

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

УДК: 618.19-006.55-084

**МИРЗОЕВА
ДИЛОРОМ САТТОРОВНА**

**ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ТАДЖИКИСТАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
по специальности 14.01.12 - онкология**

Душанбе 2019

Работа выполнена в отделении маммологии и реконструктивно-пластической хирургии Республиканского онкологического научного центра МЗ и СЗН РТ

Научный консультант: **Зикирходжаев Дильшод Зукирович**
доктор медицинских наук, профессор ГУ
«Республиканский онкологический научный
центр» МЗ и СЗН РТ

**Официальные
оппоненты:** **Огнерубов Николай Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии, оперативной
хирургии и топографической анатомии
Тамбовского государственного университета
имени Г.Р. Державина Российской Федерации

Курбанова Муборак Хасановна
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель гинекологического отдела Научно
исследовательского института «НИИ акушерства,
гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ

Каримова Фируза Нурбадаловна
доктор медицинских наук, ассистента кафедры
онкологии и лучевой диагностики Таджикского
государственного медицинского университета им.
Абуали ибни Сино.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский
онкологический институт имени П.А. Герцена
(филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»)
Министерства здравоохранения Российской
Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2019 г. в ___ часов
на заседании диссертационного совета 6Д. КОА-025 при ГОУ «Таджикский
государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». 734003,
г. Душанбе, пр. Рудаки, 139.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном
сайте www.tajmedun.tj ГОУ «Таджикский государственный медицинский
университет имени Абуали ибни Сино»

Автореферат разослан «___»_____2019 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Ш.К. Назаров

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из главных причин смертности среди женщин с онкологическими заболеваниями. Выявляемость РМЖ ежегодно в мире составляет около 1 миллиона новых случаев, при этом во многих развитых страна наблюдается тенденция к росту данного заболевания [М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2010; А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2018; J. Ferlay et al., 2014; R. Siegel, et al., 2014]. С 2005 по 2010 гг. прирост абсолютного числа больных составил 13,9 [Е.М. Аксель, 2012; Е.М. Аксель, 2014; R. Siegel, et al., 2014; W. Stewart, Ch. P. Wild, 2014].

В России, по данным А.Д. Каприна и соавт. [А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2017; А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2018], контингент больных злокачественными новообразованиями в 2017 г. составил 3,0% от общего числа населения, среди которых лидирующие места принадлежали пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями молочной железы (18,4%), тела матки (7,1%), предстательной железы (6,1%). По данным этих же исследователей, за 10 лет (2005-2015 гг.) распространенность злокачественных новообразований возросла на 39,8%, что обусловлено, как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Несмотря на усовершенствование диагностических возможностей, оснащение лечебно-профилактических учреждений высокотехнологичным оборудованием, доля запущенных случаев онкологической патологии, особенно при визуальных опухолях, в число которых входит и РМЖ (30,0%), остается высокой [Т.В. Синкина, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев, 2009; V.T. DeVita et al., 2011].

Как указывает Расулов С.Р. [С.Р. Расулов, 2013], в 2012 г. в Таджикистане пик заболеваемости РМЖ приходился на возраст 45-49 лет, составляя 16,7% от общего количества женщин, страдающих онкопатологией. Заболеваемость РМЖ в Республике Таджикистан из года в год увеличивается и стабильно занимает первое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения. Кроме этого, малая результативность программ раннего выявления, несвоевременное обращение пациенток к специалисту, диагностические ошибки врачей общего профиля, увеличивают частоту появления диссеминированных форм рака молочной железы. В 50% случаев при радикальной терапии РМЖ рано или поздно наблюдается

метастазирование процесса в отдаленные органы, при котором заболевание становится практически неизлечимым, в связи с чем, больным проводятся различные варианты паллиативной терапии [А.В. Кузнецов, и др., 2010; Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина, 2014; А.С. Сухотько, 2014; J.C. Weeks, et al., 2012; K. Visvanthan, et al., 2013]. Своевременное выявление рецидивов и метастазов у больных РМЖ, ранее получивших лечение, приобретает всё больше значение, так как причиной гибели их является генерализация опухолевого процесса, при этом особую актуальность для клиницистов представляет проблема прогнозирования исходов заболевания в зависимости от влияния ряда факторов, среди которых первостепенное значение имеют: степень местного распространения опухоли, ее локализация, характер роста опухолевого процесса, степень гистологической дифференцировки, результаты определения белка HER2/neu, влияние уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также возраст больных [L.S. Lindström, et al., 2012; E.V. Jensen, V.C. Jordan, 2003; R. Yerushalmi, et al., 2010]. Общая выживаемость при этом составляет от 24 до 36 месяцев, и лишь в 15% случаев она достигает 5 лет и более [Е.Ш. Кулигина, 2010; К.П. Лактионов, и др., 2015].

Цель терапии рака молочной железы на ранних стадиях заключается в его излечении, а при образовании метастазов основной задачей лечения является достижение ремиссии процесса. Одним из основных показателей результатов паллиативной терапии считается продолжительность жизни [Т.И. Ионова, и др., 2000; Д.З. Зикиряходжаев, и др., 2012; A. Walczak, et al., 2015; J.G. Meran, E. Späth-Schwalbe, 2009; P.H. Liu, et al., 2014; J. Lemieux, et al., 2011]. Также одним из основных критериев успешного лечения, помимо показателя выживаемости, является показатель качества жизни (КЖ) пациента [R.A. Rodenbach, et al., 2017]. Под термином «качество жизни больного», принятого в Index Medicus в 1977 г., принято считать интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. По решению Американского общества клинической онкологии (ASCO), данный показатель оценки эффективности лечения по значимости превышает показатель безрецидивной выживаемости [Н.М. Волков, 2014; Д.Д. Пак, 2006]. Современные достижения онкохирургии, химио- и лучевой терапии, гормональной, иммунной терапии в режиме монотерапии, а иногда и в комбинации в плане паллиативного лечения в значительной степени увеличили шансы больных на выживаемость и удовлетворительное качество жизни [А.Д. Зикиряходжаев, и др., 2014, 2015; И.Е. Сedaков, и

др., 2016; В.П. Летагин, и др., 2014; А.С. Сухотько, 2014; Т. Paraskevi, 2012].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соискатель ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ Мирзоевой Дилором Сатторовны на тему: «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Республике Таджикистан» по специальности 14.01.12 – онкология выполнена в рамках «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.» и НИР ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ «Возможности ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований в Республике Таджикистан», № гос. регистрации 0109 ТД 766.

Целью исследования является изучение факторов риска развития отдалённых метастазов после ранее проведенного лечения при раке молочной железы. Оптимизация и планирование методов лечения диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности отдаленного метастазирования рака молочной железы в зависимости от основных факторов прогноза.
2. Изучить эффективность проводимого лечения в зависимости от гормонального статуса пациенток и степени диссеминации рака молочной железы.
3. Изучить значение гормональных рецепторов, факторов Her-2/neu и Ki-67 в клетках рака молочной железы.
4. Оценить результаты иммуностимулирующей терапии с применением отечественных иммуномодуляторов – тимогина, тимогара, тимофера.
5. Определить значение эндорфинов при лечении диссеминированного рака молочной железы с применением иммуномодулятора.
6. Оценить качество жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов и гормонального статуса пациенток.

Научная новизна

На большом ретроспективном и проспективном клиническом материале 316 больных диссеминированным раком молочной железы

(ДРМЖ) диссертантом впервые в Республики Таджикистан дан достоверный анализ особенности и закономерности диссеминации РМЖ, определены частота и удельный вес метастазов в различные органы и их влияние на дальнейшее клиническое течение.

Впервые дана оценка эффективности отечественных иммуномодулирующих препаратов тимопина, тимофера и тимогара в лечении больных диссеминированным раком молочной железы, изучена их роль в контроле болевого синдрома.

Новым этапом исследования является клиническое сопоставление и изучение качества жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов.

Биологическая агрессивность опухолевого процесса оценена путем изучения гормональных рецепторов, Her-2/neu и онкологических белков Ki-67. Даны научно-обоснованные рекомендации по паллиативному лечению больных ДРМЖ.

Проведен тщательный анализ значимости прогностических факторов при терапии ДРМЖ.

Теоретическая значимость

На репрезентативном материале Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ) изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения и качество жизни больных диссеминированным раком молочной железы в условиях ограниченных экономических ресурсов. Полученные в исследовании данные обеспечивают возможность сформулировать стратегию паллиативного комплексного лечения данной патологии. Результаты выполненного исследования позволяют планировать и оптимизировать паллиативную специализированную помощь пациенткам, страдающим ДРМЖ, наметить пути усовершенствования различных вариантов паллиативной терапии, направленной на продление сроков жизни с улучшением ее качества.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертационной работы используются в практической деятельности маммологических и химиотерапевтических отделений республиканского и областных онкологических центров Республики Таджикистан. Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедр онкологии и лучевой диагностики «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино» и

ГУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» МЗ и СЗН РТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Более 82% больных раком молочной железы в процессе или после специальной терапии подвергаются паллиативному лечению ввиду диссеминации опухолевого процесса.
2. Диссеминация рака молочной железы происходит в основном путем метастатического поражения костей скелета, паренхиматозных органов, головного мозга и лимфатических узлов, тем самым резко ухудшая качество жизни.
3. Иммуногистохимическое определение и контроль экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестеронов, маркера пролиферации Ki-67, белка Her-2/neu позволяют адекватно оценить активность опухолевого процесса, повлиять на прогноз заболевания, а также улучшить результаты паллиативного лечения у больных диссеминированным раком молочной железы.
4. Иммуномоделирующая терапия больных диссеминированным раком молочной железы с применением отечественных препаратов тимодина, тимофера и тимогара в значительной степени корригирует состояние клеточного иммунитета и обеспечивает возможность проведения паллиативной химиолучевой терапии без угрожающих осложнений.
5. Качество жизни больных диссеминированным раком молочной железы, находящихся в состоянии клинической ремиссии, зависит от режима проводимой химиолучевой терапии, локализации метастазов, количества пораженных органов и эффективности оказываемой паллиативной помощи.

Апробация работы. Основные результаты проведенного исследования обсуждены и доложены на: конференции «Современные технологии и новые подходы в медицине» (Турсунзаде, 2007); научно-практической конференции, посвященной 75-летию проф. Б.П. Ахмедова (Худжанд, 2008); VI (Душанбе, 2010), VII (Астана, 2012), VIII (Казань, 2014) и IX (Минск, 2016) съездах онкологов и радиологов СНГ; научно-практической конференции НИИ экспертизы и восстановления трудоспособности инвалидов (Душанбе, 2012); обучающем семинаре (Зальцбург, 2013), научно-практической конференции «Роль доказательной медицины в повышении качества медицинской помощи и медицинского образования», (Душанбе, 2014), научной конференции EURAMA (Алматы, 2014); совместной научно-практической конференции Университета Акибадем и Департамента здравоохранения

(Стамбул, 2014); международной научно-практической конференции «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2015); III конгрессе онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015); научно-практической конференции Таджикского государственного национального университета (Душанбе, 2016); на заседании ученого совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 14-июня 2018 года, протокол заседания №1.

Полученные результаты о закономерностях диссеминации РМЖ позволяют целенаправленно контролировать течение болезни. Проведение терапии с учетом прогностических факторов является наиболее эффективной и дает возможность выбора наиболее оптимальных методологических подходов к лечению больных ДРМЖ.

Контроль гормонального статуса и онкобелков (Ki-67) обеспечивает высокую достоверность диагностики генерализованных опухолей молочной железы, тем самым улучшает результаты паллиативного лечения.

Назначение иммуномодулирующих препаратов отечественного производства дало возможность проведения курсов химиолучевой терапии без особых осложнений, обеспечив эффективное снятие болевого синдрома у большинства больных.

Широкое внедрение в практику паллиативной помощи, с учетом морфологических, иммунологических, гормональных критериев, прогностических факторов способно обеспечить удовлетворительное КЖ пациентов и дать обнадеживающие результаты.

Личный вклад автора. Автором изучен и проанализирован большой объем литературных источников и опыт работы исследователей ближнего и дальнего зарубежья по теме диссертационной работы. Собран клинический материал, разработан кодификатор для больных ДРМЖ, который заполнялся согласно данным амбулаторных карт и историй болезни. Автор лично проводила курацию включенных в исследование больных, самостоятельно производила оперативные вмешательства, участвовала в консилиумах химиотерапевтов, в проведении паллиативной полихимиотерапии, бисфосфонатотерапии, иммунотерапии ДРМЖ. Санационные мастэктомии с замещением дефекта кожи торакодорсальным лоскутом в плане паллиативного лечения больных ДРМЖ производились лично автором. Разработан шаблон для расчета КЖ больных ДРМЖ с применением программы Microsoft Excel. Проведена статистическая обработка полученных данных. Автор принимала непосредственное участие в разработке

«Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», утвержденной постановлением Правительства Республики Таджикистан за № 587 от 31.10.2009 г., и «Стандартов по предоставлению паллиативной помощи», утвержденных Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (приказ № 3-194 от 02.07.2015 г.).

Опубликование результатов исследования. По материалам диссертационной работы было опубликовано 32 научные работы, 12 из них в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Имеется 1 малый патент на изобретение (№ TJ 750 от 28.05.2015 г.) и 1 рационализаторское предложение (№ 3137/R439 от 06.02.2017г., выданный ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на 327 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 108 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 315 источников, из них 190 на русском и 125 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящая работа, выполненная в рамках утвержденной Правительством РТ «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных опухолей в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», имеет характер проспективного нерандомизированного исследования. Её основу составил анализ результатов паллиативного лечения 316 больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ), получивших терапию в различных отделениях Государственного учреждения Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ) в период 2004-2014 гг. Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет (таблица 1), пик заболеваемости пришелся на возраст 40-49 лет (45,89%), средний возраст больных составил $47,74 \pm 9,48$ лет. 61,39% больных находились в активном репродуктивном возрасте (20-49 лет).

Таблица 1. - Распределение больных ДРМЖ по возрасту (n=16)

Возраст, лет	Количество больных	
	абс.	%
20-29 лет	7	2,22
30-39 лет	42	13,29
40-49 лет	145	45,89
50-59 лет	86	27,22
60-69 лет	31	9,81
70 лет и старше	5	1,58
ИТОГО	316	100,0

Продолжительность анамнеза до момента первичного обращения за специализированной медицинской помощью составила: до 6 месяцев – у 180 (56,96%) пациенток; до года – у 91 (28,8%); от 1 года и более – у 45 (14,24%).

Правая молочная железа была поражена в 163 (51,58%) случаях, левая – у 153 (48,42%) больных. В основном опухолевой процесс локализовался:

- в верхненаружном квадранте правой и левой молочных желез – у 50 (30,67%) 61 (39,87%) пациенток;
- в верхневнутреннем квадранте правой и левой молочных желез - у 20 (12,27%) и 22 (14,4%);
- центральная локализация опухолевого процесса в молочной железе была установлена у 29 (17,8%) больных справа и у 11 (7,19%) - слева.

При первичном обращении размеры опухоли около 2 см в наибольшем измерении (T_1) были отмечены у 5 (1,58%) пациенток; опухоль до 5 см, ограниченная тканью железы (T_2) выявлена у 48 (15,19%) больных; более 5 см (T_3) - у 125 (39,56%) больных; опухолевидное образование любых размеров, выходящее за пределы железы на грудную клетку либо кожу (T_4) имело место у 101 (31,96%). Метастазы во внутренних лимфоузлах молочной железы - надключичных лимфоузлах на стороне поражения (N_3) определялись у 24 (7,59%) пациенток и 13 (4,11%) женщин при первичном обращении уже имели отдалённые метастазы (M_1): у 4 - метастазы в кости, у 3 - метастазы в печень, у 3 - в легкие и лимфоузлы средостения, у 1 - в легкие, у 1 - в легкие и головной мозг и у 1 - в печень и позвоночник.

Почти все пациентки жаловались на наличие образования в молочной железе – 99,05% и увеличение регионарных лимфоузлов

(98,10%); более 2/3 больных имели изменения кожи в области молочной железы; 20,25% больных предъявляли жалобы на наличие болевого синдрома. Оценка распространенности опухолевого процесса согласно клинко-морфологической классификации РМЖ по стадиям и Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM, дана у всех 316 пациенток (таблица 2). Большую часть больных (97,47%) составили пациентки с запущенными (IIb-IV) стадиями заболевания.

У всех включенных в исследование больных диагноз подтверждён цитологически - у 316 (100%) больных и гистологически – у 314 (99,37%), 2 больным оперативное вмешательство было не показано. При гистологическом исследовании выявлено, что инфильтративно-протоковую форму РМЖ имели 31,64% больных (таблица 3).

На долю инфильтративно-долькового рака приходилось 25,95% случаев; у 11,4% больных был установлен инфильтративно-протоковый рак с выраженным внутрипротоковым компонентом. Из 316 больных у 13 женщин при первичном обращении уже имела место генерализация опухолевого процесса.

В таблице 4 представлено распределение больных в зависимости от ранее проведенных методов лечения (316 больных).

Таблица 2. - Распределение больных РМЖ по стадиям и Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM при первичном обращении (n=316)

Стадия заболевания	Количество больных	%
стадия 0 T _{is} N ₀ M ₀	0	0
стадия I T ₁ N ₀ M ₀	0	0
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀ (T ₀₋₂ N ₀₋₁ M ₀)	8	2,53
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀ (T ₂₋₃ N ₀₋₁ M ₀)	60	18,99
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀ (T ₀₋₃ N ₁₋₂ M ₀)	110	34,81
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	31,96
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,59
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	13	4,11
ИТОГО	316	100

Таблица 3. - Распределение больных ДРМЖ по морфологическому строению опухоли (n = 314)

Гистологический тип опухоли	Количество больных	
	абс.	%
инфильтративно-протоковый	101	32,2
инфильтративно-дольковый	82	26,1
инфильтративно-протоковый с выраженным внутрипротоковым компонентом	36	11,5
смешанный	22	7,0
скиррозный	27	8,6
скиррозно-солидный	12	3,82
медулярный	7	2,23
рак Педжета	27	8,6
Итого	314	100

Таблица 4. - Методы первичного лечения у больных ДРМЖ (n=316)

Методы первичного лечения	Количество больных	
	абс.	%
хирургический	4	1,27
хирургический+ ЛТ+ХТ+ГТ	64	20,25
предопер.ЛТ+хирургический +ХТ+ГТ	44	13,92
хирургический + ХТ+ ГТ	26	8,23
предопер. ХТ+хирургический+ЛТ+ХТ+ГТ	123	38,92
предопер. ХТ+хирургический+ХТ+ЛТ	23	7,28
предопер. ХТ +хирургический+ХТ+ГТ	25*	7,91
ХТ+иммунотерапия	2	0,63
ХТ+бисфосфонаты + иммунотерапия+ хирургический+ ХТ	5*	1,58

** сюда вошли больные, которым была выполнена простая (санационная) мастэктомия*

При первичном лечении из 316 пациенток различные виды оперативных вмешательств произведены были 314 больным женщинам: РМЭ по Маденну – 221 (70,38%); простая мастэктомия с

лимфодиссекцией – 11 (3,5%); оварэктомия + РМЭ по Маденну – 61 (19,43%); оварэктомия+ РМЭ по Пейти-Дайсену – 21 (6,69%).

У всех, находящихся на диспансерном учёте исследованных больных, получивших в разные сроки радикальное лечение, возникли отдалённые метастазы в сроки: до 1 года - у 22 (6,96%) пациенток, от 1 до 3 лет - у 69 (21,84%); от 3 до 5 лет - у 184 (58,23%) больных и у 41 (12,97%) женщины - в сроки от 5 до 10 лет. При первичном обращении 13 (4,11%) пациенток исследуемой группы уже имели метастазы (М₁): в кости (4); в печень (3); в легкие (1), у 3 пациенток были одновременно выявлены метастазы в лёгкие и лимфоузлы средостения, у 1 - в легкие и головной мозг, у 1 – в печень и позвоночник. Больные этой группы были отнесены в категорию пациенток со сроком появления метастазов до 1 года, они получили паллиативное лечение, и находились под динамическим наблюдением.

К числу важнейших факторов риска РМЖ относятся генетическая предрасположенность, возраст больных, гормональный статус, особенности питания, а также патологические поражения молочной железы в анамнезе. На момент лечения из 316 пациенток ДРМЖ замужем было 269 (85,13%) женщин, не замужем – 47 (14,87%). В репродуктивном возрасте с сохраненной менструальной функцией было 95 (30,06%) пациенток, 55 (17,41%) - в состоянии климакса. Менопауза отмечена у 166 (52,53%) больных: в менопаузе до 5 лет, в том числе после хирургической кастрации, было 123 (38,92%) женщины; после гормональной кастрации Золадексом - 11 (3,48%), менопауза более 5 лет имела место у 32 (10,13%) пациенток. Рожавших женщин было 274 (86,71%), не рожавших 42 (13,29%).

Из числа исследованных 316 больных: сердечно-сосудистая патология отмечена у 81 (25,63%); сахарный диабет – у 17 (5,38%), ожирение – у 63 (19,94%), пиелонефрит – у 42 (13,29%), патология ЖКТ – у 27 (8,54%), шизофрения – у 2 (0,63%), патологии со стороны органов гениталий – у 38 (12,03%).

В ходе обследования, лечения больных и для достоверной оценки результатов предпринятых мероприятий мы использовали клинические и инструментальные методы исследования: - сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр больной, исследование опорно- двигательного аппарата, кожных покровов, осмотр и пальпация постмастэктомических рубцов, контлатеральной молочной железы, регионарных и отдаленных зон лимфооттока, физикальные методы исследования органов грудной клетки, исследование органов брюшной полости, осмотр гениталий; - для оценки степени выраженности болевого синдрома использовались

нумерологическая оценочная шкала, включающая оценку уровня боли по 10-балльной системе, а также визуальная шкала Вонг-Бакера; - оценка физического состояния больных проводилась по модифицированной шкале Карновского (%).

В число используемых инструментальных методов вошли: **рентгенологический метод** (для диагностики метастазов в кости – для определения локализации и формы поражения; динамики заболевания и эффективности лечения; нанесения меток при планировании лучевой терапии); **компьютерная томография (КТ)** (при исследованиях головного и спинного мозга, печени, органов забрюшинного пространства, позвоночника; костей скелета, с целью определения динамики процесса); **маммография** (позволяет в 98% случаев обнаружить патологический процесс в молочной железе); **ультразвуковое исследование (УЗИ)** (для исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, мягких тканей, молочной железы); **радиоизотопный метод** (для исследования костей скелета с целью поиска метастазов, а также уточнения степени регрессии опухолевого процесса после лучевой, гормональной и лекарственной терапии); **морфологический (цитологический, гистологический) метод** (для уточнения метастатического характера поражения лимфатических узлов, кожных метастазов, костей, плевритов, асцитов (цитологически), исследования послеоперационных препаратов и биопсий (гистологически)); **иммуноферментный метод** (концентрация β -эндорфина определялась иммуноферментным методом согласно протоколу с использованием набора фирмы Peninsula Laboratories LLC (США); **иммунологический метод** (проводилось определение иммунологического статуса исследуемых пациенток).

Иммуногистохимическое исследование на ER, PR, Her2-neu, Ki-67 у 221 больной РМЖ проводилось в ведущих центрах стран СНГ.

Статистическая обработка клинического материала и расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена проводились в программе Microsoft Office Excel согласно процедуре. Достоверность полученных данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели качества жизни оценивали по опроснику EORTCQLQ-C30. выживаемость пациенток с ДРМЖ изучалась в динамике по методу Каплан-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на то, что РМЖ - хорошо визуализируемая опухоль, ему присуще частое метастазирование. В Республике Таджикистан у больных

раком молочной железы после проведенной терапии в 58-70% случаев развиваются метастазы из-за наличия местно-распространенной и запущенной формы РМЖ на начальном этапе терапии. Генерализация опухолевого процесса, появление отдаленных метастазов в органах и тканях, способствуют резкому ухудшению состояния больных и качества их жизни, прогноз болезни неутешительный, поэтому пациентки получают паллиативную терапию. Метастазы чаще поражали печень, легкие, кости и лимфоузлы. Рак молочной железы характеризуется частым метастазированием, включая его распространение и в отдаленные органы и ткани (таблица 5).

При метастазах в позвоночник, тазовые кости и череп характерны их множественные поражения, тогда как метастатические поражения конечностей чаще были одиночными. У большинства пациенток с костными метастазами (133 – 81,59%) имел место остеолитический вариант поражения, у 7 (9,59%) больных – остеобластический и у 23 (14,11%) больных – смешанный вариант. Необходимо подчеркнуть, что у пациенток костные метастазы были выявлены не только при рентген- и радиоизотопном исследованиях, но и при КТ-исследованиях (размер метастаза индивидуально для каждой локализации).

Таблица 5. - Количество метастазированных органов у исследованных больных ДРМЖ (n=316)

Локализация метастазов	Количество метастазов	
	абс.	%
Одиночные метастазы (n=116)		
печень	47	14,87
легкие	28	8,86
Контрлатеральная молочная железа	7	2,22
кости	34	10,76
Метастазы в два органа (n=185)		
кости+печень	42	13,29
кости+легкие	40	12,66
вторая МЖ + перекрёстные аксиллярные л/у	8	2,53
кости+головной мозг	2	0,63
легкие+головной мозг	4	1,27
печень+яичники	6	1,9
легкие+л/у средостения	44	13,92

кости+мягкие ткани	16	5,06
кости+ шейные л/у	16	5,06
печень+мягкие ткани	7	2,22
Метастазы в три органа (n=15)		
легкие+головной мозг+глаза	2	0,63
позвоночник+кости таза+печень	10	3,16
печень+кости+яичники	3	0,95

В ходе изучения частоты появления отдаленных метастазов в зависимости от стадии РМЖ было выявлено, что стадия РМЖ влияет на степень распространенности метастатического процесса, но наиболее существенное влияние оказывает первоначальное поражение лимфатического коллектора: при IIa стадии имеется тенденция к поражению одного-двух органов, которое соответствовало равному количеству поражения в обеих группах и составило по 1,58% от общего количества больных; при IIb стадии чаще поражались два органа, что составило 8,54 и 10,44% соответственно, а при IIIa, b, c стадиях поражались одновременно два-три органа в 74,37% случаев: 26,9, 13,92, 4,75% и 1,58, 3,16, 0,32% соответственно (таблица 6).

Таблица 6. - Стадия заболевания и распространенность метастазов у больных ДРМЖ (n=316)

Стадии заболевания	Количество больных		Метастазы					
	n	%	в 1 орган		в 2 органа		в 3 органа	
			n	%	n	%	n	%
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	8	2,53	4	1,58	4	1,58	-	-
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	18,99	27	8,54	33	10,44	-	-
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	34,81	21	6,65	85	26,9	4	1,58
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	31,96	47	14,87	44	13,92	10	3,16
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,59	8	2,53	15	4,75	1	0,32
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	13	4,11	9	2,85	4	1,58	-	-
Итого	316	99,99	116	36,71	185	58,54	15	4,75

Таким образом, частота диссеминации РМЖ всё же коррелирует с размерами первичной опухоли, но акцент приходился на регионарное

метастазирование. Метастазы достоверно чаще возникли у пациенток с метастатическими поражениями лимфоузлов, что соответствует N₂₋₃. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ.

Мы изучили и детально проанализировали связь некоторых гистологических вариантов РМЖ с наиболее часто встречающейся локализацией метастазов (таблица 7).

