

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ  
ЦЕНТР» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ  
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

**УДК: 616-036.22; 616-036.12**

*На правах рукописи*

**Сагторова Мохинисо Абдултабобовна**

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 - Онкология

**Душанбе – 2023**

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

### **Научный**

#### **руководитель:**

**Сангинов Джумабой Рахматович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино

### **Официальные**

#### **оппоненты:**

**Хушвахтова Эргашой Хушвахтовна** - доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник гинекологического отдела института акушерства, гинекологии и перинатологии Республики Таджикистан

**Ахмедова Заррина Баходуровна** – кандидат медицинских наук, акушер – гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Серебряно – Прудская центральная районная больница»

**Оппонирующая организация:** Самаркандский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-040 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Адрес: 734003, г. Душанбе, район Сино, улица Сино 29-31,  
[www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан « \_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,**

**д.м.н.**

**Шарипов А.М.**

## Введение

**Актуальность предмета исследования.** Злокачественные трофобластические опухоли стабильно удерживают свою долю в общей структуре как всех онкологических заболеваний, так и среди онкопатологии органов репродуктивной системы женщин.

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) являясь одним из актуальных проблем клинической онкологии, в последние годы, особенно в азиатском регионе, в частности в Республике Таджикистан, имеют тенденцию к стабильному росту, составляя 0,8-2,6% в структуре всех новообразований женской репродуктивной системы, среди женщин репродуктивного возраста с отягощённым акушерским анамнезом, имеющие высокий риск развития неоплазий женской репродуктивной системы. Исходя из этого, можно заключить, что данное заболевание имеет не только медицинское, но и социальное значение [Al Riyami N., 2019; Dantas P.R.S., 2017; Kong Y., 2020; Zheng X.Z., 2020].

Еще каких-то 2-3 десятилетия назад, данная патология уносила большое количество жизней молодых женщин. Последнее обусловлено проведением необоснованной химиотерапии по устаревшим схемам, которые не только приводят к развитию резистентности к этому виду лечения, но и в некоторых случаях способствуют прогрессированию заболевания. Но благодаря серьезным достижениям медицинской науки в области лекарственного лечения злокачественных опухолей и появлению новых высокоэффективных препаратов, удалось значительно увеличить долю излеченных пациентов и сохранить их репродуктивное здоровье [Cheng H.Y., 2020; Ghorani E., 2017].

Нередко, при ЗТО боязнь пациенток, связанная с осложнениями химиотерапии, приводит к нарушению запланированного курса лечения, что также влияет на частоту развития резистентности и выживаемости пациенток [Гасанбекова З.А., 2019].

Также, до конца неизученным остается организация правильной диспансеризации пациенток с оценкой эффективности проведенного лечения и динамики течения заболевания, при котором допускаются ошибки, что влечет за собой возникновение резистентных форм опухоли и прогрессирование болезни [Быстрицкая Д.А., 2020; Miroslav K., 2021].

В связи с этим, проведение научных исследований, направленных на выявление факторов риска развития, улучшение результатов диагностики и лечения больных с ЗТО, считаются актуальными и своевременными, чему и посвящена настоящая диссертационная работа.

**Степень изученности научной темы.** В Республике Таджикистан по вопросам диагностики и лечения ЗТО до настоящего времени было проведено одно диссертационное исследование [Каримова Ф.Н., 1998].

Согласно результатам ранее проведенных доступных исследований, было показано, что практически во всех странах отмечается стабильный уровень заболеваемости ЗТО и у каждой пятой пациентки отмечается запоздалая диагностика ЗТО [Алишева Б.Н., 2010; Маркина И.В., 2011; Гасанбекова З.А., 2019; Масленников А.Ф., 2021].

Разработка и внедрение современных лабораторных и лучевых методов диагностики позволили увеличить частоту своевременной диагностики ЗТО без развития различных ее осложнений и диссеминации, в том числе и в нашей республике [Каримова Ф.Н., 1998; Умарова С.Г., 2013].

Однако, остаётся малоизученным генез ЗТО в зависимости от воздействия экзогенных и эндогенных факторов в условиях нашего региона.

В связи с тем, что в РТ зачастую между беременностями женщины имеется короткий промежуток и у каждой десятой беременной роды принимаются в домашних условиях, отмечается значимое ослабление защитных сил организма с развитием иммунных нарушений, что может выступить в качестве фактора риска развития ЗТО.

Также, нерешенными остаются вопросы диагностики и лечения пузырного заноса, предшественника ЗТО, которые, в основном, встречаются среди женщин более раннего или позднего репродуктивного возраста, проживающих в низких социально-экономических условиях и имеющие различные экстрагенитальные заболевания.

Прерывание беременности на этой почве в некоторых случаях остается не распознанными, а отсутствие онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети приводят к тому, что нередко пузырный занос малигнизируется. Требуют уточнения вопросы тактики лечения в зависимости от стадии и морфологической природы ЗТО, степени резистентности опухолевого процесса к химиотерапии.

**Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.**

Данное научное исследование осуществлялось в рамках НИР кафедры онкологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» «Профилактика, диагностика, лечения первично – множественных и солитарных опухолей различных локализаций» ГР №0117ТJ00823 за 2017-2021гг.

Внедрение полученных результатов и разработанных рекомендаций в практическую деятельность учреждений первичной медико-санитарной

помощи (ПМСП) и общей лечебной сети, позволяют своевременно выявлять женщин с подозрением на ЗТО, проводить их комплексное обследование и обеспечить своевременное направление в специализированное учреждение для адекватного лечения.

Учет диагностических ошибок, допущенных в лечебно-профилактических учреждениях общего профиля относительно больных ЗТО, позволит повысить онкологическую настороженность врачей и качество оказываемой медицинской помощи.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для подготовки семейных врачей, акушер - гинекологов, онкологов, и использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии, акушерства-гинекологии и семейной медицины медицинских ВУЗов. Для практического здравоохранения предложены рекомендации по улучшению диагностики, оптимизации лечения ЗТО и диспансерного наблюдения больных после лечения.

### **Общая характеристика работы**

**Цель исследования:** выявить факторы риска развития и оптимизировать лечение больных со злокачественными трофобластическими опухолями.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей.
2. Изучить ближайшие и отдаленные результаты применения химиотерапии в лечении пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями в контрольной группе.
3. Оптимизировать схемы химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с низким и высоким риском резистентности злокачественных трофобластических опухолей, с оценкой ближайших и отдаленных результатов.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с учётом степени риска резистентности к химиотерапии.

**Объект исследования.** Объектом для настоящего исследования послужили 396 женщин репродуктивного возраста со злокачественными трофобластическими опухолями, получившие стационарное лечение в отделении опухолей репродуктивной системы женщин и химиотерапии ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ в период 2005-2019 гг.

**Предмет исследования.** Предметом исследования явилась оптимизация лечения ЗТО с учетом факторов риска и степени резистентности опухолевого

процесса к химиотерапии (основная группа – 118 женщин, пролеченных в период 2016-2019 гг. согласно разработанному алгоритму), так и в условиях отсутствия протокола (стандарта) лечения этой категории больных (контрольная группа – 121 пациентка, пролеченные в период 2005-2015 гг.). Также, на основании разработанной специальной анкеты, были изучены факторы риска развития ЗТО у обследованных пациенток.

#### **Научная новизна исследования:**

1. Изучена роль экзогенных и эндогенных факторов риска развития инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы, выявлены особенности территориальной распространенности злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан.

2. Доказана высокая эффективность применения химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с учетом низкого и высокого риска резистентности злокачественных трофобластических опухолей, позволяющая в большинстве случаев достичь не только длительную ремиссию процесса и излечения, но и сохранить репродуктивную функцию пациенток.

3. На основании оценки степени риска резистентности к химиотерапии, а также влияния экзогенных и эндогенных факторов риска, разработан алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с применением современных режимов химиотерапии.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Результаты, полученные в настоящем исследовании, дополняют имеющиеся данные о факторах риска и тактике лечения ЗТО в зависимости от степени риска резистентности к химиотерапии.

Выявленные факторы риска ЗТО можно использовать как индикатор прогнозирования развития ЗТО у больных с отягощённым акушерским анамнезом и на их основе разработать алгоритм ранней диагностики ЗТО.

Риск развития ЗТО увеличивается при негативном воздействии таких факторов как возраст, паритет, регион проживания, хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы и гормональные нарушения.

У пациенток с ЗТО и низким риском резистентности химиотерапия I линии позволяет в абсолютном большинстве случаев, достичь полной ремиссии и излечения.

В случаях развития высокой резистентности и появления регионарных и отдаленных метастазов, пациентам необходимо проведение полихимиотерапии II линии, позволяющей также в большинстве случаев добиться хороших результатов.

С целью профилактики рецидива заболевания и достижения полной ремиссии целесообразно назначение профилактического курса химиотерапии после нормализации  $\beta$  – ХГЧ.

Широкое внедрение разработанного алгоритма диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей с учётом степени риска резистентности к химиотерапии позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Автором лично проведены сбор и анализ ретро- и проспективного материала, их статистическая обработка, обследование пациенток в период 2016-2019 гг. Также, диссертантом проведен критический обзор литературы, посвященной нерешенным вопросам диагностики и лечения ЗТО. На этой основе, определены цель и задачи исследования, построен дизайн исследования. Диссертант, также, участвовала в проведении дополнительных методов исследования, лечении и диспансеризации пациенток. Ближайшие и отдаленные результаты лечения как ретроспективной, так и проспективной части материала автором изучены лично.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов исследования и оценка их надежности были подтверждены достаточным объемом материала исследования, результатами опроса включенных в исследование лиц со всесторонним объективным и статистическим их анализом, правильно выбранным направлением исследования, сравнением полученных данных с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов, публикацией полученных результатов в рецензируемых журналах Республики Таджикистан и изданием учебного пособия «Трофобластические опухоли» (2019, в соавторстве).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 - Онкология: подпункт 3.2. Изучение этиологических, вирусологических и наследственных предрасполагающих факторов возникновения опухолей, механизмов опухолевой прогрессии, акантоза, генетических, биофизических, иммунологических, патоморфологических и патофизиологических изменений в организме-опухоленосителе в процессе развития болезни и ее лечения; подпункт 3.3. Эпидемиология, статистика злокачественных новообразований и организация противораковой борьбы. Разработка и совершенствование программ скрининга, методов первичной и вторичной профилактики развития новообразований, раннего и своевременного их выявления. Диспансерное наблюдение за контингентами онкологических больных; подпункт 3.4. Изучение механизмов распространенности опухолевого процесса: онтогенез, адгезия, внеклеточный матрикс, факторы микроокружения,

ростовые факторы, клоны единичных диссеминированных клеток, пролиферация. Противоопухолевая резистентность организма, ее значение для роста и регрессии опухоли; роль иммунной системы, цитокины, генетическая гетерогенность опухоли, множественная лекарственная устойчивость, гены-транспортеры, гены детоксикации, гены метаболизма; подпункт 3.5 Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических, молекулярно-биологических, генетических, цитофлуориметрических, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования; дифференциальная диагностика опухолевой и неопухолевой природы заболеваний.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными факторами риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан являются возраст, паритет, регион проживания, наличие хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы и гормональные нарушения.

2. Внедренные новые режимы химиотерапии первой и второй линии с учетом риска развития резистентности позволяют добиться полной ремиссии трофобластической болезни и сохранить репродуктивный потенциал женщин.

3. Разработанный алгоритм диагностики и лечения пациентов со злокачественными трофобластическими опухолями позволяет качественно повысить уровень выявления и лечения больных.

**Апробация и применение результатов диссертации.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на: годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2017, 2018, 2019, 2020); на годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2018, 2019); XI и XII Съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Москва, 2020, 2021). Апробация диссертационной работы прошла на заседании Ученого совета ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ (Душанбе, протокол № 4 от 03.10.2022г.).

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационных исследований опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Президенте РТ, 1 учебное пособие и 8 тезисов в материалах конференции.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, литературного обзора, описания материала и использованных методов

исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов и списка литературы, включающего 39 работ на русском и 118 на иностранных языках. Текстовая часть диссертации иллюстрирована 21 рисунками и 20 таблицами.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материал и методы исследования**

Диссертационная работа по части выявления факторов риска основана на результатах комплексного обследования 396 пациенток с ЗТО, состоящих на учете в период 2005-2019 года в ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ.

Необходимо отметить, что за исследуемый период не зарегистрированы случаи с эпителиоидной трофобластической опухолью и трофобластической опухолью плацентарной площадки, в связи с чем, в настоящем исследовании данные нозологии не были включены.

Анализируемый материал включал 350 случаев инвазивного пузырного заноса и 46 случаев хориокарциномы. Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 64 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 28 лет.

Комплексное обследование больных включало общеклинические, биохимические (ИФА, бета-ХГЧ), патогистологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости.

Иммуноферментный анализа бета-ХГЧ с помощью набора-реагентов «ИммуноФА-бета-ХГЧ» (Россия) и «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) проводили количественное определение содержания  $\beta$ -субъединицы ХГЧ на стрипованных полистироловых планшетах.

С целью оптимизации терапии ЗТО из 396 женщин лишь 239 пациенток были включены в исследование, так как они полностью завершили специальное лечение и были отслежены в течение минимум 6 месяцев после терапии для оценки ее эффективности. Данная когорта, в зависимости от тактики лечения, с учетом степени риска резистентности опухоли к химиотерапии, была разделена на две группы – основная и контрольная, которые были сопоставимы по основным параметрам.

Основную группу составили 118 женщин, получивших лечение за 2016-2019 гг. по усовершенствованному нами лечебному алгоритму. В группу контроля вошли 121 пациентка, получившие лечение в период 2005-2015гг. согласно действующим на тот момент рекомендациям. Медиана наблюдения составила 41,7 месяцев, разброс от 5 до 60 месяцев.

Полученные результаты были обработаны с помощью программного статистического пакета «Statistica 10.0», разработанного компанией StatSoft

(USA). Нормальность распределения выборок оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Также определяли отношение шансов с вычислением 95% доверительных интервалов. Построение кривых выживаемости проводилось по методике Kaplan и Meier.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В развитии ЗТО большое значение имеет воздействие на организм женщины сочетание ряда экзогенных и эндогенных факторов риска, среди которых, в обследованных нами когортах, выявлены следующие показатели (таблица 1).

**Таблица 1 – Отношение шансов развития инвазивный пузырьный занос и хориокарцинома в зависимости от различных факторов риска**

Фактор влияния	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	ОШ (95% ДИ)
Возраст			
18-25 лет	172(49,1%)	13(28,2%)	2,453 (1,249-4,818)
26-35 лет	104(29,7%)	17(36,9%)	0,721 (0,380-1,369)
35 лет и выше	74(21,1%)	16(34,8%)	0,336 (0,260-0,971)
Кол-во беременностей:			
1	100(28,6%)	13(28,3%)	1,015 (0,513-2,009)
2-3	113(32,3%)	8(17,4%)	2,265 (1,023-5,014)
4 и более	137(39,1%)	25(54,3%)	0,540 (0,291-1,003)
Количество родов			
1	59(24,1%)	3(8,8%)	2,906 (0,872-9,681)
2-3	108(44,1%)	15(44,1%)	0,922 (0,478-1,779)
4 и более	78(31,8%)	16(47,1%)	0,538 (0,279-1,037)
Количество абортов			
1	146(65,8%)	12(46,1%)	2,028 (1,015-4,049)
2-3	59(26,6%)	11(42,3%)	0,645 (0,310-1,343)
4 и более	17(7,6%)	3(11,5%)	0,732 (0,206-2,600)
Регион проживания:			
- Душанбе	53(15,1%)	11 (23,9%)	0,568 (0,271-1,188)
- РРП	156(44,5%)	12(26,1%)	2,278 (1,142-4,547)
- Хатлон.обл.	109 (32,2%)	15 (32,6%)	0,935 (0,485-1,802)
- Согд.обл.	29 (8,2%)	8 (17,4%)	0,429 (0,183-1,006)
- ГБАО	4 (1,1%)	0	-

В результате анализа анамнестических данных было выявлено, что одним из важнейших факторов риска развития ЗТО является возраст женщины 18-25 лет, при количестве беременностей 4 и более эпизодов, 2-3 родов и 1 эпизода аборта в анамнезе у женщин, проживающих в РРП.

Развитие ЗТО имело высокую ассоциацию с количеством предшествующих беременностей: 71,5% женщин с ЗТО являлись повторнобеременными.

При изучении структуры паритета исследуемых женщин было выявлено, что 1440 беременностей в более чем половине случаев закончились родами (61,7%), в 30,5% случаев – прерыванием беременности (аборт/вакуум/аспирация), пузырный занос имел место в 1,3% случаев (таблица 2).

**Таблица 2 - Структура паритета у женщин с инвазивным пузырным заносом и хориокарциномой**

Исход предыдущих беременностей	Форма трофобластической опухоли		
	ИПЗ абс.ч.(%)	ХК абс.ч.(%)	Всего абс.ч.(%)
Роды	750(60,5)	139(69,2)	889(61,7)
Искусственные аборты	132(10,7)	27(13,5)	159(11,1)
Самопроизвольные аборты	100(8,07)	14(7)	114(7,9)
Вакуум аспирации	155(12,5)	11(5,5)	166(11,5)
Пузырный занос	15(1,2)	4(1,9)	19(1,3)
Неразвивающаяся беременность	87(7,02)	6(2,9)	93(6,5)

В свою очередь, различные варианты прерывания беременности/абортов, не зависимо от показаний к нему, являются значимым фактором риска развития ЗТО. Так, большинство пациенток в обеих группах (ИПЗ – 58,6%; ХК – 50%) имели 1-3 эпизода искусственного прерывания беременности в анамнезе. Вместе с тем, следующие по численности были пациентки (ИПЗ – 36,6%; ХК – 43,5%) не имевшие случаев прерывания беременности. Среди всех исследуемых женщин с ЗТО 4 и более эпизодов прерывания беременности встречалось лишь в 20 (5%) случаях.

Большинство пациенток вступали в брак в возрасте 17-20 лет и по данным литературы, данный факт выступает в качестве одного из факторов риска развития ЗТО. Если среди женщин, начавших половую жизнь с 21 года и более, ИПЗ и ХК были отмечены у 104 (26,3%) пациенток, то доля женщин с ЗТО начавшие половую жизнь в более молодом возрасте (до 21 года) увеличивается в 2,8 раза, составляя 73,7% (292 пациенток) ( $p < 0,05$ ).

