

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

4

ТАШКЕНТ – 2023

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Ибрагимова Г.Р., Хайитбоев Б.Ш., Орзикулов Ж. Ш. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в Джизакской области

252 Mavlyanova Sh.Z., Muminova S.R., Ibragimova G.R., Khayitboev B.Sh., Orzikulov Zh.Sh. Clinical characteristics of atopic dermatitis in children living in the Jizzakh region

ПЕДИАТРИЯ

Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф., Орзикулова С.Ф., Махсудова Г. Состояние системы гемостаза у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности

256 Gulyamova M.A., Khodzhimetova Sh.Kh., Tursunbayeva F.F., Orzikulova S.F., Makhsudova G. The state of the hemostasis system in newborn children with sepsis born from mothers who suffered COVID 19 during pregnancy

Тухтаева У.Д., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Клинико-anamnestическая характеристика новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

260 Tukhtaeva U.D., Rakhmankulova Z.Zh., Kamalov Z.S. Clinical and anamnestic characteristics of newborns with early neonatal sepsis

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Мусаходжаева Д.А., Жураева Д.М., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Турдыева Д.О. Уровень ростовых факторов у женщин с физиологической беременностью и при плацентарной недостаточности

265 Musakhodjaeva D.A., Zhuraeva D.M., Eshimbetova G.Z., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B., Turdyeva D.O. The level of growth factors in women with physiological pregnancy and placental insufficiency

Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б. Уровень цитокинов у женщин с с преэклампсией

269 Musakhodzhayeva D.A., Sadykova H.Z., Yeshimbetova G.Z., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B. Cytokine levels in women with preeclampsia

Рахимов Р.А., Шарипова И. П., Суяркулова Д.Т., Шарипов С.М. Вирус папилломы человека, как фактор женского бесплодия

272 Rakhimov R.A., Sharipova I. P., Suyarkulova D.T., Sharapov S.M. Human papillomavirus as a factor of female infertility

ВИРУСОЛОГИЯ

Акрамова И.А., Файзуллаева Н.Я., Набиева У.П., Рауфов А.А. Диагностическое значение цитокинов и антител к одноцепочечной днк у больных с COVID-19

275 Akramova I.A., Fayzullayeva N.Ya., Nabieva U.P., Raufov A.A. Diagnostic significance of cytokines and antibodies to single-stranded DNA in patients with COVID-19

ОНКОЛОГИЯ

Тилляшайхов М.Н., Ниёзова Ш.Х. Индивидуализация таргетной терапии больных колоректальным раком

281 Tillyashaikhov M.N., Niyozova Sh.H. Individualization of targeted therapy in patients with colorectal cancer

ТЕЗИСЫ

285

THESES

ЮБИЛЕИ

311 Зялялиева Марьям Валиевна (к 75-летию со дня рождения)
312 Каримов Муродулла Юлдашевич (к 60-летию со дня рождения)

ANNIVERSARIES

Zalyalieva Maryam Valievna (to the 75th anniversary of birth)
Karimov Murodulla Yuldashevich (to the 60th anniversary of birth)

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.33/34-006

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Тилляшайхов М.Н.¹, Ниёзова Ш.Х.²

¹Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

²Ташкентская Медицинская Академия

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi: kolorektal saraton va jigar metastazlari bo'lgan bemorlarda kombinatsiyalangan terapiya samaradorligiga ta'sir qiluvchi klinik va laboratoriya omillarini o'rganish edi.

Tadqiqot ob'ektlari va usullari. 2015 yildan 2022 yilgacha bo'lgan davrda tadqiqotga O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika OVB ilmiy-amaliy markazida ko'rikdan o'tkazilgan va davolanayotgan jigar metastazlari bilan yo'g'on ichak saratoni (KRC) bilan og'rikan 75 nafar bemor ishtirok etdi.

XELOX/FOLFOX4 rejimlari bilan palliative kimyo terapiyaning 2-4 kursini olgan metastatik CRC bilan kasallangan 75 bemordan 14 bemorda (16,7%) kasallikning to'liq regressiyasi, 34 bemorda (40,5%) qisman regressiya, 19 bemorda barqarorlashuv kuzatildi. (22,6%) va CRC bo'lgan 17 bemorda kasallikning rivojlanishi (20,2%).