Таблица 7. - Частота метастазирования ДРМЖ в органы в зависимости от гистологических вариантов (n=314)

Гистологический тип опухоли	Количество б-х		Частота и локализация mts*				Количество mts
	абс.	%					
			кости и в сочет.	легкие и в сочет.	печень и в сочет.	л/у и в сочет.	
инфильтративно- протоковый	101	32,17	53 (16,88)	31 (9,87)	24 (7,64)	7 (2,23)	115 (36,62)
инфильтративно- дольковый	82	26,11	39 (12,42)	23 (7,32)	27 (8,6)	4 (1,27)	93 (29,62)
инфильтративно- протоковый с выраженным внутрипротоковым компонентом	36	11,46	14 (4,46)	24 (7,64)	9 (2,87)	15 (4,78)	62 (19,75)
смешанный	22	7,0	2 (0,64)	7 (2,23)	10 (3,18)	9 (2,87)	28 (8,92)
скиррозный	27	8,6	18 (5,73)	12 (3,82)	7 (2,23)	17 (5,41)	54 (17,2)
скиррозно- солидный	12	3,82	15 (4,78)	8 (2,55)	9 (2,87)	8 (2,55)	40 (12,74)
медулярный	7	2,23	5 (1,59)	7 (2,23)	6 (1,91)	2 (0,64)	20 (6,37)
рак Педжета	27	8,6	17 (5,41)	6 (1,91)	13 (4,14)	2 (0,64)	38 (12,10)

Наиболее агрессивно ведет себя скиррозно-солидный рак, на 12 больных приходится 40 (12,74%) случаев появления отдаленных метастазов. На 27 больных, имеющих скиррозную форму РМЖ пришлось 54 (17,2%) случая отдаленного метастазирования, при этом имело место поражение, как одного, так и двух-трех органов. К факторам прогноза при ДРМЖ, кроме локализации метастатического поражения, относят и продолжительность клинической ремиссии (таблица 8). Мы выяснили,

что сроки возникновения метастазов имеют тесную связь со стадией процесса: чем тяжелее стадия, тем быстрее возникает распространение процесса. У пациенток со IIa стадией длительность клинической ремиссии в среднем составляла $63,1 \pm 5,5$ месяцев, у больных со IIb – $43,3 \pm 5,2$ месяцев, с IIIa – $42,3 \pm 4,2$ месяцев, с IIIb – $37,4 \pm 3,1$ месяцев, а при стадии III сократилась $21,5 \pm 2,9$ месяцев. Немаловажными факторами прогноза диссеминации РМЖ являются степень злокачественности опухоли и степень лечебного патоморфоза. Исследуемые нами больные имели низкую степень - G1 (n=68) злокачественности, умеренную - G2 (n=77), и высокую - G3 (n=169) (таблица 9). У 2 пациенток, которым хирургическое вмешательство не производилось, степень злокачественности (G) не была определена. G1 имели 49 (15,61%) пациенток со II (a и b) стадией заболевания; с IIIa стадией - 19 (6,05%); G2 была выявлена у 50 (15,92%) пациенток с IIIa стадией; со II стадией - у 17 (5,41%); IIIb – у 9 (2,87%); IIIc – у 1 (0,32%) пациентки; G3 была отмечена практически у всех больных с III стадией и распределилась следующим образом: IIIa - 41 (13,05%), 2 (0,6%) пациентки со IIb стадией тоже вошли в эту группу; IIIb - 92 (29,3%); IIIc - 23 (7,32%), 11 (3,5%) пациенток с IV стадией также имели G3.

Таблица 8. - Сроки появления отдаленных метастазов при различных стадиях РМЖ после проведенного лечения (n=303)

Стадия заболевания	Количество больных		Сроки появления mts, мес.				
	абс.	%	<12	12-36	36-60	>60	Ср. срок (M±m)
стадия IIa (T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀)	8	2,64	-	-	2 (0,66)	6 (1,98)	63,1±5,5
стадия IIb (T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	60	19,8		11 (3,63)	28 (9,24)	21 (6,93)	43,3±5,2
стадия IIIa (T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀)	110	36,3		21 (6,93)	79 (26,07)	10 (3,30)	42,3±4,2
стадия IIIb (T ₄ N ₀₋₂ M ₀)	101	33,33	4 (1,32)	25 (8,25)	68 (22,44)	4 (1,32)	37,4±3,1
стадия IIIc (T _{любая} N ₃ M ₀)	24	7,92	5 (1,65)	12 (3,96)	7 (2,31)	-	21,5±2,9
Итого	303	99,99	9 (2,97)	69 (22,77)	184 (60,73)	41 (13,53)	38,9±4,3

Очень слабая положительная корреляция была обнаружена между стадией заболевания и метастазированием в один орган (rS = 0,03), слабая отрицательная корреляция - между стадией заболевания и метастазированием в 2 органа (rS = -0,1). Положительная корреляция

отмечалась между стадией заболевания и метастазированием в 3 органа ($rS = 0,26$).

Таблица 9. - Распределение ДРМЖ в зависимости от стадии и степени злокачественности опухолевого процесса (n=314)

Стадии заболевания	Количество больных		Степень злокачественности опухоли					
	n	%	G1		G2		G3	
			n	%	n	%	n	%
стадия IIa (T ₀ N ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀)	8	2,55	6	1,91	2	0,64	-	-
стадия IIb (T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	60	19,11	43	13,69	15	4,78	2	0,64
стадия IIIa (T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀)	110	35,03	19	6,05	50	15,92	39	12,42
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	32,17	-	-	9	2,87	92	29,3
стадия IIIC T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,64	-	-	1	0,32	23	7,32
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	11	3,50	-	-	-	-	13	4,14
Итого	314	100	68		77		169	

Между злокачественностью процесса и стадией заболевания для G1 и G2 обнаружена отрицательная корреляционная связь (соответственно, $rS = -0,66$ и $rS = -0,6$), для G3 по данным показателям наблюдалась положительная корреляционная связь ($rS = 0,49$).

Таким образом, мы выявили, что опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли, также подтвердили факт, о том, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой степени злокачественности (G1 и G2), может привести к ускоренному распространению опухолевого процесса и развитию отдалённых метастазов.

С целью определения ответа опухоли на проводимые лечебные мероприятия у исследуемых больных (n=314) была дана оценка лечебного патоморфоза. Он был оценён объективно у 220 (70,06%) пациенток, из которых в неoadьювантном режиме проводилось: лучевое лечение – 44 (20,0%) больным, все они имели II степень лечебного патоморфоза; химиотерапия - 176 (80,0%) больным, из них 22 (12,5%) имели III степень лечебного патоморфоза и 154 (87,5%) I-II степени лечебного патоморфоза; 2 (0,6%) пациенткам оперативное

вмешательство не производилось, в связи, с чем степень лечебного патоморфоза не определялась; остальным 94 (29,7%) пациенткам хирургическое лечение проводилось без предварительной химиолучевой терапии. Критерием оценки эффективности предоперационного лекарственного лечения у больных раком молочной железы является уменьшение размеров опухоли, установленное при субъективном, объективном (степень уменьшения опухоли, число и размеры патологически измененных лимфатических узлов при инструментальных методах исследования) и морфологическом (микроскопическая оценка размеров опухоли) изучении результатов терапии (таблица 10).

Таблица 10. - Частота отдаленного метастазирования в зависимости от лечебного патоморфоза опухоли, абс. (%) (n=220)

Локализация метастазов	Количество больных, n (%)				
	Всего больных	Степень лечебного патоморфоза			
		I	II	III	IV
Легкие	28 (12,73)	14 (6,36)	12 (5,45)	2 (0,9)	-
Печень	47 (21,36)	23 (10,45)	21 (9,55)	3 (1,36)	-
Кости	34 (15,45)	15 (6,82)	12 (5,45)	7 (3,18)	-
Контрлатер. м/ж	7 (3,18)	-	-	7 (3,18)	-
Множественные (поражение более одного органа)	104 (47,27)	56 (25,45)	45 (20,45)	3 (1,36)	-
Средние сроки метастазирования, мес. (M±m)	36,7±4,1	23,1±2,34	34,6±3,32	52,5±6,8	-
Итого	220	108 (49,09)	90 (40,91)	22 (10,0)	-

Наиболее часто отдаленные метастазы развивались в сроки от 1 года до 5 лет при I и II степени лечебного патоморфоза (90,0% пациенток). При III степени лечебного патоморфоза метастазы развивались в 10,0% случаев в сроки более 5 лет. При анализе полученных результатов выявилась отрицательная корреляционная зависимость между степенью лечебного патоморфоза и диссеминацией опухолевого процесса: непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = -1$.

При ДРМЖ метастазы в отдаленные органы наблюдались у 144 (64,86%) больных при стабилизации заболевания. После получения частичного терапевтического эффекта метастазы в отдаленные органы отмечались в 28,64% случаев. У 5,91% больных, имеющих полную регрессию первичной опухоли после предоперационного лечения, диссеминация злокачественного процесса произошла в более поздние сроки. 2 (0,91%) пациентки с первично диссеминированным раком не

отреагировали на неоадьювантные курсы химиотерапии, опухолевый процесс у этих больных прогрессировал (таблица 11).

Таблица 11. - Зависимость частоты и сроков метастазирования от результатов предоперационного лечения (n=222)

Локализация метастазов	Количество больных, абс.(%)				
	Всего	Лечебный эффект			
		прогрессирование	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация
Легкие	28 (12,61)	-	-	9(4,05)	19(8,56)
Печень	47 (21,17)	-	6(2,70)	14(6,31)	27(12,16)
Кости	34 (15,32)	-	2(0,9)	6(2,7)	26(11,71)
Контрлатер. м/ж	7(3,15)	-	5(2,25)	2(0,9)	-
Множественные поражение более одного органа)	106(47,75)	2(0,9)	-	32(14,41)	72(32,43)
Ср. сроки метастазирования, мес. (M±m)		4,5	54,7±4,6	42,3±3,4	31,1±3,5
Всего	222(100)	2(0,9)	13(5,86)	63(28,64)	144(64,86)

Данные исследования показали хорошую эффективность неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного и диссеминированного РМЖ, как в монорежиме, так и в различных комбинациях.

Мы изучили значение гормональных рецепторов, онкобелка Her-2/neu и Ki-67 в клетках РМЖ у 221 больной. Больных с отрицательным статусом онкогена HER-2/neu в сочетании с положительным рецепторным статусом было 145 (65,61%). При анализе иммуногистохимических показателей чаще всего у больных определялся статус (ER+PR+), Her-2/neu(-) – 121 (54,75%). Статус (ER+PR-), Her-2/neu(-) отмечался у 24 (10,86%) пациенток. У 29 (13,12%) больных отмечался статус (ER+PR±), Her-2/neu(+++). Статус (ER-PR-), Her-2/neu(+++) отмечался у 21 (9,5%) пациенток. У 26 (11,76%) пациенток отмечался статус (ER-PR-), Her-2/neu(-). Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона находится в пределах 49,8-82,3%. Была обнаружена умеренная корреляция между стадией заболевания по классификации TNM и экспрессией онкогена Her-2/neu ($rS=0,4$), это является свидетельством того, что экспрессия онкогена Her-2/neu относится к неблагоприятным прогностическим признакам для РМЖ. У половины (50,68%)

исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что доказывало наличие агрессивного новообразования и неблагоприятного исхода. Была обнаружена сильная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и Ki-67 ($rS=0,73$).

В ходе диссертационного исследования эффективность терапии оценивалась в двух категориях пациенток в зависимости от их гормонального статуса: с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Анализ непосредственных объективных результатов различных вариантов терапии проводился согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ на основе оценки степени проявления метастазов и выраженности восстановительных процессов. Субъективный эффект терапии (улучшение, без перемен, ухудшение) оценивался по изменению общего состояния пациентов, выраженности болевого синдрома и другим проявлениям болезни, независимо от объективных результатов.

Поражение контрлатеральной молочной железы одиночными метастазами отмечалось у 7 больных: у двоих менструирующих и 5 находились в менопаузе. Пациенток с сохраненной менструальной функцией лечили по схеме AC, находящиеся в менопаузе получали химиотерапию по схеме CAF. Улучшение отмечалось у двух пациенток с сохраненной менструальной функцией, длительность периода улучшения составила $26,3 \pm 0,4$ месяца. Из пациенток, находящихся в менопаузе, клиническая ремиссия длительностью $29,7 \pm 0,5$ месяца отмечалась у 4 (80%) пациенток.

При поражении костей скелета у 34 пациенток в процессе химиотерапии по схеме CRtx, также использовались бисфосфонаты 1 раз в четыре недели. Для снятия болевого синдрома после разметки проводилась лучевая терапия на отделы позвоночника и на кости таза. В процессе лечения было отмечено, что длительность клинической ремиссии у 70% пациенток с сохраненной менструальной функцией превышала таковую у 64,3% больных в менопаузе ($20,6 \pm 2,3$ и $18,8 \pm 1,7$ мес., соответственно). У 116 пациенток отмечалось поражение 2 органов: у 42 – костей + печени; у 40 – костей + легких; у 2 – костей + головного мозга; у 16 – костей + мягких тканей; у 16 – костей + шейных л/у. У 13 пациенток отмечалось поражение 3 органов: у 10 – позвоночника + костей таза + печени; у 3 – печени + костей + яичников. Наиболее часто метастазами был поражен позвоночник – в 73 (44,79%) случаях; кости таза – в 39 (23,93%) и бедренные кости – в 25 (15,34%) случаях, другие кости скелета поражались реже: плечевые кости – у 9 (5,52%) больных,

ключица - у 5 (3,07%), грудина – у 5 (3,07%), ребра – у 4 (2,45%), кости черепа - у 3 (1,84%) пациенток.

В лечении пациенток с костными метастазами мы использовали схемы СРtх (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели), FАC (фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели) АC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели) с подключением бисфосфонатов (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг, 1 раз в четыре недели), а также по показаниям им проводились лучевая и гормонотерапия. Одиночные метастазы в печени отмечались у 47 пациенток, у 68 отмечалось поражение двух и трех органов. Одиночные метастазы в легких были отмечены у 28 пациенток, у 90 пациенток отмечалось поражение 2 и 3 органов. При поражении легких и печени химиотерапия проводилась также на фоне таксанов по схемам АРtх (доксорубин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², в/в в 1 день каждые 3 недели); СРtх (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели); ТА (таксотер 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²), с учетом весоростового показателя. В среднем из 26 пациенток с сохранённой менструальной функцией улучшение отмечалось у 16 (61,5%), длительность этого периода составляла 26,4±2,9 месяца. Аналогичные результаты были получены у 21 больной раком молочной железы с одиночными метастазами в печень в менопаузе.

Гораздо худшие результаты лечения отмечались у пациенток с одиночными метастазами в легких. В группе больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией было 12 пациенток, лечение проводилось препаратами таксанового ряда, таксанами и препаратами платины, а также кселодой. В среднем у пациенток этой группы улучшение отмечалось только в 6 (50,0%) случаях и длительность этого периода составляла 12,1±1,7 месяцев. Одиночные метастазы в легких имели 16 больных раком молочной железы в менопаузе, которых лечили таксотером, кселодой, а также по схемам СРtх и АРtх. В среднем улучшение длительностью 10,95±1,4 месяцев отмечалось только у 5 (21,25%) этой группы. При метастатических плевритах, после пункции плевральной полости и удаления жидкости, в плевральную полость вводили препараты, обладающие одинаковым эффектом: 750 мг 5-фторурацила или 1 г циклофосфана, с целью склероза сосудов и оказания губительного воздействия на метастатические очаги.

Анализ результатов лечения пациенток с метастазами в 2 органа (n=185) при сохранённой менструальной функции показал, что

наилучшей оказалась схема СРtх + БФ и последующая лучевая терапия - у 13,64% больных отмечалось улучшение с длительностью клинической ремиссии $32,3 \pm 3,3$ месяца.

Результаты лечения РМЖ с метастазами в кости и печень были прослежены у 20 женщин в менопаузе, с использованием паклитаксела +БФ +ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), а также по схеме СРtх+БФ +ЛТ+ ГТ и препаратов платины, клиническая ремиссия в этой группе составила $23,3 \pm 2,5$ месяца. При использовании схемы АРtх+БФ+ЛТ длительность составила $13,9 \pm 1,6$ месяцев. При лечении препаратом кселода $11,8 \pm 1,6$ месяцев соответственно. В среднем длительность ремиссии для этой категории больных составила $15,05 \pm 1,78$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения 40 больных РМЖ с метастазами в кости и легкие были прослежены у 15 больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией и 25 в менопаузе. Лечение проводилось с использованием таксотера, схем СРtх, АРtх и кселоды. Улучшение с длительностью ремиссии $13,8 \pm 0,43$ месяца отмечалось в 7 случаях из 15 в первой группе пациенток. В то время как, во второй группе улучшение наступило у 13 пациенток из 25 с продолжительностью периода улучшения $12,55 \pm 1,32$ месяца.

В группе больных с метастазами в контралатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной менструальной функцией было всего 3 пациентки, которые получили терапию в режиме АС + операция + ЛТ + АС; САФ + операция + ЛТ + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно). Улучшение наступило у всех пациенток в обеих группах. Длительность периода улучшения у пациентки, которую лечили по схеме АС составила 12,1 месяца, по схеме САФ - 13,3 месяцев. В группе больных, находившихся в менопаузе ($n=5$), лечение проводили по аналогичным схемам. Анализ показал, что наиболее оптимальным оказалось лечение по схеме САФ, длительность срока улучшения составила 11,7 месяцев.

При лечении 6 пациенток РМЖ с метастазами в кости и головной мозг больным назначали полихимиотерапию по схеме СРtх с последующей лучевой терапией. Из 3 пациенток с сохраненной менструальной функцией улучшение длительностью 6,9 месяцев наступило у одной. У 4 больных в менопаузе использовали схемы FАС и комбинацию СРtх+ лучевая терапия, период улучшения составил 7,1 месяцев.

Метастазы в печень и яичники отмечены у 6 пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые получали терапию препаратами кселоды, паклитаксела, наилучшие результаты

длительностью в среднем $12,8 \pm 0,26$ месяцев были получены при использовании комбинации APtx: доксорубин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели. Кселоду (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) получала 1 пациентка с хорошим результатом длительностью 11,9 месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения проанализированы у 44 пациенток. С сохраненной менструальной функцией было 12 женщин: - две из них получали таксотер (80 мг/м^2) и гормонотерапию, у одной наступило улучшение, которое продлилось 10,1 месяцев; - у 3 использовалась комбинация CPtx с хорошим результатом длительностью 11,8 месяцев; назначение 2 больным комбинации APtx обеспечило одной период улучшения продолжительностью 12,1 месяцев; 3 пациентки получали кселоду, но только одна из них ответила на лечение положительно, период улучшения продлился 9,9 месяцев; - 3 пациентки, у которых при первичном обращении были обнаружены метастазы, получали лечение по схеме АС + операция + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), у одной из них период улучшения составил 10,2 месяцев.

В лечении больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения в менопаузе ($n=32$) использовали таксотер (80 мг/м^2) ($n=5$), комбинацию паклитаксела и препаратов платины ($n=128$), комбинацию паклитаксела и доксорубина ($n=11$), кселоду ($n=4$). В группе больных, которые получали таксотер (80 мг/м^2), клиническая ремиссия длительностью 10,1 месяцев имела место у 3. У 6 пациенток из 12, которые получали комбинацию CPtx, имело место улучшение длительностью $11,8 \pm 1,7$ месяцев. Из 11 пациенток, которых лечили по схеме APtx, улучшение наступило в 6 случаях и длительность ее составила $12,1 \pm 2,1$ месяцев. Только у двух пациенток из 4, получавших кселоду, было отмечено улучшение длительностью 9,9 месяца. У 17 из 32 пациенток этой группы наступило улучшение длительностью в среднем $11,0 \pm 0,3$ месяцев

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани отслежены у 7 пациенток с сохраненной менструальной функцией (длительность ремиссии в среднем составила $12,85 \pm 0,27$ месяцев) и 9 в менопаузе ($14,7$ месяцев соответственно). Наилучшие показатели были достигнуты при использовании комбинации паклитаксела и препаратов платины, паклитаксела и доксорубина.

Метастазы в кости и шейные лимфатические узлы отмечены у пяти пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые

получали лечение паклитакселом и комбинацией СРtx, длительность периода улучшения у них составила соответственно 13,1 и 13,8 месяцев, в среднем - 13,45 месяца и 11 больных, находящихся в менопаузе, где применение паклитаксела позволило достигнуть ремиссию длительностью 12,9 месяцев, а при назначении комбинации СРtx- 13,5 месяцев. В среднем период улучшения для этой категории пациенток составил 13,2 месяцев.

В лечении 3 пациенток с сохраненной менструальной функцией и 4 больных в менопаузе, имеющих метастазы в печень и мягкие ткани, мы использовали таксотер и комбинацию СРtx. Длительность улучшения в группах составила в среднем 12,2 и 11,8 месяцев соответственно.

Непосредственные результаты лечения двух больных РМЖ с метастазами в легкие, головной мозг и глаза с сохраненной менструальной функцией с применением схемы FAC + ЛТ и СРtx оказались неутешительными, улучшения не было отмечено ни у одной из них. У 6 больных раком молочной железы с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией при терапии паклитакселом, длительность периода улучшения составила 8,5 месяцев, при использовании схемы СРtx улучшение длилось 8,95 месяцев. После лечения 3 больных с сохраненной менструальной функцией, страдающих раком молочной железы с метастазами в печень, кости и яичники, получивших таксотер и схему СРtx улучшения не наступило ни у одной пациентки.

Таким образом, длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от состояния менструальной функции пациентки.

Самый короткий период улучшения у больных РМЖ отмечался при метастатическом поражении мозга: при одиночном поражении метастазами мозга длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $7,47 \pm 0,57$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $6,6 \pm 0,5$ месяцев; при поражении метастазами головного мозга и костей, а также легких и головного мозга длительность периода улучшения составляла 6,9 и 7,1 месяцев соответственно. При метастатическом поражении легких, головного мозга и глаз, даже при сохраненной менструальной функции, у пациенток не отмечалось периода улучшения.

Мы тщательно проанализировали зависимость эффективности лечения РМЖ от степени злокачественности опухоли, так из 314 пациенток ДРМЖ, 169 (53,82%) имели G3, с длительностью ремиссии $12,1 \pm 1,4$ месяца; у 77 (24,52%) больных с G2 улучшение продлилось в среднем $16,4 \pm 1,8$ месяцев и у 68 (21,66%) пациенток с G1 - $20,1 \pm 2,3$ месяцев (таблица 12).

Можно утверждать, что по мере возрастания степени злокачественности новообразования сокращается длительность периода улучшения, что непосредственно влияло на качество жизни, но не оказывало значительного влияния на выживаемость.

Таблица 12. - Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ в зависимости от степени злокачественности заболевания

степень злокачественности	Непосредственный эффект								
	субъективный, абс. (%)					объективный			
	количество больных	улучшение		без перемен	ухудшение	количество больных	регрессия	стабилизация	прогрессирование
		абс. (%)	длительность, мес.						
G1	68	41 (13,06)	20,1±2,3	22 (7,01)	5 (1,59)	68	40 (12,74)	23 (7,32)	5 (1,59)
G2	77	34 (10,83)	16,4±1,8	20 (6,37)	23 (7,32)	77	30 (9,55)	24 (7,64)	23 (7,32)
G3	169	63 (20,06)	12,1±1,4	57 (18,15)	49 (15,61)	169	59 (18,79)	61 (19,43)	49 (15,61)
Всего, абс.(%)	314	138 (43,95)	16,2±1,8	99 (31,53)	77 (24,52)	314	129 (41,08)	108 (34,39)	77 (24,52)

Как показывают полученные результаты, выживаемость зависела от локализации метастазов. Одногодичная общая выживаемость составила 100%. От 1 года до 3 лет прожили 52,2% больных. Наибольшая трехлетняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения, однако, необходимо отметить, что из числа этих пациенток никто не прожил более 5 лет. Сроки от 3 до 5 лет прожили 32,9% больных. Наибольшая 5-летняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в печень, кости скелета. Данная категория пациенток не пережила 10-летний рубеж. Общая выживаемость в сроки от 5 до 10 лет составила 15%.

Принимая во внимание тот факт, что иммунная система человека играет роль барьера против воздействия на организм вредоносных агентов, а также способна избавляться от патологически измененных тканей и клеток самого организма, нами были изучены препараты, способные повышать резистентность организма и оказывать влияние на иммунитет, а также его звенья. Особый интерес представляло изучение возможностей иммунотерапии в паллиативной помощи больным ДРМЖ, который рассматривается как системное заболевание, нуждающееся в комплексном подходе.

Перед нами стояла задача, посредством снижения Т-клеточного иммунодефицита повлиять не только на увеличение сроков выживаемости пациенток, но и на улучшения показателей качества их жизни. В исследование включены 56 пациенток с диссеминированными формами РМЖ в возрасте от 30 до 75 лет, преимущественно с умеренно-дифференцированной степенью злокачественности опухолей, имеющих инфильтративно-протоковую гистологическую структуру. Рецепторы HER-2/неу определялись у 42 пациенток: у 16 пациенток - гиперэкспрессия (++++) наблюдалась; у 7 больных - гиперэкспрессия (++); у 8 больных - гиперэкспрессия (+); у 10 больных не было обнаружено экспрессии исследуемых рецепторов.

Всем больным в плане паллиативной терапии комбинацией препаратов группы таксанов и облучения на аппарате TERAGAM, назначали иммунотерапию препаратом тимоцин (157 мкг/мл) по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней, с контролем общего и иммунологического показателей крови до и после терапии. При оценке физического состояния пациенток по шкале Карновского до лечения выявлено, что у 11 из них оно соответствовало 60% (пациентки периодически нуждались в посторонней помощи); у 23 женщин - 50% (больные периодически нуждались в медицинской помощи); у 16 пациенток - 40% (необходимость в постоянной посторонней и медицинской помощи) и у 6 пациенток - 20% (необходимость в активном поддерживающем лечении). Исследование гемограммы пациенток с ДРМЖ до применения тимоцина показало умеренное снижение показателей, свидетельствующее об отсутствии необходимости проведения специального противоанемического лечения. Использование тимоцина не сказывалось на клинических показателях крови пациенток, то есть применение препарата не приводило к снижению качества жизни больных (таблица 13).

В то же время изучение иммунограмм показало значительные изменения показателей. Так, до начала иммунотерапии отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нормальных киллерных клеток и пролиферации Т-лимфоцитов.

Таблица 13. - Результаты применения тимоцина при лечении ДРМЖ (n=35)

Показатели крови	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	117,66±1,8	123,08±1,78	P > 0,05	120-140
Эритроциты x 10 ¹²	3,79±0,11	4,08±0,06	P < 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, x 10 ⁹	279,07±17,61	373,03±19,38	P < 0,05	150-400
Лейкоциты x 10 ⁹	5,59±0,33	6,27±0,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я %	2,77±0,19	2,2±0,18	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я %	55,4±1,95	57,17±1,5	P > 0,05	45-70
Лимфоциты %	30,49±1,44	32,49±1,73	P > 0,05	18-40
Моноциты %	5,31±0,31	6,4±0,41	P > 0,05	2-9
СОЭ	27,03±2,89	25,46±2,84	P > 0,05	2-15

После применения тимоцина эти показатели нормализовались, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на Т-ветвь клеточного иммунитета и, в свою очередь, позволяет замедлить развитие метастазов (таблица 14).

Необходимо отметить, что применение тимоцина не оказало заметного влияния на содержание В-лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета, что отражено в соответствующих таблицах текущей главы. Непосредственные объективные результаты проведенного паллиативного лечения больных выглядели следующим образом: полная регрессия метастазов имела место у 19 (34%) пациенток, частичная регрессия – у 12 (21,4%), стабилизация процесса – у 17 (30,4%), прогрессирование – у 8 (14,3%).

Таблица 14. - Результаты применения тимоцина при лечении ДРМЖ (n=35)

Показатели	До лечения	После лечения	P	норма
Т-лимфоциты CD3	47,37±1,08	53,57±0,96	P< 0,05	55-69%
Т-хелперы CD4	29,4±0,44	31,8±0,56	P< 0,05	34-44%
Т-супрессорыCD8	18,34±0,6	21,34±0,58	P< 0,05	17-23%
В-лимфоциты CD20	23,14±0,69	24,66±0,51	P> 0,05	18-30%
АпоптозCD95	29,97±0,77	31,51±0,83	P> 0,05	25-35%
Рецепт. к IL-2 CD25	15,57±0,23	16,14±0,26	P > 0,05	13-25%
Рецепт.пролиферации CD71	13,69±0,2	14,23±0,24	P > 0,05	15-25%
ФагоцитозCD32	52,66±2,63	54,89±2,49	P > 0,05	40-60%
НК-клеткиCD16	8,89±0,45	10,91±0,65	P < 0,05	6-12%

Кроме того, в нашем исследовании помимо тимоцина, в качестве иммуномодуляторов использовались препараты тимогар и тимофер, также являющиеся разработками отечественных специалистов, зарегистрированные и разрешенные к медицинскому применению в Таджикистане. Тимогар представляет собой водный раствор иммуноактивного дипептида изолейцил-триптофана, тимофер - водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II) (таблицы 15, 16).