Гормональные нарушения выступают основными патогенетическими факторами стероидного дисбаланса и механизмов обратной связи материнского организма и плода. Наше исследование показало, что менархе у большинства женщин пришлось на возраст 15 лет (ИПЗ – 42,3%; ХК – 47,8%), что укладывается в пределы нормы для нашего региона, у 73 (18,4%) пациенток обеих групп - в возрасте 16 лет и старше. Позднее менархе, в

основном, отмечалось среди женщин, проживающих в неблагоприятных климатогеографических регионах республики: Вахдат, Рудаки, Турсунзаде, Файзабад и Кабодиён. Гормональную терапию при различных вариантах нарушений менструального цикла до развития ЗТО получали 56 (14,1%) женщин.

Анализ характера применявшихся ранее методов контрацепции в качестве фактора риска развития ЗТО у 163/396 (41,2%) женщин показал, что лидирующее место в обеих группах занимал метод контрацепции в виде грудного вскармливания (ИПЗ – 41,1%; ХК – 41,3%). Барьерные методы контрацепции чаще использовали женщины с ХК – 34,8% против 18,9% пациенток, с ИПЗ. Более высокие показатели частоты применения ВМС и КОК в группе пациенток с ХК вероятно связаны с более старшим их возрастом в сравнении с пациентками с ИПЗ.

Мы также подвергли анализу случаи воспалительных и гиперпластических процессов репродуктивных органов у исследуемых женщин, имевших место в анамнезе.

Так, 378 (95,5%) женщин указали на наличие у них различных воспалительных и гиперпластических процессов, как перенесенных, так и имеющих место на момент обследования. Доля воспалительных заболеваний гениталий была больше среди пациенток с ХК – 25 (54,3%) против 114 (32,6%) их группы с ИПЗ. Аналогичная тенденция имела место и при частоте выявления ЗППП, доброкачественных опухолей придатков матки и яичников.

Анализу и оценке результатов лечения больных **контрольной (ретроспективной) группы** предшествовал инициативный пересмотр стадирования процесса в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000), которые выявили следующую картину: I стадия – 98 (81%) пациенток, II стадия – 9 (7,4%), III стадия – 9 (7,4%), IV стадия – 5 (4,2%). Соответственно, распределение пациенток по шкале степени риска развития резистентности опухоли (шкала FIGO и ВОЗ, 2000) установлено: в 89 (73,5%) наблюдениях низкая, а в 32 (26,4%) высокая степень риска резистентности. Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения осуществлялся не стандартно. Определение маркера функциональной активности трофобласта – ХГЧ – осуществлялось нерегулярно при первичном обследовании и в процессе лечения у 89/121(73,5%) пациенток, из них частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам лишь в 40/89 (44,9%) случаях. В 32/121 (26,4%) наблюдениях титр ХГ не зафиксирован ни на одном этапе. У 23/121(19%) больных при обследовании обнаружены регионарные и отдалённые метастазы: в стенке влагалища – 12, в параметрии – 10, в легких –

9 случаев, в головном мозге – 3, в печени – 2 случая. В 11/23 (47,8%) наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями: параметрий+влагалище – 7 случаев, влагалище+легкие – 1, параметрий+легкие – 1. Метастазы в трех локализациях: параметрий+влагалище+легкие – 2 случая.

Хирургическая активность в контрольной группе составила 12,4%. Основными показаниями служили кровотечение, перфорация матки опухолью. 7/15 (46,7%) больным выполнена экстирпация матки с придатками в условиях ГУ «РОНЦ», в 8/15 (53,3%) случаях надвлагалищная ампутация матки с придатками в условиях родильных домов и медицинских учреждений СМП. Хирургические органоуносящие вмешательства были выполнены по поводу ХК в 12/15 (80%), по поводу ИПЗ – в 3/15 (20%) случаях. Ни в одном случае не выполнена органосохраняющая операция.

Таким образом, лечение больных в данной группе планировалось без учета риска развития резистентности ЗТО. У больных с предполагаемым низким риском развития резистентности опухоли (n=89) лишь в 64/89(71,9%) случаях проведена ХТ 1-й линии, представленная режимом: метотрексат 25мг в/в в 1,2,3,4 дни (суммарная доза 100 мг), фолинат кальция 25мг в/в в 1,2,3,4 дни (суммарная доза 100 мг), повтор цикла с 21-го дня ХТ.

Остальные пациентки с низким риском развития резистентности опухоли к ХТ получали нестандартные режимы ХТ – 25/89 (28,1%). Полная регрессия в группе больных с низким риском резистентности была достигнута лишь в 64/89 (71,9%) случаях, частичной регрессии удалось добиться в 23/89 (25,8%) случаях, стабилизация процесса – в 2/89 (2,2%) случаях, ритм лечения нарушили 15/89 (16,8%) женщин с дальнейшим отказом от лечения. Резистентность к ХТ в виде продолженного роста опухоли/прогрессии была отмечена у 25/89 (28,1%) больных. В плане комбинированного лечения была выполнена гистерэктомия 3/89 (3,4%) больным. Ремиссия в данной подгруппе была отмечена в 79/89 (88,7%). Летальный исход у 1 больной после рецидива.

Контрольная подгруппа с высоким риском развития резистентности опухоли к ХТ включала 32 (26,4%) пациенток, которые не получали адекватную схему химиотерапии с учетом степени риска резистентности. Бессистемное применение схем ХТ затрудняло достоверно оценить их эффективность. Полная регрессия опухоли на фоне ХТ была зафиксирована в 21/32 (59,4%) случае, частичная регрессия – в 13/32 (40,6%). В 8/32 (25%) случаях в процессе ХТ выявлена резистентность опухоли к ХТ, в связи с чем данным больным последовательно было назначено 2 и более курсов ХТ. В 5/32(15,6%) случаях потребовалось проведение комбинированного лечения, в частности гистерэктомия (n=4) и облучение головного мозга (n=1). В

результате проведенного специального лечения в подгруппе с высоким риском резистентности опухоли к ХТ излечение достигнуто в 24/32(80,6%) наблюдениях, в 4/32(12,5%) случаях отмечен рецидив заболевания, и 4/32(12,5%) пациентки скончались в результате прогрессирования заболевания и осложнений специального лечения.

Анализ лечебной тактики у пациентов контрольной группы показал, что после клинической ремиссии им не проводились консолидирующие курсы ХТ. Также, необходимо подчеркнуть, что в процессе ХТ у части пациенток изменение режимов лекарственного лечения без объективных показаний было по причине отсутствия доступа к химиотерапевтическим препаратам или развития химиоиндуцированных осложнений. Подводя итоги эффективности специального лечения ЗТО у пациенток контрольной группы, мы определили основные показатели: всего излечено – 103(85,1%), рецидив у 5(4,1%), летальные исходы у 5(4,1%) больных, судьба не известна в 8(6,6%) случаев. 15(12,3%) больных репродуктивного возраста лишились детородной функции в результате хирургического вмешательства. Нарушение репродуктивной функции по гипоменструальному типу отмечено у 29/121(24%) женщин. Беременность и роды в последующем имели 40/121(33%) пациенток.

Все это свидетельствовало об острой необходимости совершенствования диагностики, лечения и мониторинга больных ЗТО в ГУ «РОНЦ» с учетом потенциальных предикторов эффективности.

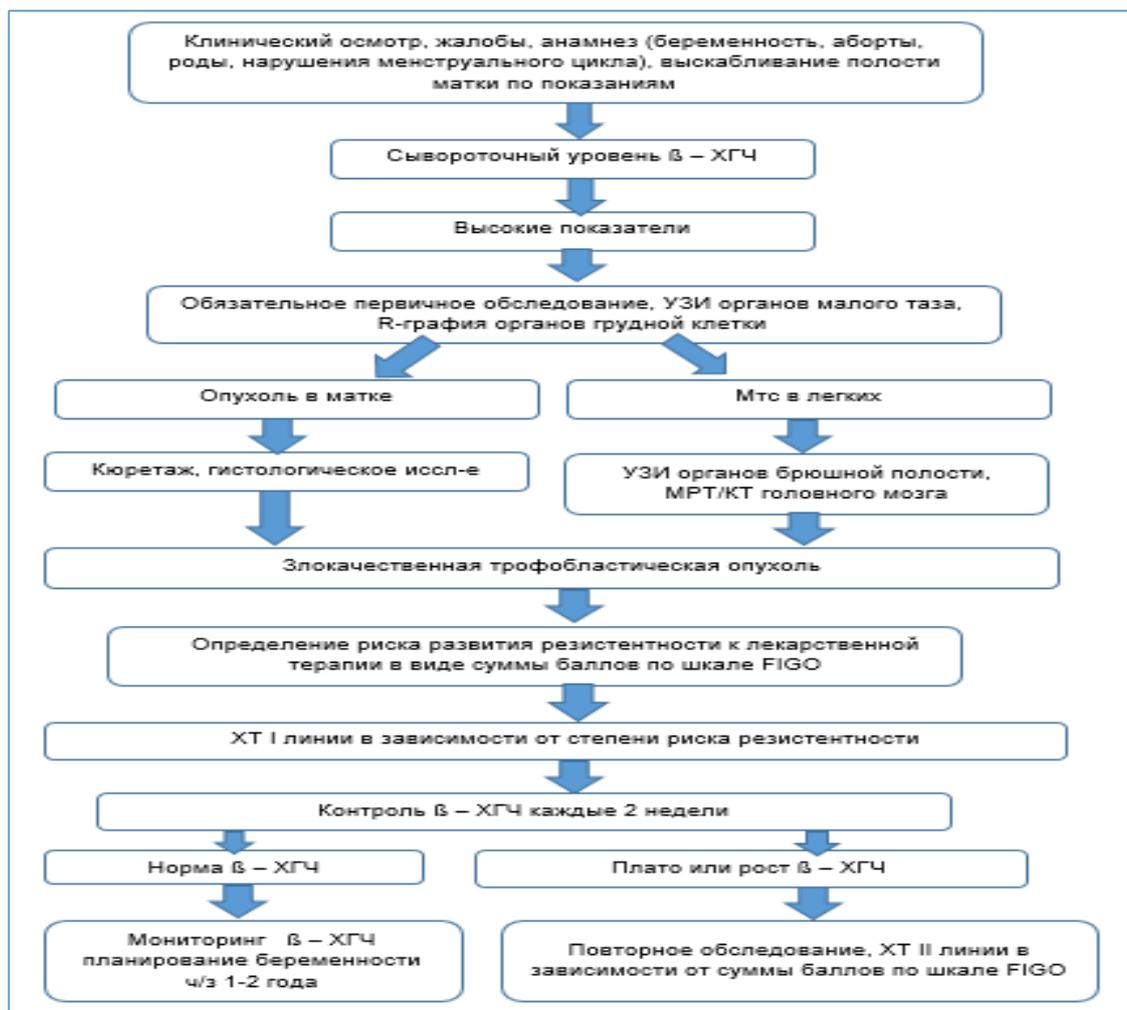
С целью оптимизации лечения больных с ЗТО, была сформирована **основная группа**, включавшая 118 пациенток в возрасте 19-64 года (сред. знач-е 29 лет), в период 2016-2019 гг.

У 14/118(11,9%) больных имели место регионарные и отдаленные метастазы: в легких – 5 случаев, в стенке влагалища – 4, в параметрии – 3, в печени – 2 случая. В 2/14 (14,3%) наблюдениях метастазы были представлены двумя локализациями: параметрий + печень и влагалище+легкие – по 1 случаю, тремя локализациями (параметрий+влагалище+легкие) – 1 случай.

Хирургическая активность составила 6,8%. Основными показаниями послужили кровотечение, перфорация матки опухолью, перекрут или разрыв опухоли придатков. У 7/8 больных объемом хирургического лечения была гистерэктомия: 5 пациенток оперированы в непрофильных медицинских учреждениях (хирургическом отделении СМП и гинекологическом отделении родильных домов), а одна из них перенесла аднексэктомию в условиях родильного дома также по экстренным показаниям с диагнозом «эктопическая (трубная) беременность», 3 пациенткам оперативное вмешательство выполнено в условиях ГУ «РОНЦ» в связи с химиорезистентностью опухоли.

Окончательный диагноз «Злокачественная трофобластическая опухоль» устанавливался на основании критериев ВОЗ и FIGO, с учетом концентрации  $\beta$ -ХГЧ, результатов УЗИ и КТ и гистологической верификации опухоли.

Таким образом, для своевременной и точной постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения всем больным основной группы использован модифицированный нами алгоритм диагностики злокачественных трофобластических опухолей, который представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1 - Алгоритм диагностики и ведения ЗТО.**

С целью оптимизации лечения ЗТО на первых этапах осуществляли определение степени риска резистентности опухоли к химиотерапии. Для определения низкой и высокой степени риска развития резистентности нами была использована шкала экспертов ВОЗ (2000 г.), включавшая 8 факторов риска (рисунок 2).

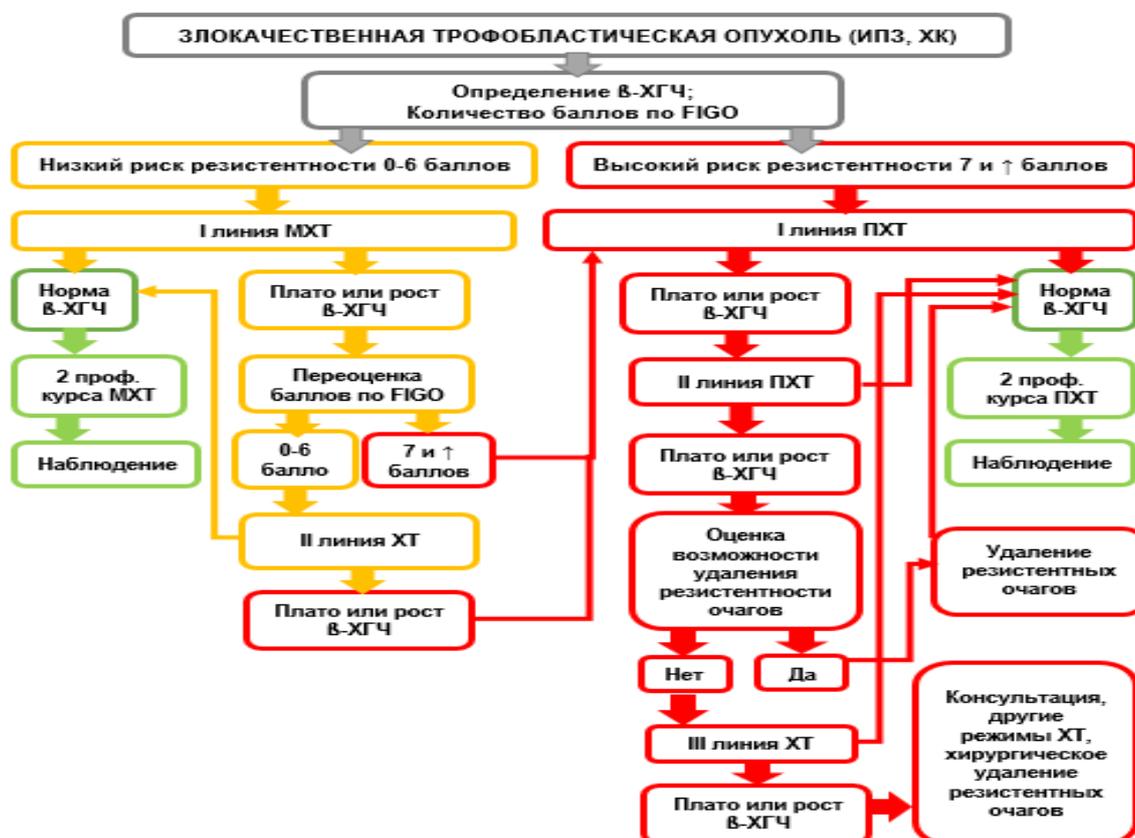
Общее число баллов суммируется, включая каждый прогностический фактор: общий балл 0-6 – низкий риск, более 7 баллов – высокий риск.

Определение риска развития резистентности к лекарственной терапии				
Параметры	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	<40 лет	>40 лет	-	-
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ	<4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	>12 мес.
Уровень $\beta$ -ХГЧ	<10 <sup>3</sup> МЕ/л1	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> МЕ/л	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup> МЕ/л	>10 <sup>5</sup> МЕ/л
Наибольший размер опухоли, включая опухоль матки	<3 см	3–5 см	>5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	>8
Предыдущая ХТ			Один препарат	Два или более препаратов

**Рисунок 2 – Шкала для определения риска развития резистентности к лекарственной терапии при ЗТО (FIGO/ВОЗ, 2000 г.)**

В подгруппу с низким риском резистентности вошли 100/118 (84,7%) пациенток (до 7 баллов), и 18/118 (15,3%) – в группу высокого риска (свыше 7 баллов). Среднее значение баллов в подгруппе пациенток с низким риском составило – 5,05, с высоким – 9,2 балла. Учитывая высокую гормональную активность ЗТО, нами, в качестве основного маркера эффективности лечения, использовался уровень  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови, а также динамическое ультразвуковое исследование в соответствии с разработанным алгоритмом.

**Рисунок 3. - Модифицированный алгоритм лечения ЗТО**



Лечение проводилось в соответствии с группой риска развития резистентности опухоли к ХТ, определяемой по объединенной классификацией ВОЗ и FIGO 2002 г. Оптимизация лечения предусматривала выбор схем химиотерапии первой и второй линии в зависимости от степени риска резистентности у пациенток, оценку их эффективности, проведение консолидирующих (профилактических) курсов ХТ после полной регрессии, что и послужило основанием для разработки алгоритма лечения ЗТО (рис. 3).

