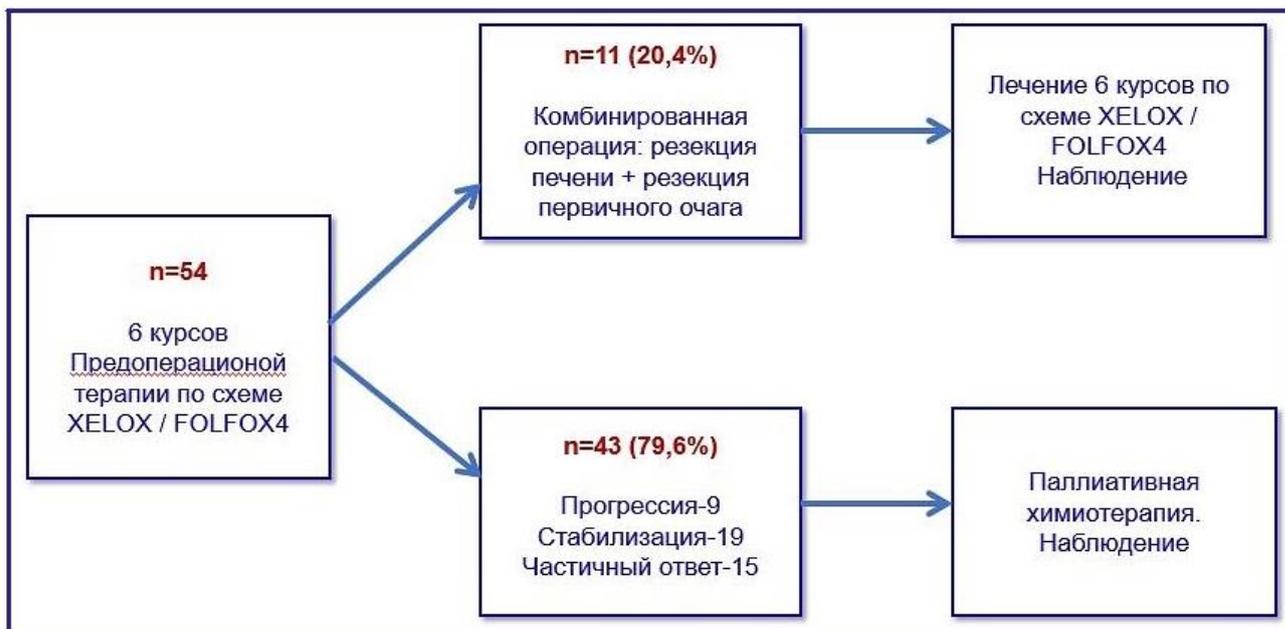


Рис.6. Результаты исследования первой группы больных.

Также, затем этим больным в послеоперационном периоде проводилась ХТ по той же схеме. 21 (75,0%) больным из этой группы в дальнейшем проводилась паллиативная ХТ.