Таблица 15. - Результаты применения тимофера при лечении ДРМЖ (n=27)

Показатели	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	93,35±2,72	104,29±2,5	P < 0,05	120-140
Эритроциты $\times 10^{12}$	3,2±0,096	3,39±0,12	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, $\times 10^9$	254,62±17,11	382,03±34,84	P < 0,05	150-400
Лейкоциты	4,92±0,38	5,63±0,48	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я	2,71±0,28	2,12±0,27	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я	55,35±4,03	57,76±2,58	P > 0,05	45-70
Лимфоциты	28,65±1,51	29,71±2,14	P > 0,05	18-40
Моноциты	5,35±0,45	7,29±0,68	P < 0,05	2-9
СОЭ	26,12±3,18	32,82±5,18	P > 0,05	2-15

Применение иммуномодулирующих препаратов позволило увеличить следующие показатели крови: содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

Таблица 16. - Результаты применения тимогара при лечении РМЖ (n=24)

Показатели	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	107,75±5,57	122,25±5,85	P > 0,05	120-140
Эритроциты $\times 10^{12}$	3,55±0,18	4,09±0,2	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты,	289,75±58,74	382,75±78,42	P > 0,05	150-400
Лейкоциты	5,13±0,99	6,73±1,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я	3,5±0,5	3,25±0,63	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я	55,0±2,08	58,75±5,22	P > 0,05	45-70
Лимфоциты	32,0±2,34	28,25±6,61	P > 0,05	18-40
Моноциты	5,0±0,81	6,75±0,63	P > 0,05	2-9
СОЭ	22,25±11,78	26,0±6,06	P > 0,05	2-15

Влияние на другие показатели было разнонаправленным. Необходимо, однако, отметить, что применение тимофера не привело к достоверному изменению какого-либо из иммунологических показателей, в отличие от тимогара, с помощью которого удалось увеличить количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, рецепторов апоптоза и пролиферации, количество NK-клеток (таблица 17).

Таблица 17. - Влияние тимоцина, тимофера и тимогара на иммунологические показатели крови

Показатель	Изменение показателя		
	timoцин	timoфер	timoгар
Т-лимфоциты CD3	6,2	-0,31	5,75
Т-хелперы CD4	2,4	-	4,0
Т-супрессоры CD8	3,0	-1,68	-0,5
В-лимфоциты CD20	1,52	0,5	3,75
Апоптоз CD95	1,54	-2,37	4,25
Рецепторы к IL-2 CD25	0,57	-1,31	0,25
Рецепторы пролиферации CD71	0,54	-0,5	0,75
Фагоцитоз CD32	2,23	0,82	-5,0
NK-клетки CD16	2,02	0,07	2,75

Отдельно хотелось бы подчеркнуть влияние тимоферана динамику показателей крови - уровень гемоглобина в среднем увеличился на 10,94 г/л, количество эритроцитов - на $0,19 \times 10^{12}$, лейкоцитов - на $0,71 \times 10^9$. Таким образом, применение тимофера при паллиативном лечении ДРМЖ способствовало снижению тяжести анемии у больных за счет нормализации процесса кроветворения.

В заключении хотелось бы отметить, что, несмотря на эффективность иммунотерапии, продемонстрированное в нашем исследовании, многие вопросы механизма действия тимоцина, тимогара и тимофера остаются нерешенными. Вероятно, под действием этих иммуностимуляторов из костного мозга происходит выброс большого количества молодых клеток в периферическую кровь, что способствует увеличению длительности клинической ремиссии у больных ДРМЖ после различных методов паллиативного лечения.

Признанным является факт, что нервная, иммунная и эндокринная системы формируют единую систему реагирования на изменения окружающей среды. Лимфоциты продуцируют нейропептид β -эндорфин, как в нормальном состоянии, так и при стрессе. Принимая

во внимание способность иммуномодуляторов тимусного происхождения содействовать восстановлению иммунологической реактивности организма и снижению стрессовой нагрузки на организм, мы решили выяснить, может ли повышение содержания β -эндорфина в крови являться одним из факторов, снижающих стрессовую нагрузку на организм, поскольку он является важным фактором в поддержании внутреннего гомеостаза и ключевым фактором, осуществляющим контроль стресс индуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы. Мы провели обследование 100 женщин: 10 абсолютно здоровые женщины – контрольная группа, 90 из 316 исследованных нами больных ДРМЖ, которые получали различные виды паллиативного лечения (химиолучевое лечение, ГТ или хирургическое лечение). Было установлено, что до лечения физическое состояние больных ДРМЖ, по шкале Карновского оценивалось в 40% (необходимость в посторонней и медицинской помощи) из-за сильного или нестерпимого болевого синдрома. Концентрация β -эндорфина в крови больных составляла $0,341 \pm 0,05$ нг/мл, а в крови здоровых женщин - $0,7015 \pm 0,06$ нг/мл. После 1-2 курсов иммунотерапии тимочином концентрация β -эндорфина в крови больных увеличилась в два раза до $0,724 \pm 0,04$ нг/мл (рисунок 1).

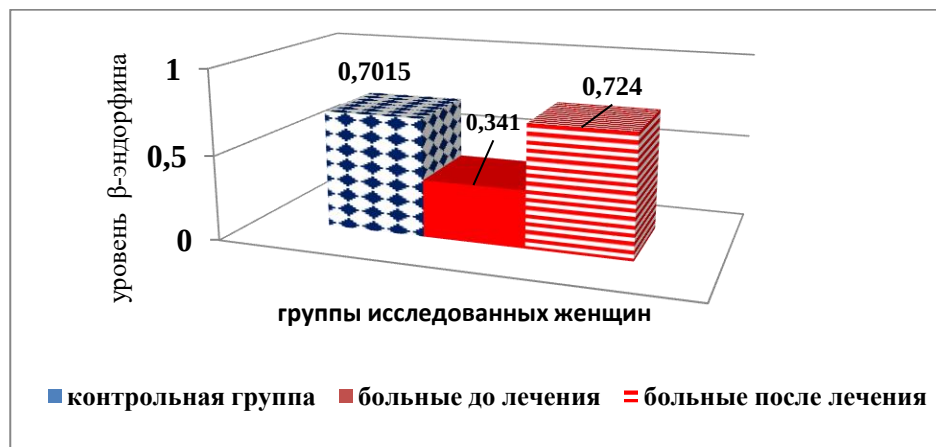


Рисунок 1. - Динамика изменения концентрации β -эндорфина в крови исследованных женщин

Повышение концентрации эндогенного морфина повлияло на состояние больных, как в физическом, так и в эмоциональном плане - применение наркотических препаратов сократилось от 6-7 инъекций в

сутки до 2, а несколько пациенток были переведены на ненаркотические обезболивающие и нестероидные препараты. Состояние больных улучшилось до 60% по шкале Карновского.

Была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома - чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень болевого синдрома. Объяснить этот факт можно тем, что β -эндорфин, являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие.

С целью оценки эффективности проводимого паллиативного лечения ДРМЖ мы оценивали качество жизни в баллах по заполненным больными опросникам EORTCQLC-C30 (version 3). Показатели КЖ рассматривали первоначально с точки зрения показателей общего здоровья (GHS/QI). Пациентки разделены по состоянию гормонального статуса (находящиеся в менопаузе и с сохраненной менструальной функцией) (таблица 18).

Таблица 18. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) у больных ДРМЖ

№ вопроса	Шкала ответов							Количество ответов	Средний балл
	1	2	3	4	5	6	7		
В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией (n=150)									
29. Общее здоровье	8	8	18	37	33	27	19	150	4,57±0,34
	5,33	5,33	12	24,67	22,00	18	12,67	100 %	
30. Общее качество жизни	8	9	20	29	30	31	23	150	4,66±0,37
	5,33	6,0	13,33	19,33	20,00	20,67	15,33	100 %	
В группе пациенток в менопаузе (n=166)									
29. Общее здоровье	13	12	20	37	36	31	17	166	4,40±0,38
	7,83	7,23	12,05	22,29	21,69	18,67	10,24	100	
30. Общее качество жизни	14	12	20	34	38	32	16	166	4,39±0,36
	8,43	7,23	12,05	20,48	22,89	19,28	9,64	100	

Большая часть пациенток в обеих группах оценивали общее состояние здоровья и КЖ как среднее или чуть выше среднего (4-6 баллов). Средний балл в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией был выше, чем у находящихся в менопаузе, разница

статистически не достоверна. Иначе обстояла ситуация при оценке симптоматических шкал и отдельных показателей. Так, наибольший процент пациенток с сохранённой менструальной функцией оценил КЖ как хорошее по показателям «тошнота и рвота» – 74% и «диарея» – 74,6%; как «плохое» по всем показателям указало от 4,67 до 11,3% пациенток. В то время как сумма баллов у пациенток, находящихся в менопаузе, составила $52,56 \pm 5,83$, выше, чем у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Повышение среднего балла по симптоматическим шкалам КЖ свидетельствует о том, что пациентки, находящиеся в менопаузе, оценивают его хуже, чем больные с сохраненной менструальной функцией.

При сравнительном анализе показателей КЖ по функциональным и симптоматическим шкалам, а также отдельным показателям оказалось, что пациентки, находящиеся в менопаузе, оценивают КЖ хуже пациенток с сохраненной менструальной функцией по показателям EF (Эмоциональное функционирование), CF (Когнитивное функционирование), SF (Социальное функционирование) функциональной шкалы и по всем показателям симптоматических шкал и отдельных показателей. Наиболее значительное улучшение КЖ отмечается по функциональной шкале «Эмоциональное функционирование» (Рисунок 2, 3).

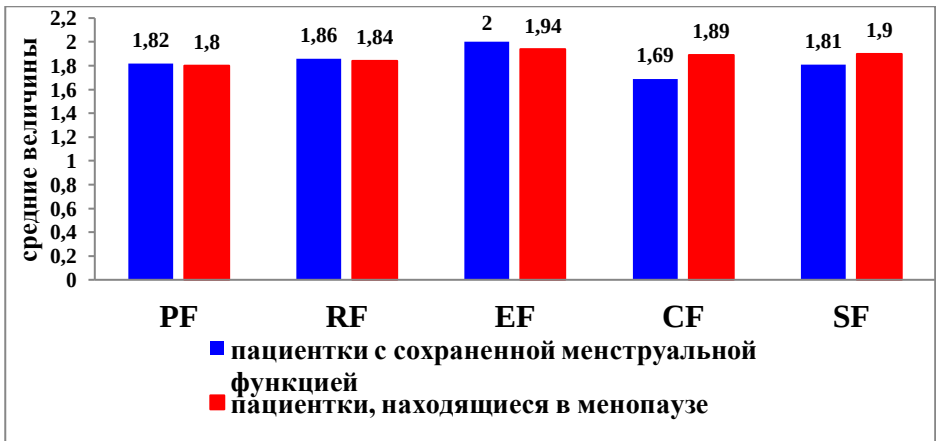


Рисунок 2. - Средние баллы показателя КЖ по функциональным шкалам до лечения

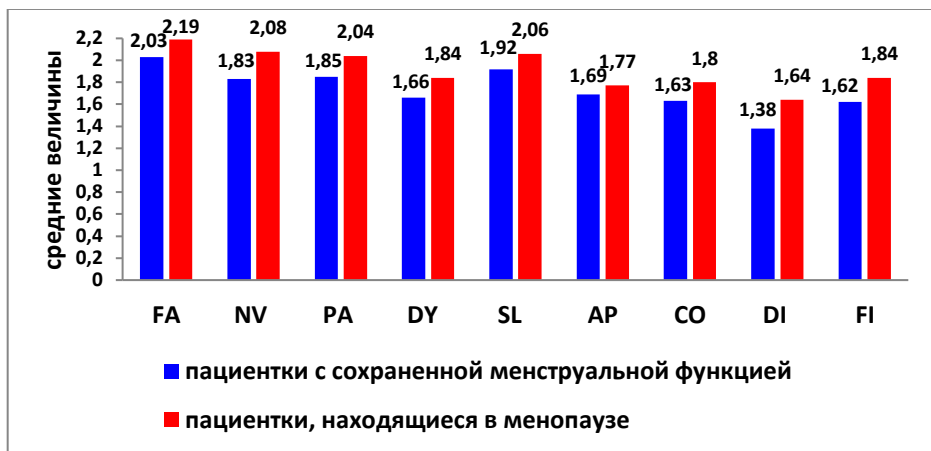


Рисунок 3. - Средние баллы показателя КЖ по симптоматическим шкалам и отдельным показателям

Для оценки влияния проводимой терапии на КЖ пациенток в зависимости от гормонального статуса проводили анкетирование пациенток через 3, 6 и 12 месяцев после начала паллиативного лечения. В обеих группах пациенток, по мере проведения лечения, средний балл КЖ неуклонно снижается и достигает статистической достоверности (0,12 балла) к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достигает значения 0,22 балла и 0,34 балла соответственно.

Улучшение показателя КЖ происходит в основном за счет шкалы «Эмоциональное благополучие». По шкалам «Физическое функционирование» и «Социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет соответственно 0,43 и 0,34.

Значительных различий в средних величинах показателей КЖ пациенток по трем возрастным группам не выявлено, но имелись отличия по показателям качества. Показатели «Физическое функционирование», «Роль в семье», «Усталость», «Тошнота и рвота», «Одышка», «Снижение аппетита» и «Диарея» были лучшими в возрастной группе до 50 лет. В возрастной группе больных 50-59 лет наиболее выраженными являлись показатели «Когнитивное функционирование» и «Финансовые трудности».

При оценке уровня КЖ у больных ДРМЖ на фоне терапии на протяжении 12 месяцев выявляется статистически достоверное повышение общего показателя в среднем на 0,3-0,6 баллов.

Оценка КЖ больных РМЖ с отдалёнными метастазами до лечения показала, что при локализации метастазов в костях его показатели явно ниже, чем у пациенток с висцеральными метастазами (в легкие, печень, яичники). Метастазы в головной мозг являлись прогностически менее благоприятными, как с точки зрения эффективности лечения, так и выживаемости, поскольку для них было характерно бессимптомное прогрессирование и отсутствие болевого синдрома, в то время как при костных метастазах превалировал явный болевой синдром. КЖ в группе больных, имеющих распадающиеся опухоли молочной железы, также было низким.

В ходе изучения качества жизни больных ДРМЖ на фоне паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины, а также бисфосфонатов мы убедились в том, что оно стало значительно лучше.

На основании полученных данных можно судить о том, как на разных этапах динамического наблюдения изменялись показатели КЖ больных ДРМЖ с различными локализациями метастазов на фоне паллиативной терапии, а также обосновать эффективность и целесообразность назначения лекарственных препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В заключении необходимо отметить, что паллиативное лечение у больных ДРМЖ на сегодняшний день является одной из актуальных задач в онкологии, т.к. затрагивает вопросы не только лечения и увеличения продолжительности жизни, но и улучшения её качества. Таким образом, полученные результаты диссертационной работы о закономерностях диссеминации РМЖ позволяют целенаправленно контролировать течение болезни. Проведение терапии с учётом прогностических факторов является наиболее эффективной и даёт возможность выбора оптимальных методологических подходов к лечению больных ДРМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. У 60,73% больных РМЖ развиваются отдалённые метастазы в сроки до 5 лет с момента установления диагноза, из них у 22,77% в течение первых 2 лет, при этом наиболее частыми являются метастазы в

кости - 51,58%, легкие/плевру - 37,34% и печень - 33,23% случаев. Сочетание метастатического поражения костей и печени, костей и легких имеет место в 26% наблюдениях, в 13,9% случаев поражаются легкие и лимфоузлы средостения. [1-А, 22-А]

2.Полученные в работе данные для пациенток нашего региона подтверждают факт, что на прогноз метастазирования РМЖ достоверно оказывают наибольшее влияние такие факторы как: стадия заболевания, иммуногистохимическая характеристика и степень злокачественности опухоли. [6-А, 9-А, 22-А]

3.Прослежена зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта, лечебного патоморфоза, размеров первичной опухоли и наличия регионарных метастазов. Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса также коррелировали с гормональным статусом пациенток, длительность ремиссии после проведенного лечения была выше на $6,6 \pm 0,5$ месяцев у пациенток с сохранённой менструальной функцией по сравнению с таковой у женщин, находящихся в менопаузе.[1-А, 30-А]

4.Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона находились в пределах 49,8-82,3%. Онкоген Her-2/neu оказался положительным у 22,62% больных. Обнаружена сильная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и Ki-67. У половины (50,68%) исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что свидетельствовало о наличии биологически агрессивного новообразования и неблагоприятном исходе.[1-А, 30-А, 32-А]

5.Применение отечественных иммуномодулирующих препаратов способствовало нормализации показателей крови, преимущественно при назначении тимофера, в то время как тимогар и тимоцин оказывали стимулирующее влияние на состояние Т-клеточного иммунитета, что позволило замедлить развитие метастазов и продлить клиническую ремиссию болезни. [3-А, 4-А, 8-А, 10-А]

6.У больных ДРМЖ с болевым синдромом применение иммуномодулирующего препарата тимоцин позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить интенсивность болевого синдрома, сократить частоту инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток. [7-А, 29-А]

7.Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена выявил наличие умеренной корреляции между возрастом и количеством

рецепторов эстрогена, а также умеренной корреляции между стадией заболевания по классификации TNM и экспрессией онкогена Her-2/neu, которая является неблагоприятным прогностическим признаком для рака молочной железы.

8. Для пациентов с ДРМЖ большое значение имеет благополучие в эмоциональной и физической сфере жизни. Именно эти показатели приводят к статистически значимому повышению общего показателя уровня КЖ при проводимой терапии, причем, лучший средний балл отмечен у пациенток в возрасте 50-59 лет.[2-А, 28-А]

9. Применение паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов и антибиотиков антрациклинового ряда (ТАС, АРtx), или препаратами платины (СРtx), а также бисфосфонатов приводит к улучшению КЖ у больных ДРМЖ по шкале Карновского до 70-80%. Это обусловлено их высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности.[1-А]

10. Общая 3-летняя выживаемость больных ДРМЖ в зависимости от локализации метастазов и проводимой им паллиативной терапии составила 52,2%, 5-летняя – 32,9%, от 5 до 10 лет прожили 15% больных.[28-А]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Хирургическое лечение ДРМЖ – обширное удаление опухоли молочной железы с язвенным поражением кожи, резекцией большой грудной мышцы и замещением TDL-лоскутом, предотвращает дальнейшее метастазирование за счет снижения опухолевой массы и повышает чувствительность отдаленных метастазов к химиотерапии. Одномоментное замещение дефекта TDL-лоскутом повышает КЖ данной категории пациенток.

2. С целью предупреждения генерализации опухолевого процесса применение неоадьювантной ПХТ, как в монорежиме, так и в комбинации с лучевой терапией в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы оправдано, так как частота и сроки диссеминации коррелировали со степенью выраженности клинического эффекта терапии и лечебного патоморфоза опухоли. Больным, согласно протоколам, показано от 4 до 8 курсов неоадьювантной ПХТ.

3. Применение иммуномодулирующих препаратов в комплексном паллиативном лечении ДРМЖ способствует нормализации показателей крови. Тимоцин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета в процессе лечения ДРМЖ и может применяться в качестве иммуномодулятора у больных в сочетании с проведением паллиативных курсов химиолучевой терапии, а также после проведения паллиативных хирургических вмешательств. Применение тимогина и тимогара позволяет в наибольшей степени нормализовать изученные показатели крови в процессе паллиативной терапии. Применение тимогина (157 мкг/мл по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней) в сочетании с паллиативной терапией, особенно у пациенток с выраженным болевым синдромом, позволило повысить концентрацию бета-эндорфинов в сыворотке крови и, тем самым, снизить или нивелировать болевой синдром.

4. Комбинации ТАС (таксотер 75 мг/м^2 + доксорубин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели, 6 курсов) или АРtх (доксорубин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели) обладают самой высокой эффективностью (исчезают метастазы в печени, легких, болевой синдром в грудной клетке, симптомы удушья, прекращаются головные боли, проясняется сознание), различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности. Эффективность комбинации СРtх (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175

мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели) с добавлением бисфосфонатов в сочетании с лучевой терапией при метастазах в кости способствует исчезновению болевого синдрома, больные способны самостоятельно сидеть, передвигаться, обслуживать себя, что, несомненно, улучшает КЖ больных ДРМЖ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1–А. Мирзоева Д.С. Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, С.Г. Умарова, Д.З. Зикийходжаев, Р.З. Юлдашев, Н.Н. Абиджанова // Вестник Авиценны «Пайеми Сино». - 2012. - № 1. - С. 58-61.

2–А. Мирзоева Д.С. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикийходжаев, С.Г. Раджабова, Ф.Г. Солиев // Вестник Авиценны «Пайеми Сино». - 2012. - № 2. - С. 88-90.

3–А. Мирзоева Д.С. Коррекция Т-клеточного иммуннодефицита у онкологических больных с помощью иммуномодулирующего препарата тимоцин / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев, А.Н. Шахматов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2012. – Т. 55. - №11. - С. 918-921.

4–А. Мирзоева Д.С. Иммунотерапия Т-клеточного иммунодефицита препаратом Тимоцин в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Г.М., А.Н. Шахматов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2012. – Т. 55. - № 10. - С. 838-841.

5–А. Мирзоева Д.С. Умарова С.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан / С.Г. Умарова, А.Д. Зикийходжаев, Ф.Н. Каримова, // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. - № 1. - С. 24-27.

6–А. Мирзоева Д.С. Зикийходжаев Д.З. Прогрессирование рака молочной железы после органосохранного комбинированного лечения у больных с неблагоприятными факторами прогноза / Д.З. Зикийходжаев, Гулам Вахид, О. Стельмах, С.Г. Умарова, А.Д. Зикийходжаев, // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2012. - № 4. - С. 57-62.

7–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулятора «Тимоцин» на уровень б-эндорфина у больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, Г.М. Бобиев, С.Г. Раджабова,

А.Н. Шахматов // Сборник статей «Известие Академии наук РТ». - 2015. - № 3. - С. 90-93.

8–А. Мирзоева Д.С. Бобизода Г.М. Влияние тимофера на степень анемии при лечении диссеминированного рака молочной железы / Г.М. Бобизода, А.Д. Зикиряходжаев, // Вестник Таджикского национального университета. - 2016. – № 1/4 (216). - С. 172-175.

9–А. Мирзоева Д.С. Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы / Д.С. Мирзоева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2016. – Т. 59. - № 3-4. - С. 175-179.

10–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулирующей терапии на процесс кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, А.Д. Зикиряходжаев, Г.М. Бобизода // Вестник Авиценны. – 2016. - № 3. - С. 42-46.

11–А. Мирзоева Д.С. Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы / Д.С. Мирзоева // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана. – 2016. - № 3 (19). – С. 20-24.

12–А. Мирзоева Д.С. Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана. 2017. - №2(22). - С.35-38.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

13–А. Мирзоева Д.С. Способ лечения послеоперационной лимфореи и у пациенток, страдающих раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, Н.И. Базаров, М.Н. Каландаршоев // Материалы н-п.конф. с международным участием г. Турсун-Заде – 2007. - С. 217-218.

14–А. Мирзоева Д.С. Применение Тимоцина при лечении злокачественных новообразований различной локализации / Д.С. Зикиряходжаев, Д.С. Мирзоева // Сб. статей посв. 75-летию Ахмедова Б.П. Душанбе.-2008. -С. 71-73.

15–А. Мирзоева Д.С. Наш опыт лечения постмастэктомической лимфедемы / Д.С. Мирзоева, О.А. Давлатбеков, С.А. Дилшодов // Проблемы клинической онкологии, т. 2. -2009. – С. 193-194.

16–А. Мирзоева Д.С. Диагностика, лечение и прогноз заболевания у больных раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикиряходжаев, С.Г. Умарова // Проблемы клинической онкологии, т. 2. -2009. - С. 228-230.

17–А. Мирзоева Д.С. Опухоли репродуктивной системы у женщин / Д.С. Мирзоева, М.Т. Рахматов, Н.И. Базаров // Методические разработки для студентов, Душанбе 2009. - 23 с.

18–А. Мирзоева Д.С. Рак молочной железы / Д.С. Мирзоева, Н.И. Базаров, О.А. Давлатбеков, Р.З. Юлдашев // Методические разработки для студентов, Душанбе, 2009. - 26 с.

19–А. Мирзоева Д.С. Возможные диагностические ошибки при раке молочной железы / Д.С. Мирзоева, Д.М. Бобоев, И.В. Анохина // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 149-150.

20–А. Мирзоева Д.С. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы T₂₋₃N₁₋₂M₀ стадий / Д.С. Мирзоева, С.С. Мирзоева, Д.М. Бобоев, А. Нумонова // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 150.

21–А. Мирзоева Д.С. Применение тимогина при лечении рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С.150

22–А. Мирзоева Д.С. Особенности метастазирования рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, С.С. Мирзоева, С.Г. Умарова, О.А. Давлатбеков // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 150.

23–А. Мирзоева Д.С. Умарова С.Г. Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в Таджикистане / С.Г. Умарова, Д.С. Мирзоева, Ю.Ю. Норматова, З.Б. Ахмедова // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 33.

24–А. Мирзоева Д.С. Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от их репродуктивной функции / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикийходжаев, И.В. Анохина // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 144.

25–А. Мирзоева Д.С. Лечение рака молочной железы у лактирующих больных/ Д.С. Мирзоева, Р.З. Юлдашев // Материалы всероссийской н-п конференции с международным участием, посвящённой 65-летию онкологической службы Красноярского края, Красноярск 2010. - С.137-138.

26–А. Мирзоева Д.С. Расулов С.Р. Стандарты диагностики и лечения рака молочной железы / С.Р. Расулов, С.Г. Умарова, З.Х. Хусейнов, С.С.Мирзоева, Д.С. Мирзоева // Монография. Душанбе 2012. - 127 с.

27–А. Мирзоева Д.С. Истифодаи Тимогин ба бемороне гирифтори саратон / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев // Журнал “Даво” №4. - 2012. - С.4.

28–А. Мирзоева Д.С. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ) / Д.С. Мирзоева,

С.Г.Раджабова, Ф.Г. Солиев // Евразийский онкологический журнал №3. - 2014. - С. 293-294.

29–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулятора на уровень в – эндорфина у больных раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, Д.З.Зикирходжаев, З.Х. Хусейнов, Н.К. Гайратова // Сборник Материалов III Конгресса Онкологов Узбекистана Ташкент. 2015.- С.38.

30–А. Мирзоева Д.С. Химиолучевое лечение диссеминированных форм рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Ф.Г. Солиев, С.Г. Раджабова //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. -С.72-74.

31–А. Мирзоева Д.С. Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы в качестве паллиативного компонента / Д.С. Мирзоева, Б.Б. Насимов // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. - С.70-72.

32–А.Мирзоева Д.С. Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, К.М. Джурабекова //Евразийский онкологический журнал. том 4. - №2. -2016. - С. 281.

Патент на изобретение

1. Мирзоева Д.С., Бобиев Г.М. Применение иммуномодулятора «Тимоцин» в качестве средства для уменьшения болевого синдрома у больных диссеминированным раком молочной железы. - ТЖ № 750. – 17.02.2016. - Опубликовано в официальном бюллетене «Патентный вестник». – 2015. - № 115.

Рационализаторское предложение

1. Мирзоева Д.С. Способ оценки показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы с применением адаптированного опросника. - № 3137/R439 от 6.02.2017.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БФ – бисфосфонаты

ГТ – гормонотерапия

ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ - Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

ДРМЖ – диссеминированный рак молочной железы

КЖ – качество жизни

ЛТ – лучевая терапия

МАИР - Международное агентство по изучению рака

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПП – паллиативная помощь

ПХТ – полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

APtx– доксорубицин, паклитаксел

CPtx– карбоплатин/цисплатин, паклитаксел

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

EORTC QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer

ER – рецепторы эстрогена

Mts– метастазы

PR – рецепторы прогестерона

SERDs - selective estrogen receptor down regulators

TAC – таксотер, доксорубицин, циклофосфан

МАРКАЗИ ҶУМҲУРИЯВИИ ИЛМИИ САРАТОНШИНОСӢ

УДК: 618.14-006-089

**МИРЗОЕВА
ДИЛОРОМ САТТОРОВНА**

**МУОЛИҶАИ САРАТОНИ ПАРОКАНДАШУДАИ
ҒАДУДИ ШИРӢ ДАР ТОҶИКИСТОН**

**АВТОРЕФЕРАТИ
ДИССЕРТАТСИЯ БАРОИ ДАРӢФТИ ДАРАҶАИ ИЛМИИ
ДОКТОРИ ИЛМӢОИ ТИБ
аз рӯи ихтисоси 14.01.12 - саратоншиносӣ**

Душанбе 2019

Таҳқиқот дар шуъбаи маммологӣ ва ҷарроҳии азнавсозӣ ва пластикии Маркази илмӣи ҷумҳуриявӣи саратоншиносӣи ВТ ва ҲИА ҚТ иҷро шудааст.