В группе больных с низким риском резистентности химиотерапия проводилась в режиме Мtx/FA – метотрексат/лейковорин с включением профилактического курса по схеме монокимиотерапии:

#### I линия:

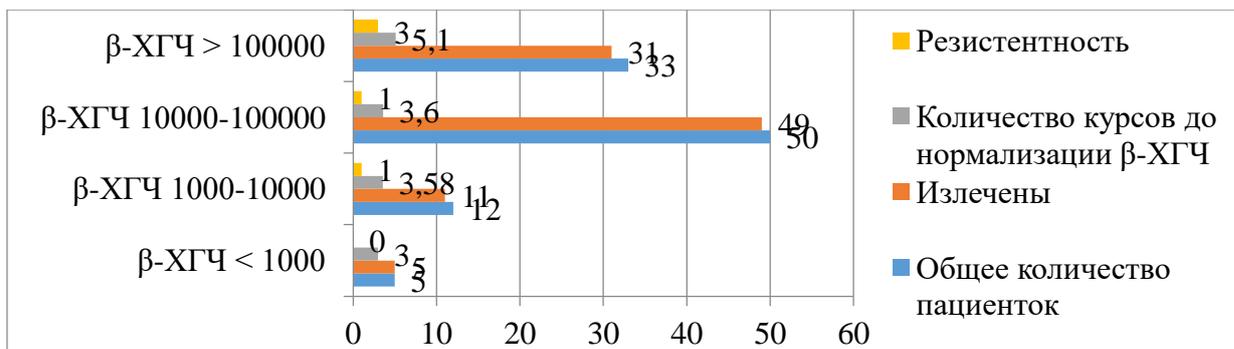
1. Метотрексат – 1 мг/кг в/в или в/м 1, 3, 5 и 7-й дни.  
Фолинат кальция (Лейковорин) – 6 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата.  
Повторение цикла с 15-го дня ХТ.
2. Метотрексат – 0,4 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 25 мг) в/в или в/м ежедневно в 1-5-й день каждые 2 недели (максимально на цикл – 125 мг).
3. Метотрексат – 100 мг/м<sup>2</sup> инфузионно с последующей 12-часовой инфузией 200 мг/м<sup>2</sup> метотрексата с Лейковорином или без него.
4. Метотрексат – 30-50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно до падения уровня ХГ до нормы в течение 3 последовательных недель.

#### II линия:

1. Дактиномицин – 300 мкг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5-й день.  
Повторение цикла с 15-го дня.
2. Дактиномицин – 1,25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 2 недели, 2 курса.
3. Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> ежедневно 5 дней каждые 10 дней до ремиссии.
4. 5-фторурацил – 30 мг/кг ежедневно в течение 10 дней каждые 28 дней.

Все пациенты в подгруппе низкого риска резистентности опухоли к ХТ (n=100) получили 330 терапевтических курсов ХТ и 200 профилактических. Таким образом, на каждую пациентку приходилось в среднем 3,3 терапевтических курса ХТ и 2 профилактических. Среднее количество курсов в общем в данной подгруппе составило 5,3 на каждую пациентку.

Анализ эффективности проведенной химиотерапии у пациенток с ЗТО в зависимости от исходного уровня β-ХГЧ представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4. – Эффективность химиотерапии в зависимости от исходного уровня сывороточного β-ХГЧ у пациенток основной группы с низким риском развития резистентности (n=100), (абс.ч.)**

Наше исследование показало, что резистентность опухолевого процесса к ХТ значительно увеличивается при увеличении первичного уровня β-ХГЧ свыше 100 000 мМЕ/мл. При этом, количество курсов химиотерапии до нормализации уровня β-ХГЧ увеличивается с 3-х при уровне β-ХГЧ свыше 1000 мМЕ/мл до 5,1 - при уровне β-ХГЧ свыше 100000 мМЕ/мл.

Данная лечебная тактика позволила добиться полного излечения всех пациенток основной группы с низким риском резистентности, а полная регрессия была достигнута у 100(100%).

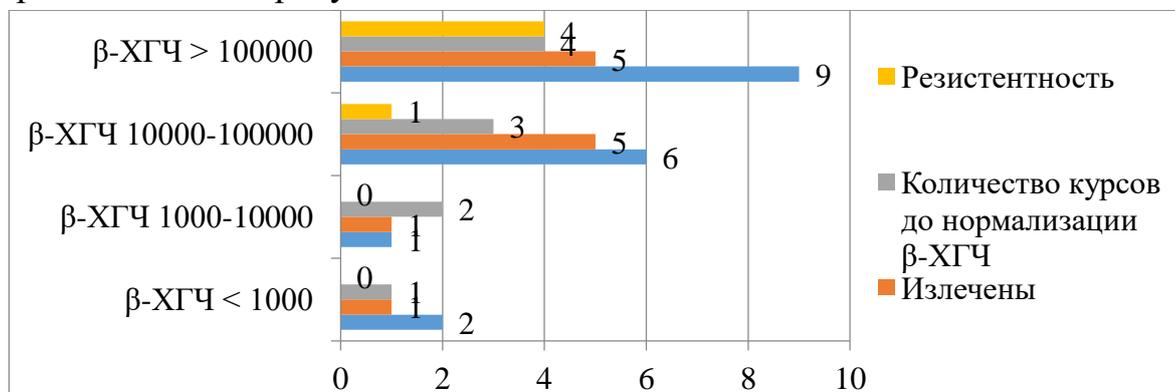
После курса терапии все пациентки находились под диспансерным наблюдением и при каждом визите проходили исследование уровня β-ХГЧ и УЗИ органов малого таза. Среднее значение срока наблюдения после лечения составило  $42 \pm 14,2$  месяца. Анализ данных состояния репродуктивной функции после лечения не выявил нарушений менструального цикла ни у одной пациентки основной группы с низким риском развития резистентности. В процессе диспансерного наблюдения 66 (66%) пациенток имели в последующем беременности и роды здоровыми доношенными детьми.

У 18/118 (15,2%) женщин с ЗТО основной группы выявлен высокий риск резистентности опухоли к ХТ. Возраст пациентов этой группы варьировал от 19 до 64 лет, составив в среднем  $33 \pm 1,1$  года. Продолжительность заболевания до проведения химиотерапии составляла 3-24 месяца, и в среднем составляла  $6,2 \pm 1,2$  месяца.

Единым стандартом химиотерапии I линии при лечении больных ЗТО с высоким риском резистентности является режим ЕМА-СО, который был использован только в 3-х случаях по причине ограниченного доступа этих химиотерапевтических средств в виду их высокой стоимости. В этой связи, остальным 14 пациенткам ПХТ проведена с использованием различных доступных режимов ПХТ (МАСО, МАР, МР, МРС, КАС и КАМ).

Большинство пациентов получили режимы МАР и МАСО (38,9 и 22,2%, соответственно).

Анализ эффективности проведенной I линии химиотерапии у пациенток с ЗТО высоким риском резистентности в зависимости от исходного уровня  $\beta$ -ХГЧ представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5. – Эффективность ПХТ I линии в зависимости от исходного уровня сывороточного  $\beta$ -ХГЧ у больных основной группы с высоким риском резистентности (n=18)**

Полная клинико-биохимическая ремиссия была достигнута у 12/17(70,6%) больных при проведении от 4 до 8 курсов, среднее значение количества курсов ПХТ - 4,3. Нормализация показателей сывороточного  $\beta$ -ХГЧ после первого курса ХТ отмечена у 6/17(35,3%) пациенток, после 2-го курса – у 10/17(58,8%), после 3 курса – у 11/17(64,7%), после 4-го курса – у 12/17(70,6%). Количество профилактических курсов варьировало от 2 до 6, и в среднем составляло 2,4. В 5/17 случаях отмечена резистентность к химиотерапии I линии, в связи с чем, данным женщинам потребовалось проведение II линии химиотерапии, а у двух из них в связи с неэффективностью ХТ проведено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками. Одна больная умерла от прогрессирования метастатического поражения печени. Средняя продолжительность наблюдения составила  $26,2 \pm 4,8$  месяцев.

Частота появления резистентности опухоли пропорционально увеличивается с концентрацией сывороточного  $\beta$ -ХГЧ более 100000 мМЕ/мл. В связи с этим, для достижения плато у данной категории пациенток увеличивали количество курсов ПХТ в среднем до 5,4. Однако, данный протокол был малоэффективен в 5-и случаях (более длительный анамнез заболевания, нарушение режима лечения и распространение опухолевого процесса за пределы тела матки). В связи с этим, данным пациенткам ПХТ проведена в режимах ЕМА-СО и ЕМА-ЕР, которые оказались эффективными.

Все пациентки основной группы с высоким риском резистентности после достижения ремиссии подверглись тщательному диспансерному

наблюдению с мониторингом состояния их репродуктивного здоровья. Анализ данных о менструальной функции женщин (n=12) после химиотерапии I линии выявил её восстановление через 2-4 месяца после окончания специального лечения во всех случаях. В дальнейшем, у 3 из этих женщин через 18-24 месяца было зарегистрировано наступление беременности с рождением здоровых доношенных детей.

Полученные нами данные в процессе настоящего исследования по эффективности применения различных подходов и режимов лечения ЗТО позволили нам провести сравнительную оценку между двумя группами пациенток (таблица 3).

**Таблица 3. - Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов контрольной и основной группы**

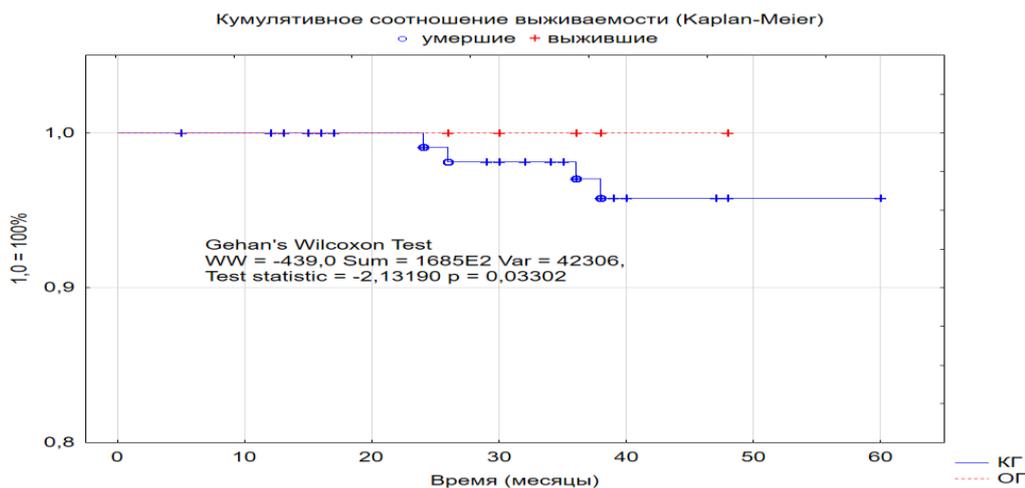
Параметр	Контрольная группа (n=121)		Основная группа (n=118)		P
	Абс	%	абс	%	
<b>Частичная регрессия</b>	37	30,6	7	5,9	<0,001
<b>Полная регрессия</b>	84	69,4	111	94,1	
<b>Гематологические осложнения:</b>	68	56,2	34	28,8	<0,001
-анемия	46	38,0	29	24,6	
-лейкопения	7	5,8	1	0,8	
-тромбоцитопения	15	12,4	4	3,4	
<b>Ранние побочные явления химиотерапии:</b>	44	36,4	32	27,1	>0,05
-нарушения функции ЖКТ	18	14,9	25	21,2	
-нарушения функции печени	14	11,6	4	3,4	
-конъюнктивит	5	4,1	2	1,7	
-стоматит	7	5,8	1	0,8	
<b>Резистентность к химиотерапии 1 линии</b>	37	30,6	7	5,9	<0,01*
<b>Рецидив</b>	5	4,1	0	0,0	<0,05**
<b>Летальный исход</b>	5	4,1	1	0,8	>0,05**
<b>Восстановление репродуктивного здоровья</b>	90	74,4	102	86,4	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Сравнительный анализ эффективности лечения ЗТО в обеих группах показал, что частота полной регрессии статистически значимо была выше в основной группе по сравнению с контрольной (94,1% и 69,4%, соответственно); снижение в 2 раза доли случаев развития резистентности к I линии ХТ в основной группе – 5,9% против 30,6% контрольной группы;

отсутствие эпизодов рецидива заболевания в основной группе больных явились обнадеживающими, так как по данным ряда авторов этот показатель варьирует от 0 до 8%, и менее 5% у большинства авторов; статистически значимое преобладание количества пациенток с сохраненной репродуктивной функцией в основной группе – 86,4% против 74,4% в контрольной группе.

Далее, мы приводим анализ эффективности различных подходов в лечении ЗТО, основанный на показателях общей выживаемости по методу Каплан-Майера (рисунок 6).



**Рисунок 6. – Общая выживаемость больных ЗТО основной и контрольной группы по методу Каплана-Майера (n=118; 121).**

Показатели общей выживаемости больных основной группы представлены в виде плато без эпизодов выбывания по причине смертельных исходов.

Таким образом, трехлетняя выживаемость в контрольной группе составила 95,8%, в основной – 99,1% ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах показал очевидные преимущества применения современных стандартных принципов диагностики, лечения и мониторинга ЗТО, что диктует необходимость решительного пересмотра тактики ведения таких больных в региональных онкологических центрах нашей республики и внедрение в их практическую деятельность научно-обоснованных современных подходов лечения ЗТО.

## **ВЫВОДЫ**

1. Риск развития ЗТО у женщин в Республике Таджикистан носит многофакторный характер. Шанс развития инвазивного пузырного заноса в возрасте 18-25 лет в 2,458 раза выше, чем ХК. Более 95,5% пациенток имели в анамнезе воспалительные и гиперпластические процессы репродуктивных органов. Риск развития ЗТО резко возрастал при количестве беременностей 4 и более эпизодов, 2-3 родов и 1 эпизода аборта в анамнезе у женщин, проживающих в населенных пунктах РРП (ОШ 2,284; 95% ДИ: 0,804-0,352) [2-А; 4-А; 9-А; 11-А;13-А].

2. Отмечена невысокая эффективность лечения больных ЗТО без учета степени риска развития резистентности и применения современных протоколов химиотерапии в контрольной группе: полная регрессия достигнута в 69,4% случаев, рецидивы – в 4,1%, появление резистентности – 30,6%, высокая частота гематологических осложнений после химиотерапии – 56,2%, высокая летальность – 4,1%, потеря репродуктивной функции в результате органоуносящих вмешательств и гонадотоксичного эффекта химиотерапии составила 37,9% [1-А; 5-А; 13-А].

3. Оптимизация лечебной тактики с учетом степени риска резистентности ЗТО позволила добиться полной регрессии до 94,1%, снизить частоту гематологических осложнений специального лечения до 28,8% и резистентности к химиотерапии до 5,9%, предотвратить случаи рецидива и снизить летальные исходы до 0,9%, потери репродуктивной функции до 13,6%, сократив долю органоуносящих вмешательств в 2 раза. Наблюдаемая 3 – летняя выживаемость пациенток основной группы составила 99,1% по сравнению с контрольной группой - 95,8% ( $p < 0,05$ ) [6-А;10-А;12-А].

4. На основе полученных данных разработан и внедрен в практическую деятельность алгоритм диагностики и лечебной тактики ЗТО с учетом степени риска резистентности опухоли [3-А; 7-А;8-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При проведении профилактических мер необходимо учитывать эндо- и экзогенные факторы риска развития ЗТО и рутинно внедрить использование шкалы определения риска развития резистентности к лекарственной терапии ЗТО в диагностике, выборе тактики лечения и прогнозе заболевания.
2. Рекомендуется стандартно применять химиотерапию I линии при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей.
3. При условиях ограниченности ресурсов, использование доступных режимов МАР, МАС и КАМ, как и стандартного режима ЕМА-СО, в химиотерапии I линии при высоком риске развития резистентности, позволяют достичь полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у больных ЗТО.

## **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в рецензируемых журналах:**

[1-А]. Вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей / Д.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, М.М. Ходжиева // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. - № 2. - С. 92-99.

[2-А]. Сатторова М.А. Эпидемиологические аспекты злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Том 9, № 2. - С. 193-198.

[3-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком и высоком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.Б. Нуъмонова // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. – № 1. - С. 62-67.

[4-А]. Сатторова М.А. Факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова // Научно – медицинский журнал Симург. – 2022 -Том 3, №15.

### **Статьи и тезисы в сборниках конференций:**

[5-А]. Сатторова М.А. К вопросу о диагностики и лечения трофобластической болезни в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, К. Гафуров, Н. Самадова // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе, 2017. – С 213.

[6-А]. Сатторова М.А. Лечение злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н.Б. Самадова, Т.Д. Джумаев // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: Новые возможности». – Душанбе, 2017. – С 261.

[7-А]. Сатторова М.А. Значение  $\beta$  - ХГЧ в оптимизации диагностики злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2018. - С. 224.

[8-А]. Сатторова М.А. К вопросу о риске резистентности злокачественной трофобластической опухоли / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, С.А. Бокиев // Материалы 67-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2019. - С. 381.

[9-А]. Сатторова М.А. Оценка факторов риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, М. Хасанзода // Материалы XIV годичной научно-

практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2019. – С 245.

[10-А]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты оптимизации лечения злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н. Курбонова // Материалы XV годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С 175.

[11-А]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, З.Х. Хусейнзода // Тезисы внеочередного XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Москва, 2020. - С. 334.

[12-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.М. Аслиддинова, Л.Р. Доутова // Тезисы внеочередного XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Москва, 2021. – С. 64.

[13-А]. Сатторова М.А. Трофобластические опухоли / Дж.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, Р.И. Сангинова. – Учебное пособие. – Душанбе, 2019. 103 с.

### **Список сокращений и условных обозначений**

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВМС	–	внутриматочное средство
ДИ	–	доверительный интервал
ЗТО	–	злокачественные трофобластические опухоли
ИПЗ	–	инвазивный пузырьный занос
КОК	–	комбинированные оральные контрацептивы
ОШ	–	отношение шансов
ППЗ	–	полный пузырьный занос
РОНЦ	–	Республиканский онкологический научный центр
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человека
ХК	–	Хориокарцинома

**МД”МАРКАЗИ ҶУМҲУРИЯВИИ ИЛМИИ САРАТОНШИНОСӢ  
ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТӢВА ҲИФЗИ ИҶТИМОИИ АҲЛИИ  
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН**

**УДК: 616-036.22; 616-036.12**

**САТТОРОВА МОҲИНИСО АБДУЛТАБОБОВНА**

**БАҲОДИҲӢ БА ОМИЛҲОИ ХАТАР ВА ОПТИМИЗАТСИЯИ  
ТАБОБАТИ ОМОСҲОИ БАДСИФАТИ ТРОФОБЛАСТӢ**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

диссертатсия барои дарёфти унвони илмии  
номзади илмъои тиб аз рӯйи ихтисоси  
14.01.12 - Онкология

Душанбе – 2023

Таҳқиқот дар Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии илмии онкология» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон иҷро карда шудааст.