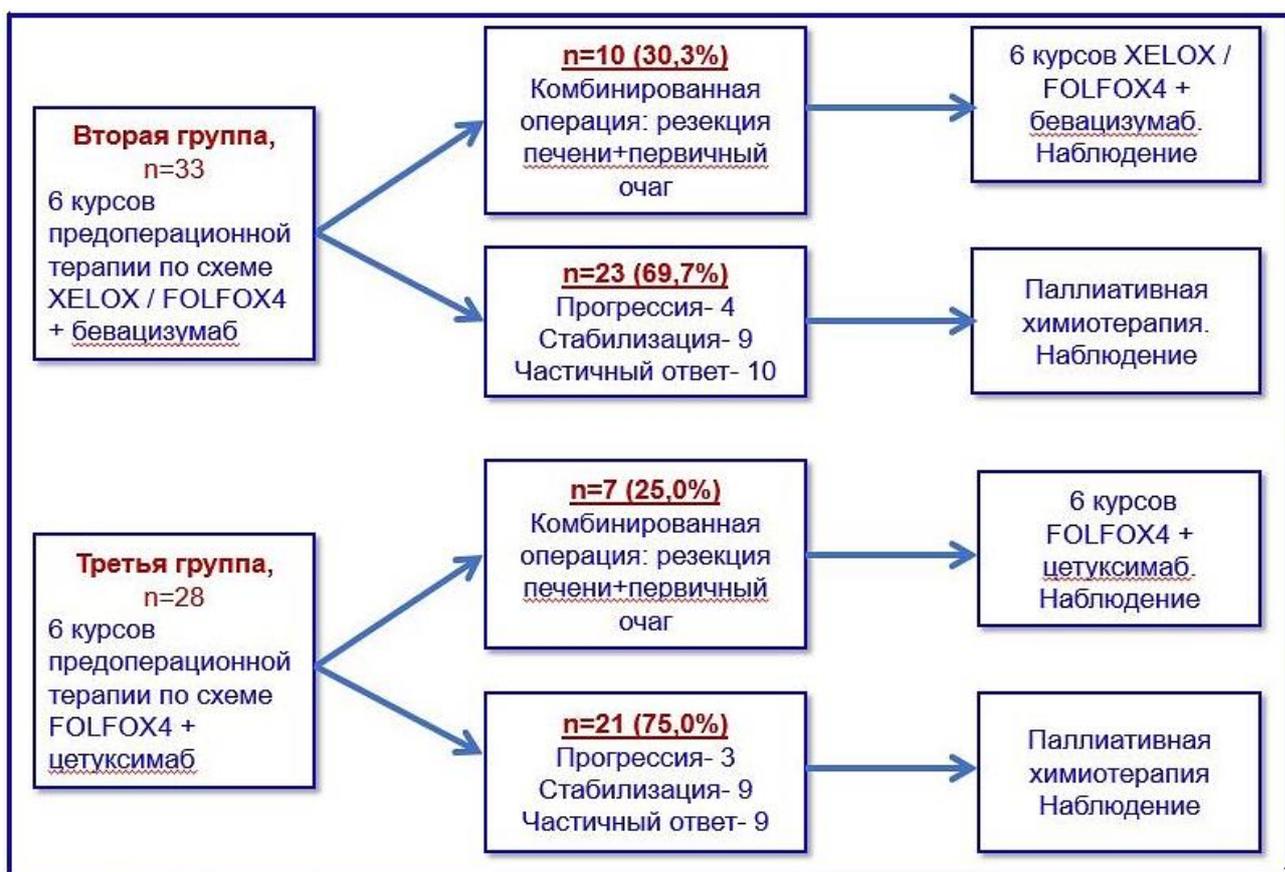


Рис.7. Результаты исследования второй и третьей групп больных с таргетными препаратами.

Таким образом, в наших исследованиях было показано, что добавление

таргетных препаратов к стандартной химиотерапии, приводило к заметному увеличению резектабельности опухолей и числу проведённых комбинированных оперативных вмешательств больным КРР.

Наше исследование показало, что добавление таргетных препаратов к схеме лечения заметно повысило медиану общей выживаемости и время до прогрессирования заболевания (Рис.8).

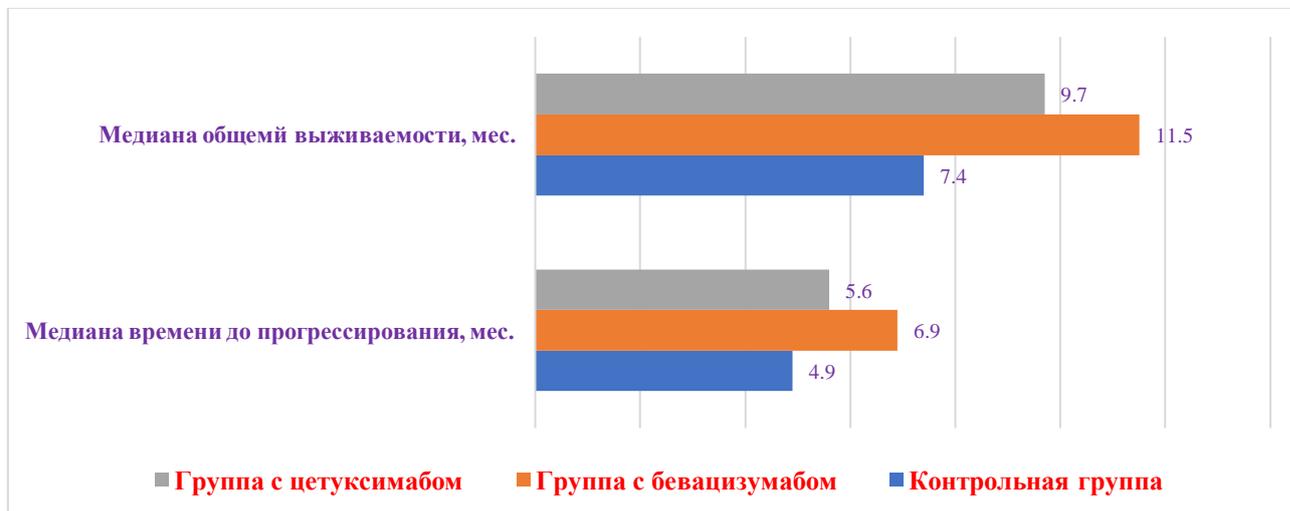


Рис.8. Медиана выживаемости больных колоректальным раком.