Мушовири илмӣ:

Зикирёҳҷаев Дилшод Зукирович

доктори илмҳои тиб, профессори МД «Маркази ҷумҳуриявӣи илмӣи саратоншиносӣ» ВТ ва ҲИА ҚТ

Муқарризонии расмӣ:

Огнерубов Николай Алексеевич

доктори илмҳои тиб, профессор, мудири кафедраи саратоншиносӣ, ҷарроҳӣ ва анатомияи топографии Донишгоҳи давлатии шаҳри Тамбов ба номи Г.Р. Державина, Федератсияи Русия

Курбанова Муборак Хасановна

доктори илмҳои тиб, профессор, роҳбари шуъбаи гинекологии МД «ПИТ акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологӣ» ВТ ва ҲИА ҚТ

Каримова Фируза Нурбадаловна

доктори илмҳои тиб, ассистенти кафедраи онкология ва таъхиси нури МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино»

Муассисаи

тақриздиханда:

Донишқадаи илмӣи-таҳқиқотӣи саратоншиносӣи шаҳри Маскав ба номи П.А. Герцена (филиали МДФ «ММТТ радиологӣ») Вазорати тандурустӣи Федератсияи Русия.

Ҳимояи диссертатсия «___»_____соли 2019 соати___дар чаласаи шӯрои диссертатсионӣи 6D.KOA-025 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» дар нишони (734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139) баргузор мегардад.

Бо диссертатсия дар китобхонаи Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино ва сомонаи расмӣи www.tajmedun.tj шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___»_____соли 2019 тавзеъ гардид.

Котиби илмӣ

**шӯрои диссертатсионӣ,
доктори илмҳои тиб**

Ш.Қ. Назаров

МУҚАДДИМА

Аҳамияти мавзӯи таҳқиқот. Саратони ғадуди шир (СҒШ) ҳанӯз ҳам яке аз сабабҳои асосии фавт дар миёни занони гирифтори бемориҳои саратонӣ боқӣ мемонад. Ошкоршавии СҒШ ҳамасола дар ҳамаи давлатҳои ҷаҳон тақрибан 1 млн ҳолатҳои нави ин беморию ба қайд гирифта, дар ин ҳол тамоюли афзоиши бемории мазкур дар бисёр кишварҳои пешрафта ба мушоҳида мерасад [М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2010; А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров, 2018; J. Ferlay et al., 2014; R. Siegel, et al., 2014]. Аз соли 2005 то 2010 афзоиши шумораи мутлақи беморон 13,9 фоизро ташкил намудааст [Е.М. Аксель, 2012; Е.М. Аксель, 2014; R. Siegel, et al., 2014; W. Stewart, Ch. P. Wild, 2014].

Дар Россия, аз рӯи маълумоти А.Д. Каприн ва ҳаммуаллифон [А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров, 2017; А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров, 2018], теъдоди беморони гирифтори навашгилаҳои зарарнок дар соли 2017 аз шумораи умумии аҳоли 3,0% -ро ташкил додааст, ки дар миёни онҳо беморони мубтало ба навашгилаҳои зарарноки ғадуди шир ҷойҳои аввалро (18,4%), ҷисми бачадон (7,1%), ғадуди олоти таносули мард (6,1%) ишғол мекард. Тибқи маълумоти ҳамина муҳаққиқон дар зарфи 10 сол (2005-2015) паҳншавии навашгилаҳои зарарнок ба андозаи 39,8% афзудааст, ки он ҳам ба афзоиши беморшавӣ ва ошкоршавии он, ва ҳам ба афзоиши ҳолатҳои зиндамории беморони саратонӣ вобастагӣ дорад.

Сарфи назар аз тақмили имконоти ташхисӣ ва бо таҷҳизоти технологияи дараҷаи баланд таъмин гардидани муассисаҳои муолиҷавию пешгирии бемориҳо ҳиссаи ҳолатҳои патологияҳои саратонии кӯҳна, махсусан ҳангоми омосҳои намоён, ки СҒШ аз ҷумлаи онҳо мебошад, баланд (30,0%) боқӣ мемонад [Т.В. Синкина, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев, 2009; V.T. DeVita et al., 2011].

Тавре ки Расулов С.Р. [С.Р. Расулов, 2013], нишон додааст, соли 2012 дар Тоҷикистон баландтарин нуктаи беморшавии СҒШ ба синни 45-49 – солагӣ рост омада, бемории мазкур аз шумораи умумии занони мубтало ба патологияҳои саратонӣ 16,7% -ро ташкил медод. Беморшавии СҒШ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон сол то сол дар ҳоли афзоиш аст ва дар байни навашгилаҳои зарарноки занон, ба таври доимӣ дар ҷойи аввал қарор дорад. Ғайр аз ин, камнатиҷа будани барномаҳои ошкорсозии барвақтӣ, саривақт ба мутахассис муроҷиат накардани беморон, иштибоҳҳои пизишкони умумӣ ҳангоми ташхис басомади зухуроти шаклҳои парокандашудаи саратони ғадуди ширро афзоиш

медихад. Дар 50% ҳолатҳо ҳангоми табobati қатъии СҒШ дер ё зуд паҳншавии раванд ба узвҳои дурдаст ба мушоҳида мерасад. ки дар ин ҳол беморӣ амалан бедармон мегардад ва дар ин робита бо беморон тарзҳои гуногуни табobati паллиативӣ роҳандозӣ мегардад [А.В. Кузнецов ва дигарон, 2010; Н.И.Переводчикова, М.Б. Стенина, 2014; А.С.Сухотько, 2014; J.C. Weeks, et al., 2012; K. Visvanthan, et al., 2013]. Саривақт ошкорсозии такроршавӣ ва паҳншавӣҳои саратонӣ дар беморони гирифтори СҒШ, ки қаблан муолича шуда буданд, бештар аҳамият пайдо мекунад, зеро сабаби фавти онҳо густардашавии раванди омосӣ мебошад. Дар ин ҳол, барои пизишкони бемористон мушкилии пешгӯии фарҷони бемориро таъсири як силсила омилҳо ба вучуд меорад, ки дар миёни онҳо омилҳои зерин аз аҳамияти аввалиндараҷа бархӯрдор мебошанд: дараҷаи паҳншавии мавқеи омос, мавқеияти он, ҷанбаи афзоиши раванди омосӣ, дараҷаи тафриқаи бофташиносӣ, натиҷаҳои муайянкунии сафедаи HER2/neu, таъсири дараҷаи вазоҳати ресепторҳои гормонҳои стероидӣ ва инчунин синнусоли беморон [L.S. Lindström, et al., 2012; E.V. Jensen, V.C. Jordan, 2003; R. Yerushalmi, et al., 2010]. Дар ин ҳол зиндамони умумии беморон аз 24 то 36 моҳро ташкил дода, фақат дар 15% ҳолатҳо ба 5 сол ва бештар аз он хоҳад расид [Е.Ш. Кулигина, 2010; К.П. Лактионов, и др., 2015].

Мақсади табobati саратони ғадуди шир дар марҳилаҳои барвақтӣ сиҳат намудани он ва ҳангоми ташкил шудани паҳншавӣҳои саратонӣ вазифаи асосии муолича ноил шудан ба ремиссияи раванд мебошад. Яке аз нишондиҳандаҳои асосии табobati паллиативӣ давомнокии зиндагӣ аст [Т.И. Ионова ва дигарон, 2000; Д.З. Зикирёҳочаев ва дигарон, 2012; A. Walczak, et al., 2015; J.G. Meran, E. Späth-Schwalbe, 2009; P.H. Liu, et al., 2014; J. Lemieux, et al., 2011]. Ҳамчунин яке аз меъёрҳои асосии муоличаи бобарор, ба ғайр аз нишондиҳандаи зиндамонӣ нишондиҳандаи сифати зиндагии (C3) бемор ба ҳисоб меравад [R.A. Rodenbach, et al., 2017]. Таҳти истилоҳи «сифати зиндагии бемор», ки дар Index Medicus соли 1977 қабул гардидааст, тавсифномаи интегралӣ амалкарди ҷисмонӣ, равоншиносӣ, эҳсосотӣ ва иҷтимоии инсон дониста мешавад. Бо қарори Анҷумани амрикоии саратоншиносии клиникӣ (ASCO), нишондиҳандаи мазкури самаранокӣ муолича аз рӯи аҳамият аз нишондиҳандаи зиндамони бе такроршавӣ беморӣ баландтар мебошад [Н.М. Волков, 2014; Д.Д.Пак, 2006].

Дастовардҳои муосири ҷарроҳии саратон, табobati химиявӣ ва нуршифой, табobati гормоналӣ, табobati масуниятӣ дар речаи яктабobati ва баъзан дар омехтагӣ бо муоличаи паллиативӣ ба

дараҷаи назаррас имконияти беморонро ба зиндамонӣ ва сифати қаноатбахши зиндагӣ афзоиш додаанд [А.Д. Зикирёҳочаев ва дигарон, 2014, 2015; И.Е. Седаков ва дигарон, 2016; В.П. Летягин ва дигарон, 2014; А.С. Сухотько, 2014; Т. Paraskevi, 2012].

ТАВСИФНОМАИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва мавзӯҳои илмӣ

Диссертатсияи унвонҷӯи МД МИҶС ВТ ва ҲИА ҚТ Мирзоева Дилором Сатторовна, дар мавзӯи «Муолиҷаи саратони парокандашудаи ғадуди шир дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» барои дарёфти дараҷаи илмӣ доктори илмҳои тиб аз рӯйи ихтисоси 14.01.12 – Саратоншиносӣ дар ҷаҳорҷӯбаи «Барномаи миллии пешгирӣ, ташҳис ва муолиҷаи наваштакилаҳои зарарнок дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар солҳои 2010 - 2015» НИР МД МИҶС ВТ ва ҲИА ҚТ «Имкониятҳои ташҳиси барвақтӣ ва муолиҷаи наваштакилаҳои зарарнок дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» рақами бақайдгирии давлатӣ № 0109 ТД 766 иҷро шудааст.

Мақсади таҳқиқот аз омӯзиши омилҳои хатари инкишофи паҳншавии дурдасти саратонӣ баъд аз муолиҷаи саратони ғадуди шир, инчунин муносибсозӣ ва банақшагирии методҳои муолиҷаи саратони парокандашудаи ғадуди шир бо мақсади беҳсозии сифати зиндагии беморон иборат аст.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Омӯхтани вижагиҳои паҳншавии дурдасти саратони ғадуди ширӣ вобаста ба омилҳои асосии пешгӯӣ.
2. Омӯхтани самаранокии муолиҷаи роҳандозишуда вобаста ба статуси гормоналии беморзанон ва дараҷаи парокандашавии саратони ғадуди ширӣ.
3. Омӯхтани қимати ресепторҳо, омилҳои Her-2/neu ва Ki-67 дар ҳуҷайраҳои саратони ғадуди ширӣ.
4. Арзёбии натиҷаҳои табobati масуниятангезандаи тимосин, тимогар, тимофер.
5. Муайян кардани аҳамияти эндрофинҳо ҳангоми муолиҷаи саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ бо истифодаи иммуномодулятор.
6. Арзёбии сифати зиндагии беморон вобаста ба речаҳои табobati роҳандозишаванда, мавқеияти паҳншавии саратон ва статуси гормонии беморзанон.

Навгони илмӣ

Дар асоси маводи фаровони клиникии ретроспективӣ ва проспективӣ 316 нафар беморони гирифтори саратони парокандашудаи

ғадуди ширӣ (СПҒШ) аз тарафи муаллифи диссертатсия аввалин бор дар Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳлили вижагиҳо ва қонуниятҳои парокандашавии СҒШ фароҳам гардида, басомад ва вазни ҳоси паҳншавиҳои саратонӣ дар узвҳои гуногун ва таъсири онҳо ба ҷараёни минбаъдаи клиникӣ муайян карда шудаанд.

Нахустин бор арзёбии самаранокии доруҳои масунитангезандаи тимосин тимосин, тимогар ва тимофер дар муолиҷаи беморони гирифтори саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ пешниҳод гардида, нақши онҳо дар назорати алоими дард мавриди омӯзиш қарор дода шудааст.

Марҳилаи нави таҳқиқот ин муқоисаи клиникӣ ва омӯзиши сифати зиндагии беморон вобаста ба барномаҳои табобати роҳандозишаванда, мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ мебошад.

Таҷовузи биологӣи раванди омосӣ бо роҳи омӯзиши ресепторҳои гормонии Нер-2/пеп ва сафедаҳои саратонии Ki-67 арзёбӣ шудааст. Таъсиҳои илман асоснок оид ба муолиҷаи паллиативии беморони гирифтори СПҒШ пешниҳод мешавад.

Таҳлили ҳамаҷонибаи аҳамияти омилҳои прогностикӣ ҳангоми табобати СПҒШ роҳандозӣ гардид.

Аҳамияти назариявӣ

Дар маводи пешниҳодшавандаи Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии илмӣи саратоншиносӣ»- и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (МД МИҶС ВТ ва ҲИА ҚТ) натиҷаҳои дурдасти муолиҷа ва сифати зиндагии беморони гирифтори саратони парокандашудаи ғадуди шир дар шароити захираҳои иқтисодии маҳдуд мавриди омӯзиш қарор гирифтаанд. Маълумоти дар раванди таҳқиқот дарёфтгардида имкони тасвияти стратегияи муолиҷаи комплекси паллиативии паталогияи мазкурро фароҳам меоварад. Натиҷаҳои таҳқиқоти иҷрошуда банақшагирӣ ва муносибсозии ёрии махсусгардонидашудаи паллиативиро ба беморзанони мубтало ба СПҒШ имконпазир намуда, роҳҳои тақмили гунаҳои мухталифи табобати паллиативии ба дарозмӯрӣ бо беҳсозии сифати зиндагӣ равонашударо муайян мекунад.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда

1. Зиёда аз 82% беморони гирифтори саратони ғадуди ширӣ дар раванд ва баъд аз табобати махсус таҳти муолиҷаи паллиативӣ бо сабаби пароканда шудани раванди омосӣ қарор мегиранд.
2. Парокандашавии саратони ғадуди ширӣ, асосан бо роҳи аз паҳншавии саратонӣ осеббинии устухонҳои скелет, узвҳои паренхиматозӣ, мағзи

сар ва ғадудҳои лимфавӣ ба вукуъ омада, бо ҳамин сифати зиндагиро якбора табоҳ месозад.

3. Муайянкунии иммуногистохимиявӣ ва назорати вазоҳати ресепторҳои эстрогенҳо, прогестеронҳо, маркерҳои полифератсияи Ki-67, сафедаҳои Her-2/neu имкон медиҳад, ки фаъолнокии раванди омосӣ, мувофиқан арзёбӣ гардида, ба пешгӯии беморӣ таъсир расонад ва инчунин натиҷаҳои муолиҷаи паллативии беморони мубтало ба саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ беҳтар гардад.

4. Табобати масуниятангезандаи беморони мубтало ба саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ ба истифодаи доруҳои ватании тимосин, тимогар ва тимофер ба дараҷаи қобили мулоҳиза ҳолати масунияти хучайравиро тасҳеҳ ва имкони роҳандозии табобати химиявӣ ва нуршифоии паллативиро бидуни оризаҳои хатарнок таъмин менамояд.

5. Сифати зиндагии беморони мубтало ба саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ, ки дар ҳолати ремиссияи клиникӣ қарор доранд, ба речаи табобати химиявӣ ва нуршифоии чараёндошта, мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ, миқдори узвҳои осебдида ва самаранокии ёрии паллативии расонидашаванда вобаста мебошад.

Тасвиби таҳқиқот. Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти баргузоршуда дар конференсияи «Технологияҳои муосир ва равишҳои нав дар тиб» (шаҳри Турсунзода, 2007); конференсияи илмию амалии баргузоршуда бахшида ба 75-солагии профессор Б.П.Аҳмадов (Хучанд, 2008); анҷуманҳои VI (Душанбе, 2010), VII (Остона, 2012), VIII (Қазон, 2014), IX (Минск, 2016) саратоншиносон ва радиологҳои ИДМ, конференсияи илмию амалии Пажӯҳишгоҳи экспертиза ва азнавбарқароркунии қобилияти кории маъҷубон (Душанбе, 2012); семинари омӯзишӣ (Залсбург, 2013); конференсияи илмию амалии «Нақши тибби исботӣ дар баланд бардоштани сифати ёрии тиббӣ ва таҳсилоти тиббӣ» (Душанбе, 2014); конференсияи илмӣ EURAMA (Алмато, 2014); конференсияи муштараки илмию амалии Донишгоҳи Акибадем ва Департаменти тандурустии Стамбул (Стамбул, 2014); конференсияи илмию амалии «Инкишофи системаи ёрии паллативӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» (Душанбе, 2015); Конгресси III саратоншиносии Ўзбекистон (Тошканд, 2015); конференсияи илмию амалии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон (Душанбе, 2016); дар ҷаласаи шӯрои олимони МД «Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ»-и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон 14 июни соли 2018 (протоколи №1) муаррифӣ ва баррасӣ шудааст.

Натиҷаҳои ҳосилшуда оид ба қонуниятҳои парокандашавии CFШ имкон медиҳад, ки чараёни беморӣ ба таври мақсаднок таҳти

назорат бошад. Роҳандозии табобат бо дарназардошти омилҳои прогностикӣ самараноктар буда, интихоби равишҳои бештар муносиби муолиҷаи беморони мубтало ба саратони парокандашудаи ғадуди ширро имконпазир месозад.

Назорати статуси гормоналӣ ва сафедҳои саратонӣ (Ki-67) боэътимодии баланди ташхиси омосҳои густаришёфтаи ғадуди ширро таъмин намуда, ба ҳамин восита натиҷаҳои муолиҷаи паллиативиро беҳтар месозад.

Таъйини доруҳои масуниятангезандаи истехсоли ватанӣ имкони бидуни душвориҳои ҷиддӣ гузаронидани табobati химиявӣ ва нуршифоиро имконпазир намуда, бартарафсозии алоими дардро дар аксарияти беморон таъмин кард.

Дар амалия ба таври васеъ татбиқ намудани ёрии паллиативӣ, бо дарназардошти меъёрҳои морфологӣ, масуниятшиносӣ, гормоналӣ ва омилҳои прогностикӣ қодир аст, ки сифати зиндагии (СЗ) қаноатбахши беморонро таъмин намуда, натиҷаҳои умедбахш фароҳам оварад.

Саҳми шахсии муаллифи таҳқиқот. Аз тарафи муаллифи таҳқиқот ҳаҷми калони адабиёт ва маъхазҳои соҳавӣ ва таҷрибаи фаъолияти муҳаққиқони хориҷии дур ва наздик оид ба мавзӯи таҳқиқоти диссертатсионӣ мавриди омӯзиш ва таҳлили ҳамаҷониба қарор дода шудааст. Маводи клиникӣ ғирдоварӣ шуда, барои беморони мубтало ба саратони парокандашудаи ғадуди шир (СПҒШ) кодификатор коркард гардид, ки аз рӯйи варақаҳои амбулаторӣ ва таърихҳои бемориҳо пур карда мешавад. Муаллифи таҳқиқот, шахсан, парастории беморони таҳқиқшавандаро ба роҳ монда, мустақилона амалиёти ҷаррохиро баргузор мекард, дар машварати табибони муолиҷаи химиявӣ, дар баргузориҳои полихимитерапия ва биофосфонатотерапия, иммунотерапияи беморони СПҒШ иштирок мекард. Мастэктомияи санатсионӣ бо ивазкунии норасоии пӯстро тавассути порапӯсти торакордорсалӣ дар мавриди муолиҷаи паллиативии беморони мубтало ба СПҒШ, шахсан аз тарафи муаллифи таҳқиқот анҷом дода мешуд. Бо истифодаи барномаи Microsoft Excel барои ҳисобкунии СЗ беморони мубтало ба СПҒШ намуна таҳия карда шуд. Коркарди омории маълумоти дарёфтгардида роҳандозӣ гардид. Муаллифи таҳқиқот дар коркарди «Барномаи миллии пешгирӣ, ташхис ва муолиҷаи наваташкилаҳои зарарнок дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2010-2015», ки бо қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон № 587 аз 31.10.2009 ва «Стандартҳо оид ба расонидани ёрии паллиативӣ», ки

таҳти №3-194 аз 02.07.2015 аз тарафи Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳоли қабул гардида буданд, бевосита ширкат намудааст.

Татбиқи натиҷаҳои таҳқиқот дар амалия. Нуктаҳои асосии таҳқиқоти диссертатсионӣ дар фаъолияти амалии шӯъбаҳои маммологӣ ва химиотерапевтии маркази ҷумҳуриявӣ ва марказҳои вилоятии саратоншиносии Ҷумҳурии Тоҷикистон истифода мешавад. Натиҷаҳои бадастомада дар раванди таълимии кафедраҳои саратоншиносӣ ва ташҳиси нурии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ва Донишқадаи таҳсилоти баъдидипломии соҳаи тандурустии ВТ ва ҲИА ҚТ қорӣ карда шудааст.

Интишорот. Аз рӯйи маводи таҳқиқоти диссертатсионӣ 32 таълифоти илмӣ ба нашр расидааст, ки аз ҷумла 12 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ тақризшавандаи феҳристи тавсиянамудаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ҷоп гардидаанд. Муаллифи таҳқиқот як патенти хурд барои ихтироъ (№ ТҶ 750 аз 28.05.2015) ва 1 пешниҳоди ихтироъқорӣ (№ 3137/R439 аз 06.02.2017, содиршуда аз МД МҚИС ВТ ҲИА ҚТ)-ро ба даст овардааст.

Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия аз муқаддима, 7 боб, хулоса, феҳристи адабиёт ва замимаҳо иборат аст. Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар 332 саҳифаи матни компютерӣ иншо гардида, дорои 37 расм ва 108 ҷадвал мебошад. Феҳристи адабиёти истифодашуда 315 маъхазро дар бар гирифта, аз ҷумла 190 номгӯй ба забони русӣ ва 125 номгӯй ба забонҳои хориҷӣ мебошад.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Таҳқиқоти мазкур, ки дар ҷаҳорҷӯби «Барномаи миллии пешгирӣ, ташҳис ва муолиҷаи навташкилаҳои зарарнок дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2010-2015», ки бо қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон тасдиқ шудааст, иҷро гардида, таҳқиқоти дорои ҷанбаи ғайрирандомизатсионӣ мебошад. Асоси онро таҳлили натиҷаҳои муолиҷаи паллиативии 316 нафар беморони мубтало ба бемории саратони парокандашудаи ғадуди шир (СПҒШ), ки дар шӯъбаҳои гуногуни Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ»-и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (МД «МИҶС» ВТ ва ҲИА ҚТ) дар давраи солҳои 2004–2014 табобат шуда буданд, ташкил намуд. Синнусоли беморон аз 20 то 70 соларо ташкил меод (ҷадвали 1), баландтарин нуктаи беморшавӣ ба синни 40-49 солагӣ (45,89%) рост омада, синни миёнаи беморон ба 47,74±9,48 солагӣ баробар буд. Аз ҷумлаи беморон 61,39% дар синнусоли наслотаврии фаъол (20-49-солагӣ) қарор доштанд.

Ҷадвали 1. – Тақсими беморони гирифтори СПФС аз рӯи синнусол (n=16)

Синнусол	Шумораи беморон	
	мүтл.	%
20-29 -солагӣ	7	2,22
30-39 - солагӣ	42	13,29
40-49 - солагӣ	145	45,89
50-59 -солагӣ	86	27,22
60-69 -солагӣ	31	9,81
70 сола ва калонтар	5	1,58
Дар маҷмӯъ	316	100,0

Давомнокии анамнез то лаҳзаи мурочиати аввал барои ёрии тиббии махсусгардонидашуда то 6 моҳро - дар 180 (56,96%) беморон; то як солро – дар 91 (28,8%); аз як сол ва бештар – дар 45 (14,24%) ташкил медод.

Ғадуди шири тарафи рост дар 163 (51,58%) ва ғадуди шири тарафи чап дар 153 (48,42%) беморон осеб дида буд. Раванди омӯсӣ, асосан чунин мавқеият дошт:

- дар квадранти берунии болоии ғадудҳои рост ва чапи ширӣ – дар 50 (30,67%) 61 (39,87%) беморзанон;

- дар квадранти дарунии болоии ғадудҳои рост ва чапи ширӣ – дар 20 (12,27%) и 22 (14,4%) беморзанон;

- мавқеияти марказии раванди омӯсӣ дар ғадуди ширӣ – дар 29 (17,8%) беморзанон аз тарафи чап ва дар 11 (7,19%) аз тарафи чап.

Ҳангоми мурочиати нахустин андозаҳои омӯс, тақрибан 2 см дар калонтарин андозагирӣ (T_1) - дар 5 (1,58%) беморзанон; омӯси то 5 см маҳдуд бо бофтаи ғадуд (T_2) - дар 48 (15,19%) беморон ошкор гардида, беш аз 5 см (T_3) - дар 125 (39,56%) беморон; ташкилаҳои омӯсшакли дорои ҳар гуна андоза, ки аз ҳудуди ғадуд дар қафаси сина ё пӯст берун меравад (T_4) – дар 101 (31,96%) беморон ҷой дошт. Паҳншавии саратонӣ дар ғадудҳои лимфавии дохилӣ - дар ғадудҳои лимфавии болои китф бар тарафи осебдида (N_3) - дар 24 (7,59%) беморзанон ва 13 (4,11%) занон ҳангоми мурочиати аввалин аллакай паҳншавии саратонии дурдаст (M_1) доштанд: дар 4 нафар паҳншавии саратонӣ дар устухонҳо, дар 3 нафар дар чигар ва дар 3 нафар дар ғадудҳои лимфавии миёндевора, дар 1 нафар дар шуш, дар 1 нафар дар шуш ва мағзи сар ва дар 1 нафар дар чигар ва сутунмуҳра. Тақрибан, ҳамаи беморзанон дар бобати мавҷуд будани омӯс дар ғадуди шир – (99,05%) ва калоншавии

гадудҳои лимфавии регионарӣ - (98,10%) шикоят карда, дар пӯсти ноҳияи гадуди шири бештар аз 2/3 беморзанон тағйирот ба назар мерасид; 20,25% беморзанон дар бори вучуди алоими дард шикоят доштанд.

Арзёбии паҳншавандагии раванди омосӣ тибқи таснифи морфологии СҶШ аз рӯи марҳилаҳо ва таснифи байналмилалӣ омосҳои зарарнок тибқи системаи TNM дар ҳамаи беморзанон дода шудааст (ҷадвали 2). Аксарияти мутлақӣ беморзанон (97,47%) ба марҳилаҳои кӯҳнашудаи беморӣ (Ib-IV) мубтало буданд.

Дар ҳамаи беморони ба таҳқиқот фарогирифташуда (316 (100%)) таххис аз лиҳози ҳучайрашиносӣ дар 314 (99,37%) тасдиқ гардида буд, аз ҷиҳати бофташиносӣ дар 2 нафар бемор амали ҷарроҳӣ нишондод нашуд. Ҳангоми таҳқиқоти бофташиносӣ ошкор гардид, ки 31,64% беморон гирифтори шакли иртишоҳӣ-нойии СҶШ буданд (ҷадвали 3).

Ба ҳиссаи саратони иртишоҳӣ-ҳиссаҷай 25,95% ҳолатҳо рост омад; дар 11,4% беморон саратони иртишоҳӣ-нойӣ бо бо ҷузъи возеҳи дохилиноӣ муқаррар гардид.

Аз 316 нафар беморон дар 13 нафар занон ҳангоми мурочиати аввалия густардашавии раванди омосӣ ҷой дошт.