**Роҳбари илмӣ:** Сангинов Ҷумабой Раҳматович- доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи онкологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон номи Абуалӣ ибни Сино»

**Муқарризони расмӣ:** Хушвахтова Эргашой Хушвахтовна - доктори илмҳои тиб, дотсент, ходими пешбари илми шӯбаи гинекологияи Пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекология ва перинатологияи Ҷумҳурии Тоҷикистон

Ахмедова Заррина Баходуровна – номзоди илмҳои тиб, акушер – гинеколог Муассисаи бучавии давлатии нигоҳдории тандурустии вилояти Москва «Беморхонаи марказии ноҳиявии Серебряно – Прудская»

**Муассисаи пешбар:** Донишгоҳи давлатии тиббии Самарқанд

Ҳимояи диссертатсия «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соли 2023 соати \_\_\_\_\_ дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-040 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Суроға: 734003, ш. Душанбе, ноҳияи Сино, кучаи Сино 29-31, [www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj)

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соли 2023 ирсол гардид.

**Котиби илмӣ**  
шурои диссертатсионӣ,  
доктори илмҳои тиб

**Шарипов А.М.**

## Муқаддима

**Мубрамияти мавзуи таҳқиқот.** Омосҳои бадсифати трофобластӣ (ОБТ) мавқеи худро дар сохтори ҳам тамоми бемориҳои онкологӣ ва ҳам дар байни бемориҳои онкологии узвҳои системаи репродуктивии занҳо мавқеи худро устуворона нигоҳ медорад.

ОБТ яке аз проблемаҳои мубрами онкологияи клиникӣ буда, дар солҳои охир, махсусан дар минтақаҳои осӣ, аз ҷумла Ҷумҳурии Тоҷикистон рӯ ба инкишоф дорад ва дар сохтори ҳама номияҳо и системаи репродуктивии занҳо 0,8-2,6% -ро ташкил медиҳад [Иванова О.Ю., 2020; Eiriksson L., 2021; Seckl M.J., 2013; Tsakiridis I., 2020].

Дар байни занҳои синну соли репродуктивӣ бо анамнези вазнинкунандаи акушерӣ, ки дорои хатари баланди пайдошавии неоплазияи системаи репродуктивии занҳо мебошанд, Дар робита аз ин ҳулоса баровардан мумкин аст, ки бемории мазкур на танҳо аҳамияти тиббӣ, балки аҳамияти иҷтимоӣ низ дорад [Al Riyami N., 2019; Dantas P.R.S., 2017; Kong Y., 2020; Zheng X.Z., 2020].

Ҳанӯз 2-3 даҳсола қабл ин беморӣ риштаи ҳаёти миқдори зиёди занҳои ҷавонро қарда буд. Ин дар натиҷаи гузаронидани химиотерапияи беасос аз рӯйи схемаҳои кӯхнашуда рух додаст, ки вай на танҳо боиси пайдо шудани резистентнокӣ ба ин намуди табобат мегардад, балки дар баъзе ҳолатҳо барои пешравии бемориҳо мусоидат низ мекунад.

Аммо бо шарофати дастовардҳои бузург дар соҳаи табобати доруғии омосҳои бадсифат ва пайдо шудани препаратҳои самаранокиашон ибланд муяссар шуд, ки миқдори беморони шифоёфта зиёд ва солимии репродуктивии онҳо ҳифз қарда шавад [Cheng H.Y., 2020; Ghorani E., 2017].

Аксар вақт ҳангоми ОБТ тарсу ваҳми беморон аз оризаҳои химиотерапия аст, ки ба вайроншавии курси ба нақшагирифташудаи табобат оварда мерасонад, ва ба басомади пайдошавии резистентнокӣ ва зиндамонии беморон таъсир мерасонад [Ғасанбекова З.А., 2019].

Ҳамчунин ташкили диспансеризатсияи дурусти беморон бо баҳодихӣ ба самаранокии табобати гузаронидашуда ва динамикаи ҷараёни беморӣ то охир омӯхта нашудааст, ки дар ин маврид низ ба хатоҳо роҳ додан мумкин аст ва ин барои пайдо шудани шаклҳои резистентнокии омос ва пешравии беморӣ мусоидат мекунад. [Быстрицкая Д.А., 2020; Miroslav K., 2021].

Вобаста аз ин, гузаронидани таҳқиқоти илмӣ, ки ба самти муайян намудани омилҳои хатари пайдошавӣ, беҳтар қардани натиҷаҳои ташхис

ва табобати беморони дорои ОБТ мубрам ва саривактӣ ба шумор меравад ва аз ҳамин сабаб ҳам таҳқиқоти диссертатсионии мазкур низ ба ин мавзуъ бахшида шудааст.

**Дараҷаи коркарди мавзуи таҳқиқот.** Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон оид ба масъалаи ташхис ва табобати ОБТ то имрӯз як таҳқиқоти диссертатсионӣ анҷом дода шудааст [Каримова Ф.Н., 1998].

Мувофиқи натиҷаҳои таҳқиқотҳои қаблан анҷом додашудаи барои мо дастрас нишон дода шудааст, ки тақрибан дар ҳама кишварҳои дунё сатҳи устувори омосҳои трофобластӣ (ОТ) ба назар мерасад ва дар ҳар як бемори панҷум ташхиси таъхиршудаи ОТ мушоҳида мешавад [Алишева Б.Н., 2010; Маркина И.В., 2011; Гасанбекова З.А., 2019; Масленников А.Ф., 2021].

Таҳия ва татбиқ намудани усулҳои муосири лабораторӣ ва шуоии ташхис имконият медиҳанд, ки миқдори ташхисҳои саривактии ОБТ бидуни пайдо шудани оризаҳои гуногун ва диссеминатсияи (пахншавии) он, аз ҷумла дар ҷумҳурии мо зиёд карда шавад [Каримова Ф.Н., 1998; Умарова С.Г., 2013]. Аммо генези ОБТ вобаста аз таъсири омилҳои экзогенӣ ва эндогенӣ дар шароити минтақаи мо кам омӯхта шудааст.

Вобаста аз ин, ки дар ҶТ аксар вақт дар байни ҳомилашавии занҳо фосила кӯтоҳ аст ва дар ҳар як ҳомилаи даҳум валодат дар шароити хона сурат мегирад, хеле заъиф шудани қувваи муҳофизатии организм ва пайдо шудани ихтилолҳои иммунӣ дида мешавад, ки ин метавонад ба сифати омили хатари пайдо шудани ОБТ хизмат кунад.

Ҳамчунин масъалаи ташхис ва табобати ҳубобомоси инвазивӣ, пешсози бемории ОБТ ҳаллу фасл нашуда боқӣ мемонад, ки асосан дар байни занҳои синну соли барвақт ва ё дери репродуктивӣ, ки дар шароити пасти иҷтимоӣ-иқтисодӣ зиндагӣ мекунанд ва дорои бемориҳои мухталифи экстрагениталӣ ҳастанд, дида мешаванд.

Қаъ кардани ҳомилагӣ дар ин замина дар баъзе ҳолатҳо шинохта намешавад ва безҳатиётии саратонӣ дар табибони шабакаи умумии табобатӣ ба он оварда мерасонад, ки ҳубобомоси инвазивӣ аксар вақт ҳалокатбор мешавад. Масъалаҳои тактикаи табобат вобаста аз марҳалаҳо ва давраҳои морфологии ОБТ, дараҷаи резистентнокии протсессии омос нисбат ба химиотерапия ба дақиқ кардан ниёз доранд.

**Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо)-и мавзуи илмӣ.** Ин тадқиқоти илмӣ дар доираи тадқиқоти илмии кафедраи онкологияи МТД "Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино" "Пешгирӣ, ташхис, табобати омосҳои ибтидоӣ – сершумор ва яккасаи маҳаллисозии гуногун" ГР №0117ТJ00823 барои солҳои 2017-2021.

Татбиқ намудани натиҷаҳои ҳосилшуда ва тавсияҳои амалии

таҳиянамуда дар фаъолияти амалии муассисаҳои кумаки аввалияи тиббиву санитарӣ (КАТС) ва шабакаҳои умумии табобатӣ имконият медиҳанд, ки занҳои гумонбаршуда аз ОБТ сари вақт муайян карда ва таҳқиқоти комплекси онҳо гузаронида, сари вақт ба муассисаҳои махсус барои табобати муносиб фирисода шаванд.

Ба ҳисоб гирифтани ғалатҳои муассисаҳои табобатӣ-профилактикии соҳаи умумӣ нисбат ба беморони ОБТ имконият медиҳад, ки эҳтиёткориҳои саратонии табибон ва сифати кумаи расонидаи тиббӣ баланд бардошта шавад.

Натиҷаҳои ба даст овардашударо метавон барои тайёр кардани табибони оилавӣ, акушер - гинекологҳо, онкологҳо ва дар чараёни таълими кафедраҳои онкология, акушерӣ- гинекология ва тибби оилавӣ дар макотиби олии тиббӣ мавриди истифода қарор дод. Барои нигоҳдории тандурустии амалӣ тавсияҳо чиҳати беҳтар сохтани ташхис, оптимизатсияи табобати ОБТ ва муоинаи диспансерии беморон пас аз муолиҷа тавсияҳо пешниҳод карда шудааст.

### **ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ**

**Мақсади таҳқиқот:** муайян кардани омилҳои хатари пайдо шудани беморӣ, оптимизатсияи табобати беморони мубтало ба омоси бадсифати трофобластӣ.

**Вазифаҳои таҳқиқот:**

1. Майян кардани омилҳои хатари пайдо шудани омоси бадсифати трофобластӣ.
2. Омӯхтани натиҷаҳои наздиктарин ва дури истифодаи химиотерапия дар табобати беморони мубтало ба омоси бадсифати трофобластӣ дар гурӯҳи назоратӣ.
3. Оптимизатсияи схемаи химиотерапияи қатори I ва II дар табобати беморони дорои резистентнокии паст ва баланди омоси бадсифати трофобластӣ, бо баҳо додан ба натиҷаҳои наздиктарин ва дурр.
4. Коркарди алгоритми тактикаи ташхис ва табобати беморони мубтало ба омоси бадсифати трофобластӣ бо дар назардошти дараҷаи хатари резистентнокӣ ба химиотерапия.

**Объекти таҳқиқот.** Объекти таҳқиқот барои таҳқиқоти мазкур 396 зани синну соли репродуктивии дорои омоси бадсифати трофобластӣ буданд, ки табобати статсионариро дар шуъбаи омосҳои системаи репродуктивии занҳо химиотерапияи МД «МҚИС» ВТ ва ҲИА ҚТ дар давраи солҳои 2005-2019 гирифтаанд.

**Мавзуи таҳқиқот.** Мавзуи таҳқиқот оптимизатсияи табобати ОБТ бо назардошти омилҳои хатар ва дараҷаи резистентнокии протесси омос

нисбат ба химиотерапия (гурӯҳи асосӣ - 118 зан, ки дар давраи солҳои 2016-2019 тибқи алгоритми таҳияшуда табобат гирифтаанд), ҳам дар шароити мавҷуд набудани протоколи (стандарти) табобати ин категорияи беморон (гурӯҳи назоратӣ - 121 бемор, ки дар давраи солҳои 2005-2015 табобат гирифтаанд) буд. Ҳамчунин дар асоси анкетаҳои махсус таҳиянамуда омилҳои хатари пайдошавии ОБТ дар беморони таҳқиқшуда омӯхта шуд.

#### **Навгони илми таҳқиқот:**

1. Нақши экзогенӣ ва эндогенӣ омилҳои хатари пайдо шудани hydatidiform mole инвазивӣ ва хориокарсинома омӯхта, хусусиятҳои паҳншавии минтақавии омосҳои бадсифати трофобластӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон муайян карда шуд.

2. Самаранокии баланди истифодаи химиотерапияи I ва II дар табобати беморон бо назардошти хатари кам ва зиёди ресистентнокии омосҳои бадсифати трофобластӣ исбот карда шуд, ки имконият медиҳад дар аксари бештари ҳолатҳо на танҳо ремиссияи тӯлонӣ ва табобат ба даст оварда шавад, балки қобилияти репродуктивии беморон низ нигоҳ дошта шавад.

3. Дар асоси баҳо додан ба дараҷаи хатари ресистентнокӣ нисбат ба химиотерапия, ҳамчунин таъсири омилҳои экзогенӣ ва эндогенӣ алгоритми тактикаи ташхис ва табобат дар беморони гирифтори омосҳои бадсифати трофобластӣ бо истифода аз режимҳои муосири химиотерапия таҳия карда шуд.

**Аҳамияти назариявӣ ва амалии таҳқиқот.** Натиҷаҳои аз таҳқиқоти мазкур ба даст овардашуда маълумотҳои мавҷудбуда дар бораи омилҳои хатар ва тактикаи табобати ОБТ-ро вобаста аз дараҷаи хатари ресистентнокӣ нисбат ба химиотерапияро пурра мегардонанд.

Муайян кардани омилҳои хатари ОБТ – ро ҳамчун индикатори пешгӯии пайдошавии ОБТ дар беморони дорои анамнези вазнини акушерӣ ва дар асоси он таҳия намудани алгоритми ташхиси барвақти ОБТ.

Хатари пайдошавии ОБТ ҳангоми таъсири манфии омилҳои синусолӣ, паритет, минтақаи зист, бемориҳои музминии илтиҳобӣ ва ихтилолҳои гормоналӣ зиёд мешавад.

Дар беморони дорои ОБТ ва дороихатари ками ресистентнокии и химиотерапияи қатори I имконият медиҳад, ки дар аксари мутлақи ҳолатҳо ремиссия ва табобати пурра ба даст оварда шавад.

Дар ҳолатҳои пайдо шудани ресистентнокии баланд ва пайдо шудани метастазҳои регионарӣ ва дур полихимиотерапияи қатори II –ро гзаронидан лозим аст, ин имконият медиҳад, ки дар бештари ҳолатҳо

натичаҳои хуб ба даст оварда шавад.

Бо мақади пешгирӣ намудани такроршавии беморӣ ва ба даст овардани ремиссияи пурра таъйин кардани курси профилактикии химиотерапия пас аз муътадил шудани гонадотропини хорионии одам мувофиқи мақсад аст.

Татбиқи васеи алгоритми таҳияшудаи ташхис в табобати ОБТ бо назардошти дараҷаи хатари резистентнокӣ нисбат ба химиотерапия имконият медиҳад, ки натиҷаҳои табобати беморон беҳтар карда шавад.

**Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо.** Дараҷаи саҳеҳии натиҷаҳо ва баҳодихӣ ба эътимоднокии онҳоро ҳаҷми кофии маводит таҳқиқот, натиҷаҳои пурсиши шахсони ба таҳқиқ дохил кардашуда бо таҳлили ҳамачонибаи объективӣ ва омории онҳо, дуруст интиҳоб намудани самти таҳқиқот, муқоиса намудани маълумотҳо бо натиҷаи таҳқиқотҳои муаллифони ватанӣ ва хориҷӣ, нашри натиҷаҳои ҳосилшуда дар маҷаллаҳои илмӣ тақризшавандаи Ҷумҳурии Тоҷикистон ва нашри дастури таълимии «Омосҳои трофобластӣ» (соли 2019, бо ҳаммуаллифӣ) тасдиқ мекунад.

**Саҳми шахсии довталаби унвони илмӣ.** Саҳми шахсии довталаб аз он иборат аст, ки муаллиф чамъоварӣ ва таҳлили маводҳои ретро- ва проспективӣ ва коркарди омории онҳо, таҳқиқи беморонро дар давраи солҳои 2016-2019 мустақилона анҷом додаст. Ҷамчунин диссертант шарҳи интиқодии адабиёти илмӣ бахшида ба масъалаҳои ҳалнашудаи ташхис ва табобати ОБТ –ро гузаронидааст. Дар ин асос мақсад ва вазифаҳои таҳқиқот муайян ва дизайни он муайян карда шудааст. Диссертант ҷамчунин дар гузаронидани усулҳои иловагии таҳқиқот, табобат ва диспансеризатсияи беморон иштирок намудааст. Натиҷаҳои наздиктарин ва дури табобати ҳам қисми ретроспективӣ ва ҳам проспективии маводро муаллиф шахсан мутолиа намудааст.

**Мувофиқат кардани диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ.** Соҳаи таҳқиқоти диссертатсия ба шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.01.12 – онкология, зербандҳои зерин мувофиқат мекунад: зербанди 3.2. Омӯхтани омилҳои пешгӯинашавандаи этиологӣ, вирусологӣ ва ирсӣ дар пайдоиши омосҳо, механизмҳои пешравии омосҳо, акантоз, тағйиротҳои генетикӣ, биофизикӣ, иммунологӣ, патоморфологӣ ва патофизиологӣ дар организмҳои омос дар протсессии пайдошавии беморӣ ва табобати он; зербанди 3.3. Эпидемиология ва омори номияҳои бадсифат ва ташкили суборизаи зиддисаратонӣ. Коркард ва такмил додани барномаи скрининг, усулҳои профилактикаи аввалия ва дувумӣ, барвақт ва сари вақт муайян кардани онҳо. Муоинаи диспансерии контингенти беморони онкологӣ; зербанди

3.4. Омӯзиши механизмҳои паҳншавии протесси омос: онтогенез, адгезия, матрикси хоричихуҷайравӣ, омилҳои микромухит, омилҳои рушд, клонҳои хуҷайраҳои мунташиршуда, пролифератсия. Резистентнокии зиддиомосии организм, аҳамияти он барои рушд ва таназзули (регрессии) омос; нақши системаи иммунӣ, ситокинҳо, ноҳамгунии генетики омосҳо, устуворӣ дар муқобили доруҳои сершумор, генҳо-транспортҳо, генҳои детоксикатсия, генҳои метаболизм; зербанди 3.5 Аломатҳои клиникии бемориҳои омосӣ, ташҳиси номияҳо бо истифода аз усулҳои таҳқиқоти клиникӣ, лабораторӣ, биохимиявӣ, ситологӣ, патоморфологӣ, иммунологӣ, иммуногистохимиявӣ ва иммуноситохимиявӣ, молекулярӣ-биологӣ, генетикӣ, ситофлуориметрӣ, рентгенологӣ, эндоскопӣ, радиоизотопӣ ва ғайра; ташҳиси тафриқавии бемориҳои табиаташон омосӣ ва ғайриомосӣ.

**Нуқтаҳои барои ҳимоя пешниҳодшаванда:**

1. Омилҳои асосии хатари пайдо шудани омосҳои бадсифати трофобластӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон синну сол, паритет, минтақаи зист, бемориҳои музмини илтиҳобии системаи репродуктивӣ ва ихтилолҳои гормоналӣ ба ҳисоб мераванд.