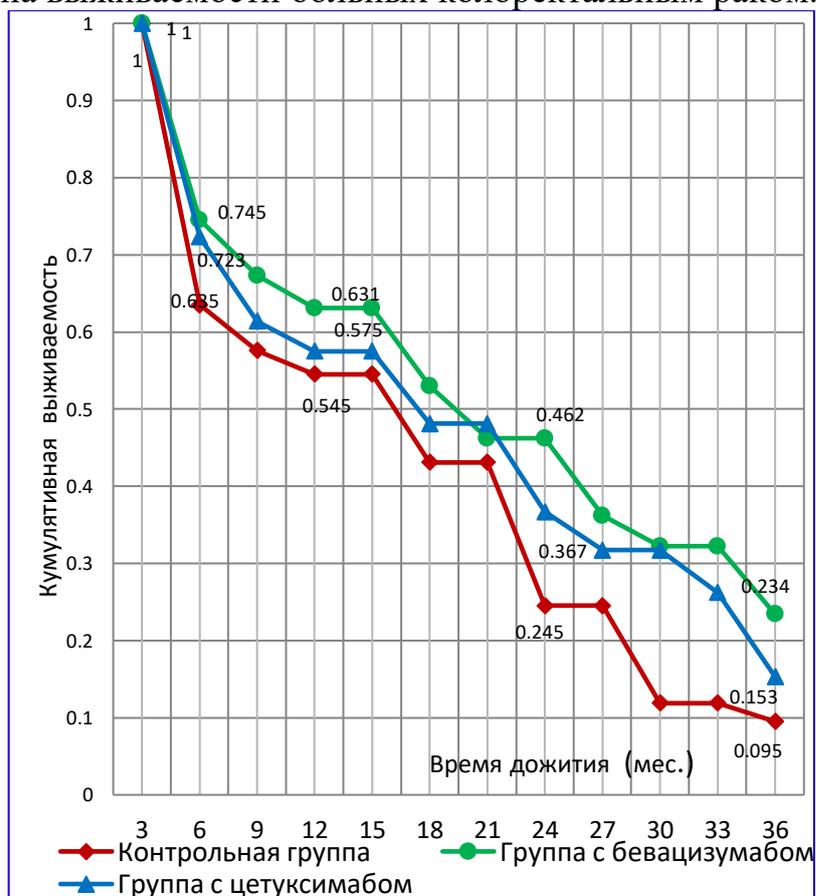


Рис.9. Общая 1- и 3-х летняя выживаемость (Каплан-Майер) у больных колоректальным раком.

Медиана последующего наблюдения составила 42,3 месяца. При этом схема лечения, включающая предоперационную ХТ с XELOX / FOLFOX4 + Бевацизумаб, показала более лучшие результаты, в сравнении со схемой, включающий таргетный препарат Цетуксимаб. В целом, использование таргетных препаратов позволило увеличить медиану выживаемости больных метастатическим КРР в сравнении с контрольной группой пациентов.

При анализе общей выживаемости по Каплану-Майеру больных КРР, было показано, что наилучшие результаты отмечались во 2-ой группе больных с использованием Бевацизумаба, где 1-годичная выживаемость составила 63,1%, а 3-х летняя выживаемость – 23,4% (Рис.9). В то время как в контрольной группе данные показатели составили 54,5 и 9,5% соответственно. В 3-ей группе больных с Цетуксимабом, эти показатели, соответственно, составили 57,5 и 15,3%.

Глава 5 называется **«Прогнозирование индивидуальных факторов у больных колоректальным раком с метастазами в печень, влияющих на результаты таргетной терапии»** и посвящена созданию алгоритма применения таргетной терапии в лечении данной категории больных.