Ҷадвали 2. – Тақсими беморони гирифтори СҶШ аз рӯи марҳилаҳо ва таснифи байналмилалӣ омосҳои зарарнок тибқи системаи TNM ҳангоми мурочиати аввалия(n=316)

Марҳилаи беморӣ	Шумораи беморон	%
марҳилаи 0 $T_{is}N_0M_0$	0	0
марҳилаи I $T_1N_0M_0$	0	0
марҳилаи IIa $T_0N_1M_0$ $T_1N_1M_0$ $T_2N_0M_0$ ($T_{0-2}N_{0-1}M_0$)	8	2,53
марҳилаи IIb $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$ ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$)	60	18,99
марҳилаи IIIa $T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$ ($T_{0-3}N_{1-2}M_0$)	110	34,81
марҳилаи IIIb $T_4N_{0-2}M_0$	101	31,96
марҳилаи IIIc $T_{дилхоҳ}N_3M_0$	24	7,59
марҳилаи IV $T_{дилхоҳ}N_{дилхоҳ}M_1$	13	4,11
Ҳамагӣ	316	100

Ҷадвали 3. – Тақсимои беморони гирифтори СПҒШ аз рӯйи сохти морфологии омос (n = 314)

Навъи бофташиносии омос	Шумораи беморон	
	мутл.	%
иртишоҳӣ-нойӣ	101	32,2
иртишоҳӣ-ҳиссачай	82	26,1
иртишоҳӣ-нойӣ бо чузъи возеҳи дохилинойӣ	36	11,5
омехта	22	7,0
скиррозӣ	27	8,6
скиррозию солидӣ	12	3,82
медулярӣ	7	2,23
саратони Печет	27	8,6
Ҳамагӣ	314	100

Вобаста ба методҳои қаблан баргузоршудаи муолиҷа гурӯҳи таҳқиқшаванда (316 нафар беморон) ба ин тартиб тақсим шуда буданд (ҷадвали 4):

Ҷадвали 4. – Методҳои муолиҷаи аввалияи беморони гирифтори СПҒШ (n=316)

Методҳои муолиҷаи аввалия	Шумораи беморон	
	мутл.	%
Ҷарроҳӣ	4	1,27
Ҷарроҳӣ+ ТН+ТК+ТХ	64	20,25
ТН пеш аз ҷарроҳӣ+ҷарроҳӣ+ТК+ТХ	44	13,92
ҷарроҳӣ +ТК+ТХ	26	8,23
ТК пеш аз ҷарроҳӣ+ҷарроҳӣ+ТН+ТК+ТХ	123	38,92
ТК пеш аз ҷарроҳӣ+ҷарроҳӣ +ТК+ТН	23	7,28
ТК пеш аз ҷарроҳӣ+ҷарроҳӣ+ХТ+ТХ	25*	7,91
ТК+табобати масуниятӣ	2	0,63
ТК+БФ+табобати масуниятӣ+ҷарроҳӣ+ТК	5*	1,58

** ба ин ҳо бемороне дохил мешаванд, ки онҳо таҳти ҷарроҳии оддӣ (санатсионӣ) мастоэктомия қарор гирифта буданд.*

Ҳангоми муолиҷаи аввалияи 316 нафар беморзанон 314 нафари онҳо таҳти муолиҷаҳои зерин қарор гирифтанд: РМЭ бо методи Маденн

- 221 нафар; мастэктомияи оддӣ бо лимфодиссексия – 11(3,5%); оварэктомия + мастэктомияи радикалӣ бо усули Мадден - 61(19,43%); оварэктомия + мастэктомияи радикалӣ бо усули Пейти-Дайссен - 21 (6,69%).

Дар ҳамаи беморони таҳқиқшавандае, ки дар ҳисоби диспансерӣ буданд, дар муҳлатҳои гуногун муолиҷаи радикалӣ гирифта буданд, паҳншавиҳои саратонии дурдаст дар муҳлатҳои гуногун: то як сол – дар 22(6,96%) беморзанон, аз 1 то 3 сол – дар 69 (21,84%); аз 3 то 5 сол – дар 184 (58,23%) ва аз 5 то 10 сол - дар 41 (12,97%) занон ба вучуд омаданд. Ҳангоми мурочиати аввалия дар 13(4,11%) беморзони гурӯҳи таҳқиқшаванда паҳншавиҳои саратонии (M₁): 4 нафар – дар устухонҳо; 3 нафар – дар чигар; 1 нафар - дар шуш; дар 3 нафар беморон паҳншавиҳои саратонӣ ҳамазамон дар шуш ва ғадудҳои лимфавии миёндевора, дар 1 нафар - дар шуш ва мағзи сар, дар 1 нафар – дар чигар ва сутунмуҳра ошкор гардид. Беморони гурӯҳи мазкур ба теъдоди беморзанони бо муҳлати падида омадани паҳншавиҳои саратонӣ то як сол мансуб шуда, онҳо муолиҷаи паллиативӣ гирифта, тахти мушоҳидаи динамикӣ қарор доштанд.

Ба ҷумлаи муҳимтарин омилҳои ҳатари СҒШ тамоюли генетикӣ (ирсият), синни беморон, статуси гормоналӣ, вижагиҳои хӯрокхӯрӣ, инчунин осеби патологияи ғадуди шири дар анамнез мансуб мебошанд. Дар лаҳзаи муолиҷа аз 316 беморзанони мубтало ба СПҒШ 269 нафар (85,13%) издивоҷкарда, 47 нафар (14,87%) мучаррад буданд. 95 нафар (30,06%) беморзанон дар синнусоли насловарӣ бо ҳифзи функцияи менструалӣ, 55 нафари онҳо (17,41%) дар ҳолати ӯсагӣ қарор доштанд. Ҷисагӣ дар 166 нафар (52,53%) занон ба қайд гирифта шуд: дар ӯсагии то 5 сола, аз ҷумла баъди ҷарроҳии ахтакунӣ – 123 нафар (38,92%) занон; баъд аз ахтакунии гормоналии бо методи Золодекс - 11 (3,48%) занон; ӯсагии бештар аз 5-сола дар 32 нафар (10,13%) беморзанон ҷой дошт. Занони таваллудкарда 274 нафар (86,71%) ва таваллуднакарда, 42 нафар (13,29%) буданд.

Аз ҷумлаи 316 нафар беморони таҳқиқшуда дар 81 нафар (25,63%) – патологияи дилу рағҳои хун, дар 81 нафар (25,63%) – диабети қанд, дар 17 нафар (5,38%) – фарбеҳшавӣ, дар 63 нафар (19,94%) - пиелонефрит, дар 42 нафар (13,29%), патологияи ҷиҳози рӯдаю меъда - дар 27 нафар (8,54%), шизофрения - дар 2 нафар (0,63%) ва патологияи узвҳои гениталӣ дар 38 (12,03%) ба қайд гирифта шуд.

Дар ҷараёни таҳқиқот, муолиҷаи беморон ва барои арзёбии бозғатимоди натиҷаҳои тадбирҳои амалигардида, аз тарафи муаллифи

таҳқиқот, методҳои пажӯҳишии клиникӣ ва афзорӣ мавриди истифода қарор дода шуд:

- гирдовариҳои шикоятҳо ва анамнез, муоинаи умумии беморон, пажӯҳиши дастгоҳи ҳаракат ва таъя, пӯсти бадан, муоина ва палмосидани доғҳои постмастоэктоми, контрлатералии ғадуди шир, минтақаҳои регионарӣ ва дурдасти маҷрои лимфавӣ, методҳои физикалии таҳқиқоти узвҳои қафаси сина, пажӯҳиши узвҳои ковокии шикам, муоинаи узвҳои ҷинсӣ;

- барои арзёбии дараҷаи вазоҳати алоими дард ҷадвали баҳодиҳии рақамгузоришуда, ки шомили арзёбии дараҷаи дард аз рӯйи системаи 10-ҳолӣ мебошад, инчунин ҷадвали басарии Вонг-Бакер мавриди истифода қарор гирифт;

- арзёбии ҳолати ҷисмонии беморон аз рӯйи ҷадвали тақмилшудаи Карновский (%) роҳандозӣ гардид.

Ба ҷумлаи методҳои афзории истифодашуда инҳо шомил шуданд: **методи рентгенологӣ** (барои таъхиси паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо – барои муайян кардани мавқеият ва шаклҳои осебҳо; динамикаи беморӣ ва самаранокии муолиҷа; нишонагузориҳо ҳангоми банақшагирии табобати нуршифӣ); **томографияи компютерӣ (ТК)** (барои пажӯҳиши мағзи сар ва сутунмуҳра, ҷигар, узвҳои паси пардаи сифоки шикам, сутунмуҳра; устухонҳои скелет, бо мақсади муайянкунии динамикаи раванди беморӣ); **маммография** (имкон медиҳад, ки дар 98% ҳолатҳо раванди патологӣ дар ғадуди шир ошкор карда шавад); **таҳқиқоти ултрасадоӣ (ТУС)** (барои пажӯҳиши узвҳои ковокии шикам ва паси пардаи сифоки шикам, бофтаҳои нарм, ғадуди шир); **методи радиоизотопӣ** (барои пажӯҳиши устухонҳои скелет бо мақсади ҷустуҷӯи паҳншавиҳои саратонӣ, инчунин тадқиқ намудани дараҷаи таназзули раванди омӯш баъди табобати нуршифӣ, гормоналӣ ва дорӯӣ); **методи морфологӣ (ҳуҷайрашиносӣ, бофташиносӣ)** (барои тадқиқ намудани ҷанбаи паҳншавиҳои саратонии ғадудҳои лимфавӣ, паҳншавиҳои саратонии пӯст, устухонҳо, илтиҳобҳои пардаи шуш, истискоъ (ҳуҷайрашиносӣ), пажӯҳишҳои дорӯҳои баъдичарроҳӣ ва биопсийҳо (бофташиносӣ); **методи иммуноферментӣ** тамаркузи β-эндорфин бо методи иммуноферментӣ тибқи протокол бо истифодаи бастаи барномаҳои ширкати Peninsula Laboratories LLC (ИМА) муайян карда шуд; тавассути **методи масуниятшиносӣ** зариби муайянкунии статуси масуниятшиносии беморзанони таҳқиқшаванда роҳандозӣ гардид.

Таҳқиқоти иммуногистохимиявӣ барои ER, PR, Her2-neu, Ki-67 дар 221 нафар беморони гирифтори СҶШ дар марказҳои пешбари кишварҳои ИДМ анҷом дода шуд.

Коркарди омории маводи клиникӣ ва ҳисобкунии зарби дараҷавии коррелятсияи Спирмен аз рӯи барномаи Microsoft Office Excel тибқи тартиби муқаррарӣ гузаронида шуд. Боэтимодии маълумоти бадастомада бо ёрии t-меъёри Стъудент роҳандозӣ гардид. Нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯи пурсишномаи EORTC QLQ-C30, зиндамории беморзанони гирифтори СҶШ дар динамика тибқи методи Каплан-Майер мавриди арзёбӣ қарор дода шуд.

НАТИҶАҶОИ ТАҲҚИҚОТ

Сарфи назар аз он, ки СҶШ омоси хуб дидашаванда аст, ба он паҳншавии бештар хос мебошад. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар беморони саратони ғадуди шир баъд аз табобати роҳандозишуда дар 58-70 % ҳолатҳо паҳншавии саратонӣ бо сабаби мавҷуд будани шакли маҳаллии густардашуда ва кӯҳнашудаи СҶШ дар марҳилаи аввали табобат инкишоф меёбад. Густардашавии раванди омосӣ, пайдошавии паҳншавиҳои дурдасти саратонӣ дар узвҳо ва бофтаҳо ба якбора табохшавии ҳолати беморон ва сифати зиндагии онҳо боис мегардад. Пешгӯии беморӣ ногувор аст, бинобар он беморзанон таҳти табобати паллиативӣ қарор мегиранд. Паҳншавии саратонӣ бештар ба чигар, шуш, устухонҳо ва ғадудҳои лимфавӣ осеб мерасониданд. Саратони ғадуди шир бо паҳншавии саратонии бештар, бо шумули густариши он ба узвҳо ва бофтаҳои дурдаст тавсиф мегардад (ҷадвали 5).

Ҳангоми паҳншавиҳои саратонӣ дар сутунмуҳра, устухонҳои кос ва косахонаи сар осебрасониҳои сершумор ба онҳо хос мебошад, дар ҳоле ки осебҳои паҳншавиҳои саратонии дасту пойҳо бештар яқаву танҳо буданд. Дар аксарияти беморзанони мубтало ба паҳншавиҳои саратонӣ (133 – 81,59%) гунаи остеолитикии осеб ҷой дошт, дар 7 (9,59%) беморон гунаи остеобластикӣ ва дар 23 (14,11%) беморон гунаи омехта ба назар расид.

Қайд кардан зарур аст, ки дар беморзанон паҳншавиҳои саратонии устухонӣ на танҳо ҳангоми пажӯҳишҳои рентгенӣ ва радиоизотопӣ, балки ҳангоми КТ-таҳқиқот (андозаи паҳншавии саратонӣ барои ҳар як мавқеият инфиродӣ аст) ошкор шуда буданд.

Дар ҷараёни омӯзиши басомади зухуроти дурдасти паҳншавиҳои саратонии алоҳида вобаста ба марҳилаи СҶШ ошкор гардид, ки марҳилаи СҶШ ба дараҷаи густардагии раванди паҳншавии саратонӣ таъсир мерасонад, аммо таъсири бештар назаррасро осеби нахустини

коллектори лимфатикӣ мерасонад: ҳангоми марҳилаи IIa тамоюл ба осеббинии як - ду узв, ки ба миқдори баробари осебҳо дар ҳар ду гурӯҳ мувофиқ омада ва ба 1,58% аз шумораи умумии беморонро ташкил намуд; ҳангоми марҳилаи IIb бештар ду узв осеб мебинанд, ки 8,54 и 10,44% -ро, мутаносибан ба миқдори баробари осебҳо ташкил медиҳад; аммо дар марҳилаи IIIa, b, c ҳамзамон ба ду-се узв дар 74,37% ҳолатҳо, мутаносибан: 26,9, 13,92, 4,75% ва 1,58, 3,16, 0,32% таъсир мерасонад (ҷадвали 6).

Ҳамин тавр, басомади парокандашавии СҶШ, ба ҳар ҳол, бо андозаҳои омоси аввалия мувофиқат мекунад, аммо паҳншавии саратонии регионарӣ бештар мебошад.

Ҷадвали 5. – Миқдори узвҳои таҳти паҳншавии саратонӣ қароргирифтаи беморони таҳқиқшавандаи гирифтори СПҶШ (n=316)

Мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ	Миқдори паҳншавиҳои саратонӣ	
	мутл.	%
Паҳншавиҳои саратонии танҳо (n=116)		
чигар	47	14,87
шуш	28	8,86
ғадуди контрлатералии шир	7	2,22
устухонҳо	34	10,76
Паҳншавиҳои саратонӣ дар ду узв (n=185)		
устухонҳо+чигар	42	13,29
устухонҳо+шуш	40	12,66
ғадуди шири дувум + ғ/л дутарафаи аксиллярӣ	8	2,53
устухонҳо+мағзи сар	2	0,63
шуш+мағзи сар	4	1,27
чигар+тухмдонҳо	6	1,9
шуш+ғ/л миёндевора	44	13,92
устухонҳо+ бофтаҳои нарм	16	5,06
устухонҳо+ ғадудҳои лимфавии гардан	16	5,06
чигар+бофтаҳои нарм	7	2,22
Паҳншавии саратонӣ дар се узв (n=15)		
шуш+мағзи сар+чашмҳо	2	0,63
сутунмуҳра+устухонҳои кос+чигар	10	3,16
чигар+устухонҳо+тухмдонҳо	3	0,95

Паҳншавиҳои саратонӣ боэътимод бештар дар беморзанони гирифтори осебҳои паҳншавии саратонии ғадудҳои лимфавӣ пайдо шудаанд, ки ба N_{2-3} мувофиқ меояд. Фаровон будани рағҳои лимфавӣ ва гуногунии роҳҳои пасҷоришавии лимфа омилҳои мебошанд, ки ба бештар паҳншавии саратонии СҒШ мусоидат мекунад.

Аз тарафи муаллифи таҳқиқот робитаи баъзе гунаҳои бофташиносии СҒШ бо мавқеияти паҳншавиҳои саратонии бештар дучоршаванда мавриди таҳлилу баррасӣ қарор дода шуд (ҷадвали 7).

Ҷадвали 6. – Марҳилаи беморӣ ва густардагии паҳншавиҳои саратонии беморони гирифтори СҒШ ($n=316$)

Марҳилаҳои беморӣ	Миқдори беморон		Паҳншавиҳои саратонӣ					
	n	%	дар 1 узв		дар 2 узв		дар 3 узв	
			n	%	n	%	n	%
марҳилаи IIa $T_0N_1M_0$ $T_1N_1M_0$ $T_2N_0M_0$	8	2,53	4	1,58	4	1,58	-	-
марҳилаи IIb $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$	60	18,99	27	8,54	33	10,44	-	-
марҳилаи IIIa $T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$	110	34,81	21	6,65	85	26,9	4	1,58
марҳилаи IIIb $T_4N_{0-2}M_0$	101	31,96	47	14,87	44	13,92	10	3,16
марҳилаи IIIc $T_{\text{дилҳох}}N_3M_0$	24	7,59	8	2,53	15	4,75	1	0,32
марҳилаи IV $T_{\text{дилҳох}}N_{\text{дилҳох}}M_1$	13	4,11	9	2,85	4	1,58	-	-
Дар маҷмуъ	316	99,99	116	36,71	185	58,54	15	4,75

Саратони скиррозию солидӣ бештар таҷовуз дорад, ки дар 12 нафар беморон 40(12,74%) ҳолати зуҳури паҳншавиҳои саратонии дурдасти он рост меояд. Дар 27 нафар беморони гирифтори шакли скиррозии СҒШ 54 (17,2%) ҳолати паҳншавии саратонии дурдаст рост омад, дар ин ҳол, ҳам осеби як узв ва ҳам осебҳои ду- се узв ҷой дошт.

Ҷадвали 7. – Басомади паҳншавии саратонии СПҒШ дар узвҳо вобаста ба гунаҳои бофтаиносии (n=314)

Навъи бофтаиносии и омос	Шумораи беморон		Басомад ва мавқеияти mts*				Микдори mts
	мутл.	%					
			устухонҳо ва дар якҷоягӣ	шуш ва дар якҷоягӣ	чигар ва дар якҷоягӣ	ғ/л ва дар якҷоягӣ	
иртишоҳӣ-нойӣ	101	32,17	53 (16,88)	31 (9,87)	24 (7,64)	7 (2,23)	115 (36,62)
иртишоҳӣ-хиссаҷай	82	26,11	39 (12,42)	23 (7,32)	27 (8,6)	4 (1,27)	93 (29,62)
иртишоҳӣ-нойӣ бо чузъи возеҳи дохилинойӣ	36	11,46	14 (4,46)	24 (7,64)	9 (2,87)	15 (4,78)	62 (19,75)
омехта	22	7,0	2 (0,64)	7 (2,23)	10 (3,18)	9 (2,87)	28 (8,92)
скиррозӣ	27	8,6	18 (5,73)	12 (3,82)	7 (2,23)	17 (5,41)	54 (17,2)
скиррозияю солидӣ	12	3,82	15 (4,78)	8 (2,55)	9 (2,87)	8 (2,55)	40 (12,74)
медулярӣ	7	2,23	5 (1,59)	7 (2,23)	6 (1,91)	2 (0,64)	20 (6,37)
саратони Печет	27	8,6	17 (5,41)	6 (1,91)	13 (4,14)	2 (0,64)	38 (12,10)

*Дар ин ҷо ва минбаъд шумораи мушоҳидаҳо аз шумораи беморони гурӯҳи таҳқиқшаванда бештар ҳоҳад буд, зеро дар як қисми беморон ҳамзамон осеби якҷанд узвҳо ба қайд гирифта мешуд.

Ба омилҳои пешгӯӣ ҳангоми СПҒШ ба ғайр аз мавқеияти осеби паҳншавии саратонӣ давомнокии ремиссияи клиникаро ҳам мансуб медонанд (ҷадвали 8).

Ҷадвали 8. – Муҳлатҳои пайдоиши паҳншавиҳои саратонии дурдаст ҳангоми марҳилаҳои гуногуни СҒШ баъд аз муолиҷаи гузаронидашуда (n=303*)

Марҳилаи беморӣ	Шумораи беморон		Муҳлатҳои зӯҳури mts, моҳ.				Муҳлати миёна (M±m)
	мутл.	%	<12	12-36	36-60	>60	
марҳилаи IIa T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	8	2,64	-	-	2 (0,66)	6 (1,98)	63,1±5,5
марҳилаи IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	19,8		11 (3,63)	28 (9,24)	21 (6,93)	43,3±5,2
марҳилаи IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	36,3		21 (6,93)	79 (26,07)	10 (3,30)	42,3±4,2
марҳилаи IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	33,33	4 (1,32)	25 (8,25)	68 (22,44)	4 (1,32)	37,4±3,1
Марҳилаи IIIc T _{дигарҳо} N ₃ M ₀	24	7,92	5 (1,65)	12 (3,96)	7 (2,31)	-	21,5±2,9

Дар маҷмуъ	303	99,99	9 (2,97)	69 (22,77)	184 (60,73)	41 (13,53)	38,9±4,3
------------	-----	-------	----------	------------	-------------	------------	----------

**Дар ҷадвал 13 нафар беморзаноне, ки дар онҳо ҳангоми муроҷиати аввалия аллакай паҳншавиҳои саратонии дурдаст муқаррар шуда буд, шомил нагардид.*

Муаллифи таҳқиқот ба ин нукта равшанӣ андохт, ки муҳлати пайдошавии паҳншавиҳои саратонӣ бо марҳилаи раванд робитаи наздик дорад, яъне, ҳар қадар ки марҳила вазнин бошад, ҳамон қадар густардашавии раванд зудтар ба вуқӯъ меояд. Дар беморзанони гирифтори марҳилаи IIa беморӣ давомнокии ремиссияи клиникӣ ба ҳисоби миёна $63,1 \pm 5,5$ моҳро ташкил медиҳад, дар беморони гирифтори марҳилаи IIb – $43,3 \pm 5,2$ моҳро, дар беморони гирифтори марҳилаи IIIa – $42,3 \pm 4,2$ моҳро, дар беморони гирифтори марҳилаи IIIb – $37,4 \pm 3,1$ моҳро ташкил дода ва ҳангоми гирифторӣ ба бемории марҳилаи III ба муддати $21,5 \pm 2,9$ моҳ кӯтоҳ шудааст.

Омилҳои муҳими пешгӯии парокандашавии СҶШ дараҷаи зарарнокии омос ва дараҷаи патоморфози муолиҷавӣ мебошад. Бемороне, ки аз тарафи муаллифи таҳқиқот мавриди пажӯҳиш қарор доштанд, гирифтори дараҷаи пасти зарарнокӣ - G1 ($n=68$), дараҷаи муътадили зарарнокӣ - G2 ($n=77$) ва дараҷаи баланди зарарнокӣ - G3 ($n=169$) буданд (ҷадвали 9). Дар ду нафар бемор, ки ҷарроҳӣ нашуда буданд, дараҷаи зарарнокии омос муайян карда нашуд.

Ҷадвали 9. – Тақсими СҶШ вобаста ба марҳила ва дараҷаи зарарнокии раванди омосӣ ($n=314$)

Марҳилаҳои беморӣ	Шумораи беморон		Дараҷаи зарарнокии омос					
	n	%	G1		G2		G3	
			n	%	n	%	n	%
марҳилаи IIa $T_0N_1M_0T_1N_1M_0T_2N_0M_0$	8	2,55	6	1,91	2	0,64	-	-
марҳилаи IIb $T_2N_1M_0, T_3N_0M_0$	60	19,11	43	13,69	15	4,78	2	0,64
марҳилаи IIIa $T_0N_2M_0, T_1N_2M_0, T_2N_2M_0, T_3N_{1-2}M_0$	110	35,03	19	6,05	50	15,92	39	12,42
марҳилаи IIIb $T_4N_0-2M_0$	101	32,17	-	-	9	2,87	92	29,3
марҳилаи IIIc $T_{дахлдор}N_3M_0$	24	7,64	-	-	1	0,32	23	7,32
стадия IV $T_{дахлдор}N_{дахлдор}M_1$	11	3,50	-	-	-	-	13	4,14
Дар маҷмуъ	314	100	68		77		169	

49 (15,61%) беморзанони гирифтори марҳилаҳои II (a ва b) дорои G1 буданд; гирифторони марҳилаи IIIa - 19 (6,05%) буданд; G2 дар 50

(15,92%) беморзанони гирифтори марҳилаи IIIa ошкор гардид; гирифтронии марҳилаи II - 17 (5,41%); марҳилаи IIIb - 9 (2,87%); марҳилаи IIIc - 1 (0,32%) беморзанон буданд; дараҷаи G3, амалан дар ҳамаи беморони гирифтори марҳилаи III ба қайд гирифта шуда, чунин тақсимот мешуд: марҳилаи IIIa - 41 (13,05%) ва 2 (0,6%) беморзанони гирифтори марҳилаи IIIb ҳам ба ҳамин гурӯҳ шомил мешуданд; беморони гирифтори марҳилаҳои IIIb - 92 (29,3%); IIIc - 23 (7,32%) ва 11 (3,5%) беморзанони гирифтори марҳилаи IV ҳам, дараҷаи G3 доштанд.

Коррелятсияи ҳеле заифи мусбат дар миёни марҳилаҳои бемориҳо ва паҳншавиҳои саратонӣ ба як узв ($rS = 0,03$), коррелятсияи заифи манфӣ дар миёни марҳилаҳои бемориҳо ва паҳншавиҳои саратонӣ ба ду узв ($rS = -0,1$) ошкор карда шуд. Коррелятсияи мусбат дар миёни марҳилаҳои бемориҳо ва паҳншавиҳои саратонӣ ба се узв ($rS = 0,26$) ба назар расид. Дар миёни зарарнокии раванд ва марҳилаи бемориҳо барои G1 ва G2 робитаи коррелятсионии манфӣ (мутаносибан, $rS = -0,66$ ва $rS = -0,6$), барои G3 аз рӯи ҳамин нишондиҳандаҳо робитаи коррелятсионии мусбат ($rS = 0,49$) ба мушоҳида расид.

Ҳамин тавр, муаллифи таҳқиқот ошкор намуд, ки омос аз дараҷаи паст ба баланд инкишоф меёбад ва таносуби омосҳои дараҷаи баланди зарарнокӣ ҳамзамон бо баландшавии андозаи омос афзоиш меёбад, инчунин он далел тасдиқ гардид, ки тафриқасозии ҳучайраҳои омосӣ, яъне дараҷаи баланди зарарнокӣ (G3), дар тафовут аз дараҷаҳои муътадил ва пастии зарарнокӣ (G1 и G2), метавонад боиси густариши босуръати раванди омосӣ ва инкишофи паҳншавиҳои саратонии дурдаст гардад.

Бо мақсади муайянкунии воқуниши омос ба тадбирҳои муолиҷавии роҳандозигардида дар беморони таҳқиқшаванда ($n=314$) арзёбии патоморфози муолиҷавӣ фароҳам гардид. Чунин арзёбӣ ба таври воқеъбинона дар 220 (70,06%) беморзанон анҷом дода шуд, аз онҳо дар речаи неoadъювантӣ тадбирҳои зерини муолиҷавӣ гузаронида шуд: муолиҷаи нуршифой - дар 44 (20,0%) беморон, ки ҳамаи онҳо патоморфози муолиҷавии дараҷаи II доштанд; табобати химиявӣ - дар 176 (80,0%) беморон, ки аз ҷумлаи онҳо 22 (12,5%) патоморфозаи муолиҷаи дараҷаи III доштанд; азбаски бо 2 (0,6%) беморон муолиҷаи ҷарроҳӣ роҳандозӣ нашуда буд, бинобар ин, дараҷаи патоморфози муолиҷавӣ муайян карда нашуд; ба беморзанони боқимонда 94 (29,7%) муолиҷаи ҷарроҳӣ бидуни табобати пешакии химиявӣ ва нуршифой роҳандозӣ гардид. Меъёри арзёбии самаранокии муолиҷаи доруи пешазҷарроҳӣ дар беморони гирифтори саратони ғадуди шир хурдшавии андозаҳои омоси муқарраршуда хангоми

омӯзиши субъективӣ, объективи натиҷаҳои табобат (дараҷаи хурдшавии омос, шумора ва андозаҳои ғадудҳои лимфавии тағйирёфта ҳангоми методҳои афзории таҳқиқот) ва морфологӣ (арзёбии микроскопии андозаҳои омос) мебошад (ҷадвали 10).