2. Татбиқ намудани режимҳои нави химиотерапияи қатори яқум ва дуҷум бо назардошти хатари пайдошавии ресистентнокӣ имконият медиҳад, ки ремиссияи пурраи бемории трофобластӣ ба даст оварда ва потенциали репродуктивии занҳо ҳифз карда шавад.

3. Алгоритми таҳияшудаи ташҳис ва табобати беморони дорои омосҳои бадсифати трофобластӣ имконият медиҳад, ки сатҳи муайянкунӣ ва табобати беморон сифатан баланд бардошта шавад.

**Таъйид ва татбиқи истифодаи амалии натиҷаҳои диссертатсия.** Натиҷаҳои таҳқиқоти диссертатсия дар конференсияи илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” бо иштироки байналмилалӣ (Душанбе, 2017, 2018, 2019); дар конференсияи солонаи илмӣ- амалии МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” бо иштироки байналмилалӣ (Душанбе, 2018, 2019); Съездҳои XI ва XII-и онкологҳо ва радиологҳои кишварҳои ИДМ ва Евразия (Москва, 2020) гузориш, таҳлил, баррасӣ ва муҳокима шудаанд. Таъйиди таҳқиқоти диссертатсия дар ҷаласаи Шурои олимони Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии илмии онкология» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (Душанбе, протоколи № 4 аз 03.10. с.2022) баргузор шуд.

**Интишорот аз рӯи мавзӯи десертатсия.** Аз рӯи маводи диссертатсия 13 таълифоти илмӣ, аз ҷумла 4 мақола дар маҷаллаҳои

тазриқшаванда КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, 1 дастури таълимӣ ва 8 фишурда дар конференсияҳо нашр карда шудааст.

**Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Маводи диссертатсия дар ҳаҷми 144 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шуда, аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, шарҳи адабиёти илмӣ, боби мавод ва усулҳои таҳқиқот, 2 боби натиҷаҳои таҳқиқоти ҳуди муаллиф, хулосаҳо, тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо ва рӯйхати адабиёт иборат аст. Рӯйхати адабиёт 39 адабиёти бо забони русӣ ва 118 адабиёти бо забонҳои дигари хориҷиро дар бар гирифтааст. Дар рисола 21 расм ва 20 ҷадвал оварда шудааст.

### **ҚИСМИ АСОСИИ ТАҲҚИҚОТ**

**Мавод ва методҳои таҳқиқот.** Таҳқиқоти диссертатсионӣ оид ба муайян намудани омилҳои ҳавф ба натиҷаҳои ташҳиси комплекси 396 нафар бемори гирифтори ОБТ (омоси бадсифати трофобластӣ), ки дар солҳои 2005-2019 дар МД «Маркази ҷумҳуриявии илмии саратоншиносӣ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ ба қайд гирифта шудаанд, асос ёфтааст. Бояд қайд кард, ки дар давраи таҳқиқот ягон ҳолати гирифтори ба омоси бадзоти трофобластӣ ва омоси трофобластии майдончаи пласентарӣ ба қайд гирифта нашудааст, аз ин рӯ, маълумоти нозологӣ ба ин таҳқиқот дохил карда нашудааст. Маводи таҳлил шуда 350 ҳолати ҳубобомоси инвазивӣ ва 46 ҳолати хориокарсиномаро (ХК) дар бар мегирад. Синну соли занони муоинашуда аз 18 то 64-сола буда, авҷи гирифтورشавӣ ба беморӣ ба синни 28-солагӣ рост меояд.

Таҳқиқоти комплекси беморон аз таҳқиқоти умумиклиникӣ, биохимиявӣ «ИФА, бета-ХГЧ», таҳқиқоти патогистологӣ, ТУС-и узвҳои ковокии батн ва коси хурд, таҳқиқоти рентгенологии қафаси сина, томографияи компютери узвҳои қафаси сина ва ковокии шикам иборат аст. Таҳлили иммуноферментии бета-ГХО бо ёрии маҷмуи реагентҳои «Имуно ФА-бета-ХГЧ» (Россия) ва «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) муайянкунии миқдори мухтавои  $\beta$ -субъвоҳидҳои ГХО дар планшетаҳои полистироли софшудаи «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) гузаронида шуд.

Бо мақсади оптималӣ кардани муолиҷаи ОБТ, аз 396 зан танҳо 239 нафар ба таҳқиқот ҷалб карда шуданд, зеро онҳо табобати мушаххасро ба пуррагӣ анҷом додаанд ва ҳадди ақал дар 6 моҳи пас аз табобат барои арзёбии самаранокии табобат зери мушоҳида қарор доштанд. Ин гурӯҳҳо вобаста ба тактикаи табобат, бо назардошти хатари муқовиматнокии омӯсҳо ба муолиҷаи химиявӣ ба ду гурӯҳ – асосӣ ва назоратӣ тақсим карда шуданд, ки аз рӯйи нишондиҳандаҳои асосӣ қобили муқоиса буданд. Гурӯҳи асосиро 118 нафар зан ташкил дод, ки солҳои 2016-2019 мувофиқи

алгоритми такмилдодаи муолиҷавии мо табобат гирифта буданд. Ба гурӯҳи назоратӣ 121 нафар дохил карда шуданд, ки дар давраи байни солҳои 2005-2015 мувофиқи тавсияҳои онвақта табобат гирифта буданд. Медианаи мушоҳида 41,7 моҳ буд, муддати мушоҳида аз 5 то 60 моҳро ташкил дод.

Натиҷаҳои бадастомада бо истифода аз бастаи нармафзори оморӣ "Statistica 10.0", ки аз Ҷониби StatSoft (USA) таҳия шудааст, коркард карда шуданд. Меъери тақсимои намунаҳо аз рӯи Меъерҳои Колмогоров-Смирнова ва Шапиро-Вилка арзбӣ карда шуд. Инчунин таносуби имкониятҳоро бо ҳисоб кардани 95% фосилаҳои боваринок муайян карданд. Сохтани қачҳои зиндамонӣ бо усули Kaplan ва Meier гузаронида шуд.

### НАТИҶАИ ТАҲҚИҚОТ

Дар рушди ОБТ таъсири як қатор омилҳои хавфи экзогенӣ ва эндогенӣ ба бадани зан аҳамияти калон дорад, ки дар байни онҳо, дар когортҳои тафтишкардаи мо, нишондиҳандаҳои зерин ошкор карда шудаанд (ҷадвали 1).

**Ҷадвали 1 – Таносуби имконияти рушди ҳубобомоси инвазивӣ ва хориокарсинома вобаста ба омилҳои гуногуни хавф**

Фактор влиятсия	ҲОИ (n=350)	ХК (n=46)	ИР (95% ФЭ)
Синну сол			
18-25 лет	172(49,1%)	13(28,2%)	2,453 (1,249-4,818)
26-35 лет	104(29,7%)	17(36,9%)	0,721 (0,380-1,369)
35 лет и выше	74(21,1%)	16(34,8%)	0,336 (0,260-0,971)
Миқдори ҳомила:			
1	100(28,6%)	13(28,3%)	1,015 (0,513-2,009)
2-3	113(32,3%)	8(17,4%)	2,265 (1,023-5,014)
4 и более	137(39,1%)	25(54,3%)	0,540 (0,291-1,003)
Миқдори таваллуд:			
1	59(24,1%)	3(8,8%)	2,906 (0,872-9,681)
2-3	108(44,1%)	15(44,1%)	0,922 (0,478-1,779)
4 и более	78(31,8%)	16(47,1%)	0,538 (0,279-1,037)
Миқдори исқот:			
1	146(65,8%)	12(46,1%)	2,028 (1,015-4,049)
2-3	59(26,6%)	11(42,3%)	0,645 (0,310-1,343)
4 и более	17(7,6%)	3(11,5%)	0,732 (0,206-2,600)
Минтақаи истиқомат:			
- Душанбе	53(15,1%)	11 (23,9%)	0,568 (0,271-1,188)
- РРП	156(44,5%)	12(26,1%)	2,278 (1,142-4,547)
- Хатлон.обл.	109 (32,2%)	15 (32,6%)	0,935 (0,485-1,802)
- Согд.обл.	29 (8,2%)	8 (17,4%)	0,429 (0,183-1,006)
- ГБАО	4 (1,1%)	0	-

Дар натиҷаи таҳлили маълумоти анамнез муайян гардид, ки якчанд аз омилҳои муҳимтарини зиёдкунандаи хавфи инкишофи ОБТ синни 18-25-солагӣ, 4 ва зиёда ҳомилагӣ, 2-3 таваллуд ва 1 ҳолати исқоти ҳамл дар анамнези заноне буд, ки сокинони ноҳияҳои тобеи ҷумҳурий буданд. Пайдо шудани ОБТ сатҳи баланди алоқамандӣ бо миқдори ҳомилагиҳои қаблро нишон дод: 71,5% занон бо ОБТ ҳомилагии такрорӣ доштанд.

Ҳангоми омӯзиши сохтори паритети занони таҳқиқшуда маълум гардид, ки 1440 ҳомилагӣ дар зиёда аз нисфи ҳолатҳо (61,7%) бо таваллуд, дар 30,5% ҳолатҳо бо қатъи ҳамл (исқот/вакуум/аспиратсия) анҷом ёфт, ҳубобомоси инвазивӣ дар 1,3% ҳолатҳо ба вучуд омадааст (ҷадвали 2).

**Ҷадвали 2 – Сохтори паритет дар занҳои дорои ҳубобомоси – инвазивӣ ва хориокарсинома**

Натиҷаҳои ҳомилагиҳои қаблӣ	Шакли омоси трофобластӣ		
	Ҳубобомоси инвазивӣ	ХК мутл.ч.(%)	Ҳамагӣ мутл.ч.(%)
Валодат	750(60,5)	139(69,2)	889(61,7)
Исқоти сунъии ҳамл	132(10,7)	27(13,5)	159(11,1)
Исқоти ғайриирдӣ	100(8,07)	14(7)	114(7,9)
Вакууми аспиратсия	155(12,5)	11(5,5)	166(11,5)
Ҳубобомоси	15(1,2)	4(1,9)	19(1,3)
Ҳомилагии рушднакарда	87(7,02)	6(2,9)	93(6,5)

Дар навбати худ, вариантҳои гуногуни қатъи ҳомилагӣ/исқот, новобаста аз вучуд доштани нишондод барои ин, омилҳои дорои нақши назарраси инкишоф ёфтани ОБТ мебошад. Ба ин тариқ, аксари беморон аз ҳарду гурӯҳ (ҳубобомоси инвазивӣ– 58,6%; ХК – 50%) дар анамнез 1-3 ҳолати қатъи сунъии ҳомилагӣ доштанд.

Дар баробари ин дар ҷойи дуюм аз рӯйи шумора бемороне буданд (ҳубобомоси инвазивӣ – 36,6%; ХК – 43,5%), ки дар анамнез қатъи ҳомилагӣ надоштанд. Аз байни ҳамаи занҳои мавриди омӯзиш бо 4 ва зиёда ҳолати қатъи ҳомилагӣ танҳо 20 нафар (5%) ОБТ доштанд.

Аксари беморон дар синни 17-20-солагӣ издивоҷ кардаанд ва мувофиқи маълумоти сарчашмаҳо, ин далел яке аз омилҳои хавфи рушди ОБТ аст. Агар дар байни заноне, ки ҳаёти ҷинсиरो дар 21-солагӣ ва дертар аз он шуруъ намуданд, ОБТ ва ХК дар 104 бемор (26,3%) ба қайд гирифта шуда бошад, ҳиссаи занони гирифтори ОБТ, ки дар синни ҷавонтар (то

21-солагӣ) ба алоқаҳои ҷинсӣ шуруъ кардаанд, 2,8 маротиба зиёд буда, 73,7% (292 бемор)-ро ташкил дод ( $p < 0,05$ ).

Ихтилолҳои гормоналӣ омилҳои асосии патогенетикии номутавозунии стероидҳо ва механизмҳои алоқаи бозгаштии организми модар ва ҳомила мебошанд. Таҳқиқоти мо нишон дод, ки оғози ҳайзбинӣ дар аксари занон ба синни 15-солагӣ (ТҲИ - 42,3%; ХК - 47,8%) рост омадааст, ки барои минтақаи мо дар ҳудуди меъёр аст, дар 73 (18,4%) бемори ҳарду гурӯҳ ҳайзбинӣ дар 16-солагӣ ё дертар сар шудааст. Аз ин дертар ҳайз асосан дар байни заноне, ки дар минтақаҳои номусоиди иқлимию ҷуғрофии ҷумҳурӣ - Вахдат, Рӯдакӣ, Турсунзода, Файзобод ва Қабодиён зиндагӣ мекунанд, ба мушоҳида расид. Табобати гормоналиро барои намудҳои гуногуни ихтилоли ҳайз пеш аз рушди ОБТ 56 зан (14,1%) гирифтааст.

Таҳлили хусусиятҳои усулҳои қаблан истифодашудаи контрацептивӣ ҳамчун омилҳои хавфи рушди ОБТ дар 163 аз 396 зан (41,2%) нишон дод, ки дар ҳарду гурӯҳ ҷойи аввалро усули пешгирии ҳомилашавӣ дар шакли синамакони ишғол кардааст (хубобомоси инвазивӣ— 41,1%, ХК— 41,3%). Усулҳои монеавии пешгирии ҳомилагӣ бештар аз ҷониби занони гирифтори ХК истифода мешуданд - 34,8% дар муқоиса бо 18,9% беморони гирифтори хубобомоси инвазивӣ. Сатҳи баландтари истифодаи спирали дохилибачадонӣ (СДБ) ва контрацептивҳои омехтаи даҳонӣ (КОД) дар гурӯҳи беморони гирифтори ХК эҳтимолан ба синну соли калонтари онҳо дар қиёс бо беморони гирифтори хубобомоси инвазивӣ вобаста аст. Мо инчунин ҳолатҳои равандҳои илтиҳобӣ ва гиперпластикаи узвҳои таносулро дар занони омӯхташуда, ки дар анамнез ба амал омадаанд, таҳлил кардем. Ба ин тариқ, 378 нафар (95,5%) гуфтанд, ки равандҳои гуногуни илтиҳобӣ ва гиперпластикаи азсаргузаронда ва ё ба лаҳзаи муоина мавҷуд доранд. Ҳиссаи бемориҳои илтиҳобии узвҳои таносул дар байни беморони гирифтори ХК нисбат ба мубталоёни хубобомоси инвазивӣ зиёдтар буд - 25 (54,3%) дар муқобили 114 (32,6%). Тамоюли ба ин монанд дар басомади ошкор кардани бемориҳои бо роҳи ҷинсӣ гузаранда, варамҳои хушсифати замимаҳои бачадон ва тухмдонҳо низ ҷой дошт.

Пеш аз таҳлилу арзёбии натиҷаҳои табобати беморони гурӯҳи назоратӣ (ретроспективӣ) бознигарии ибтиқории марҳилабандии раванд дар мутобиқат бо меъёрҳои таснифи муттаҳидаи варамҳои трофобластии FIGO ва ТУТ (2000) гузаронда шуд, ки манзараи зеринро нишо дод: марҳилаи I – 98 (81%) бемор, марҳилаи II – 9 (7,4%), марҳилаи III – 9 (7,4%), марҳилаи IV – 5 (4,2%) бемор. Мувофиқи тақсимооти беморон аз

рӯйи чадвали дараҷаи хавфи рушди муковиматнокии омос (шкалаи FIGO ва ТУТ, 2000) дар 89 (73,5%) мушоҳида сатҳи паст, дар 32(26,4%) ҳолат сатҳи баланди хавфи рушди муковимат муайян карда шуд. Муоина ва мониторинги ибтидоӣ дар ҷараён ва баъд аз табобат ғайристандартӣ амалӣ карда мешуд. Муайян кардани маркери фаъолии функционалии трофобласт – ГХО, ҳангоми муоинаи аввал ва дар ҷараёни табобат дар 89/121(73,5%) бемор номунтазам иҷро мегардид. Аз онҳо басомади мониторинг ба меъёрҳои стандартӣ танҳо дар 40/89 (44,9%) ҳолат мувофиқ буд. Дар 32/121(26,4%) мушоҳида титри ГХ дар ягон марҳила ба қайд гирифта нашуд. Дар 23/121(19%) бемор ҳангоми муоина метастазҳои регионарӣ ва дур пайдо карда шуданд: дар девораи маҳбал 12, дар параметрия 10, дар шушҳо 9, дар майнаи сар 3, дар чигар 2 ҳолат ба назар расид. Дар 11/23 (47,8%) мушоҳида метастазҳо дар ду минтақа ҷойгир буданд: дар параметрияҳо ва маҳбал – дар 7 ҳолат, дар маҳбалу шушҳо - дар 1 ҳолат, дар параметрияҳо ва шушҳо – дар 1 ҳолат. Метастазҳо дар се минтақа - параметрияҳо-маҳбал-шушҳо дар 2 ҳолат мушоҳида гардиданд.

Фаъолнокии ҷарроҳӣ дар гурӯҳи назоратӣ 12,4%-ро ташкил меод. Нишондодҳои асосӣ барои ин хунравӣ, перфоратсияи бачадон бо омос буданд. Ба 7/15(46,7%) бемор экстирпатсияи бачадон бо зоиҷҳо дар шароити МД “МҚИС”, дар 8/15(53,3%) ампутатсияи бачадон бо зоиҷҳо дар шароити таваллудхонаҳо ва дар муассисаҳои тиббии ёри таъҷилӣ гузаронда шуд. Мудохилаҳои ҷарроҳии аз узв маҳрумкунанда аз сабаби ХК дар 12/15(80%) ҳолат, аз сабаби ҳубобомоси инвазивӣ дар 3/15(20%) ҳолат иҷро гардиданд. Дар ҳеҷ кадом аз ҳолатҳо ҷарроҳӣ бо ҳифз кардани узв гузаронда нашуд.

Ба ин тариқ, табобати беморон дар ин гурӯҳ бе дарназардошти хавфи рушди муковимати ОБТ дар нақша буд. Дар беморон бо сатҳи, мувофиқи тахмин, пасти рушди муковимати омос (n=89) танҳо дар 64/89(71,9%) ҳолат ХТ-и хатти 1-ум гузаронда шуд, ки чунин реча дошт: метотрексат 25мг д/в дар рӯзҳои 1,2,3,4 (вояи маҷмӯӣ - 100 мг), фолинати калсий - 25мг д/в дар рӯзҳои 1,2,3,4 (вояи маҷмӯӣ - 100 мг), такрори давр аз рӯзи 21-уми муолиҷаи химиявӣ (МХ).