Молекулярно-генетические исследования биопсийного материала больных КРР по выявлению мутаций гена KRAS проводились в Oncquest Laboratories Ltd. (Дели, Индия). Пациенты, у которых при данном исследовании был выявлен дикий тип гена KRAS, получали схему ХТ FOLFOX4 в сочетании с Цетуксимабом и эти 28 больных вошли в 3-ю группу исследования. В остальных группах – в контрольной без таргетных препаратов и в группе с Бевацизумабом, выборочно был сделан ретроспективный анализ образцов биопсийного материала. Оказалось, что примерно у 42% пациентов встречались мутации в гене KRAS и у 58% был его дикий тип. Так, в образцах опухолей 12 (22,2%) из 54 больных 1-й контрольной группы изучали мутации в гене KRAS. Из них у 5 (41,7%) обнаружены мутации и у 7 (58,3%) был дикий тип гена KRAS. Также у 7 (21,2%) больных из 33 2-й группы были проведены эти исследования. Из них у 3 (42,9%) обнаружены мутации и у 4 (57,1%) был дикий тип гена KRAS.

Повышенный уровень РЭА и СА 19-9 до начала предоперационной ХТ наблюдался в среднем у 80% пациентов. Успех предоперационной ХТ сопровождался снижением уровня РЭА и СА 19-9 у всех пациентов с объективным эффектом (полная / частичная регрессия). При этом в группе с бевацезумабом наблюдалось наиболее существенное снижение уровня онкомаркеров. Изучение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9 у больных КРР без объективного ответа (стабилизация / прогрессирование) показало, что определённое снижение уровня маркеров также наблюдалось примерно у 60% больных со стабилизацией процесса. И здесь также в группе бевацезумабом это снижение было более явным по сравнению с контрольной группой без таргетных препаратов.

Было проведено прогнозирование индивидуальных факторов, которые оказывали влияние на отдаленные результаты лечения больных КРР с метастазами в печени на основе интегрированной оценки данных (Таблица 1).

Таблица 1

Прогностическая таблица негативных факторов риска, влияющих на результаты лечения больных колоректальным раком

Факторы	Градации факторов	Факторная нагрузка случай/контроль (ФН)	Диапазон негативного влияния фактора на эффективность терапии	
Количество метастазов в печени	Единичные	-0,55	Высокий	
	Множественные	-4,31		
Размеры метастазов в печени	до 1 см	-0,61		
	3 см и выше	-4,27		
Характер метастатического поражения печени	Монолобулярное	-0,72		
	Билобарное	-3,24		
Низкодифференцированная опухоль	Высокодифференцированная	-0,60		
	Низкодифференцированная	-3,21		
Уровень РЭА	до 10 нг/мл	-0,58		Средний
	выше 10 нг/мл	-2,17		
Уровень СА 19-9	до 37 Ед/мл	-0,67		
	выше 37 Ед/мл	-2,14		
Локализация опухоли	В ободочной кишке	-0,67		
	В прямой кишке	-2,12		
Возраст	Ниже 60 лет	-0,73	Низкий	
	Старше 60 лет	-1,09		
Структура опухоли	Однородная	-0,74		
	Неоднородная	-1,05		

Примечание: чем выше показатель, тем большее негативное влияние он оказывает на эффективность проводимой терапии.

Для этого использовался метод случай/контроль, который позволяет учесть степень факторной нагрузки и выделить наиболее значимые риски, оказывающие негативное влияние на проводимое лечение. С помощью данного метода сравнивали показатели общей выживаемости за период последующего наблюдения в группах больных КРР, в лечении которых были использованы таргетные препараты и в контрольной группе пациентов. Чем выше показатель, тем большее негативное влияние он оказывает на эффективность проводимой терапии.

Таким образом, в целях индивидуализации подхода в лечении больных КРР с метастатическим поражением печени, мы отнесли к значимым клиничко-

лабораторным факторам следующие показатели: наличие множественных метастазов в печени (факторная нагрузка -4,31), размеры метастазов в печени более 3 см (-4,27), билобарное метастатическое поражение (-3,24), низкодифференцированная опухоль (-3,21), повышенный уровень РЭА (-2,17), повышенный уровень СА 19-9 (-2,14), локализация опухоли в прямой кишке (-2,12), возраст больных старше 60 лет (-1,09) и неоднородная структура опухоли (-1,05). Пациентам, имеющим наличие данных факторов, было бы целесообразно назначать терапию с использованием таргетных препаратов, прежде всего, Бевацизумаба, показавшего лучшие результаты в сравнении с Цетуксимабом, при наличии мутации дикого типа гена KRAS.

На основании наших исследований мы разработали алгоритм применения таргетной терапии в комбинированном лечении больных КРР с метастазами в печень. В зависимости от уровня негативного влияния фактора на эффективность проводимой терапии, возможно применять индивидуализированный подход к выбору терапии больным, включающим использование таргетной терапии (Рис.10).