Ҷадвали 10. – Басомади паҳншавии саратонии дурдаст вобаста ба патоморфози муолиҷавии омос, мутл. (%) (n=220)

Мавқеияти паҳншавии саратонӣ	Шумораи беморон, n (%)				
	Ҳамаи беморон	Дараҷаи патоморфози муолиҷавӣ патоморфоза			
		I	II	III	IV
Шуш	28 (12,73)	14 (6,36)	12 (5,45)	2 (0,9)	-
Чигар	47 (21,36)	23 (10,45)	21 (9,55)	3 (1,36)	-
Устухонҳо	34 (15,45)	15 (6,82)	12 (5,45)	7 (3,18)	-
Ғадуди шири контрлатерӣ	7 (3,18)	-	-	7 (3,18)	-
Осеби сершумори беш аз як узв	104 (47,27)	56 (25,45)	45 (20,45)	3 (1,36)	-
Мухлатҳои миёнаи паҳншавии саратонӣ. моҳ. (M±m)	36,7±4,1	23,1±2,34	34,6±3,32	52,5±6,8	-
Ҳамагӣ	220	108 (49,09)	90 (40,91)	22 (10,0)	-

Бештар паҳншавии саратонии дурдаст дар муҳлатҳои аз 1 то 5 сол ҳангоми дараҷаҳои патоморфозаи муолиҷавии I ва II (дар 90,0% беморзанон) инкишоф меёбад. Ҳангоми дараҷаи III патоморфози муолиҷавӣ паҳншавии саратонӣ дар 10,0% ҳолатҳо дар муҳлати беш аз 5 сол инкишоф дошт.

Ҳангоми таҳлили натиҷаҳои ҳосилшуда вобастагии коррелятсионии манфӣ дар миёни дараҷаи патоморфоз ва парокандашавии раванди омосӣ ошкор гардид: зариби ғайриҷанбаии коррелятсияи рутбавии Спирмен $r_s = -1$ аст.

Ҳангоми СПҒШ паҳншавии саратонӣ дар узвҳои дурдаст дар 144 (64,86%) беморон дар раванди устуворшавии беморӣ ба мушоҳида расид. Дар 28,64% ҳолатҳо баъд аз ба даст омадани самаранокии ҷузъӣ табобати паҳншавии саратонӣ дар узвҳои дурдаст ба қайд гирифта шудааст. Дар 5,91% беморзанони дорои регрессияи пурраи омоси аввалия, баъд аз муолиҷаи пешазҷарроҳӣ, парокандашавии раванди зарарнок дар муҳлатҳои нисбатан дертар ба вуқӯъ омад. 2 (0,91%) беморзанони гирифтори саратони аввалияи парокандашаванда ба давраҳои неoadъювантии табобати химиявӣ вокуниш надоштанд, раванди омосӣ дар ин беморон инкишоф дошт (ҷадвали 11).

Ҷадвали 11. – Вобастагии басомад ва муҳлатҳои паҳншавии саратонӣ ба натиҷаҳои муолиҷаи пешазҷарроҳӣ (n=222)

Мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ	Шумораи беморон, мутл.(%)				
	Ҳамагӣ	Самараи муолиҷавӣ			
		инкишофёбӣ	регрессияи пурра	регрессияи қисман	устуворшавӣ
Шуш	28 (12,61)	-	-	9(4,05)	19(8,56)
Ҷигар	47 (21,17)	-	6(2,70)	14(6,31)	27(12,16)
Устухонҳо	34 (15,32)	-	2(0,9)	6(2,7)	26(11,71)
Ғадуди шири контрлатерӣ	7(3,15)	-	5(2,25)	2(0,9)	-
Осеби сершумори беш аз як узв	106(47,75)	2(0,9)	-	32(14,41)	72(32,43)
Муҳлатҳои миёнаи паҳншавиҳои саратонӣ, моҳ. (M±m)		4,5	54,7±4,6	42,3±3,4	31,1±3,5
Ҳамагӣ	222(100)	2(0,9)	13(5,86)	63(28,64)	144(64,86)

Маълумоти пажӯҳишҳо таъбири ҳимиявии неoadъювантии густаришёфтаи маҳаллӣ ва саратони ғадуди шири парокандашавандаро ҳам дар монореча ва ҳам дар омехтагӣҳои гуногун самаранокии хубро нишон доданд.

Муаллифи таҳқиқот аҳамияти ресепторҳои гормоналӣ, сафедаи саратонии Her-2/neu ва Ki-67–ро дар ҳучайраҳои CFШ 221 нафар беморон мавриди омӯзиш қарор дод. Беморони дорои статуси манфии саратонофари Her-2/neu дар яққоягӣ бо статуси ресептори мусбат дар 145 (65,61%) мавҷуд буд. Ҳангоми таҳлили нишондиҳандаҳои иммуногистохимиявӣ бештар аз ҳама дар беморон статуси (ER+PR+), Her-2/neu(-) – 121 (54,75%) муайян карда мешавад. Статуси (ER+PR-), Her-2/neu(-) дар 24 (10,86%) беморон ба қайд гирифта шуд. Дар 29 (13,12%) беморон статуси (ER+PR±), Her-2/neu(+++) ба назар расида, статуси (ER-PR-), Her-2/neu(+++) дар 21 (9,5%) беморзанон ба қайд гирифта шуд. Дар 26 (11,76%) беморзанон статуси (ER-PR-), Her-2/neu(-) ба мушоҳида расид.

Миқдори омосҳои мусбати ғадуди шири тибқи ресепторҳои эстроген ва прогестерон дар ҳудуди 49,8-82,3% қарор дорад.

Коррелятсияи муътадил дар миёни марҳилаҳои беморӣ тибқи таснифи TNM ва вазоҳати саратонофари Her-2/neu (rS=0,4) ошкор гардид ва ин гувоҳи он аст, ки вазоҳати саратонофари Her-2/neu ба аломатҳои прогностикӣ номусоид барои CFШ мансубият дорад.

Дар нисфи шумораи беморзанони гирифтори СПФС (50,68%) мавриди таҳқиқот қароргирифта қимати Ki-67 ба 30% болотар аз он (қимати миёна $31,25 \pm 4,41\%$ -ро ташкил дод) расид, ки он ба мавҷуд будани навташкилаи таҷовузгар ва оқибати номусоид далолат мекард. Коррелятсияи қавии мусбат дар миёни дараҷаи зарарнокии омос ва Ki-67 ($rS=0,73$) ошкор карда шуд.

Дар ҷараёни таҳқиқоти диссертатсионӣ самаранокии табобат дар ду гурӯҳи беморзанон вобаста ба статуси гормоналии онҳо: бо функцияи менструалии ҳифзшуда ва дар ёисагӣ мавриди арзёбӣ қарор дода шуд. Таҳлили натиҷаҳои бевоситаи гунаҳои табобат тибқи тавсияҳои Комитети экспертҳои ТУТ дар асоси арзёбии дараҷи зухуроти паҳншавиҳои саратонӣ ва вазоҳати равандҳои барқароркунанда роҳандозӣ гардид. Самараи субъективии табобат (беҳбудӣ, бетағйирӣ, табохшавӣ) аз рӯи дигаргуншавии ҳолати умумии беморзанон, вазоҳати алоими дард ва дигар зухуроти беморӣ, сарфи назар аз натиҷаҳои объективӣ арзёбӣ гардид.

Осеби ғадуди шири кантрлатерӣ аз паҳншвиҳои танҳои саратонӣ дар 7 нафар бемор: дар ду нафари дар давраи менструалӣ ва 5 нафари дар давраи ёисагӣ қарордошта ба қайд гирифта шуд. Беморзанони дар давраи ҳифзшудаи менструалӣ қарордоштаро аз рӯи нақшаи АС, беморзанони дар ёисагибуда аз рӯи нақшаи САҒ таҳти табобати химиявӣ қарор дода шуданд. Беҳбудӣ дар ду беморзани дар давраи ҳифзшудаи менструалӣ қарордошта ба қайд гирифта шуда, давомнокии давраи беҳбудӣ $26,3 \pm 0,4$ моҳро ташкил дод. Аз беморзанони дар давраи ёисагибуда ремиссияи клиникӣ бо давомнокии $29,7 \pm 0,5$ моҳ дар 4 (80%) нафар ба назар расид.

Ҳангоми осеббинии устухонҳои скелет дар 34 нафар беморзанон дар раванди табобати химиявӣ аз рӯи нақшаи СРtx, инчунин биофосфонатҳо 16ор дар муддати чор ҳафта мавриди истифода қарор дода шуд. Барои аз байн бурдани алоими дард баъд аз нишонагузорӣ табобати нуршифой дар шуъбаҳои сутунмуҳра ва дар устухонҳои кос роҳандозӣ гардид. Дар раванди муолиҷа ба мушоҳида расид, ки давомнокии ремиссияи клиникӣ дар 70% беморзанони дорои давраи менструалии ҳифзшуда аз ремиссияи клиникӣ беморзанони дар давраи ёисагибуда $64,3\%$ (мутаносибан, $20,6 \pm 2,3$ ва $18,8 \pm 1,7$ моҳ) бештар буд.

Дар 116 беморзанон осеби 2 узв: дар 42 нафар - осеби устухонҳо+чигар; дар 40 нафар – осеби устухонҳо + шуш; дар 2 нафар – осеби устухонҳо + мағзи сар; дар 16 нафар – осеби устухонҳо + бофтаҳои нарм; дар 16 нафар – осеби устухонҳо ва ғадудҳои лимфавии гардан ба қайд гирифта шуд.

Дар 13 нафар беморзанон осеби 3 узв: дар 10 нафар - осеби сутунмуҳра+устухонҳои кос+чигар; дар 3 нафар – осеби чигар+устухонҳо ва тухмдон ба мушоҳида расид.

Аз паҳншавиҳои саратонӣ бештар сутунмуҳра – дар 73 (44,79%) ҳолатҳо; устухонҳои кос – дар 39(23,93%) ҳолатҳо ва устухонҳои рон – дар 25 (15,34%) ҳолатҳо осеб дида буданд, аммо устухонҳои дигари скелет камтар осеб медиданд: устухонҳои китф - дар 9 (5,52%) беморон; устухони чанбари гардан - дар 5 (3,07%) беморон; устухони сандуқи сина - дар 5 (3,07%) беморон; қабурғаҳо - дар 4 (2,45%) беморон; устухонҳои косахонаи сар – дар 3 (1,84%) беморон осеб дида буданд

Дар муолиҷаи беморони гирифтори паҳншавиҳои саратонӣ муаллифи таҳқиқот аз нақшаҳои СРtx (карбоплатин АUC6 ё сисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² дохиливаридӣ, рӯзона 1 бор ҳар 3 ҳафта); FАC (фторурасил 500 мг/м² + доксорубисин 50 мг/м² +сиклофосфамид 500 мг/м², дохиливаридӣ, рӯзона 1 бор ҳар се ҳафта); АC (доксорубисин 60 мг/м² + сиклофосфамид 600 мг/м², дохиливаридӣ, рӯзона 1 бор ҳар 3 ҳафта) дар якҷоягӣ бо бисфосфонатов (зомета – 4 мг ё бонкур – 4 мг, 1 бор дар чор ҳафта), инчунин, аз рӯйи нишондодҳо беморон таҳти нуршифой ва табобати гормоналӣ қарор дода шуданд.

Паҳншавиҳои саратонии якаву танҳо дар чигари 47 нафар беморон, инчунин дар 68 нафар беморон осеби ду ё се узв ба қайд гирифта шуд.

Паҳншавиҳои саратонии якаву танҳо дар шуши 28 нафар беморзанон, инчунин дар 90 нафар беморон осеби ду ва се узв ба мушоҳида расид.

Ҳангоми осеббинии шуш ва чигар табобати химиявӣ инчунин партави таксанҳо аз рӯйи нақшаи АРtx (доксорубисин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², дохиливаридӣ, дар 1 рӯз ҳар 3 ҳафта); СРtx (карбоплатин АUC6 ё сисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м², дохиливаридӣ, дар 1 рӯз ҳар 3 ҳафта); СРtx (карбоплатин АUC6 ё сисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м², дохиливаридӣ, дар 1 рӯз ҳар 3 ҳафта); ТА (таксотер 75 мг/м² + доксорубисин 50 мг/м²), бо дарназардошти нишондиҳандаи қад ва вазн роҳандозӣ мешуд. Ба ҳисоби миёна аз 28 нафар беморзанони дар давраи менструалии ҳифзшуда қарордошта дар 16 (61,5%) беҳбудӣ мушоҳида гардид ва давомнокии давраи мазкур 26,4±2,9 моҳро ташкил дод. Ҳамин гуна натиҷаҳо дар 21 нафар беморони гирифтори саратони ғадуди шир бо паҳншавиҳои саратони якаву танҳо дар чигари занони ёиса ба назар расид.

Натиҷаҳои хеле ноғувортари муолиҷа дар беморзанони гирифтори паҳншавиҳои саратонии якаву танҳо дар шуш ба қайд

гирифта шуд. Дар гурӯҳи беморони гирифтори СПҒШ дорои функсияи менструалии хифзшуда 12 нафар беморзанон муолича бо доруҳои қатори таксанӣ, таксанҳо ва доруҳои платинҳо ва инчунин кселода роҳандозӣ гардид. Ба ҳисоби миёна дар беморони ин гурӯҳ беҳбудӣ танҳо дар 6 (50,0%) ҳолатҳо ба мушоҳида расид ва давомнокии давраи мазкур $12,1 \pm 1,7$ моҳро ташкил намуд. 16 нафар беморони ёисаи гирифтори саратони ғадуди шир дар шуш паҳншавиҳои саратонии танҳо доштанд, ки онҳо бо доруҳои таксотер, кселода ва инчунин аз рӯйи нақшаҳои CPtx ва APtx таҳти муолича қарор гирифтанд. Ба ҳисоби миёна беҳбудӣ бо давомнокии $10,95 \pm 1,4$ моҳ фақат дар 5 (21,25%) беморони гурӯҳи мазкур ба назар расид. Ҳангоми паҳншавиҳои саратонӣ дар пардаи шуш баъд аз намунабардорӣ аз ковокии пардаи шуш ва бартарафсозии моеъ, ба ковокии пардаи шуш доруҳои дорои самараи яксон: 750 мг 5-фторурасил ё 1 г циклофосфан бо мақсади склерози рағҳо ва расонидани таъсири ҳалокатовар ба нуктаҳои паҳншавиҳои саратонӣ ворид карда шуд.

Таҳлили натиҷаҳои муолиҷаи беморзанони гирифтори паҳншавиҳои саратонӣ дар ду узв ($n=185$) ҳангоми функсияи менструалии хифзгардида нақшаи муолиҷавии CPtx + БФ ва табобати нуршифоии минбаъда беҳтарин ба ҳисоб мерафт –дар 13,64% беморон беҳтаршавии давомнокии ремиссияи клиникӣ ба муддати $32,3 \pm 3,3$ моҳ ба қайд гирифта шуд.

Натиҷаҳои муолиҷаи CFШ бо паҳншавиҳои саратонӣ ба устухонҳо ва чигар дар 20 нафар занони ёиса бо истифодаи пакитаксел + БФ + ЛТ + ГТ (тамоксифен ҳар рӯз 20 мг), инчунин аз рӯйи нақшаи CPtx + БФ + ЛТ + ГТ ва доруҳои платинҳо мушоҳида гардида, ремиссияи клиникӣ дар гурӯҳи мазкур $23,3 \pm 2,5$ моҳро ташкил намуд. Ҳангоми истифодаи нақшаи APtx + БФ + ЛТ давомнокии ремиссия $13,9 \pm 1,6$ моҳро ташкил дод. Дар мавриди муолиҷа бо доруи кселода бошад, мутаносибан $11,8 \pm 1,6$ моҳро ташкил кард. Ба ҳисоби миёна давомнокии ремиссия барои ин гурӯҳи беморон $15,05 \pm 1,78$ моҳ буд.

Натиҷаҳои бевоситаи муолиҷаи 40 нафар беморони гирифтори CFШ бо паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо ва шуш дар 15 нафар беморони гирифтори CFШ бо функсияи менструалии хифзшуда ва 25 нафар беморзанони ёиса ба мушоҳида расид. Муолиҷа бо истифодаи таксотер, нақшаҳои CPtx, APtx ва кселода роҳандозӣ гардид. Бӯҳбудии давомнокии ремиссия $13,8 \pm 0,43$ моҳ дар 7 ҳолат аз 15 дар гурӯҳи аввали беморзанон ба мушоҳида расид, дар ҳоле ки дар гурӯҳи дувум беҳбудӣ

дар 13 нафар аз 25 нафар беморони дорои давомнокии ремиссия $12,55 \pm 1,32$ моҳро ташкил дод.

Дар гурӯҳи беморони дорои функцияи ҳифзшудаи менструалии гирифтори паҳншавии саратонӣ дар ғадуди ширии контралатералӣ ва ғадудҳои аксильярии лимфавии мутақобил ҳамагӣ 3 нафар беморзанон буданд, ки дар речаи АС + ҷарроҳӣ + ЛТ + АС; САҒ + ҷарроҳӣ + ЛТ + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ҳамаҷӯза) таҳти табобат қарор доштанд. Беҳбудӣ дар ҳамаи беморони ҳар ду гурӯҳ фаро расид. Давомнокии давраи беҳбудӣ дар беморе, ки аз рӯйи нақшаи АС муолича шуда буд, 12,1 моҳ, аз рӯйи нақшаи САҒ бошад, 13,3 моҳро ташкил дод. Дар гурӯҳи беморони ёиса ($n=5$), муолича бо нақшаҳои мушобеҳ роҳандозӣ гардида буд. Таҳлил нишон дод, ки муолича аз рӯйи нақшаи САҒ муносиб буда, давомнокии муҳлати беҳбудӣ 11,7 моҳро ташкил додааст.

Ҳангоми муоличаи 6 нафар бемори гирифтори СҒШ бо паҳншавии саратонӣ дар устухонҳо ва мағзи сар ба беморон табобати полихимиявиро аз рӯйи нақшаи СРtx бо табобати нуршифоии минбаъда таъйин гардид. Аз 3 нафар беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда беҳбудӣ бо давомнокии 6,9 моҳ дар як нафари онҳо ба вуқӯ омад. Дар 4 нафар беморони ёиса нақшаи муолиҷавии ҒАС ва омехтаи СРtx + табобати нурӣ истифода гардид, ки давраи беҳбудӣ 7,1 моҳро ташкил дод.

Паҳншавии саратонӣ дар чигар ва тухмдонҳо дар 6 нафар беморони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда ба қайд гирифта шуд, ки онҳо таҳти табобат бо доруҳои кселода ва паклитаксел қарор гирифтанд ва бехтарин натиҷаҳо бо давомнокии ба ҳисоби миёна $12,8 \pm 0,26$ моҳ ҳангоми истифодаи омехтаи АРtx: доксорубисин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², дохиливаридӣ, дар 1 рӯз ҳар 3 ҳафта муяссар гардид. Кселодаро (3 г/ш.рӯз. - 2 ҳаб рӯзе 3 бор дар давоми 10 рӯз бо фосилаи 2 ҳафта, 3 курси муолича) як нафар беморзан қабул намуд, ки натиҷаи ҳуб бо давомнокии 11,9 моҳ ҳосил гардид.

Натиҷаҳои бевоситаи муоличаи беморони гирифтори СҒШ бо паҳншавии саратонӣ дар шуш ва ғадудҳои лимфавии миёндевора дар 44 нафар беморон таҳлил гардид. Аз 12 нафар занони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда: 2 нафар бо таксотер (80 мг/м²) ва табобати гормонӣ қабул карда буданд, дар яке аз онҳо беҳбудӣ фаро расид, ки он 10,1 моҳ идома ёфт; дар се нафар омехтаи СРtx бо натиҷаи ҳуби бардавом ба муддати 11,8 моҳ фароҳам омад; ба ду нафар бемор таъйин кардани омехтаи АРtx ба яке аз онҳо давраи беҳбудиро ба муддати 12,1 моҳ таъмин намуд; 3 нафар беморзанон кселодаро қабул намуданд, аммо фақат дар яке аз онҳо ба муолича воқуниши мусбат

мушоҳида шуда, давраи беҳбудии $\bar{y}$ 9,9 моҳ идома ёфт; 3 нафар беморзаноне, ки дар онҳо ҳангоми мурочиати аввалия паҳншавиҳои саратонӣ ошкор шуда буданд, муолиҷаро аз рӯйи нақшаи АС + чарроҳӣ + АС + ГТ (тамоксифен ҳар рӯз 20 мг) қабул карданд, ки дар яке аз онҳо давраи беҳбудӣ 10,2 моҳро ташкил дод.

Дар муолиҷаи беморзанони ёисаи гирифтори СҒШ бо паҳншавиҳои саратонӣ дар шуш ва ғадудҳои лимфавии миёндевора ($n=32$) таксотер (80 мг/м^2) ($n=5$), омехтаи паклитаксел ва доруҳои платинҳо ($n=128$), омехтаи паклитаксел и доксорубисин ($n=11$), кселода ($n=4$) мавриди истифода қарор дода шуд. Дар гурӯҳи бемороне, ки таксотер (80 мг/м^2) қабул карда буданд, дар 3 нафар ремиссияи клиникӣ бо давомнокии $10,1$ моҳ қой дошт. Дар 6 нафар аз ҷумлаи 12 нафар бемороне, ки муолиҷаро бо омехтаи СРтх қабул карда буданд, давомнокии беҳбудӣ $11,8 \pm 1,7$ моҳро ташкил дод. Аз ҷумлаи 11 нафар бемороне, ки аз рӯйи нақшаи АРтх муолиҷа қабул карда буданд, дар 6 ҳолатҳо беҳбудӣ фаро расида, давомнокии он $12,1 \pm 2,1$ моҳро ташкил дод. Фақат дар 2 нафар беморзанони гурӯҳи мазкур аз ҷумлаи 4 нафаре, ки кселода қабул карда буданд, беҳбудӣ бо давомнокии 9,9 моҳ ба қайд гирифта шуд. Дар 17 нафар аз ҷумлаи 32 нафар беморони гурӯҳи мазкур беҳбудӣ бо давомнокии миёнаи $11,0 \pm 0,3$ моҳ фаро расид.

Натиҷаҳои бевоситаи муолиҷаи беморони гирифтори СҒШ бо паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо ва бофтаҳои нарм дар 7 нафар беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда (давомнокии ремиссия ба ҳисоби миёна $11,0 \pm 0,3$ моҳро ташкил намуд) ва дар 9 нафар беморзанони ёиса (мутаносибан, $14,7$ моҳро ташкил дод) мушоҳида гардид. Беҳтарин нишондиҳандаҳо ҳангоми истифодаи омехтаи паклитаксел ва доруҳои платинҳо, паклитаксел ва доксорубисин ба даст омаданд.

Паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо ва ғадудҳои лимфавии гардан дар 5 нафар беморони дорои функцияи ҳифзшудаи менструалӣ, ки муолиҷа бо паклитаксел ва омехтаи СРтх-ро қабул карда буданд, давраи давомнокии беҳбудӣ дар онҳо, мутаносибан, $13,1$ ва $13,8$ моҳ, ба ҳисоби миёна $13,45$ моҳро ташкил намуда, дар 11 нафар беморони ёиса, ки бо паклитаксел муолиҷа қабул карда буданд давомнокии ремиссия ба $12,9$ моҳ ва ҳангоми таъйини омехтаи СРтх $13,5$ моҳро ташкил намуд. Ба ҳисоби миёна давраи беҳбудии ин гурӯҳи беморон ба $13,2$ баробар гардид.

Дар муолиҷаи 3 нафар беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда ва 4 нафар беморони ёисаи дорои паҳншавиҳои саратонӣ дар чигар ва бофтаҳои нарм муаллифи

таҳқиқот тестер ва омехтаи CP_{tx} –ро истифода кард. Давомнокии беҳбудӣ дар гурӯҳҳо ба ҳисоби миёна, мутаносибан 12,2 ва 11,8 моҳро ташкил намуд.

Натиҷаҳои бевоситаи муолиҷаи ду нафар беморони гирифтори CF_{II} бо паҳншавиҳои саратонӣ дар шуш, мағзи сар ва чашмон, ки дорои функсияи менструалии ҳифзшуда буданд, бо истифодаи нақшаи $FAC + LT$ ва CP_{tx} ногувор баромад ва беҳбудӣ дар ҳеҷ яки онҳо ба назар нарасид. Дар 6 нафар беморони гирифтори саратони ғадуди шир бо паҳншавиҳои саратонӣ ба сутунмуҳра, устухонҳои кос ва чигар, ки дорои функсияи менструалии ҳифзшуда буданд, ҳангоми табобат бо паклитаксел давомнокии беҳбудӣ 8,5 моҳро ташкил дода, ҳангоми истифодаи нақшаи муолиҷавии CP_{tx} беҳбудӣ муддати 8,95 моҳ идома дошт. Баъди муолиҷаи 3 нафар беморони дорои функсияи менструалии ҳифзшудаи мубтало ба бемории саратони ғадуди шир бо паҳншавиҳои саратонӣ ба чигар, устухонҳо ва тухмдон, ки доруи таксотер ва нақшаи CP_{tx} қабул карда буданд, дар ҳеҷ яке аз беморон беҳбудӣ ба мушоҳида нарасид.

Ҳамин тавр, давомнокии давраи беҳбудӣ на танҳо аз мавқеяи паҳншавиҳои саратонӣ, ҳамчунин аз миқдори узвҳои осебдида, инчунин аз ҳолати функсияи менструалии бемор вобастагӣ дошт.

Кӯтоҳтарин давраи беҳбудӣ дар беморзанони гирифтори CF_{II} ҳангоми паҳншавии саратонӣ ба мағзи сар: ҳангоми осебҳои паҳншавии саратонии якаву танҳо ба мағзи сар давомнокии давраи беҳбудӣ дар беморони дорои функсияи менструалии ҳифзшуда $7,47 \pm 0,57$ моҳ, дар беморзанони ёиса $6,6 \pm 0,5$ моҳ; ҳангоми осеббинии мағзи сар ва устухонҳо, инчунин шуш ва мағзи сар давомнокии давраи беҳбудӣ, мутаносибан 6,9 ва 7,1 моҳро ташкил додааст. Ҳангоми осеби паҳншавии саратонии шуш, мағзи сар ва чашмон, ҳатто дар ҳолати ҳифзшавии функсияи менструалӣ ҳам, дар беморзанон давраи беҳбудӣ ба мушоҳида нарасид.

Муаллифи таҳқиқот вобастагии самаранокии муолиҷаи CF_{II} – ро ба дараҷаи зарарнокии омос бо диққати тамом мавриди таҳлил қарор дод, чунончи аз 314 нафар беморзанони гирифтори SP_{II} 169(53,82%) $G3$ дошта давомнокии ремиссияи онҳо $12,1 \pm 1,4$ моҳ буд; дар 77 (24,52%) беморзанони $G2$ дошта беҳбудӣ ба ҳисоби миёна $16,4 \pm 1,8$ моҳ ва дар беморзанони $G1$ дошта беҳбудӣ $20,1 \pm 2,3$ моҳро ташкил дод (ҷадвали 12).

Ҷадвали 12. – Натиҷаҳои бевоситаи муолиҷаи беморони гирифтори СПҒШ вобаста ба дараҷаи зарарнокии беморӣ

дараҷаи зарарнокиӣ	Самаранокии бевосита								
	Субъективӣ мутл. (%)					объективӣ			
	шумораи беморон	беҳбудӣ		бе дигаргунӣ	табоҳшавӣ	шумораи беморон	регрессия	устуворшавӣ	пешравӣ
		мутл. (%)	давомнокии, моҳ.						
G1	68	41 (13,06)	20,1± 2,3	22 (7,01)	5 (1,59)	68	40 (12,74)	23 (7,32)	5 (1,59)
G2	77	34 (10,83)	16,4± 1,8	20 (6,37)	23 (7,32)	77	30 (9,55)	24 (7,64)	23 (7,32)
G3	169	63 (20,06)	12,1± 1,4	57 (18,15)	49 (15,61)	169	59 (18,79)	61 (19,43)	49 (15,61)
Ҳамагӣ, мутл. (%)	314	138 (43,95)	16,2±1 ,8	99 (31,53)	77 (24,52)	314	129 (41,08)	108 (34,39)	77 (24,52)

Метавон тасдиқ намуд, ки ҳамзамон бо афзоиши дараҷаи зарарнокии омоси навташкила давомнокии давраи беҳбудӣ ҳам кӯтоҳ мегардад ва он ба сифати зиндагӣ бевосита таъсир расонида бошад ҳам, аммо ба зиндамони таъсири назаррас нашошт.

Тавре ки натиҷаҳои бадастомада нишон медиҳанд, зиндамони ба мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ вобастагӣ доштааст. Зиндамони умумии яксола 100% буд. аз 1 то 3 сол 52,2% беморон зиндагӣ карданд. Бештарин зиндамони сесола дар беморзанони дорои паҳншавиҳои саратонӣ дар шуш, пардаи шуш ва ғадудҳои лимфавии миёндевора ба мушоҳида расид, аммо қайд кардан зарур аст, ки аз ҷумлаи беморзанони мазкур ҳеҷ кас беш аз 5 сол умр ба сар набурд. Ба муҳлати аз 3 то 5 сол 32,9% беморон дар ҳаёт буданд. Бештарин зиндамони 5-сола дар беморзанони дорои паҳншавиҳои саратонӣ дар чигар, устухонҳои скелет ба қайд гирифта шуд. Ин гурӯҳи беморон то марзи 10–солагӣ баъди беморӣ ҳаёт ба сар набурданд. Зиндамони умумӣ дар муҳлатҳои аз 5-сола то 10-сола 15%-ро ташкил намуд.