Беморони боқимонда (25/89 (28,1%), ки хавфи пасти рушди муковимати омос доштанд, речаҳои ғайристандартӣ ХТ-ро мегирифтанд. Дар гурӯҳи беморони дорои хавфи пасти муковимат танҳо дар 64/89 (71,9%) бемор регрессияи пурра ба даст омад, дар 23/89 (25,8%) бемор регрессияи қисмӣ ба мушоҳида расид, суботи раванд дар 2/89 (2,2%) ҳолат ҳосил шуд, тартиби табобатро 15/89 (16,8%) зан бо рад кардани табобат халалдор кард. Муковимат ба муолиҷаи химиявӣ дар шакли

идома ёфтани калоншавӣ/рушди варамҳо дар 25/89 (28,1%) бемор мушоҳида шудааст. Табобати омехта бо истифода аз гистерэктомия дар 3/89 (3,4%) ҳолат гузаронида шуд. Ремиссия дар ин зергурӯҳ дар 79/89 (88,7%) нафар қайд гардид. Дар 1 бемор пас аз такрори беморӣ оқибати марговар ба қайд расид.

Зергурӯҳи назоратӣ бо хавфи баланди рушди муковимати варам ба муолиҷаи химиявӣ 32 (26,4%) беморро дар бар гирифт, ки бо назардошти хавфи рушди муковимат бо речаи лозима муолиҷаи химиявӣ нагирифтанд. Истифодаи бенизоми речаи муолиҷаи химиявӣ баҳодиҳии самаранокии онҳоро ба таври эътимодбахш душвор гардонд. Регрессияи пурраи омос дар заминаи муолиҷаи химиявӣ дар 21/32 (59,4%), регрессияи қисмӣ дар 13/32 (40,6%) ба қайд гирифта шудааст. Дар 8/32 (25%) ҳолат хангоми муолиҷаи химиявӣ муковимати омос ба ин навъи табобат ошкор карда шуд ва аз ин рӯ, ба ин беморон пай дар пай 2 ва зиёда давраи муолиҷаи химиявӣ таъин карда шуд. Дар 5/32 (15,6%) ҳолат табобати омехта, махсусан гистерэктомия (n=4) ва табобати шуоии мағзи сар (n=1) талаб гардид. Дар натиҷаи табобати махсус дар зергурӯҳи дорой хавфи баланди рушди муковимати омосҳо ба муолиҷаи химиявӣ шифоёбӣ дар 24/32 (80,6%) ҳолат ба даст омад, дар 4/32 (12,5%) ҳолат такрори беморӣ ва дар 4/32 (12,5%) ҳолат марги беморон дар натиҷаи рушд кардани беморӣ ва оризаҳои муолиҷаи махсус ба қайд гирифта шуд.

Таҳлили тактикаи табобатии патсиенҳои гурӯҳи назоратӣ нишон дод, ки пас аз ремиссияи клиникӣ бо онҳо курсҳои консолидациякунандаи ХТ гузаронида нашудааст. Инчунин ҳаминро бояд қайд намуд, ки дар чараёни ХТ дар як қисм патсиентҳо тағйирёбии речаи табобат бе нишондодҳои объективӣ бо сабаби мавҷуд набудани дастрасӣ ба препаратҳои химиотерапевтӣ ё инкишофи оризаҳои химиоиндутсацияшаванда ба амал омадааст. Натиҷаҳои самаранокии табобати махсуси ОБТ-ро дар беморони гурӯҳи назоратӣ чамъбаст намуда, мо нишондодҳои асосиро муайян намудем: ҳамагӣ табобат карда шуданд – 103(85,1%), ретсидив - 5(4,1%), ҳолати фавтият - 5(4,1%) беморон, тақдирӣ онҳо маълум нест дар 8(6,6%) ҳолатҳо. 15(12,3%) беморони синни репродуктивӣ дар натиҷаи даҳолати чарроҳӣ аз функсияи наслдиҳӣ маҳрум гардиданд. Халалёбии функсияи репродуктивӣ аз рӯи шакли гипоменструалӣ дар 29/121(24%) занон ошкор карда шуд. Дар давраи минбаъда 40/121(33%) патсиентҳо ҳомиладор шуда, таваллуд карданд.

Ҳамаи ин аз зарурати шадиди тақмили ташхисот, табобат ва мониторинги беморони ОБТ дар МД «МЧИС» бо назардошти предикторҳои самаранокии потенциали шаҳодат меод .

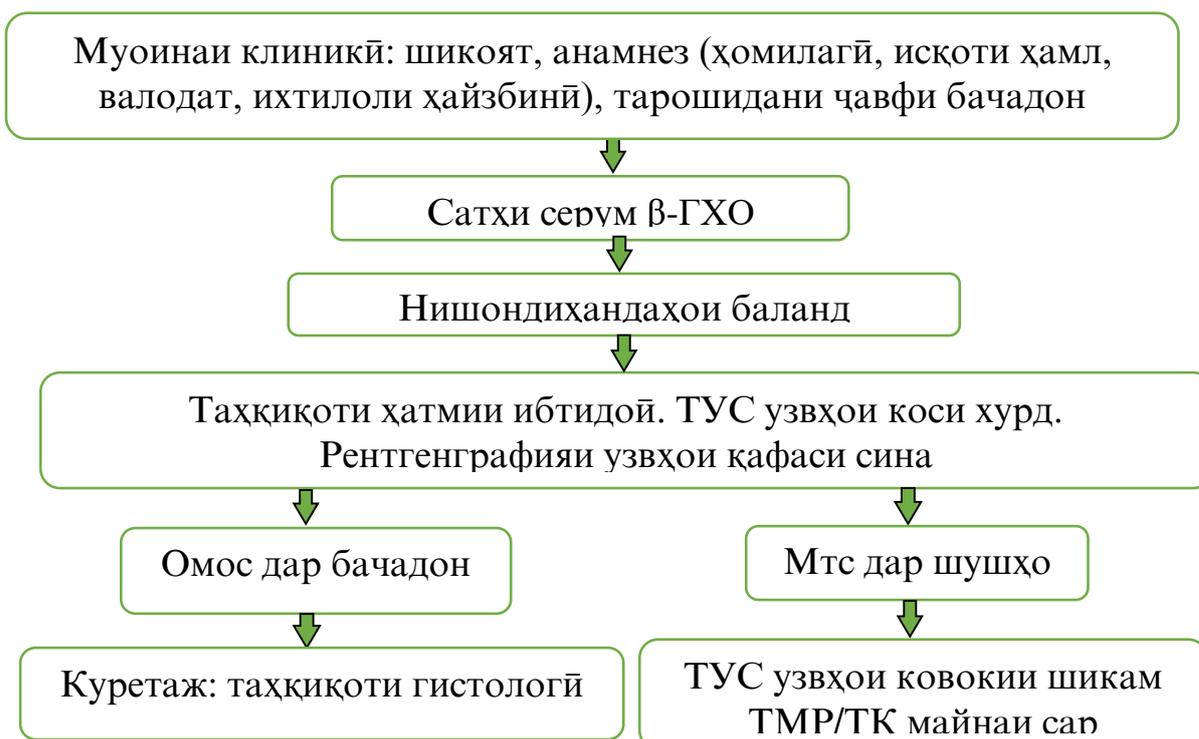
Бо мақсади беҳтар намудани табобати беморони ОБТ гурӯҳи асосӣ ташкил карда шуд, ки аз 118 нафар патсиентҳои синни 19-64 сола (ба таври миёна 29 сола) дар давраи солҳои 2016-2019 иборат буд.

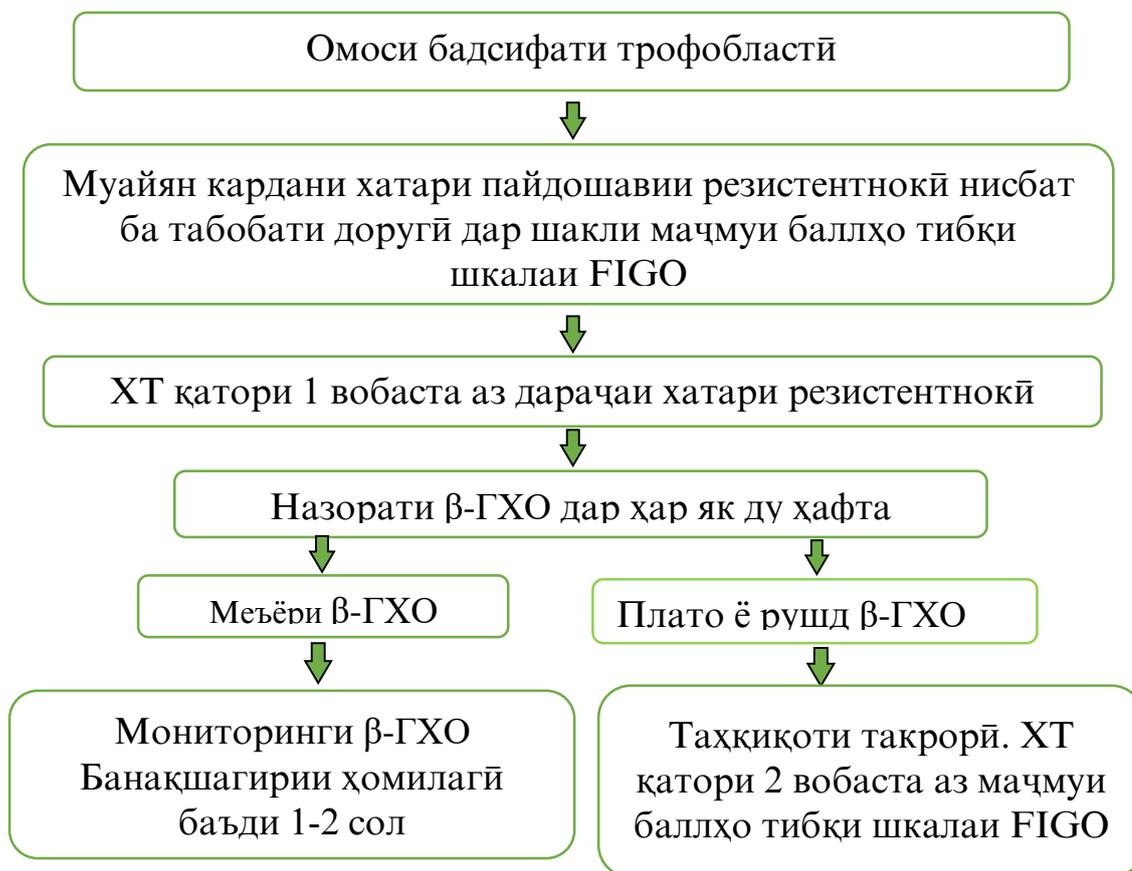
Дар 14/118(11,9%) метастазҳои регионарӣ ва батаъхиррофта мавҷуд буданд: дар шушҳо – 5 ҳолат, дар девораи маҳбал – 4, дар параметрия – 3, дар чигар – 2 ҳолат. Дар 2/14 (14,3%) мушоҳидаҳо метастазҳо бо ду адад ҷойгиршавӣ зоҳир шуда буданд: параметрия + чигар ва маҳбал + шушҳо – дар 1 ҳолат, бо се адад ҷойгиршавӣ (параметрия+маҳбал +шушҳо) – дар 1 ҳолат.

Фаъолнокии ҷарроҳӣ 6,8%-ро ташкил дод. Нишондодҳои асосӣ хунравӣ, перфоратсияи бачадон бо сабаби омос, тобхӯрӣ ё тарқиши омоси изофаҳо ҳисобида мешуданд. Дар 7/8 беморон ҳаҷми табобати ҷарроҳӣ гистерэктомия буд: 5 нафар патсиентҳо дар муассисаҳои ғайритаҳассусии тиббӣ (шуъбаҳои ҷарроҳии ЁТС ва шуъбаҳои гинекологии таваллудхонаҳо) ҷарроҳиро аз сар гузаронида буданд, бо яке аз онҳо дар шароити таваллудхона аднексэктомия инчунин бо нишондоди таъҷилии «ҳомиладории эктопикӣ (трубная)» ва ба 3 бемор дар шароити МД «МҚИС» бо сабаби омоси химиорезистентнокӣ амалиёти ҷарроҳӣ гузаронида шуданд.

Ташҳиси қатъии «Омоси бадсифати трофобластикӣ» дар асоси меъёрҳои ТУТ ва FIGO бо назардошти консентратсияи  $\beta$ -ГХО, натиҷаҳои ТУС ва ТК, инчунин верификатсияи гистологии омос гузошта шуд.

Ҳамин тавр, барои ташҳиси саривақтию мушаххас ва муайян кардани тактикаи минбаъдаи табобати беморони гурӯҳи асосӣ алгоритми модификатсияшудаи ташҳиси омоси бадсифати трофобластикӣ истифода карда шуд, ки дар расми 1 пешниҳод шудааст. Расми 1.





**Расми 1. Алгоритми ташхис ва мураккабии ОБТ.**

Бо мақсади беҳтар сохтани табобати ОБТ дар марҳалаҳои аввал дараҷаи хатари резистентнокии омос нисбат ба химиотерапия муайн карда шуд.

**Расми 2. Шкала барои муайян кардани хатари пайдошавии резистентноки ба табобати доруги ҳангоми ОБТ(FIGO/ТУТ, с.2000)**

Муайян кардани хатари пайдошавии резистентноки ба табобати доруги				
Параметрҳо	Миқдори баллҳо			
	0	1	2	4
Синну сол	<40сол	>40сол	-	-
Натиҷаи ҳомилағии қаблӣ	Ҳубобомос	исқот	валодат	
Фосилаи байни тамомшавии ҳомилағии қаблӣ ва саршавии ХТ	<4 моҳ.	4-6 моҳ	7-12моҳ	>12 моҳ
Сатҳи β-ГХО	<10* МЕ/л1	10 <sup>3</sup> 10* МЕ/л	10*-10 <sup>5</sup> МЕ/л	>10* МЕ/л
Андозаи калонтарини омос, аз ҷумла омоси бачадон	<3 см	3-5 см	>5 см	
Ҷойгиршавии метастазҳо	Шушҳо	испурч, гурдаҳо	Узвҳои роҳи ҳохима	Чигар, майнаи сар
Миқдори метастазҳо		1-4	5-8	>8
ТК-и қаблӣ			Як препарат	Ду ё зиёда препаратҳо

Бо мақсади муайян кардани дараҷаҳои паст ва баланди хатари пайдошавии резистентнокӣ мо аз шкалаи экспертҳои ТУТ (с. 2000) истифода кардем, ки 8 омилро дар бар мегирифт (расми 2). Миқдори умумии баллҳо, бо дохил кардани ҳар як омил ҳамчун карда мешаванд: балли умумӣ 0-6 – хатари кам, зиёда аз 7 балл – хатари зиёд.

Дар зергурӯҳи дорои хатари ками резистентнокӣ 100/118(84,7%) бемор (то 7 балл), ва 18/118(15,3%) – ба гурӯҳи хатари зиёд (болотар аз 7 балл) дохил карда шуданд. Қимати миёнаи баллҳо дар зергурӯҳи беморони дорои хатари кам - 5,05, бо хатари зиёд - 9,2 балл буд. Фаъолнокии олии гормоналии ОБТ – ро ба эътибор гирифта, мо ба сифати маркери самаранокии таъаббат аз сатҳи ГХО дар зардоби (серуми) хун, ҳамчунин аз таҳқиқоти ултрасадоии динамикӣ мутобиқи алгоритми таҳияшуда истифода кардем. Таъаббат мувофиқи гурӯҳи хатари пайдошавии резистентнокии омос ба ХТ гузаронида шуд, ки мувофиқи таснифи муттаҳидаи ТУТ ва FIGO с.2002 муайян карда шудааст. Оптимизатсияи таъаббат интихоби схемаи химиотерапияи қаторҳои яқум ва дуҷумро вобаста аз дараҷаи хатари резистентнокӣ дар беморон, баҳодихӣ ба самаранокии онҳо, гузаронидани курсҳои профилактики ХТ пас аз регрессии пурраро пешбинӣ мекунад, ки ин асоси коркарди алгоритми таъаббати ОБТ-ро ташкил дод (рас. 3).