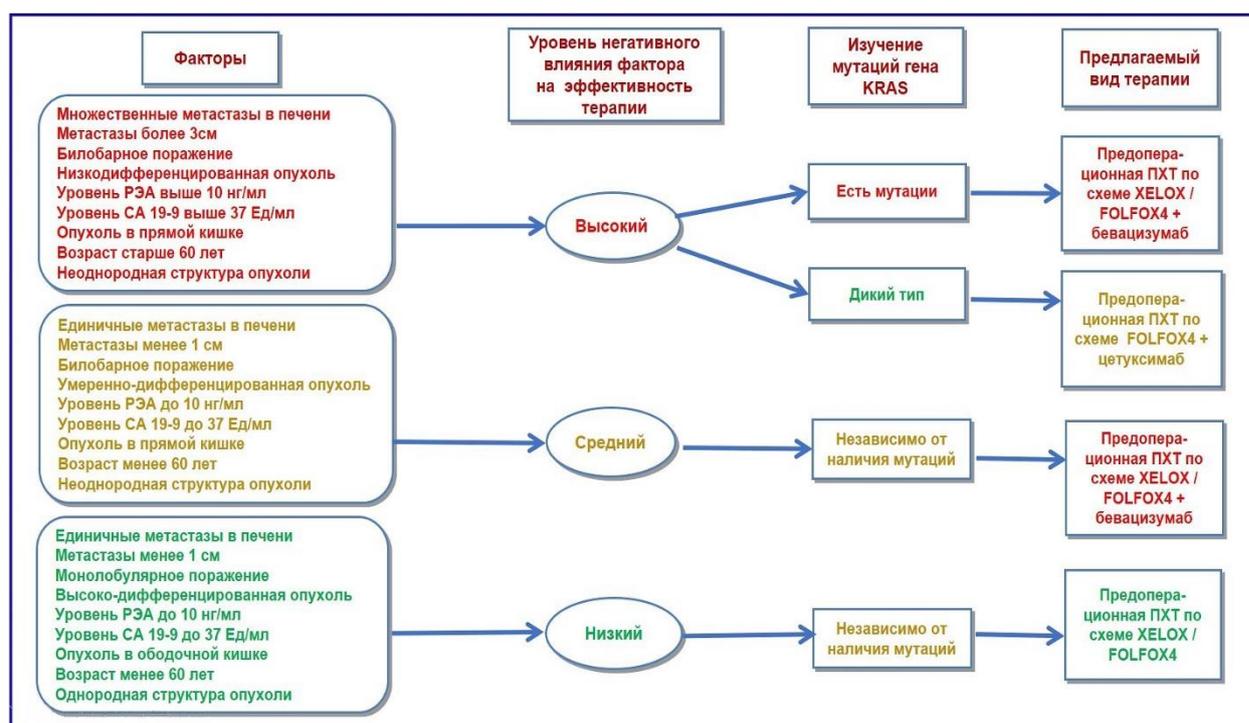


Рис.10. Алгоритм выбора метода таргетной терапии при лечении больных колоректальным раком с метастазами в печени.

При наличии высоких факторов риска, которые выражаются в таких клинико-лабораторных факторов, как множественные метастазы в печени, метастазы более 3см, билобарное поражение, низкодифференцированная опухоль, уровень РЭА выше 10 нг/мл, уровень СА 19-9 выше 37 Ед/мл, локализация опухоли в прямой кишке, возраст старше 60 лет, неоднородная структура опухоли и при наличии мутаций гена KRAS, рекомендуется проведение предоперационной ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 + таргетный

препарат Бевацизумаб. При наличии дикого типа гена KRAS, рекомендуется проведение предоперационной ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 + таргетный препарат Цетуксимаб.

В случае наличия у пациентов средних факторов риска, выраженных в таких клинико-лабораторных факторов, как единичные метастазы в печени, метастазы менее 1 см, билобарное поражение, умеренно-дифференцированная опухоль, уровень РЭА до 10 нг/мл, уровень СА 19-9 до 37 Ед/мл, локализация опухоли в прямой кишке, возраст менее 60 лет, неоднородная структура опухоли, и независимо от наличия мутаций гена KRAS, рекомендуется проведение предоперационной ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 + таргетный препарат Бевацизумаб, поскольку данный препарат показал своё преимущество в противоопухолевом эффекте над Цетуксимабом и может быть использован как для КРР с мутационным геном KRAS, так и для дикого типа.