Бо таваҷҷуҳ ба ин далел, ки системаи масунияти одам нақши саддро ба муқобили омилҳои зарарнок ба организм иҷро мекунад, инчунин қодир ба ҳалосшавӣ аз тағйироти патологӣ бофтаҳо ва ҳуҷайраҳои организми инсон мебошад, аз тарафи муаллифи таҳқиқот

доруҳои дорои баландкунии устувории организм ва таъсиррасион ба ҳалқаҳои масунии он мавриди омӯзиш қарор дода шуд. Махсусан, омӯзиши имконоти табобати масуният дар ёрии паллиативӣ ба беморони гирифтори СПҒШ, ки ҳамчун бемории системавӣ баррасӣ мегардад, эҳтиёҷ ба муносибати комплексӣ дорад.

Дар назди муаллифи таҳқиқот вазифа матраҳ шуда буд, ки тавассути коҳиш додани норасоии масунияти ҳучайравии Т на танҳо ба афзоиши муҳлатҳои зиндамонӣ, балки ба беҳсозии сифати зиндагии онҳо тахсир расонад. Дар таҳқиқот 56 нафар беморзанони гирифтори шаклҳои парокандашудаи СҒШ дар синни аз 30 то 75 сола, аксаран гирифтори дараҷаи зарарнокии муътадил – тафриқашаванда, дорандаи сохтори бофташиносии иртишоҳӣ-нойӣ фаро гирифта шуданд. Ресепторҳои HER-2/неу дар 42 нафар беморзанон муайян карда шуданд: дар 16 нафар беморон - гиперэкспрессия (+++); дар 7 нафар беморон гиперэкспрессия (++); дар 8 нафар беморон гиперэкспрессия (+) ошкор гардид, дар 10 нафар беморон экспрессияи ресепторҳои таҳқиқшаванда ба назар нарасиданд.

Ба ҳамаи беморон дар мавриди табобати паллиативӣ омехтаи доруҳои гурӯҳи таксанҳо ва афканишот дар дастгоҳи TERAGAM ва табобати масуниятро бо доруи тимосин 157 мкг/мл) ба меъёри 1 мл 1 бор дар шабонарӯз ба муддати 10 рӯз, бо назорати нишондиҳандаҳои умумӣ ва масуниятшиносии хун пеш аз баъд аз муолича таъйин карда шуд. Ҳангоми арзёбии ҳолати ҷисмонии беморзанон аз рӯйи ҷадвали Карновский пеш аз муолича ошкор гардид, ки дар 11 нафар занон - 60% (беморзанон гоҳ-гоҳ ба ёрӣ муҳтоҷ буданд); дар 23 нафар занон – 50% (беморон баъзан ба ёрии тиббӣ эҳтиёҷмандӣ доштанд); дар 16 нафар беморзанон - 40% (зарурат доштан ба ёрӣ ва ёрии тиббӣ) ва дар 6 нафар – 20% (зарурати муоличаи фаъоли тақвиякунанда) ошкор гардид.

Таҳқиқоти гемограммаи беморзанони гирифтори СПҒШ пеш аз истифодаи тимосин пастшавии муътадили нишондиҳандаҳои ҳосила аз набудани зарурати роҳандозии муоличаи махсуси зиддикамхуниро нишон доданд. Корбурди тимосин ба нишондиҳандаҳои хуни беморзанон таъсиргузор набуд, яъне истифодаи дору ба коҳишёбии сифати зиндагии беморон боис нагардид (ҷадвали 13).

Ҷадвали 13. – Натиҷаҳои корбурди тимосин ҳангоми муолиҷаи СПФШ (n=35)

Нишондиҳандаҳои хун	Пеш аз муолиҷа	Баъд аз муолиҷа	P	Меъёр
Гемоглобин, г/л	117,66±1,8	123,08±1,78	P > 0,05	120-140
Эритроцитҳо x 10 ¹²	3,79±0,11	4,08±0,06	P < 0,05	3,7-4,7
Тромбоцитҳо x 10 ⁹	279,07±17,61	373,03±19,38	P < 0,05	150-400
Лейкоситҳо x 10 ⁹	5,59±0,33	6,27±0,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилҳо п/я %	2,77±0,19	2,2±0,18	P > 0,05	1-6
Нейтрофилҳо с/я %	55,4±1,95	57,17±1,5	P > 0,05	45-70
Лимфоситҳо %	30,49±1,44	32,49±1,73	P > 0,05	18-40
Моноцитҳо %	5,31±0,31	6,4±0,41	P > 0,05	2-9
СОЭ	27,03±2,89	25,46±2,84	P > 0,05	2-15

Дар ҳамин ҳол, омӯзиши иммунограммаҳо тағйирёбии назарраси нишодиҳандаҳоро нишон дод. Чунончи, то оғози табобати масуниятӣ пастшавии муҳтавои Т-лимфоситҳо ва Т-хелперҳо, хучайраҳои меъёрии кушанда ва пролифератсияи Т-лимфоситҳо ба қайд гирифта шуд. Баъд аз корбурди тимосин нишондиҳандаҳои мазкур ба меъёр даромаданд, ки аз таъсири ангезандагии дору ба Т шохаи масунияти хучайравӣ шаҳодат дода, дар навбати худ ба таъхири инкишофи паҳншавиҳои саратонӣ имконият фароҳам месозад (ҷадвали 14).

Қайд кардан зарур аст, ки корбурди тимосин ба муҳтавои В-лимфоситҳо ва масунияти гуморалӣ таъсири назаррас нашошт, ки он дар ҷадвалҳои дахлдори боби қорӣ инъикос ёфтааст. Натиҷаҳои бевоситаи объективии муолиҷаи паллиативии беморон бад-ин тартиб будааст: регрессияи пурраи паҳншавиҳои саратонӣ - дар 19 (34%), регрессияи ҷузъӣ – дар 12 (21,4%), устуворшавии раванд – дар 17 (30,4%) ва пешравӣ – дар 8 (14,3%) беморзанон ҷой доштанд.

Ҷадвали 14. – Натиҷаҳои корбурди тимосин ҳангоми муолиҷаи СПФС (=35)

Нишондиҳандаҳо	Пеш аз муолиҷа	Баъд аз муолиҷа	P	меъёр
T-лимфоситҳои CD3	47,37±1,08	53,57±0,96	P < 0,05	55-69%
T-хелперҳои CD4	29,4±0,44	31,8±0,56	P < 0,05	34-44%
T-супрессорҳои CD8	18,34±0,6	21,34±0,58	P < 0,05	17-23%
В-лимфоситҳои CD20	23,14±0,69	24,66±0,51	P > 0,05	18-30%
Апоптози CD95	29,97±0,77	31,51±0,83	P > 0,05	25-35%
Ресепт. ба IL-2 CD25	15,57±0,23	16,14±0,26	P > 0,05	13-25%
Ресепт.пролифератсия CD71	13,69±0,2	14,23±0,24	P > 0,05	15-25%
Фагоситози CD32	52,66±2,63	54,89±2,49	P > 0,05	40-60%
NK-ҳуҷайраҳои CD16	8,89±0,45	10,91±0,65	P < 0,05	6-12%

Ғайр аз он дар таҳқиқоти мазкур ба ғайр аз тимосин ба сифати ангезандаҳои масуният доруҳои тимогар ва тимофер, ки ихтирои мутахассисони ватанӣ буда, ба қайд гирифта шудаанд ва барои истифодаи тиббӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон муҷоз мебошанд. Тимогар аз маҳлули обакии дипептиди изолейсил-триптофани иммуноактивӣ ва тимофер аз маҳлули обакии омехтаи пайвастагиҳои дипептиди изолейсил-триптофан бо оҳан (II) иборатанд (ҷадвали 15, 16).

Ҷадвали 15. – Натиҷаҳои корбурди тимофер ҳангоми муолиҷаи СПФС (n=27)

Нишондиҳандаҳо	Пеш аз муолиҷа	Баъд аз муолиҷа	P	меъёр
Гемоглобин, г/л	93,35±2,72	104,29±2,5	P < 0,05	120-140
Эритроцитҳо $\times 10^{12}$	3,2±0,096	3,39±0,12	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоцитҳо, $\times 10^9$	254,62±17,11	382,03±34,84	P < 0,05	150-400
Лейкоситҳо	4,92±0,38	5,63±0,48	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилҳо п/я	2,71±0,28	2,12±0,27	P > 0,05	1-6
Нейтрофилҳо с/я	55,35±4,03	57,76±2,58	P > 0,05	45-70
Лимфоситҳо	28,65±1,51	29,71±2,14	P > 0,05	18-40
Моноцитҳо	5,35±0,45	7,29±0,68	P < 0,05	2-9
СОЭ	26,12±3,18	32,82±5,18	P > 0,05	2-15

Ҷадвали 16. - – Натиҷаҳои корбурди тимогар ҳангоми муолиҷаи СПҒШ (n=24)

Нишондиҳандаҳо	Пеш аз муолиҷа	Баъд аз муолиҷа	P	Меъёр
Гемоглобин, г/л	107,75±5,57	122,25±5,85	P > 0,05	120-140
Эритроцитҳо х 10	3,55±0,18	4,09±0,2	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоцитҳо,	289,75±58,74	382,75±78,42	P > 0,05	150-400
Лейкоситҳо	5,13±0,99	6,73±1,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилҳои п/я	3,5±0,5	3,25±0,63	P > 0,05	1-6
Нейтрофилҳои с/я	55,0±2,08	58,75±5,22	P > 0,05	45-70
Лимфоситҳо	32,0±2,34	28,25±6,61	P > 0,05	18-40
Моноцитҳо	5,0±0,81	6,75±0,63	P > 0,05	2-9
СОЭ	22,25±11,78	26,0±6,06	P > 0,05	2-15

Корбурди доруҳои масуниятангезанда афзоиши чуни нишондиҳандаҳои хунро имконпазир гардонд: муҳтавои гемоглобин, эритроцитҳо, тромбоцитҳо, лейкоцитҳо нейтрофилҳои ҳастаисегмент ва моноцитҳо. Таъсири ба дигар нишондиҳандаҳои гуногунсамт буданд. Аммо қайд кардан зарур аст, ки корбурди тимофер ба тағйироти бозътимоди ин ё он нишондиҳандаҳои дар тафовут бо тимогар боис нагардид ва бо ёрии он афзоиши миқдори Т-лимфоситҳо, Т-хелперҳо, В-лимфоситҳо, ресепторҳои апоптоз ва полифератсия, миқдори ҳуҷайраҳои NK муяссар гардид (ҷадвали 17).

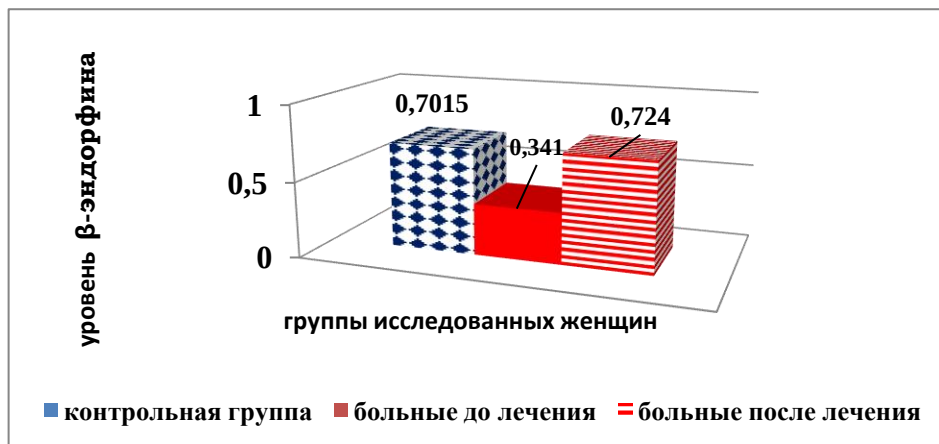
Ҷадвали 17. -Таъсири тимосин, тимофер ва тимогар ба нишондиҳандаҳои масуниятшиносии хун

Нишондиҳанда	Тағйирёбии нишондиҳанда		
	тимосин	тимофер	тимогар
Т-лимфоситҳои CD3	6,2	-0,31	5,75
Т-хелперҳои CD4	2,4	-	4,0
Т-супрессорҳои CD8	3,0	-1,68	-0,5
В-лимфоситҳои CD20	1,52	0,5	3,75
Апоптози CD95	1,54	-2,37	4,25
Ресепторҳои IL-2 CD25	0,57	-1,31	0,25
Ресепторҳои пролифератсияи CD71	0,54	-0,5	0,75
Фагоситоз CD32	2,23	0,82	-5,0
Ҳуҷайраҳои NK CD16	2,02	0,07	2,75

Ба таври алоҳида лозим аст, ки ба таъсири тимофер ба динамикаи нишондиҳандаҳои хун – дараҷаи гемоглобин ба ҳисоби миёна ба андозаи 10,94 г/л, миқдори эритроцитҳо – ба андозаи $0,19 \times 10^{12}$, лейкоцитҳо – ба андозаи $0,71 \times 10^9$ таваҷҷуҳ намуд. Ҳамин тавр, қорбурди тимофер дар мавриди муолиҷаи паллиативии СПҒШ ба пастшавии вазнинии камхунӣ дар беморон аз ҳисоби меъёришавии раванди хунофарӣ мусоидат намуд.

Дар хулоса қайд кардан бамаврид аст, ки сарфи назар ба самаранокии табобати масуниятии дар таҳқиқоти мазкур нишондодашуда бисёр масъалаҳои механизми амалкарди тимосин, тимогар ва тимофер ҳанӯз ҳалношуда боқӣ мемонанд. Эҳтимолан, таҳти таъсири ин ангезандаҳои масуният аз мағзи устухон партоби миқдори зиёди ҳучайраҳои ҷавон ба хуни фаръӣ ба вуқӯъ омада, ба афзоиши давомнокии ремиссияи клиникӣ дар беморони гирифтори СПҒШ баъди қорбурди методҳои гуногуни муолиҷаи паллиативӣ мусоидат мекунад.

Он далел эътирофшуда ба шумор меравад, ки системаҳои асабӣ, масунӣ ва эндокринӣ системаи ягонаи воқунишӣ ба тағйирёбиҳои муҳитро ташаккул медиҳанд. Лимфоситҳо нейропептидҳои β-эндорфинро ҳам дар ҳолати муътадил ва ҳам дар ҳолати стресс ба вуҷуд меоваранд. Бо таваҷҷуҳ ба қобилияти масуниятангезандаҳои пайдоиши тимусӣ, ки ба барқароршавии воқунишии масуниятшиносии организм ва пастшавии сарбориҳои стрессӣ дар организм мусоидат мекунанд, муаллифи таҳқиқот тасмим гирифт, он нуктаро муайян кунад, ки оё афзоиши муҳтавои β-эндорфин дар хун метавонад яке аз омилҳои пасткунандаи сарбории стрессии организм гардад, зеро он яке аз омилҳои муҳим дар нигоҳдории гомеостази дохилӣ ва омилҳои калидии назораткунандаи тағйироти стрессофаранда аз тарафи системаи эндогении опиодӣ мебошад. Муаллифи таҳқиқот муоинаи 100 нафар занонро роҳандозӣ намуд: 10 нафар занони қомилан солим – гурӯҳи назоратӣ, 90 нафар аз 316 нафар беморони гирифтори СПҒШ мавриди таҳқиқ қароргирифта, ки навъҳои гуногуни муолиҷаи паллиативӣ (муолиҷаи химиявӣ нуршифой ва ГТ ё ҷарроҳӣ) қабул карда буданд. Муқаррар гардид, ки то муолиҷа ҳолати ҷисмонии беморони гирифтори СПҒШ аз рӯйи ҷадвали Карновский ба 40% арзёбӣ гардид (зарурат ба ёрӣ ва ёрии тиббӣ) бо сабаби алоими дарди шадид ва тоқатфарсо будааст. Тамаркузи β-эндорфин дар хуни беморон $0,341 \pm 0,05$ нг/мл ва дар хуни занони солим $0,7015 \pm 0,06$ нг/мл –ро ташкил намуд. Баъд аз 1-2 давраи табобати масуниятӣ бо тимосин тамаркузи β-эндорфин дар хуни занони бемор ду баробар то $0,724 \pm 0,04$ нг/мл афзоиш намуд (расми 1).



Расми 1. - Динамикаи тағйироти тамаркузи β –эндорфин дар хуни занони таҳқиқшуда

Баланд шудани тамаркузи морфини эндогенӣ ба ҳолати беморон ҳам аз лиҳози ҷисмонӣ ва ҳам аз ҷиҳати эмотсионалӣ таъсир расонид – корбурди доруҳои нашъаовар аз 6-7 сӯзандору то 2 сӯзандору дар ҳафта коҳиш дода шуда, чанд нафар беморзанон ба доруҳои мусаккини ғайринашъаовар ва ғайристероидӣ гузаронида шуданд. Ҳолати беморон то 60% аз рӯйи ҷадвали Карновский беҳтар гардид.

Коррелятсияи баракси вобастагии миёни муҳтавои β-эндорфин ва дараҷаи алоими дард ошкор гардид – ҳар қадар муҳтавои эндофринҳо дар хун баланд бошад, ҳамон қадар дараҷаи алоими дард камтар мешавад. Ин далелро бо он метавон тавзеҳ дод, ки β-эндорфин ҳамчун нейротрансмиттери интиқолдиҳандаи такон дар ресепторҳои пресинапатии боздоранда ҳангоми алоқамандшавӣ бо ресепторҳои опиатӣ таъсири таскиндиҳандаи дардро мерасонад.

Бо мақсади арзёбии самаранокии муолиҷаи паллиативии СПҒШ муаллифи таҳқиқот арзёбиро бо ҳолҳо аз рӯйи пурсишномаи аз тарафи беморон пуркардашудаи EORTC QLQ-C30 (version 3) анҷом дод. Нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ дар ибтидо аз нуктаи назари нишондиҳандаҳои саломатии умумӣ аз тарафи (GHS/QI) баррасӣ гардид. Беморзанон аз рӯйи статуси гормоналӣ (ёисагӣ ё дорои функцияи менструалии хифзшуда) тақсим шуданд (ҷадвали 18).

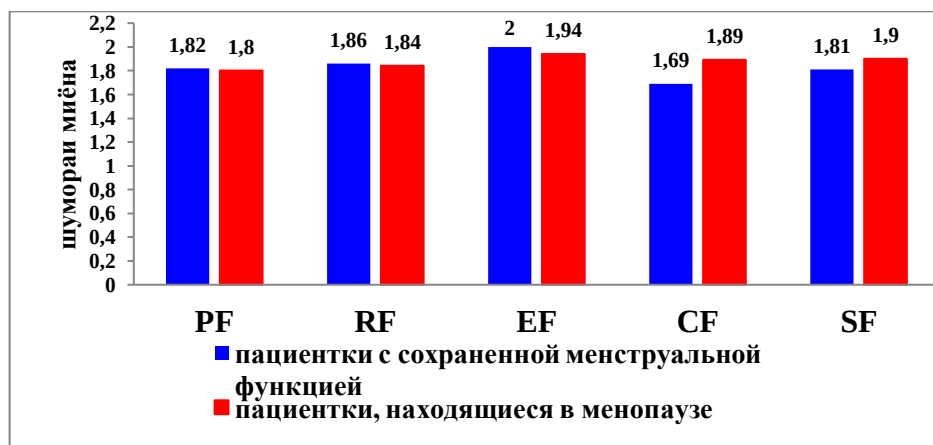
Ҷадвали 18. – Статуси глобалии соломатӣ (GHS/QI) дар беморони гирифтори СПҲШ

№ савол	Ҷадвали ҷавобҳо							Миқдори ҷавобҳо	Ҳоли миёна
	1	2	3	4	5	6	7		
Дар гурӯҳи беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда (n=150)									
29.Ҳолати умумии саломатӣ	8	8	18	37	33	27	19	150	4,57±0,34
	5,33	5,33	12,00	24,67	22,00	18,00	12,67	100%	
30. Сифати умумии зиндагӣ	8	9	20	29	30	31	23	150	4,66±0,37
	5,33	6,00	13,33	19,33	20,00	20,67	15,33	100%	
Дар гурӯҳи беморзанони ёиса (n=166)									
29.Ҳолати умумии саломатӣ	13	12	12	37	36	31	17	166	4,40±0,38
	7,83	7,23	7,23	22,29	21,69	18,67	10,24	100%	
30. Сифати умумии зиндагӣ	14	12	12	34	38	32	16	166	4,39±0,36
	8,43	7,23	7,23	20,48	22,89	19,28	9,64	100%	

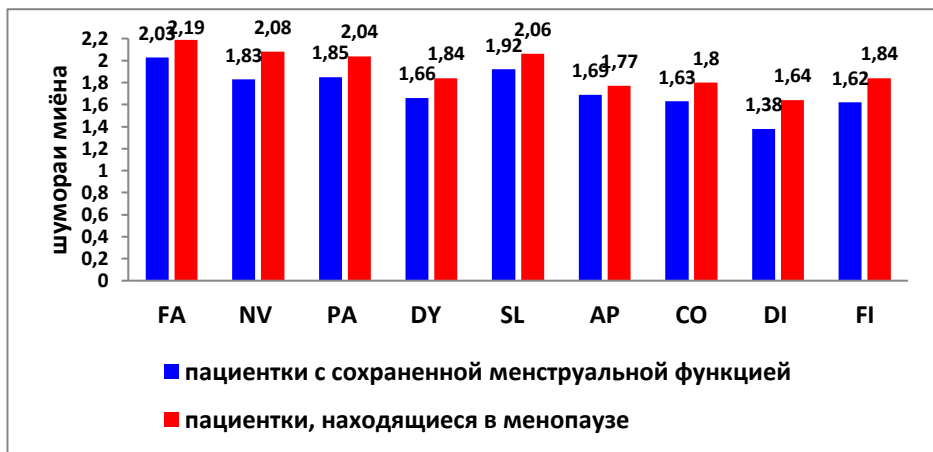
Қисми бештари беморзанон дар ҳар ду гурӯҳ ҳолати умумии саломатӣ ва сифати зиндагиро ҳамчун миёна ё андаке аз миёна болотар (4-6 ҳол) арзёбӣ намуданд. Ҳоли миёна дар гурӯҳи беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда нисбат ба беморзанони дар ёисагӣ буда баландтар буд, тафовут аз лиҳози омӯрӣ боэътимод нест. Аммо ҳангоми арзёбии ҷадвалҳои симптоматикӣ ва нишондиҳандаҳои алоҳида вазъият дигаргуна буд. Чунончи, баландтарин фоизи беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда сифати зиндагиро ҳамчун хуб аз рӯи нишондиҳандаҳои «дилбеҳузурӣ ва қайқунӣ» - 74% ва «исҳол» - 74,67%; ҳамчун «бад» аз рӯи ҳамаи нишондиҳандаҳо 4,67% то 11,3% беморзанон изҳор намуданд. Дар ҳоле ки маҷмӯаи ҳолатҳо дар беморзанони ёиса $52,56 \pm 5,83$, баландтар нисбат ба беморзанони дорои функцияи менструалии ҳифзшуда будааст. Афзоиши

холи миёна аз рӯйи ҷадвалҳои симптоматикӣ сифати зиндагӣ шаҳодат медиҳад, ки беморзанони дар ёисагибуда онро нисбат ба беморзанони дорои функсияи менструалии ҳифзшуда бадтар арзёбӣ менамоянд.

Ҳангоми таҳлили муқоисавии нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯйи ҷадвалҳои функционалӣ ва симптоматикӣ ва инчунин аз рӯйи нишондиҳандаҳои алоҳида маълум гардид, ки беморзанони дар ёисагибуда сифати зиндагиро нисбат ба беморзанони дорои функсияи менструалии ҳифзшуда аз рӯйи нишондиҳандаҳои EF (Амалкарди эҳсосотӣ), CF (Амалкарди маърифатӣ), SF (Амалкарди иҷтимоӣ) ҷадвали амалкардӣ ва нишондиҳандаҳои алоҳида бадтар арзёбӣ мекунанд. Беҳтаршавии назарраси сифати зиндагӣ аз рӯйи ҷадвали амалкардии «Амалкарди эҳсосотӣ» ба қайд гирифта мешавад (расмҳои 2, 3).



Расми 2. – Ҳолҳои миёнаи нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯйи ҷадвалҳои амалкардӣ



Расми 3.- Холҳои миёнаи нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯи ҷадвалҳои симптоматикӣ ва нишондиҳандаҳои алоҳида

Барои арзёбии таъсири табobati роҳандозишаванда ба сифати зиндагии беморзанон вобаста ба статуси гормоналӣ пурсиши беморзанон пас аз 3, 6 ва 12 моҳ баъди оғози муолиҷаи паллиативӣ гузаронида шуд. Дар ҳар ду гурӯҳи беморзанон ҳамзамон бо гузаронидани муолиҷа, ҳоли миёнаи сифати зиндагӣ бемайлони коҳиш меёбад ва баъди 9 моҳи табобат ба нишондиҳандаи аз лиҳози омори бозътимоди (0,12 ҳол) ва баъди 12 моҳи муолиҷа ба қимати 0,22 ҳол ва 0,34 ҳол ҳоҳад расид. Беҳтаршавии нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ, асосан аз ҳисоби ҷадвали «Офияти эҳсосотӣ» ба вуқӯъ меояд. Аз рӯи ҷадвалҳои «Амалкарди ҷисмонӣ» ва «Амалкарди иҷтимоӣ» нишондиҳанда то қиматҳои аз лиҳози омори бозътимод танҳо баъди 12 моҳи муолиҷа афзоиш ёфта, мутаносибан 0,43 ва 0,34-ро ташкил медиҳанд. Тафовутҳои назаррас дар қиматҳои миёнаи нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯи се гурӯҳи синнусолӣ ошкор нагардид, аммо тафовутҳо аз рӯи нишондиҳандаҳои сифатӣ вучуд дошт.

Нишондиҳандаҳои «Амалкарди ҷисмонӣ», «Амалкарди нақшӣ», «Ҳастагӣ», «Дилбеҳузурӣ ва қайқунӣ», «Нафастангӣ», «Пастшавии иштиҳо» ва «Исҳол» дар гурӯҳи синнусолии то 50-сола беҳтар буданд. Дар гурӯҳи синнусолии 50-59 – сола нишондиҳандаҳои «Амалкарди маърифатӣ» ва «Душвориҳои молиявӣ» возеҳтарин буданд.

Баъди 12 моҳ афзоиши аз лиҳози оморӣ боэътимод ба ҳисоби миёна ба андозаи 0,3-0,6 ҳол ошкор гардид.

Арзёбии сифати зиндагии беморони гирифтори СҒШ бо паҳншавиҳои саратонии дурдаст пеш аз муолича нишон дод, ҳангоми мавқеияти паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо нишондиҳандаҳо яқинан пасттар нисбат ба беморзанони гирифтори паҳншавиҳои саратонии узвҳои дохили шикам (дар шуш, чигар, тухмдон) мебошанд. Паҳншавиҳои саратонӣ дар мағзи сар аз лиҳози прогностикӣ, чи аз нуқтаи назари самаранокӣ муолича ва чи аз лиҳози зиндамонӣ камтар мусоид буданд, зеро барои онҳо пешравии бидуни алоим ва набудани алоими дард хос буд, дар ҳоле ки ҳангоми паҳншавиҳои саратонии устухонҳо алоими дард возеҳан бартарӣ дошт. Сифати зиндагӣ дар гурӯҳи беморони дорандаи омеси таҷзияшавандаи гадуи шир ҳам, паст буд.

Дар чараёни омӯзиши сифати зиндагии беморони гирифтори СПҒШ дар пасманзари табобати паллиативӣ бо истифодаи омехтаи таксанҳо бо антибиотикҳои қатори антрасиклинӣ ё доруҳои платинҳо, инчунин бисфосфонатҳо муаллифи таҳқиқот боварӣ ҳосил кард, ки сифати зиндагӣ хеле беҳтар гардидааст.