Дар гурӯҳи беморони дорои хатари ками резистентнокӣ нисбат ба химиотерапия дар режими Мtx/FA - метотрексат/лейковорин дохил кардани курси профилактикии монохимиотерапия гузаронида шуд:

#### Қатори I :

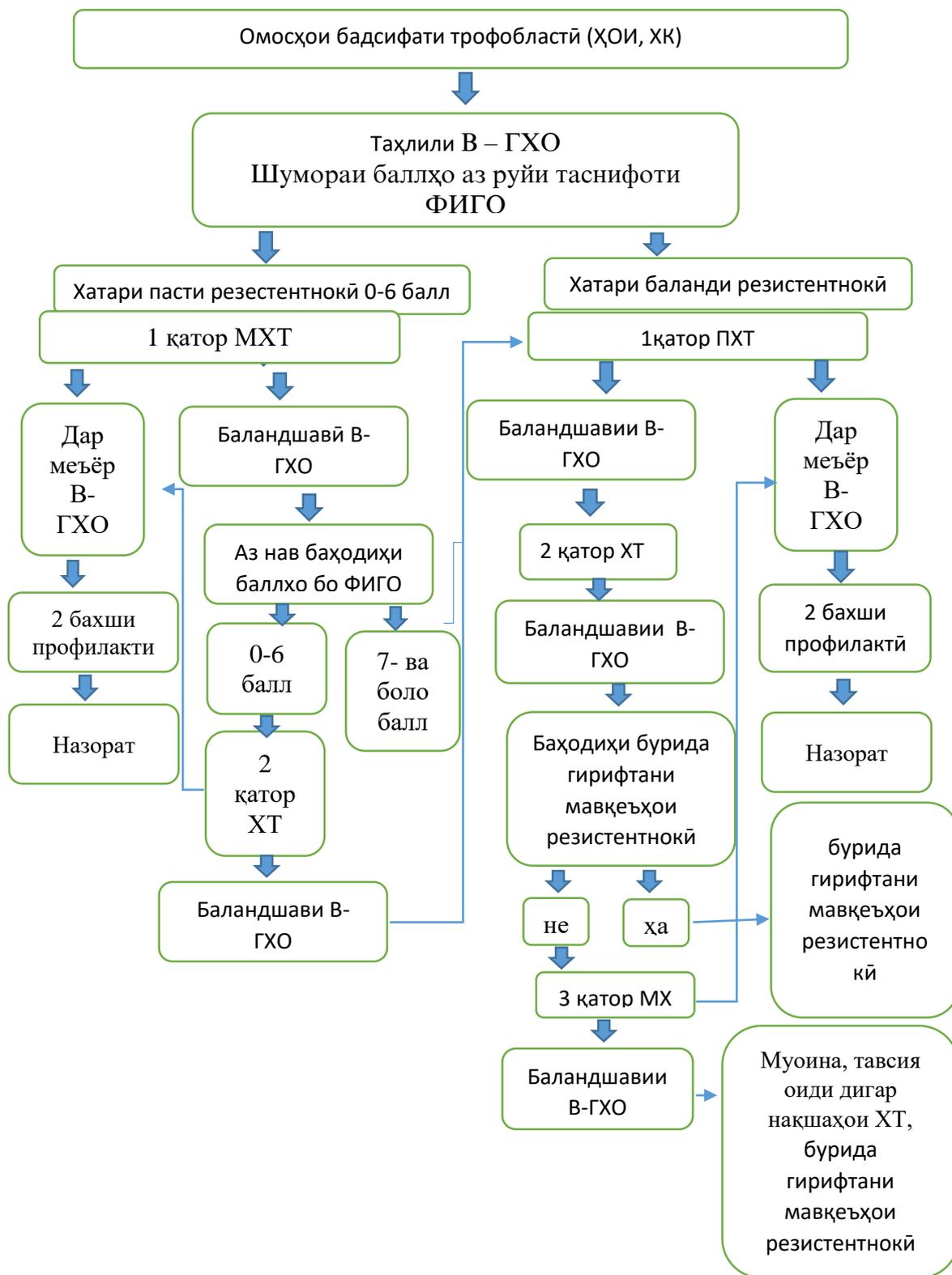
1. Метотрексат - 1 мг/кг д/в ё д/м рӯзҳои 1, 3, 5 ва 7.  
Фолинат калсий (Лейковорин) - 6 мг д/м баъди 24 пас аз ворид кардани метотрексат.  
Такрор кардани сикл аз рӯзи 15-уми ХТ.
2. Метотрексат - 0,4 мг/кг/ш/р (дозаи максималии шабонарӯзӣ 25 мг) д/в ё д/м ҳамарӯза дар рӯзҳои 1-5-и ҳар 2 ҳафта 2 (максимално дар як сикл - 125 мг).
3. Метотрексат - 100 мг/м<sup>2</sup> инфузионӣ минбаъд бо инфузияи 12-соатаи 200 мг/м<sup>2</sup> метотрексат бо Лейковорин ё бидуни он.
4. Метотрексат - 30-50 мг/м<sup>2</sup> ҳамарӯза то паст шудани сатҳи ХТ то меъёр дар давоми 3 ҳафтаи минбаъда.

#### Хати II :

1. Дактиномитсин - 300 мкг/м<sup>2</sup> д/в дар рӯзҳои 1-5-ум. Сиклҳои такрорӣ аз рӯзи 15-ум.

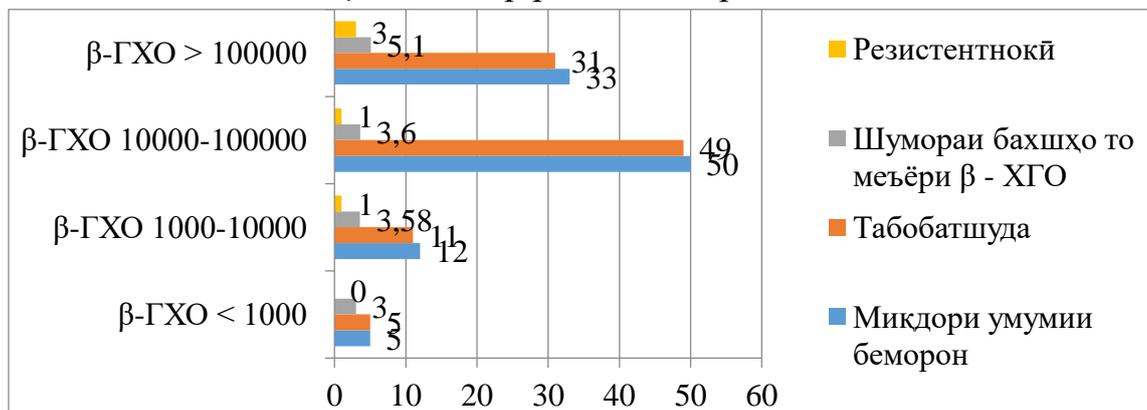
2. Дактиномитсин - 1,25 мг/м<sup>2</sup> д/в 1 маротиба дар 2 ҳафта, 2 курс.
3. Этопозид - 100 мг/м<sup>2</sup> ҳама рӯза рӯзи 5-уми ҳар як 10 рӯз то ремиссия.
4. 5-фторурацил - 30 мг/кг ҳама рӯза дар давоми 10 рӯз, ҳар рӯзи 28-ум.

**Расми 3. Алгоритми модификацияшудаи табобати ОБТ.**



Ҳамаи беморон дар зергурӯҳи дорои хатарнокии пасти омос нисбат ба ХТ (n=100) ҳамагӣ 330 бахши терапевтии ХТ ва 200 бахши профилактикиро қабул кардаанд. Ҳамин тавр, барои ҳар як бемор ба ҳисоби миёна 3,3 бахши терапевтии ХТ ва 2 бахши профилактикӣ рост меояд. Миқдори миёнаи бахшҳо умуман дар ин зергурӯҳ ҳар як бемор 5,3 ададро ташкил дод.

Таҳлили самаранокии химиотерапия дар беморони гирифтори ОБТ вобаста аз сатҳи ибтидоии  $\beta$ -ГХО дар расми 4 оварда мешавад.



**4. - Самаранокии химиотерапия вобаста аз сатҳи ибтидоии серуми  $\beta$ -ГХО дар беморони гурӯҳи асосӣ бо хатари ками пайдошавии резистентнокӣ (n=100), (мутл.с.) (Барои расми 4=Резистентнокӣ: Миқдори курсҳо то муътадилшавии  $\beta$ -ГХО: Миқдори умумии беморон.)**

Таҳқиқоти мо нишон дод, ки резистентнокии чараёни омосӣ ба ХТ ҳангоми зиёдшавии дараҷаи аввалияи  $\beta$ -ГХО зиёда аз 100 000 мМЕ/мл бениҳоят афзоиш меёбад. Дар баробари ҳамин, миқдори курсҳои химиотерапия то муътадилшавии дараҷаи  $\beta$ -ГХО аз 3 ҳангоми дараҷаи  $\beta$ -ГХО зиёда аз 1000 мМЕ/мл то 5,1 – ҳангоми дараҷаи  $\beta$ -ГХО зиёда аз 100000 мМЕ/мл меафзояд. Чунин тактикаи табобатӣ барои муолиҷаи пурраи беморони гурӯҳи асосии дорои хатари пасти резистентнокӣ имкон дод, регрессияи пурра бошад, дар 100(100%) беморон ба даст оварда шуд.

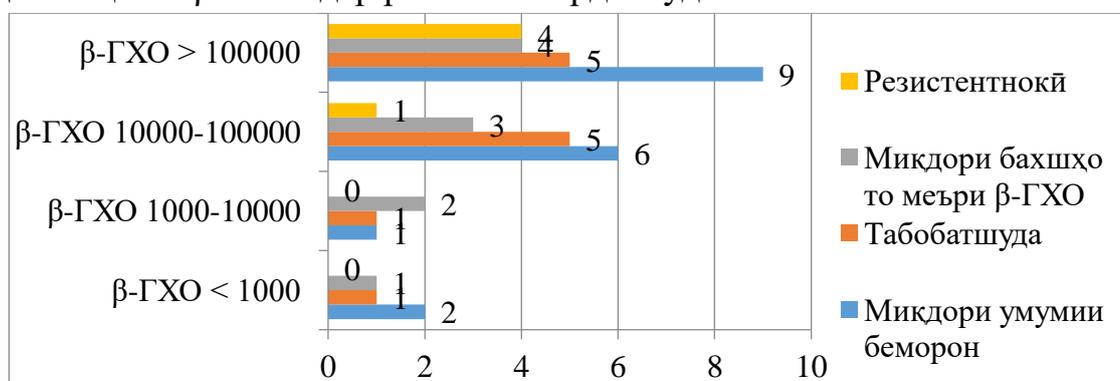
Пас аз бахши табобатӣ ҳамаи беморон зери назорати диспансерӣ қарор дода шуда, ҳангоми ҳар бори қабул бо онҳо таҳқиқи дараҷаи  $\beta$ -ГХО ва ТУС-и узвҳои коси хурд гузаронида мешуд. Давомнокии миёнаи муҳлати мушоҳида пас аз табобат  $42 \pm 14,2$  моҳро ташкил дод. Таҳлили маълумотҳои ҳолати функсияи репродуктивӣ баъди муолиҷа ҳаминро нишон дод, ки дар ягон нафар патсиентҳои гурӯҳи асосии дорои хатари пасти инкишофи резистентнокӣ ҳалалёбии сикли ҳайзбинӣ ошкор карда нашуд. Дар чараёни мушоҳидаи диспансерӣ 66 (66%) патсиент ҳангоми ҳомилагӣ ва таваллудкунии минбаъда кӯдакони солим ва ба пуррагӣ инкишофёфта доштанд.

Дар 18/118(15,2%) занони дорои ОБТ-и гурӯҳи асосӣ хатари баланди резистентнокии омос ба ХТ ошкор карда шуд. Синну соли патсиентҳои ин

гурӯҳ аз 19 то 64 – сола, ба таври миёна  $33 \pm 1,1$  солро ташкил меод. Давомнокии беморӣ то гузаронидани табобати химиотерапия 3-24 моҳ буда, ба ҳисоби миёна  $6,2 \pm 1,2$  моҳро ташкил меод.

Стандарти ягонаи химиотерапияи ҳатти I ҳангоми табобати беморони ОБТ-и дорои хатари баланди резистентнокӣ речаи ЕМА-СО мебошад, ки танҳо дар 3 ҳолат бо сабаби дастрасии маҳдуд ба воситаҳои химиотерапевтӣ бо сабаби гаронарзишии онҳо истифода карда шуд. Аз ҳамин сабаб, бо 14 нафар беморон ПХТ бо истифодаи речаҳои дастраси гуногуни ПХТ (МАСО, МАР, МР, МРС, КАС ва КАМ) гузаронида шуданд. Бисёре аз беморон речаи МАР ва МАСО-ро (38,9 ва 22,2%, мутаносибан) истифода карданд.

Дараҷаи самаранокӣ ҳатти 1-уми химиотерапияи гузаронидашуда дар пастиентҳои дорои ОБТ -и дараҷаи баланди резистентнокӣ вобаста ба дараҷаи ниҳонии  $\beta$ -ГХО дар расми 5 оварда шудааст.



**Расми 5.- Самаранокӣ ПХТ ҳатти 1-ум вобаста аз сатҳи ибтидоии серуми  $\beta$ -ГХО дар беморони гурӯҳи асосӣ бо хатари зиёди пайдошавии резистентнокӣ (n=18).**

Ремиссияи пурраи клиникӣ-биохимиявӣ дар 12/17(70,6%) бемор ҳангоми гузаронидани аз 4 то 8 курс ба даст оварда шуд, аҳамияти миёнаи миқдори курсҳои ПХТ - 4,3 мебошад. Муътадилнокии нишондодҳои зардобии (серуми)  $\beta$ -ХГЧ пас аз даври якуми ХТ дар 6/17(35,3%) пастиентҳо, пас аз даври дуюм дар – 10/17(58,8%), пас аз даври сеюм – дар 11/17(64,7%), пас аз даври чорум – дар 12/17(70,6%) мушоҳида карда шуд. Миқдори курсҳои профилактикӣ аз 2 то 6, ба таври миёна 2,4-ро ташкил меод. Дар 5/17 ҳолат резистентнокӣ ба химиотерапияи ҳатти I ошкор карда шуд, аз ҳамин сабаб бо ин гуна занон гузаронидани ҳатти 2-юми химиотерапия талаб карда мешуд, бо ду нафари онҳо бо сабаби самаранок набудани ХТ даҳолати ҷарроҳӣ бо ҳаҷми экстирпацияи бачадон ва изофаҳо гузаронида шуд. Як бемор аз сабаби инкишофи осеби метастазии ҷигар ба ҳалокат расид. Давомнокии миёнаи мушоҳида  $26,2 \pm 4,8$  моҳро ташкил меод.

Басомади пайдоиши резистентнокии омос қисм ба қисм бо консентратсияи зардобии  $\beta$ -ХГО зиёда аз 100000 мМЕ/мл афзоиш иеёбад. Аз

ҳамин сабаб барои ба даст овардани мақсади муайян дар ин гурӯҳ беморон миқдори курсҳои ПХТ ба таври миёна то 5,4 маротиба зиёд карда шуд. Вале чунин усул дар 5 ҳолатҳо камтаъсир буд (анамнези нисбатан давомноки беморӣ, ҳалалёбии речаи табобат ва паҳншавии ҷараёни омосӣ берун аз сатҳи бачадон). Бинобар ҳамин бо чунин беморон ПХТ дар доираи речаи ЕМА-СО и ЕМА-ЕР гузаронида шуд, ки натиҷаи хуб бахшид.

Ҳамаи беморони гурӯҳи асосии дорои хатари баланди резистентноқӣ пас аз ба даст овардани ремиссия зери мушоҳидаи қатъии диспансерӣ бо назардошти мониторинги ҳолати саломатии репродуктивӣ қарор дода шуданд. Таҳлили маълумотҳои функсияи менструалии занон (n=12) пас аз химиотерапияи хатти I-ум барқароршавии онро пас аз 2-4 моҳи табобати махсус дар ҳама ҳолатҳо ошкор намуд. Минбаъд дар 3 нафар аз ин қабил занон пас аз 18-24 моҳ фарорасии ҳомилағӣ бо таваллуди кӯдакони солим ва дорои ҳомилагии пурра ба қайд гирифта шуд. Маълумотҳои ба даст овардашуда дар ҷараёни таҳқиқоти мазкур оид ба самаранокии истифодаи усулҳои гуногун ва речаи табобати ОБТ барои гузаронидани баҳодихии муқоисавии миёни ду гурӯҳи беморон имкон дод (ҷадвали 3).

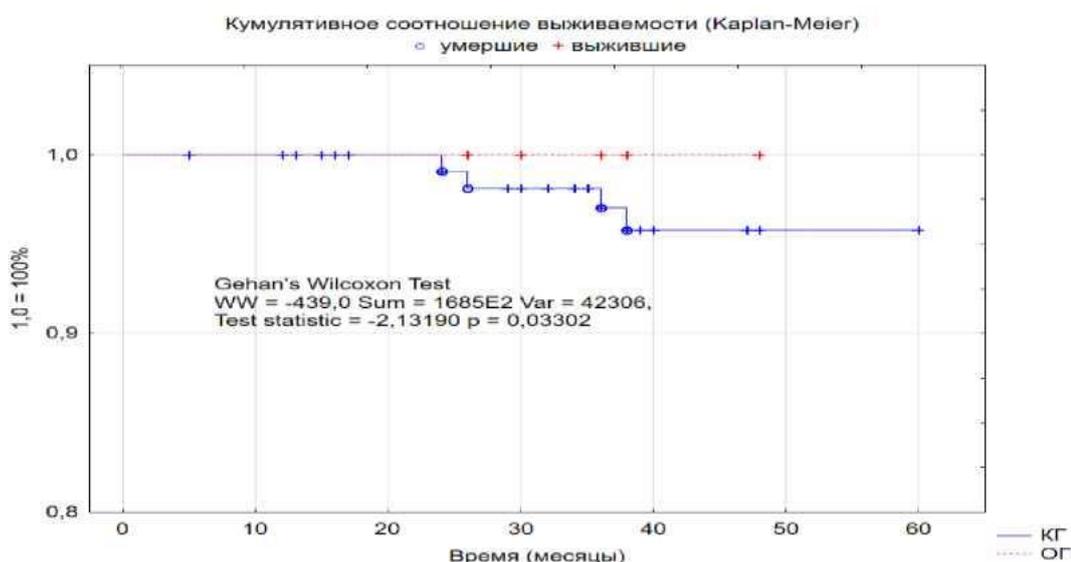
### Ҷадвали 3. - Баҳогузори муқоисавии самаранокии табобати беморони гурӯҳи муқоисавӣ ва асосӣ.

Параметр	Гуруҳи муқоисавӣ (n=121)		Гуруҳи асосӣ (n=118)		P
	Абс	%	абс	%	
Регрессияи ҷузъӣ	37	30,6	7	5,9	<0,001
Регрессияи пурра	84	69,4	111	94,1	
<b>Оризаҳои гематологӣ:</b>	68	56,2	34	28,8	<0,001
-анемия	46	38,0	29	24,6	
-лейкопения	7	5,8	1	0,8	
-тромбоцитопения	15	12,4	4	3,4	
<b>Аломатҳои барвақти иловагии химиотерапия:</b>	44	36,4	32	27,1	>0,05
-ихтилоли функсияи роҳҳои ҳозима	18	14,9	25	21,2	
-ихтилоли ҷигар функци	14	11,6	4	3,4	
-конъюнктивит	5	4,1	2	1,7	
-стоматит	7	5,8	1	0,8	
Резистентноқӣ нисбат ба қатори 1 химиотерапия	37	30,6	7	5,9	
Ретсидив	5	4,1	0	0,0	<0,05**
Натиҷаи ғавтовар	5	4,1	1	0,8	>0,05**
Барқароршавии солимии репродуктивӣ	90	74,4	102	86,4	<0,05

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқияти байни нишондиҳандаҳои гурӯҳҳо (тибқи критерияи х<sup>2</sup>, \*бо ислоҳи Йетс, \*\*тибқи критерияи дақиқи Фишер).