При наличии у пациентов низких факторов риска, которые выражаются в таких клинико-лабораторных факторов, как единичные метастазы в печени, метастазы менее 1 см, монолобулярное поражение, высокодифференцированная опухоль, уровень РЭА до 10 нг/мл, уровень СА 19-9 до 37 Ед/мл, локализация опухоли в ободочной кишке, возраст менее 60 лет, однородная структура опухоли, больным возможно проведение предоперационной ХТ по схемам XELOX / FOLFOX4 без использования таргетной терапии, что не повлияет на эффективность лечения и также позволит сэкономить бюджетные средства, выделяемые на закупку дорогостоящих таргетных препаратов.

ВЫВОДЫ:

1. У больных КРР чаще всего встречались множественные метастазы – у 87 (75,7%) пациентов, реже - единичные у 19 (16,5%) и лишь у 9 (7,8%) - солитарные ($P < 0,047$). Наиболее часто – у 82 (71,3%) пациентов было диагностировано метастатическое поражение обеих долей печени, а у 33 (28,7%) – одной доли печени ($P < 0,043$). При диагностике метастатического поражения печени чувствительность ультразвуковой сонографии составила $72,6 \pm 3,7\%$, специфичность – $85,3 \pm 2,7\%$, точность – $71,2 \pm 3,3\%$. Для КТ эти показатели составили $91,4 \pm 2,2\%$, $83,7 \pm 3,4\%$ и $90,3 \pm 2,2\%$, а для МРТ – $97,2 \pm 2,1\%$, $90,4 \pm 2,3\%$ и $95,6 \pm 2,2\%$ соответственно ($P < 0,05$).

2. Медиана общей выживаемости у больных с режимами XELOX/FOLFOX4 составила 7,4 (6,2-8,6) мес., в группе с добавлением Цетуксимаба – 9,7 (8,8-10,7) мес. и в группе с Бевацизумабом – 11,5 (10,5-12,4) мес. Медиана времени до прогрессирования заболевания в данных группах больных составила 4,9 (4,1-6,4), 5,6 (4,1-7,2) и 6,9 (5,3-8,7) мес. соответственно ($P < 0,05$). При анализе общей выживаемости больных по Каплану-Майеру, было показано, что наилучшие результаты отмечались в группе больных с использованием Бевацизумаба, где 1-годовая выживаемость составила 63,1%, а 3-х летняя – 23,4%. В то время как в контрольной группе без

таргетных препаратов данные показатели составили 54,5 и 9,5% соответственно. В 3-ей группе больных с Цетуксимабом, эти показатели, соответственно, составили 57,5 и 15,3%.

3. Применение таргетных препаратов также повысило возможность проведения последующего хирургического лечения. Так, оперативные вмешательства удалось провести более всего в группе больных с применением Бевацизумаба (30,3% больным), в группе больных с применением Цетуксимаба таких пациентов было 25,0% и в контрольной группе больных без применения таргетных препаратов, число пациентов с хирургическим вмешательством составило наименьшее число – 20,4%. При этом, применение таргетных препаратов, не приводило к заметному ухудшению токсичности проводимого лечения. Для купирования явлений гепатотоксичности проводимого лечения, использовались препараты, содержащие глюкометамин, глюкодиамин и никотинамида аскорбат.

4. Было проведено прогнозирование индивидуальных факторов, которые оказывали влияние на отдаленные результаты лечения больных КРР с метастазами в печени, на основании которого были выделены следующие параметры: наличие множественных метастазов в печени (факторная нагрузка -4,31), размеры метастазов в печени более 3 см (-4,27), билобарное метастатическое поражение (-3,24), низко-дифференцированная опухоль (-3,21), повышенный уровень РЭА (-2,17), повышенный уровень СА 19-9 (-2,14), локализация опухоли в прямой кишке (-2,12), возраст больных старше 60 лет (-1,09) и неоднородная структура опухоли (-1,05).

5. Оптимизирована лечебная тактика комбинированной терапии КРР с метастазами в печени, которая включает в схемы традиционной ХТ (XELOX / FOLFOX4) использование таргетных препаратов, что позволяет повышать резектабельность больных (на 9,9% в случае с Бевацизумабом), без увеличения токсичности проводимой терапии, а также заметно улучшать непосредственные и отдаленные результаты проведённого лечения этой тяжёлой категории больных. На основании проведённых исследований был выработан алгоритм использования таргетной терапии в комбинированном лечении больных КРР с метастазами в печени, позволяющий индивидуализировать лечение больным в зависимости от различных клинико-лабораторных факторов, а также снизить затраты на закупку таргетных препаратов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

NIYOZOVA SHAKHNOZA HAMOYDINOVNA

**EXPLORING THE POSSIBILITIES OF MODERN CHEMOTHERAPY
IN COMBINATION WITH TARGETED DRUGS IN THE TREATMENT
OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASIS**

14.00.14 – Oncology

**ABSTRACT OF DOCTORAL (PhD) THESIS
IN MEDICAL SCIENCES**

Tashkent–2023

The theme of a doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under number B2022.2.PhD/Tib2790.