Xulosa. Dastlab rezektsiya qilinadigan jigar metastazlari bo'lgan CRC bemorlarini davolashda an'anaviy kimyo terapiya rejimlariga maqsadli dori-darmonlarni kiritish ushbu toifadagi bemorlarni davolash samaradorligini sezilarli darajada yaxshilaydi. Eng yaxshi natijalarni XELOX/FOLFOX4 + bevasizumab rejimlariga muvofiq operatsiyadan oldingi kimyo terapiyani o'z ichiga olgan davolash sxemasi ko'rsatdi, maqsadli dori setuksimab esa kamroq natijalarni ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: bevasizumab, individual omillar, yo'g'on ichak saratoni, jigar metastazlari, kimyo terapiya, setuksimab.

Колоректальный рак (КРР) является серьезной проблемой современной онкологии, так как количество случаев заболеваемости и летальности постоянно растет во всем мире, в том числе и в Узбекистане. КРР отличается высокой летальностью, которая в среднем составляет второе место в мире среди онкологических заболеваний. Гематогенные метастазы КРР характеризуются преимущественным распро-

SUMMARY

The aim of the study was to study clinical and laboratory factors that affect the effectiveness of combination therapy in patients with colorectal cancer and liver metastases.

Objects and methods of research. In the period from 2015 to 2022, the study included 75 patients with colorectal cancer (CRC) with liver metastases, who were examined and treated at the Republican Scientific and Practical Center for O&R of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

In 75 patients with metastatic CRC who received 2-4 courses of palliative chemotherapy with XELOX/FOLFOX4 regimens, complete regression of the disease was observed in 14 patients (16.7%), partial regression in 34 patients (40.5%), stabilization in 19 patients (22.6%) and disease progression in 17 patients with CRC (20.2%).

Conclusions: In the treatment of CRC patients with initially resectable liver metastases, the inclusion of targeted drugs in traditional chemotherapy regimens significantly improves the effectiveness of treatment for this category of patients. The best results were shown by the treatment regimen, which included preoperative chemotherapy according to XELOX/FOLFOX4 + bevacizumab regimens, while the targeted drug cetuximab showed less results.

Keywords: bevacizumab, individual factors, colorectal cancer, liver metastases, chemotherapy, cetuximab.

странением в печень в результате проникновения опухолевых клеток через портальную систему, что снижает эффективность хирургического вмешательства. Наличие также и других сочетанных внепеченочных отдаленных метастазов у больных КРР, также является нередким явлением и снижает вероятность благоприятного исхода заболевания [1,5,6,11].

Длительное время в химиотерапии (ХТ) КРР с

метастатическим поражением печени, использовались стандарты лечения с такими цитостатиками, как оксалиплатин, иринотекан, а также 5-фторурацил (5-ФУ) и лейковорин. В различных рандомизированных исследованиях было показано, что комбинирование 5-ФУ с другими препаратами приводит к увеличению частоты ответа опухоли на проводимую ХТ, а также медиану общей выживаемости у больных КРР и в стандарты лечения вошли такие схемы ХТ, как FOLFOX4 с использованием оксалиплатина, XELOX, в которой применяются капецитабин и оксалиплатин, а также схемы FOLFIRI или XELIRI с использованием капецитабина и иринотекана. В последние годы арсенал химиотерапевтического воздействия на опухоли желудочно-кишечного тракта стал дополняться таргетными препаратами, позволяющими индивидуализировать проводимую терапию. При этом также происходит модификация схем, а также режимов проведения ХТ в комбинированном лечении больных КРР, что способствует увеличению показателя общей частоты ответа опухоли на проводимое лечение и выживаемости пациентов [10]. В настоящее время в доступной литературе имеются разнородные и малочисленные сведения относительно эффективности таргетных препаратов при использовании в комбинации с цитотоксической терапией при лечении больных КРР с метастатическим поражением печени. Кроме того, пока недостаточно известно, какие целевые агенты могут быть наиболее эффективны при использовании в комбинации с цитотоксической терапией. Следует также отметить, что на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения КРР с отдаленными метастазами и не разработана единая тактика в подборе терапии у этой категории пациентов.

Колоректальный рак (КРР) является злокачественной опухолью, которая развивается из железистых эпителиальных клеток ободочной и прямой кишки и почти в 90% случаев представляет собой аденокарциному [2,7,8].

КРР занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований у мужчин в России и находится на 3-м месте после рака с локализацией в легких и желудке [3,4,9,11].