Таҳлили муқоисавии самаранокии табобати ОБТ дар ҳарду гурӯҳ нишон дод, ки миқдори регрессияҳои пурра аз ҷиҳати омӯри муҳим дар гурӯҳи асосӣ баланд буд нисбат ба гурӯҳи назоратӣ (мутаносибан 94,1% ва 69,4%); то 2 маротиба кам шудани ҳиссаи ҳолатҳои пайдошавии резистентнокӣ ба қатори I ХТ дар гурӯҳи асосӣ - 5,9% дар муқобили 30,6% гурӯҳи назоратӣ; набудани лаҳзаҳои ретсидиви беморӣ дар гурӯҳи асосии беморонумедбахш буд, зеро мувофиқи маълумоти муаллифон ин аз 0 то 8%, ва камтар аз 5% дар бештари муаллифон мебошад; бартарии аз ҷиҳати омӯри муҳимми беморон бо ҳифз кардани қобилияти репродуктивӣ дар гурӯҳи асосӣ - 86,4% дар муқобили 74,4% дар гурӯҳи назоратӣ.

Баъдан мо таҳлили самаранокии равишҳои гуногуни табобати ОБТ-ро таҳлил мекунем, ки дар заминаи нишондиҳандаҳои зиндамонии умумӣ бо усули Каплан-Майер асос ёфтаанд (расми 6).



**Расми 6. – Зиндамонии умумии беморони гирифтори ОБТ дар гурӯҳҳои асосӣ ва назоратӣ тибқи усули Каплана-Майера (n=118; 121).**

Нишондиҳандаҳои зиндамонии умумии беморони гурӯҳи асосӣ дар шакли плато бе лаҳзаҳои хориҷкунӣ аз сабаби фавт оварда шудаанд.

Ҳамин тавр, зиндамонии сесоладар гурӯҳи 95,8%, дар гурӯҳи асосӣ - 99,1% буд ( $p < 0,05$ ).

Таҳлили муқоисавии натиҷаҳои табобат дар ҳарду гурӯҳ бартарии возеҳи истифодаи принципҳои муосири стандартии таъхис, табобат ва мониторинги БТЛ-ро нишон дод, ки ин зарурати бознигирии қатъии тактикаи муҳофизати ҷунин беморонро дар марказҳои онкологии минтақавии ҷумҳуриамон ва дар фаъолияти амалии онҳо татбиқ намудани усулҳои илман асосноки муосири табобати беморони гирифтори ОБТ тақозо карда мешавад.

## ХУЛОСАҶО

1. Хатари пайдошавии ОБТ дар занҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон хусусиятҳои бисёрҷинсӣ дорад. Имконияти пайдо шудани ҳубобомоси инвазивӣ дар синну соли 18-25 сол 2,458 маротиба зиёдтар аст, назар ба ХК. Зиёда аз 95,5%-и беморон дар анамнезашон протсессҳои илтиҳобӣ ва гиперпластиикии узвҳои репродуктивӣ доштанд. Хатари пайдошавии ОБТ ҳангоми 4 адад ва бештар будани ҳомилагӣ дар 2-3 таваллуд ва 1 лаҳза исқот дар анамнези занҳое, ки дар ноҳияҳои тобеи ҷумҳурӣ мезистанд, якбора зиёд шуд (ОШ 2,284; 95% ДИ: 0,804-0,352) [2-А; 4-А; 9-А; 11-А;13-А].
2. Самаранокии пасти табобати беморони гирифтори ОБТ бидуни ба ҳисоб гирифтани дараҷаи хатари пайдошавии резистентнокӣ ва истифодаи протоколҳои муосири химиотерапия дар гурӯҳи назоратӣ: регресси пурра дар 69,4% ҳолат ва, ретсидив - дар 4,1% ба даст оварда шуд, пайдошавии резистентнокӣ - 30,6%, басомади баланди оризаҳои гематологӣ пас аз химиотерапия - 56,2%, фавтияти баланд - 4,1%, талаф шудани қобилияти репродуктивӣ дар натиҷаи амалиётҳои ҷарроҳии узвносткунанда ва гонадотоксикии химиотерапия 37,9%-ро ташкил дод [1-А;5-А; 13-А].
3. Оптимизатсияи тактикаи табобат бо назардошти хатари пайдошавии ОБТ имконият дод, ки то 94,1% регресси пурра ба даст оварда шавад, басомади оризаҳои гематологии табобати махсус то 28,8% ва резистентнокӣ нисбат ба химиотерапия то 5,9%, бартараф кардани ҳолати ретсидив ва кам кардани ҳолатҳои фавт то 0,9%, талаф шудани қобилияти репродуктивӣ то 13,6%, ҳиссаи амалиётҳои ҷарроҳии узвносткунанда то 2 маротиба кам шуд. Зиндамонии 3 – солаи беморони гурӯҳи асосӣ 99,1% ро ташкил дод, дар гурӯҳи назоратӣ бошад, 95,8% буд ( $p < 0,05$ ) [6-А;10-А;12-А].
4. Дар асоси маълумотҳои ба даст овардашуда дар фаъолияти амали алгоритми ташхис ва тактикаи табобати ОБТ бо назардошти дараҷаи хатари пайдошавии резистентнокии омос таҳия ва татбиқ карда шуд [3-А; 7-А;8-А].

### Тавсияҳо оид ба истифодаи натиҷаҳои таҳқиқот

1. Ҳангоми баргузори чорабиниҳои профилактикӣ омилҳои эндо- ва экзогении хатари пайдошавии ОБТ ҳатман ба ҳисоб гирифта шаванд, ба таври маъмулӣ истифода кардани шкалаи муайян кардани хатари пайдошавии резистентнокӣ нисбат ба табобати доругии ОБТ дар ташхис, интиҳоби тактикаи табобат ва пешгӯии беморӣ татбиқ карда шавад.
2. Тавсия мешавад, ки химиотерапияи ҳатти I ҳангоми хатари ками резистентнокии омосҳои бадзоти трофобластӣ ба таври стандартӣ татбиқ карда шавад.
3. Дар шароити маҳдуд будани захираҳо истифодаи режимҳои дастраси MAP,

МАС ва КАМ, ва ҳам режими ЕМА-СО, дар химиотерапияи хатти I ҳангоми хатари пайдошавии резистентноқӣ имконият медиҳанд, ки ремиссияи пурра ва тӯлонии зиндамонии беморони гирифтори ОБТ мебошад.

#### **ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТИ ДОВТАЛАБИ ДАРЁФТИ ДАРАҶАИ ИЛМӢ**

[1-А]. Вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей / Д.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, М.М. Ходжиева // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. - № 2. - С. 92-99.

[2-А]. Сатторова М.А. Эпидемиологические аспекты злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Том 9, № 2. - С. 193-198.

[3-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком и высоком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.Б. Нуъмонова // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. – № 1. - С. 62-67.

[4-А]. Сатторова М.А. Факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова // Научно – медицинский журнал Симург. – 2022 -Том 3, №15.

#### **Мақолаҳо ва фишурдаи интишорот дар маҷмӯаи маводи конфронсҳо**

[5-А]. Сатторова М.А. К вопросу о диагностики и лечения трофобластической болезни в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, К. Гафуров, Н. Самадова // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. АбуалиибниСино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе, 2017. – С 213.

[6-А]. Сатторова М.А. Лечение злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н.Б.Самадова, Т.Д. Джумаев // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. АбуалиибниСино с международным участием «Медицинская наука: Новые возможности». – Душанбе, 2017. – С 261.

[7-А]. Сатторова М.А. Значение  $\beta$  - ХГЧ в оптимизации диагностики злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино с международным участием. – Душанбе, 2018. - С. 224.

- [8-А]. Сатторова М.А. К вопросу о риске резистентности злокачественной трофобластической опухоли / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, С.А. Бокиев // Материалы 67-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино с международным участием. – Душанбе, 2019. - С. 381.
- [9-А]. Сатторова М.А. Оценка факторов риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, М. Хасанзода // Материалы XIV годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. АбуалиибниСино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2019. – С 245.
- [10-А]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты оптимизации лечения злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н. Курбонова // Материалы XV годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. АбуалиибниСино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С 175.
- [11-А]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, З.Х. Хусейнзода // Тезисы внеочередного XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Москва, 2020. - С. 334.
- [12-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.М. Аслиддинова, Л.Р. Доутова // Тезисы внеочередного XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Москва, 2021. – С. 64.
- [13-А]. Сатторова М.А. Трофобластические опухоли / Дж.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, Р.И. Сангинова. – Учебное пособие. – Душанбе, 2019. 103 с.

### Феҳристи ихтисораҳо

ТУТ		Ташкилоти умумичаҳонии тандурустӣ
ВДБ	–	Воситаҳои дохилибачадонӣ
ФЭ	–	Фосилаи эътимоднокӣ
ОБТ	–	Омоси бадсифати трофобластӣ
ҲОИ	–	Ҳубобомоси инвазивӣ
КОО	–	контрасептивҳои омехтаи оралӣ
ТИ	–	Таносуби имкониятҳо
ХК	–	Хориокарсинома
МҚИС	–	Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ
ГҲО	–	Гонадотропини хорионии одам

## АННОТАЦИЯ

Сатторовой Мохинисо Абдултабобовны

**«Оценка факторов риска и оптимизация лечения злокачественной трофобластической опухоли» по специальности 14.01.12 – Онкология**

**Ключевые слова:** трофобластические опухоли, химиотерапия

**Цель исследования.** Выявить факторы риска развития и оптимизировать лечение больных со злокачественными трофобластическими опухолями.

**Материал и методы исследования.** Диссертационная работа по части выявления факторов риска основана на результатах комплексного обследования, лечения и диспансеризации 396 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО), проходивших обследование и лечение в период за 2005-2019 годы в отделениях опухолей репродуктивной системы женщин и химиотерапии ГУ «РОИЦ» МЗ и СЗН РТ. С целью оптимизации терапии ЗТО из 396 женщин лишь 239 пациенток были включены в исследование, так как эти пациентки полностью завершили специальное лечение и были отслежены в течение минимум 6 месяцев после терапии для оценки ее эффективности.

Комплексное обследование больных включало общеклинические, биохимические (ИФА, бета-ХГЧ), патогистологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости.

Иммуноферментный анализа бета-ХГЧ с помощью набора-реагентов «ИммуноФА-бета-ХГЧ» (Россия) и «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) проводили количественное определение содержания  $\beta$ -субъединицы ХГЧ на стрипованных полистироловых планшетах.

**Полученные результаты и их новизна.** Изучена роль экзогенных и эндогенных факторов риска развития инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы, выявлены особенности территориальной распространенности злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан.

Доказана высокая эффективность применения химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с учетом низкого и высокого риска резистентности злокачественных трофобластических опухолей, позволяющая в большинстве случаев достичь не только длительную ремиссии процесса и излечение, но и сохранить репродуктивную функцию пациенток.

На основании оценки степени риска резистентности к химиотерапии, а также влияния экзогенных и эндогенных факторов риска разработан алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с применением современных режимов химиотерапии.

**Рекомендации по использованию.** При проведении профилактических мер необходимо учитывать эндо- и экзогенные факторы риска развития ЗТО и рутинно внедрить использование шкалы определения риска развития резистентности к лекарственную терапию ЗТО в диагностике, выборе тактики лечения и прогнозе заболевания. Рекомендуется стандартно применять химиотерапию I линии при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей. При условиях ограниченности ресурсов использование доступных режимов МАР, МАС и КАМ, как и стандартного режима ЕМА-СО, в химиотерапии I линии при высоком риске развития резистентности позволяют достичь полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у больных с злокачественной трофобластической опухолью.

**Область применения.** Онкология, акушерство – гинекология, семейная медицина.

**АННОТАТСИЯИ**  
**Сатторова Моҳинисо Абдулҗабобовна**  
**“Баҳодихӣ ба омилҳои хатар ва оптимизатсияи табобати омосҳои бадсифати**  
**трофобластӣ аз рӯйи ихтисоси**  
**14.01.12 – Онкология**

**Калимаҳои калидӣ:** омоси бадсифати трофобластӣ, химиотерапия.

**Мақсади таҳқиқот:** муайян кардани омилҳои хатари пайдо шудани беморӣ, оптимизатсияи табобати беморони мубтало ба омоси бадсифати трофобластӣ.

**Мавод ва усулҳои таҳқиқот:** Таҳқиқоти диссертатсионӣ оид ба муайян намудани омилҳои хавф ба натиҷаҳои ташҳиси комплекси 396 нафар бемори гирифтори ОБТ (омоси бадзоти трофобластӣ), ки дар солҳои 2005-2019 дар МД «Маркази ҷумҳуриявӣ илмӣ саратоншиносӣ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ ба қайд гирифта шудаанд, асос ёфтааст. Бо мақсади оптималӣ кардани муолиҷаи ОБТ, аз 396 зан танҳо 239 нафар ба таҳқиқот ҷалб карда шуданд, зеро онҳо табобати мушаххасро ба пуррагӣ анҷом додаанд ва ҳадди ақал дар 6 моҳи пас аз табобат барои арзёбии самаранокии табобат зери мушоҳида қарор доштанд. Таҳқиқоти комплекси беморон аз таҳқиқоти умумиклиникӣ, биохимиявӣ «ИФА, бета-ХГЧ», таҳқиқоти патогистологӣ, ТУС-и узвҳои ковокии батн ва коси хурд, таҳқиқоти рентгенологии қафаси сина, томографияи компютери узвҳои қафаси сина ва ковокии шикам иборат аст. Таҳлили иммуноферменти бета-ГХО бо ёрии маҷмуи реагентҳои «Имуно ФА-бета-ХГЧ» (Россия) ва «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) муайянкунӣ микдори мухтавои  $\beta$ -субъвоҳидҳои ГХО дар планшетаҳои полистироли софшудаи «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) гузаронида шуд.

**Натиҷаҳои ба дастмада ва нағзони онҳо.** Нағзи экзогенӣ ва эндогении омилҳои хатари пайдо шудани hydatidiform mole инвазивӣ ва хориокарсинома омӯхта, хусусиятҳои паҳншавӣ минтақавӣ омосҳои бадсифати трофобластӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон муайян карда шуд. Самаранокии баланди истифодаи химиотерапияи I ва II дар табобати беморон бо назардошти хатари кам ва зиёди ресистентнокии омосҳои бадсифати трофобластӣ исбот карда шуд, ки имконият медиҳад дар аксари бештари ҳолатҳо на танҳо ремиссияи тӯлонӣ ва табобат ба даст оварда шавад, балки қобилияти репродуктивӣ беморон низ нигоҳ дошта шавад. Дар асоси баҳо додан ба дараҷаи хатари ресистентнокии нисбат ба химиотерапия, ҳамчунин таъсири омилҳои экзогенӣ ва эндогенӣ алгоритми тактикаи ташҳис ва табобат дар беморони гирифтори омосҳои бадсифати трофобластӣ бо истифода аз режимҳои муносири химиотерапия таҳия карда шуд.

**Тавсияҳо барои истифода.** Ҳангоми баргузори ҷорабиниҳои профилактикӣ омилҳои эндо- ва экзогении хатари пайдошавӣ ОБТ ҳатман ба ҳисоб гирифта шаванд, ба таври маъмулӣ истифода кардани шкалаи муайян кардани хатари пайдошавӣ ресистентнокии нисбат ба табобати доруғии ОБТ дар ташҳис, интиҳоби тактикаи табобат ва пешгӯии беморӣ татбиқ карда шавад. Тавсия мешавад, ки химиотерапияи хатти I ҳангоми хатари ками ресистентнокии омосҳои бадзоти трофобластӣ ба таври стандартӣ татбиқ карда шавад. Дар шароити маҳдуд будани захираҳои истифодаи режимҳои дастраси MAP, MAC ва KAM, ва ҳамчунин EМА-СО, дар химиотерапияи хатти I ҳангоми хатари пайдошавӣ ресистентнокии имконият медиҳанд, ки ремиссияи пурра ва тӯлонии зиндамони беморони гирифтори ОБТ мебошад.

Соҳаи истифода: Онкология, акушерӣ – гинекология, тибби оилавӣ.

#### ANNOTATION

**Sattorova Mohiniso Abdultabobovna**

#### **"Assessment of risk factors and optimization of treatment of malignant trophoblastic tumors" in specialty 14.01.12 - Oncology**

**Keywords:** trophoblastic tumours, chemotherapy

**Objective:** to identify risk factors and optimize the treatment of patients with malignant trophoblastic tumors.

**Material and Methods:** The thesis work to identify risk factors is based on the results of a comprehensive examination, treatment and clinical examination of 396 patients with malignant trophoblastic tumors (MTCT), who were examined and treated over the period of 2005-2019 in the department of female reproductive system tumors and chemotherapy at the Research Institute "Russian Scientific and Practical Center" of Health and Social Sciences of RT. Only 239 patients out of 396 were included in the study in order to optimize the treatment of STS, as these patients completed special treatment and were followed up for at least 6 months after therapy to assess its effectiveness.

Comprehensive examination of patients included general clinical, biochemical (ELISA, beta hCG), pathohistological examination, abdominal and pelvic ultrasound, chest radiography and chest and abdominal computed tomography.

Immunoassay for beta hCG using ImmunoFA-beta hCG reagent kit (Russia) and EIA-1469, HCG ELISA (Germany) was used for quantitative determination of  $\beta$ -subunit hCG content on stripped polystyrene plates.

**The results obtained and their novelty:** the role of exogenous and endogenous risk factors in the development of invasive vesicular skullcap and choriocarcinoma was studied, and the specific features of the territorial prevalence of malignant trophoblastic tumors in the Republic of Tajikistan were revealed.

The high efficacy of I and II line chemotherapy in the treatment of patients, taking into account the low and high risk of resistance to malignant trophoblastic tumors, which in most cases not only helps to achieve a long-term remission and cure, but also maintain the reproductive function of patients, has been proved.

Based on an assessment of the degree of risk of resistance to chemotherapy and the impact of exogenous and endogenous risk factors, the algorithm for diagnostics and treatment tactics in patients with malignant trophoblastic tumors has been developed using modern regimens of chemotherapy.

**Recommendations for use:** Preventive measures should take into account endogenous and exogenous risk factors for the development of MTCT and routinely incorporate the use of the MTCT Drug Resistance Scale in the diagnosis, treatment strategy, and prognosis of the disease. The use of first-line chemotherapy is recommended as standard for low-risk resistance in malignant trophoblastic tumours. In resource-limited settings the use of available regimens of MAR, MAS and KAM, as well as the standard regimen of EMA-Co, in first-line chemotherapy at high risk of resistance can achieve complete remission and long-term survival in patients with malignant trophoblastic tumours.

**Area of application:** Oncology, obstetrics - gynaecology, family medicine.