Dissertation has been done at the Tashkent medical academy.

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

Scientific Advisor:	Kamishov Sergey Viktorovich doctor of medical sciences
Official opponents:	Muhammedaminov Shukhrat Karimjanovich doctor of medical sciences, professor Abdujabbarov Suleyman Bahritdinov doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defense will be taken place on “_____” _____ 2023 at _____ o’clock at the meeting of the Scientific Council on awarding the Scientific degree DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology (Address 100174, Tashkent city, Farobi Street, 383. Phone: (+99871)227-13-27, fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology (Registration number №____), (Address: 100174, Tashkent City, Farobi Street, 383. Phone: (+99871)227-13-27, fax: (+99871)246-15-96;

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2023 year.
(mailing report №_____ on «_____» _____ 2023 year).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral thesis)

The aim of the research. Improving the results of treatment for patients suffering from colorectal cancer with liver metastases by combining various chemotherapy regimens with targeted drugs.

The objectives of the research:

To assess the clinical and diagnostic characteristics in patients with colorectal cancer metastases in the liver;

To compare the relevant results of combined chemo-targeted therapy with the standard chemotherapy schemes in patients with colorectal cancer metastases in the liver;

To analyze the efficacy and safety of standard schemes of preoperative chemotherapy with the inclusion of targeted drugs in patients with colorectal cancer metastases in the liver;

To conduct a comparative multivariate analysis of various factors that have an impact on the results of chemotherapy with the inclusion of targeted drugs in comparison with the standard chemotherapy for patients with colorectal cancer metastases in the liver;

To introduce into the clinical practice the most effective chemotherapy schemes with the inclusion of targeted drugs in patients with colorectal cancer metastases in the liver, depending on the functional state of the liver and various clinical and diagnostic features of the tumor.

The object of the research. In our study, we explored the clinical diagnostic results of 115 patients with histologically verified adenocarcinoma of the rectum and colon with liver metastasis, who underwent examination and treatment at the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology between the period from 2015 to 2021.

Implementation of the research results.

Based on the data obtained on increasing the efficiency of targeted therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer, the guidelines - "Using the possibilities of targeted therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: guidelines" (approved by the Ministry of Health on 25.01.23, №. 8 p-r / 152) were approved and issued. These recommendations will help to conduct more effective targeted therapy for patients with metastatic colorectal cancer.

Scientific information on improving the diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer has been introduced into healthcare practice at the Tashkent regional, and Kashkadarya regional branches of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology (№. 03-23 / 09-x dated 04.05.23). The tactics of treating metastatic colorectal cancer were introduced into practice, depending on the degree of risk.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The volume of the text material is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В. Таргетная терапия в лечении больных метастатическим колоректальным раком. Журнал биомедицины и практики. 2022. Т.7. №4. С.140-143 (14.00.00, №24).

Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю., Кобилов О.Р. Протоонкогены как предиктивные факторы эффективности противоопухолевого терапии метастатического колоректального рака. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2022. №1. С.30-33 (14.00.00, №13).

1. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю. Пути повышения эффективности таргетной терапии метастатического колоректального рака с помощью прогностических биомаркеров. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2022. №3. -С.21-24 (14.00.00, №13).

2. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Эффективность различных режимов химиотерапии метастатического колоректального рака. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2022. №7. -С.140-141 (14.00.00, №13).

3. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Кобилов О.Р. Результаты диагностики и таргетной терапии больных колоректальным раком с метастазами в печени. Журнал биомедицины и практики. 2022. Т.7. №6. С. 210-214 (14.00.00, №24).

4. Niyozova Sh.Kh., Kamishov S.V., Balenkov O.Y. Ways to increase the effectiveness of targeted therapy for metastatic colorectal cancer using prognostic biomarkers (Review). Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2022. №6. 132-137. (14.00.00, SJR 0.129).

5. Niyozova Sh.Kh., Kamishov S.V., Balenkov O.Y. Studying the possibilities of individualization of targeted therapy tactics in colorectal cancer patients with metastatic liver lesion. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2022. V.12. N11. P.1162-1165. (14.00.00, Impact factor=4,5).