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных факторов, влияющих на эффективность комбинированной терапии больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2015 по 2022 годы в исследование были включены 75 пациентов с колоректальным раком (КРР) с метастатическим поражением печени, которые проходили обследование и лечение в РСНПЦ ОиР МЗ РУз. У всех пациентов была диагностирована морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки. Все пациенты получали химиотерапию (ХТ) фторпиримидинами и оксалиплатином

или иринотеканом (схемы XELOX/FOLFOX4) в сочетании с таргетными препаратами бевацизумаб и цетуксимаб. Эффективность ХТ оценивалась согласно критериям RECIST. Компьютерная томография и ультразвуковое исследование проводились каждые 6-8 недель после начала лечения согласно критериям RECIST. Тяжесть побочных эффектов антиретровирусной терапии оценивалась по шкале токсичности NCI CTCAE V.4.0 (2009).

В целом, не было существенной разницы в доле мужчин и женщин - 52,6% и 47,4% соответственно. Средний возраст пациентов составил 62,3±4,9 года, при этом наибольшая доля пациентов (52,3%) была старше 60 лет. Все пациенты в исследовании были разделены на три группы в зависимости от выбранной схемы:

1) пациенты, получавшие стандартную предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 (n=34);

2) пациенты, получавшие предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 + бевацизумаб (n=23);

3) пациенты, получавшие предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 + цетуксимаб (n=18).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов была подтверждена гистологическая диагностика аденокарциномы прямой кишки. В большинстве наблюдений (36 пациентов, 48,0% случаев) встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома. Низкодифференцированная аденокарцинома была обнаружена у 27 пациентов (36,0%), а высокодифференцированная аденокарцинома встречалась у 12 пациентов (16,0%). Полученные данные указывают на наличие у большинства пациентов запущенного местнораспространенного опухолевого процесса, при котором клетки постепенно теряют свои характерные морфологические характеристики.

При ультразвуковом исследовании всех 75 пациентов с колоректальным раком был обнаружен опухолевый процесс в брюшной полости. У 56 пациентов (74,7%) было обнаружено образование неоднородной структуры, а у 19 пациентов (25,3%) структура опухоли была однородной. У 32 пациентов (42,7%) опухоль имела четкие контуры, а у 43 пациентов (57,3%) контуры опухоли были нечеткими. Во время сканирования было обнаружено, что у 15 пациентов (20,0%) имелся конгломерат метастатических лимфатических узлов забрюшинного пространства, а у 63 пациентов (84,0%) отмечены метастазы в печени. Кроме того, у 15 пациентов (20,0%) было поражение парааортальных и/или паракавадных лимфатических узлов. При обследовании органов забрюшинного пространства у 9 пациентов (12,0%) выявлены признаки уретерогидронефроза.

Для определения местной распространенности опухолевого процесса проводилась трансректальная

сонография у 24 пациентов (32,0%). Всем пациентам было выявлено наличие раковой опухоли с локальной распространенностью от 5,5 до 14 см в продольном измерении. У 18 пациентов (75,0%) было установлено вовлечение в процесс параректальной клетчатки, а у 20 пациентов (83,3%) было поражение регионарных лимфатических узлов.

Компьютерную томографию (КТ) проводили у всех 75 пациентов с колоректальным раком. Чувствительность КТ составила 95,2% при данном заболевании, при этом только у 4,8% пациентов опухоли толстой кишки не были обнаружены. При наличии опухолевого процесса у больных КРР в 78,7% случаев отмечена неоднородность структуры опухоли, а в 85,3% случаев была установлена нечеткость контуров образования с возможным распространи-

ем в параректальную зону. Результаты исследований показали, что наиболее часто встречались множественные метастазы печени (92,0%), затем – биллобарные метастазы печени (81,3%). Монолобулярные метастазы печени были диагностированы у 14,7% пациентов, единичные – у 10,7% пациентов и солитарные метастазы печени – у 2,7% больных колоректальным раком.

Наше исследование показало также, что добавление таргетных препаратов к схеме лечения значительно улучшило общую выживаемость и время до прогрессирования заболевания (таблица 1). При этом схемы лечения, включающие предоперационную ХТ с XELOX / FOLFOX4 + бевацизумаб, показали лучшие результаты, в то время как таргетный агент цетуксимаб показал более низкие результаты.