Дар асоси маълумоти ҳосилгардида метавон қазоват намуд, ки чи гуна дар марҳилаҳои гуногуни мушоҳидаҳои динамикӣ нишондиҳандаҳои сифати зиндагии беморони гирифтори СПҒШ бо мавқеияти гуногуни паҳншавиҳои саратонӣ дар пасманзари табобати паллиативӣ тағйир ёфтаанд, инчунин самаранокӣ ва мақсаднокӣ таъйини доруҳо вобаста ба густардагии раванди омӯш асоснок карда шавад.

Дар хотима қайд кардан зарур аст, ки имрӯз муоличаи паллиативии беморони гирифтори СПҒШ яке аз вазифаҳои мубрам дар саратоншиносӣ мебошад, зеро он на танҳо ба масъалаҳои муолича ва афзоиши давомнокии умр, балки ба беҳсозии сифати зиндагӣ ҳам алоқамандӣ дорад. Ҳамин тавр, натиҷаҳои бадастомада аз таҳқиқоти диссертатсионӣ оид ба қонуниятҳои парокандашавандагии СҒШ имкон медиҳад, ки чараёни беморӣ ба таври мақсаднок таҳти назорат бошад. Табобати роҳандозигардида бо дарназардошти омилҳои прогностикӣ бештар самаранок буда, интиҳоби равишҳои муносиби методологии муоличаи беморони СПҒШ-ро имконпазир месозад.

ХУЛОСА

НАТИҶАҶОИ АСОСИИ ИЛМИИ ДИССЕРТАСИЯ

1. Дар 60,73% беморони гирифтори СҒШ паҳншавиҳои дурдасти саратонӣ дар муҳлатҳои то 5 сол аз замони гузоштани ташҳис инкишоф меёбанд, аз ҷумла дар 22,77% онҳо дар давоми 2 соли аввал паҳншавиҳои дурдасти саратонӣ инкишоф меёбанд, дар зимн паҳншавиҳои саратонии бештар маъмул дар устухонҳо - 51,58%, дар шуш ва пардаи шуш - 51,58% ва дар ҷигар 33,23% ҳолатҳо рост меоянд. Особи яқҷояи паҳншавии саратонии устухонҳо ва ҷигар, устухонҳо ва шуш дар 26% мушоҳидаҳо ба назар расида, дар 13,9% ҳолатҳо шуш ва ғадудҳои лимфавии миёндевора осеб мебинанд. [1-А, 22-А]
2. Маълумоти аз таҳқиқот бадастомада барои беморзанони минтақаи мо он далелро тасдиқ менамояд, ки ба пешгӯии паҳншавии саратонии СҒШ омилҳои чун марҳилаи беморӣ, тавсифномаи иммуногистохимиявӣ ва дараҷаи зарарнокии омос бозғаймод таъсири бештар мерасонад. [6-А, 9-А, 22-А]
3. Вобастагии натиҷаҳои дурдасти муолиҷа аз дараҷаи вазоҳати самараи клиникӣ, патоморфози муолиҷавӣ, андозаҳои омоси аввалия ва мавҷудияти паҳншавиҳои саратонии регионарӣ ба назар мерасад. Басомад ва муҳлатҳои парокандашавии раванди омосӣ, инчунин бо статуси гормоналии беморзанон, давомнокии ремиссия баъди муолиҷаи гузаронидашуда коррелятсия дошта, ба андозаи $6,6 \pm 0,5$ моҳ дар беморзанони дорои функсияи менструалии ҳифзшуда дар муқоиса бо занони дар давраи ёсагибуда баландтар будааст. [1-А, 30-А]
4. Микдори омосҳои мусбати ғадуди шир тибқи ресепторҳои эстроген и прогестерон дар ҳудуди 49,8-82,3% қарор доштанд. Саратонофари Нег-2/печ дар 22,62% беморон мусбат баромад. Дар миёни дараҷаи зарарнокии омос ва Ki-67 коррелятсияи қавии мусбат ошкор карда шуд. Дар нисфи (50,68%) беморзанони гирифтори СҒШ, ки аз тарафи муаллифи таҳқиқот мавриди пажӯҳиш қарор гирифта буданд, қимати Ki-67 ба 30% ва аз он ҳам болотар расид (қимати миёна $31,25 \pm 4,41\%$ -ро ташкил мекард), ки он дар бораи мавҷудияти навташкилаи аз лиҳози биологӣ таҷовузгар ва фарҷоми номусоид шаҳодат медиҳад. [1-А, 30-А, 32-А]
5. Корбурди доруҳои ватании масуниятангезанда ба меъришавии нишондиҳандаҳои хун, аксаран ҳангоми таъйин кардани тимофер мусоидат намуд, дар ҳоле ки тимогар ва тимосин ба ҳолати масунияти ҳуҷайравии Т таъсири ангезанда расониданд, ки он инкишофи

пахншавиҳои саратониро ба таъхир андохт ва ремиссияи клиникии беморию тамдид намуд.[3-А, 4-А, 8-А, 10-А]

6. Дар беморони гирифтори СПФС бо алоими дард корбурди доруи масуниятангезандаи тимосин имкон дод, ки дар хун тамаркузи морфини эндогенӣ афзоиш дода шуда, бо ҳамин таъсиррасонии алоими дард паст гардида, басомади гузарондани сӯзандоруҳои таскиндихандаи нашъаовар ва доруҳои ғайринашъаовар ихтисор шавад ва ба беҳшавии сифати зиндагии беморон таъсир расонида шавад. [7-А, 29-А]

7. Ҳисобкунии зареби рутбавии коррелятсияи Спирмен миёни синнусол ва миқдори ресепторҳои эстроген коррелятсияи муътадил, инчунин коррелятсияи муътадилро миёни марҳилаи беморӣ тибқи таснифи TNM ва вазоҳати гени саратонофари Her-2/неу, ки барои беморзанон аломати номусоиди прогностикӣ барои саратони ғадуди шир мебошад, ошкор намуд.

8. Барои беморони гирифтори СПФС офият дар соҳаҳои эмотсионалӣ ва ҷисмонии зиндагӣ хеле зарур аст. Маҳз ҳамин нишондихандаҳо боиси болоравии аз лиҳози оморӣ қиматноки нишондихандаҳои сатҳи сифати зиндагӣ ҳангоми табобат мешаванд, дар зимн, беҳтарин ҳоли миёна дар беморзанони синни 50-59 – сола ба қайд гирифта шуд. [2-А, 28-А]

9. Корбурди табобати паллиативӣ бо истифодаи омехтаи таксанҳо ва антибиотикҳои қатори антрасиклинӣ (ТАС, АРtx), ё доруҳои платинҳо (СРtx) ва инчунин бисфосфонатҳо боиси беҳтаршавии сифати зиндагии беморони гирифтори СПФС аз рӯйи чадвали Карновский то 70-80% мегардад. Ин ба самаранокии баланди онҳо, механизмҳои гуногуни таъсиррасонӣ ба ҳучайраи саратонӣ, набудани устувории беморӣ вобастагӣ дорад. [1-А]

10. Зиндамонии умумии 3-солаи беморони гирифтори СПФС вобаста ба мавқеияти пахншавиҳои саратонӣ ва табобати баргузоршавандаи паллиативӣ - 52,2%, 5- сола -32,9% ва аз 5то 10 сола -15%-ро ташкил намуд.[28-А]

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

1. Муолиҷаи ҷарроҳии СПФС – бартарафкунии густардаи омӯси ғадуди шир бо осеби захмӣ пӯст, бурида гирифтани мушаки калони сина ва иваз кардани он бо порапӯсти TDL пахншавии минбаъдаи саратониро аз ҳисоби коҳишёбии ҳаҷми омӯс пешгирӣ намуда, ҳассосияти пахншавиҳои саратонии дурдастро ба табобати химиявӣ баланд мебардорад. Ивазкунии ҳамзамони норасоӣ бо

порапӯсти TDL сифати зиндагии ин гурӯҳи беморонро афзоиш хоҳад дод.

2. Бо мақсади пешгирии густардашавии раванди омӯсӣ қорбурди табобати полихимиявии неoadъювантӣ чи дар речаи танҳо ва чи дар омехтагӣ бо табобати нуршифой дар муолиҷаи комплексии саратони маҳаллии паҳншудаи саратони ғадуди шир матлуб мебошад, зеро басомад ва муҳлатҳои парокандашавӣ бо дараҷаи вазоҳати самараи клиникии табобат ва патоморфози муолиҷавии омӯс робитаи коррелятивӣ дорад. Ба беморон тибқи протоколҳо 4-8 давраи табобати полихимияи неoadъювантӣ нишондод дорад.
3. Қорбурди доруҳои масуниятангезанда дар муолиҷаи комплексии паллиативии СПҒШ ба меъёришавии нишондиҳандаҳои хун мусоидат мекунад. Тимосин ангезандаи самаранокӣ масунияти ҳуҷайравии Т дар раванди муолиҷаи СПҒШ буда, метавонад ба сифати масуниятангезанда дар беморон дар якҷоягӣ бо баргузориҳои давраҳои паллиативии табобати химиявӣ нуршифой, инчунин баъди ҷарроҳҳои паллиативӣ истифода гардад. Қорбурди тимосин ва тимогар имкон медиҳад, ки ба дараҷаи бештарин нишондиҳандаҳои омӯхташудаи хун дар раванди табобати паллиативӣ муътадил гардонида шавад. Қорбурди тимосин (157 мг/мл ба андозаи 1 мл 1 бор дар шабонарӯз дар давоми 10 рӯз) дар якҷоягӣ бо табобати паллиативӣ, махсусан, дар беморзанони дорои алоими возеҳӣ дард имкон медиҳад, ки тамаркузи бета-эндорфинҳо дар зардоби хун афзоиш ёфта, бо ҳамин алоими дард паст ё муътадил гардонида шавад..
4. Омехтаҳои ТАС (таксотер 75 мг/м^2 + доксорубисин 50 мг/м^2 + сиклофосфамид 500 мг/м^2 , дохиливаридӣ, рӯзона як бор ҳар 3 ҳафта, 6 давра) ё АРtх (доксорубисин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, дохиливаридӣ, рӯзона як бор ҳар 3 ҳафта) дорои баландтарин самаранокӣ (паҳншавиҳои саратонӣ дар ҷигар, шуш, алоими дард дар сандуки сина, аломатҳои нафастангӣ аз миён рафта, сардари бартараф ва шуур вазоҳат пайдо мекунад) механизмҳои гуногуни таъсиррасонӣ ба ҳуҷайраи омӯсӣ, набудани устувории беморӣ мебошад. Самаранокӣ омехтаи СРtх (карбоплатин AUC6 ё сисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 дохиливаридӣ, рӯзона як бор ҳар 3 ҳафта) бо изофаи бисфосфонатҳо дар якҷоягӣ бо табобати нуршифой ҳангоми паҳншавиҳои саратонӣ дар устухонҳо ба бартарафшавии алоими дард мусоидат мекунад, беморон ба мустақилона нишастан, роҳ гаштан, ба худ

хизмат расонидан қобилият пайдо мекунанд, ки бешубҳа, сифати зиндагии беморони гирифтори СПФС–ро беҳтар месозад.

ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТИ ДОВТАЛАБИ ДАРАҶАИ ИЛМӢ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

1–А. Мирзоева Д.С. Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, С.Г. Умарова, Д.З. Зикирходжаев, Р.З. Юлдашев, Н.Н. Абиджанова // Вестник Авиценны «Пайеми Сино». - 2012. - № 1. - С. 58-61.

2–А. Мирзоева Д.С. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикирходжаев, С.Г. Раджабова, Ф.Г. Солиев // Вестник Авиценны «Пайеми Сино». - 2012. - № 2. - С. 88-90.

3–А. Мирзоева Д.С. Корекция Т-клеточного иммуннодефицита у онкологических больных с помощью иммунномодулирующего препарата тимоцин / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев, А.Н. Шахматов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2012. – Т. 55. - №11. - С. 918-921.

4–А. Мирзоева Д.С. Иммунотерапия Т-клеточного иммунодефицита препаратом Тимоцин в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Г.М., А.Н. Шахматов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2012. – Т. 55. - № 10. - С. 838-841.

5–А. Мирзоева Д.С. Умарова С.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан / С.Г. Умарова, А.Д. Зикирходжаев, Ф.Н. Каримова, // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. - № 1. - С. 24-27.

6–А. Мирзоева Д.С. Зикирходжаев Д.З. Прогрессирование рака молочной железы после органосохранного комбинированного лечения у больных с неблагоприятными факторами прогноза / Д.З. Зикирходжаев, Гулам Вахид, О. Стельмах, С.Г. Умарова, А.Д. Зикирходжаев, // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2012. - № 4. - С. 57-62.

7–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулятора «Тимоцин» на уровень б–эндорфина у больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, Г.М. Бобиев, С.Г. Раджабова, А.Н. Шахматов // Сборник статей «Известие Академии наук РТ». - 2015. - № 3. - С. 90-93.

8–А. Мирзоева Д.С. Бобизода Г.М. Влияние тимофера на степень анемии при лечении диссеминированного рака молочной железы / Г.М.

Бобизода, А.Д. Зикиряходжаев, // Вестник Таджикского национального университета. - 2016. – № 1/4 (216). - С. 172-175.

9–А. Мирзоева Д.С. Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы / Д.С. Мирзоева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2016. – Т. 59. - № 3-4. - С. 175-179.

10–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулирующей терапии на процесс кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, А.Д. Зикиряходжаев, Г.М. Бобизода // Вестник Авиценны. – 2016. - № 3. - С. 42-46.

11–А. Мирзоева Д.С. Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы / Д.С. Мирзоева // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана. – 2016. - № 3 (19). – С. 20-24.

12–А. Мирзоева Д.С. Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана. 2017. - №2(22). - С.35-38.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

13–А. Мирзоева Д.С. Способ лечения послеоперационной лимфореи и у пациенток, страдающих раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, Н.И. Базаров, М.Н. Каландаршоев // Материалы н-п.конф. с международным участием г. Турсун-Заде – 2007. - С. 217-218.

14–А. Мирзоева Д.С. Применение Тимоцина при лечении злокачественных новообразований различной локализации / Д.З. Зикиряходжаев, Д.С. Мирзоева // Сб. статей посв. 75-летию Ахмедова Б.П. Душанбе.-2008. -С. 71-73.

15–А. Мирзоева Д.С. Наш опыт лечения постмастэктомической лимфедемы / Д.С. Мирзоева, О.А. Давлатбеков, С.А. Дилшодов // Проблемы клинической онкологии, т. 2. -2009. – С. 193-194.

16–А. Мирзоева Д.С. Диагностика, лечение и прогноз заболевания у больных раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикиряходжаев, С.Г. Умарова // Проблемы клинической онкологии, т. 2. -2009. - С. 228-230.

17–А. Мирзоева Д.С. Опухоли репродуктивной системы у женщин / Д.С. Мирзоева, М.Т. Рахматов, Н.И. Базаров // Методические разработки для студентов, Душанбе 2009. - 23 с.

18–А. Мирзоева Д.С. Рак молочной железы / Д.С. Мирзоева, Н.И. Базаров, О.А. Давлатбеков, Р.З. Юлдашев // Методические разработки для студентов, Душанбе, 2009. - 26 с.

19–А. Мирзоева Д.С. Возможные диагностические ошибки при раке молочной железы / Д.С. Мирзоева, Д.М. Бобоев, И.В. Анохина // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 149-150.

20–А. Мирзоева Д.С. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы T₂₋₃N₁₋₂M₀ стадий / Д.С. Мирзоева, С.С. Мирзоева, Д.М. Бобоев, А. Нумонова // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 150.

21–А. Мирзоева Д.С. Применение тимотина при лечении рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С.150

22–А. Мирзоева Д.С. Особенности метастазирования рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, С.С. Мирзоева, С.Г. Умарова, О.А. Давлятбеков // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 150.

23–А. Мирзоева Д.С. Умарова С.Г. Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в Таджикистане / С.Г. Умарова, Д.С. Мирзоева, Ю.Ю. Норматова, З.Б. Ахмедова // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 33.

24–А. Мирзоева Д.С. Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от их репродуктивной функции / Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикийходжаев, И.В. Анохина // Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. - С. 144.

25–А. Мирзоева Д.С. Лечение рака молочной железы у лактирующих больных/ Д.С. Мирзоева, Р.З. Юлдошев // Материалы всероссийской н-п конференции с международным участием, посвящённой 65-летию онкологической службы Красноярского края, Красноярск 2010. - С.137-138.

26–А. Мирзоева Д.С. Расулов С.Р. Стандарты диагностики и лечения рака молочной железы / С.Р. Расулов, С.Г. Умарова, З.Х. Хусейнов, С.С.Мирзоева, Д.С. Мирзоева // Монография. Душанбе 2012. - 127 с.

27–А. Мирзоева Д.С. Истифодаи Тимотин ба бемороне гирифтори саратон / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев // Журнал “Даво” №4. - 2012. - С.4.

28–А. Мирзоева Д.С. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ) / Д.С. Мирзоева, С.Г.Раджабова, Ф.Г. Солиев // Евразийский онкологический журнал №3. - 2014. - С. 293-294.

29–А. Мирзоева Д.С. Влияние иммуномодулятора на уровень b – эндорфина у больных раком молочной железы / Д.С. Мирзоева,

Д.З.Зикирходжаев, З.Х. Хусейнов, Н.К. Гайратова // Сборник Материалов III Конгресса Онкологов Узбекистана Ташкент. 2015.- С.38.

30–А. Мирзоева Д.С. Химиолучевое лечение диссеминированных форм рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Ф.Г. Солиев, С.Г. Раджабова //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. -С.72-74.

31–А. Мирзоева Д.С. Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы в качестве паллиативного компонента / Д.С. Мирзоева, Б.Б. Насимов // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. - С.70-72.

32–А.Мирзоева Д.С. Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, К.М. Джурабекова //Евразийский онкологический журнал. том 4. - №2. -2016. - С. 281.

Патент барои ихтироъ

1. Мирзоева Д.С., Бобиев Г.М. Применение иммуномодулятора «Тимоцин» в качестве средства для уменьшения болевого синдрома у больных диссеминированным раком молочной железы. - ТҶ № 750. – 17.02.2016. - Опубликовано в официальном бюллетене «Патентный вестник». – 2015. - № 115.

Пешниҳоди ихтироъкорӣ

1. Мирзоева Д.С. Способ оценки показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы с применением адаптированного опросника. - № 3137/R439 от 6.02.2017.

РҶҲАТИ ИХТИСОРАҶО

АБОС – Агентии байналмилалии омӯзиши саратон

БФ – бисфосфонатҳо

ЁАТБ – ёрии аввалияи тиббию беҳдоштӣ

ЁП – ёрии паллиативӣ

МД «МҚИС» ВТ ва ҲИА ҚТ - Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявӣ илмӣ саратоншиносӣ»- и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон

СЗ – сифати зиндагӣ

СПҲШ - саратони парокандашудаи ғадуди шир

СҲШ - саратони ғадуди ширӣ

ТК – табобати кимиёдармонӣ

ТН – табобати нури

ТХ – табобати гормоналӣ

ТУС – таҳқиқоти ултрасадоӣ

APtx– доксорубисин, паклитаксел

CPtx– карбоплатин/сисплатин, паклитаксел

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

EORTC QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer

ER – ресепторҳои эстрогена

Mts – паҳншавиҳои саратонӣ

PR – ресепторҳои прогестерон

SERDs - selective estrogen receptor down regulators

TAC – таксотер, доксорубицин, сиклофосфан

АННОТАЦИЯ
МИРЗОЕВА ДИЛОРОМ САТТОРОВНА
ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ТАДЖИКИСТАНЕ

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, паллиативное лечение, качество жизни, иммуномодуляторы, β -эндорфин

Цель. Изучить факторы риска развития отдалённых метастазов после ранее проведенного лечения при раке молочной железы. Оптимизация и планирование методов лечения диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных.

Методы исследования и использованная аппаратура: Для решения поставленных в работе задач анализированы данные паллиативного лечения 316 больных ДРМЖ. В число использованных инструментальных методов исследования вошли: рентгенологический (КТ, маммография), ультразвуковой, радиоизотопный, морфологический, иммуногистохимический, иммуноферментный (определение β -эндорфина), иммунологический методы. Показатели качества жизни оценивали по опроснику EORTC QLQ-C30. Выживаемость пациенток с ДРМЖ изучалась в динамике по методу Каплан-Мейера. Статистическая обработка материала и расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена проводились в программе Microsoft Office Excel согласно процедуре. Достоверность полученных данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

Полученные результаты и их новизна:

Таким образом, выявленные закономерности диссеминации РМЖ позволили целенаправленно контролировать течение болезни. Прослежена зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта, лечебного патоморфоза, размеров первичной опухоли и наличия регионарных метастазов. Проведение терапии с учётом прогностических факторов наиболее эффективна.

Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса также коррелировали с гормональным статусом пациенток, длительность ремиссии после проведенного лечения была выше на $6,6 \pm 0,5$ месяцев у пациенток с сохранённой менструальной функцией по сравнению с таковой у женщин, находившихся в менопаузе. Применение отечественного иммуномодулирующего препарата тимофера способствовало нормализации показателей крови, а тимогар и тимоцин оказывали стимулирующее влияние на состояние Т-клеточного иммунитета, а также повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, что позволило замедлить развитие метастазов, продлить клиническую ремиссию, снизить интенсивность болевого синдрома и сократить частоту инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток. Благополучие в эмоциональной и физической сферах жизни больных ДРМЖ приводят к статистически значимому повышению общего показателя уровня КЖ при проводимой терапии.

Рекомендации по использованию: применять неоадьювантную ПХТ, как в монорежиме, так и в комбинации с лучевой терапией в комплексном лечении МР РМЖ. Использовать иммуномодуляторы в комплексном паллиативном лечении ДРМЖ. Сочетать обширное удаление опухоли молочной железы с одномоментным замещением дефекта TDL-лоскутом.

Область применения: онкология, паллиативная помощь.

АННОТАТСИЯ МИРЗОЕВА ДИЛОРОМ САТТОРОВНА МУОЛИҶАИ САРАТОНИ ПАРОКАНДАШУДАИ ҒАДУДИ ШИРӢ ДАР ТОҶИКИСТОН

Калимаҳои калидӣ: саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ, муолиҷаи паллиативӣ, сифати ҳаёт, иммуномодуляторҳо, β -эндорфин

Мақсад. Омӯзиши омилҳои хатари инкишофи паҳншавиҳои дурдасти саратонӣ баъд аз муолиҷаи саратони ғадуди ширӣ. Муносибсозӣ ва банақшагирии усулҳои муолиҷаи саратони парокандашудаи ғадуди ширӣ бо мақсади беҳсозии сифати зиндагии беморон.

Натиҷаҳои таҳқиқоти ва таҷдизҳои истифодашуда: Барои ҳалу фасл намудани масъалаҳои дар диссертатсия матраҳгардида таҳлили натиҷаҳои муолиҷаи паллиативии 316 беморони гирифтори СПФШ гузаронида шуд. Ба ҷумлаи методҳои афзории истифодашуда инҳо шомил шуданд: рентгенологӣ (ТК, маммография), ультрасадоӣ, радиоизотопӣ, бофташиносӣ, иммуногистокимиёвӣ, иммуноферментӣ (муайян намудани β -эндорфин), иммунологӣ. Нишондиҳандаҳои сифати зиндагӣ аз рӯйи пурсишномаи EORTCQLQ-C30, зиндамонии беморзанони гирифтори СПФШ дар динамика тибқи методи Каплан-Мейер мавриди арзёбӣ қарор дода шуд. Ҳисобкунии зарифи дараҷавии коррелятсияи Спирмен аз рӯйи барномаи Microsoft Office Excel тибқи тартиби муқаррарӣ гузаронида шуд. Боэътимодии маълумоти бадастомада бо ёрии t-меъёри Студент роҳандозӣ гардид.

Натиҷаҳои бадаст омада: ҳамин тавр, натиҷаҳои бадастомада оид ба қонуниятҳои парокандашавандагии CFШ имкон медиҳад, ки қараёни беморӣ ба таври мақсаднок тахти назорат бошад. Табобати роҳандозигардида бо дарназардошти омилҳои прогностикӣ бештар самаранок буда, интиҳоби равишҳои муносиби методологияи муолиҷаи беморони СПФШ - ро имконпазир месозад.

Басомад ва муҳлатҳои парокандашавии раванди омосӣ, инчунин бо статуси гормоналии беморзанон, давомнокии ремиссия баъди муолиҷаи гузаронидашуда коррелятсия дошта, ба андозаи $6,6 \pm 0,5$ моҳ дар беморзанони дорои функсияи менструалии ҳифзшуда дар муқоиса бо занони дар давраи ёисагӣ буда баландтар будааст.

Қорбурди доруҳои ватании масуниятангезанда ба меъёришавии нишондиҳандаҳои хун, аксаран ҳангоми таъйин кардани тимоефер мусоидат намуд, дар ҳоле ки тимогоар ва тимосин ба ҳолати масунияти ҳуҷайравии Т таъсири ангезанда расониданд, ки он инкишофи паҳншавиҳои саратониро ба таъхир андохт ва ремиссияи клиникӣ бемориро таъмин намуд. Дар беморони гирифтори СПФШ бо алоими дард қорбурди доруи масуниятангезандаи тимосин имкон дод, ки дар хун тамаркузи морфини эндогенӣ афзоиш дода шуда, бо ҳамин таъсиррасонии алоими дард паст гардида, басомади гузарондани сӯзандоруҳои таскиндиҳандаи нашъаовар ва доруҳои ғайринашъаовар ихтисос шавад ва ба беҳшавии сифати зиндагии беморон таъсир расонида шавад.

Тавсияҳои оиди натиҷа: гузаронидани табобати кимиёдармонӣ неояъдовантӣ дар моноречай ё яқояи бо табобати нури дар муолиҷаи комплекси саратони мавқеипаҳншудаи ғадудӣ шири. Истифодабурдани иммуномодуляторҳо дар табобати комплекси паллиативии СПФШ. Иҷронамудани гирифтани васеъи омоси ғадуди ширӣ бо яқояи маҳкам намудани нуқсон бо TDL-малофа

Соҳаи истифода: саратоншиносӣ, кӯмаки паллиативӣ.

ANNOTATION
MIRZOYEVA DILOROM SATTOROVNA
THE TREATMENT OF DISSEMINATED BREAST CANCER
IN TAJIKISTAN

Key words: disseminated breast cancer, palliative treatment, quality of life, immunomodulators, β -endorphin.

Objective of the study: To study the risk factors for the development of distant metastasis after previous treatment for breast cancer. Optimization and planning of methods of treatment of disseminated breast cancer in order to improve the quality of life of patients.

Research methods and equipment used: To solve the problems in the study analyzed the data of palliative treatment of 316 patients with breast cancer. The number of instrumental methods used included: x-ray (CT, mammography), ultrasound, radioisotope, morphological, immunohistochemical, immunoenzyme (determination of β -endorphin), immunological methods. Indicators of quality of life were estimated by the questionnaire EORTCQLQ-C30. Survival of patients with breast cancer was studied in dynamics by Kaplan-Meier method. Statistical processing of the material and the calculation of the rank Spearman correlation coefficient were carried out in the program Microsoft Office Excel according to the procedure. The reliability of the data was determined by the student's t-test.

The obtained results and their novelty: Thus the revealing patterns of dissemination of breast cancer allowed to control the course of the disease. The dependence of the long-term results of treatment on the degree of severity of the clinical effect, therapeutic pathomorphosis, the size of the primary tumor and the presence of regional metastases. Therapy with prognostic factors is the most effective.

The frequency and timing of tumor dissemination were also correlated with the hormonal status of patients, the duration of remission after treatment was higher by 6.6 ± 0.5 months in patients with preserved menstrual function compared to that in women who were in menopause. The use of domestic immunomodulatory drug Timofer contributed to the normalization of blood counts, and Timogar and Timozhin had a stimulating effect on the status of T-cell immunity and also improve the blood concentration of endogenous morphine, which helped to slow down the development of metastases, prolong clinical remission, reduce the intensity of pain, and to reduce the frequency of injections of painkillers narcotic and non-narcotic drugs and impact on improving the quality of life of patients. Well-being in the emotional and physical spheres of life of patients with breast cancer leads to a statistically significant increase in the overall indicator of the level of blood pressure in therapy.

Recommendations for use: use neoadjuvant chemotherapy, both in monotherapy and in combination with radiation therapy in the complex treatment of locally-distributed breast cancer. Use immunomodulators in complex palliative treatment of breast cancer. Combine extensive removal of breast tumors with simultaneous replacement of the defect with TDL-flap.

Scope: oncology, palliative care.

Сдано в печать 07.06. 2019 г.
Подписано в печать 07.06. 2019г.
Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «Сармад-Компания»
г. Душанбе, ул. Лахути 6, 1 проезд