II бўлим (II часть; part II)

6. Абдужаппаров С.Б., Пулатов Д.А., Юсупбеков А.А., Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х. Оценка клинико-генетических факторов фармакологической резистентности у больных раком толстой кишки. The scientific heritage. 2016. Т.7. №7. С.53-57.

7. Пулатов Д.А., Абдужаппаров С.Б., Юсупбеков А.А., Камышов С.В., Ибрагимов Ж.М., Ниёзова Ш.Х. Актуальные аспекты фармакогенетически обоснованной химиотерапии при колоректальном раке (Обзор литературы). Клиническая и экспериментальная онкология. 2017. Т.1. №1. С.62-69.

8. Niyozova Sh.Kh. Modern opportunities for correction of hepatotoxic syndrome for polychemotherapy of solid tumors (Literary review). Modern Science. 2019. N8-2. P.200-205.

9. Ибрагимов Ж.М., Ниёзова Ш.Х. Персонализированная химиотерапия колоректального рака на основе фармакогенетических исследований. Modern Science. 2019. N10-1. С.220-230.

10.Ибрагимов Ж.М., Туйджанова Х.Х., Ниёзова Ш.Х., Норбекова М.Х., Израильбекова К.Ш., Абдурахманов Д.А., Алимова С.С. Современные аспекты коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Colloquium-journal. 2019. №18(42)2019. С.79-83.

11.Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). Вестник науки и образования. 2019. №17(71). С.73-76.

12.Ниёзова Ш.Х. Современные возможности коррекции гепатотоксического синдрома при полихимиотерапии солидных опухолей (обзор литературы). European science. 2019. №5 (47). С.73-79.

13.Niyozova Sh.Kh. Prospects for use of target drugs in neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer metastasis in the liver (Review). Евразийский Союз Ученых. 2020. №8 (77). С.20-22.

14.Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х. Паллиативная химиотерапия при распространенном раке толстой кишки: систематический обзор и метаанализ. Клиническая и экспериментальная онкология. 2020. №3. С.5-11.

15.Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N., Islamov Kh.D., Bresaler R.S., Niyozova Sh.Kh. Conversion chemotherapy with a modified FLOX regimen for borderline or unresectable liver metastases from colorectal cancer. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2020. №1. С.116-120.

16.Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х. Современные аспекты коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Евразийский онкологический журнал. Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2020 г. Казань, Россия. 2020. Т.8. №2. С.826.

17.Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В. Изучение ответа на полихимиотерапию у больных колоректальным раком в зависимости от локализации метастатического поражения. Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов XVIII научно-практической конференции онкологов Узбекистана «Профилактика, диагностика и современное лечение уrogenитальных опухолей». 24-25 сентября 2021 г. С.108.

18.Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В. Изучение чувствительности больных метастатическим колоректальным раком к фторпиримидинсодержащим режимам, содержащим производные платины. Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов XVIII научно-практической

конференции онкологов Узбекистана «Профилактика, диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей». 24-25 сентября 2021 г. С.107.

19.Niyozova Sh.Kh. Study of the possibilities of preoperative chemotherapy in multiple metastasis of colorectal cancer in the liver. Евразийский Союз Ученых. 2020. №8 (77). С.8-11.

20.Kamishov S.V., Niyozova Sh.Kh. Study of the effectiveness of chemotherapy in patients with colorectal cancer depending on the location of the metastatic lesion. Journal of Clinical Oncology. 2022. V.40. N16_suppl. e15540.

21.Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Исламов Х.Д., Баленков О.Ю., Кобиллов Р.Ж., Кобиллов О.Р., Израильбекова К.Ш. Изучение эффективности режимов FOLFOX4 и CAPOX у больных метастатическим колоректальным раком. Евразийский онкологический журнал. Материалы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 2022. Т.10. №2. С.98-99.

22.Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х., Имамов О.А., Туйджанова Х.Х., Хушвактова С.У., Исроилова Ф.Х., Алимова С.С., Израильбекова К.Ш., Кобиллов Р.Ж. Молекулярно-генетические факторы в выборе таргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком. Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов IV конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан. 20-21 мая 2022. С.244-245.

23.Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Имамов О.А., Туйджанова Х.Х., Хушвактова С.У., Исроилова Ф.Х., Алимова С.С., Израильбекова К.Ш., Кобиллов Р.Ж. Изучение возможностей регионарной эндоваскулярной химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака. Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов IV конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан. 20-21 мая 2022. С.247.