Таблица 1

Показатели выживаемости у больных колоректальным раком

Показатели выживаемости	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=18)
	95% ДИ:		
Медиана общей выживаемости (OS), месяцы	7,4 (6,2-8,6)	11,5 (10,5-12,4)	9,7 (8,8-10,7)
Медиана времени до прогрессирования (DFS), месяцы	4,9 (4,1-6,4)	6,9 (5,3-8,7)	5,6 (4,1-7,2)

У 75 пациентов с метастатическим КРР, которые получили 2-4 курса паллиативной ПХТ с режимами XELOX/FOLFOX4, наблюдалась полная регрессия заболевания у 14 пациентов (16,7%), частичная регрессия у 34 пациентов (40,5%), стабилизация у 19 пациентов (22,6%) и прогрессирование заболевания у 17 больных КРР (20,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в доступной литературе имеются разнородные и малочисленные сведения относительно эффективности целевых агентов при использовании в комбинации с цитотоксической терапией при лечении пациентов с метастатическим поражением печени. Следует также отметить, что на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения КРР с отдаленными метастазами и не разработана единая тактика в подборе терапии у этой категории пациентов [7,8,11,12]. Нами на основании проведенных исследований было проведено определение индивидуальных факторов риска, которые оказывали влияние на отдаленные результаты лечения больных КРР с метастазами в печени на основе интегрированной оценки данных. Для этого использовался метод отношения правдоподобия (ОП), который позволяет не только учесть степень вероятности последствий от влияния фактора, но и выделить наиболее значимые риски. С помощью данного метода сравнивали показатели общей выживаемости (OS) в группах больных КРР, в лечении которых были использованы таргетные препараты и в контрольной группе больных (таблица 2).

Значения правдоподобия находили по формуле: $P1=ri/n$ – группа 2 с использованием бевацизумаба;

$P2=ri/n$ – группа 3 с использованием цетуксимаба; $P3=ri/n$ – 1-ая контрольная группа без таргетной терапии. Далее находили отношение правдоподобия $R=(P1+P2)/P3$. Исключались те факторы, где максимальный риск не превышал значимого показателя, равного 1.

В целях индивидуализации лечения больных КРР с метастатическим поражением печени, были выделены клиничко-лабораторные факторы, которые следует учитывать при выборе терапии. К таким факторам относятся: наличие множественных метастазов в печени, размеры метастазов более 3 см, биллобарное метастатическое поражение, низко-дифференцированная опухоль, повышенный уровень РЭА, повышенный уровень СА 19-9, локализация опухоли в прямой кишке, возраст больных старше 60 лет и неоднородная структура опухоли. Пациентам, у которых имеются эти факторы, рекомендуется терапия с использованием таргетных препаратов, прежде всего, бевацизумаба, который показал лучшие результаты в сравнении с цетуксимабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком (КРР), включенных в новые клинические испытания, в последние годы заметно улучшились, существующие протоколы ограничены низкой предсказуемостью эффективности химиотерапии. Поэтому, для повышения эффективности лечения и улучшения долгосрочных исходов для пациентов с метастатическим КРР, необходимо выявление групп пациентов, которые с большей вероятностью ответят на планируемую терапию, чем данная категория больных в целом. Это также по-

Прогностическая таблица факторов риска у больных колоректальным раком

Факторы	Градации факторов	Отношение правдоподобия (ОП)
Количество метастазов в печени	Единичные	0,55
	Множественные	1,31
Размеры метастазов в печени	до 1 см	0,61
	3 см и выше	1,27
Характер метастатического поражения печени	Монолобулярное	0,72
	Билобарное	1,24
Низкодифференцированная опухоль	Высоко-дифференцированная	0,60
	Низко-дифференцированная	1,21
Уровень РЭА	до 10 нг/мл	0,58
	выше 10 нг/мл	1,17
Уровень СА 19-9	до 37 Ед/мл	0,67
	выше 37 Ед/мл	1,14
Локализация опухоли	В ободочной кишке	0,67
	В прямой кишке	1,12
Возраст	Ниже 60 лет	0,73
	Старше 60 лет	1,09
Структура опухоли	Однородная	0,74
	Неоднородная	1,05

При лечении больных КРР с первоначально резектабельными метастазами в печени, включение таргетных препаратов в схемы традиционной химиотерапии заметно улучшает эффективность лечения этой категории пациентов. Наилучшие результаты показала схема лечения, включающая предоперационную химиотерапию по схемам XELOX/FOLFOX4 + бевацизумаб, при этом таргетный препарат цетуксимаб показал меньшие результаты.

В исследованиях были выявлены наиболее значимые факторы, отражающие разницу в результатах 5-летней выживаемости больных КРР с метастатическим поражением печени. К этим факторам отнесены: наличие множественных метастазов в печени, размеры метастазов в печени более 3 см, билобарное метастатическое поражение, низко-дифференцированная опухоль, повышенный уровень РЭА, повышенный уровень СА 19-9, локализация опухоли в прямой кишке, возраст больных старше 60 лет и неоднородная структура опухоли. Для данной категории больных рекомендовано проведение терапии с использованием таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф.А., Карпов И.В., Поляков А.В., и др. Сравнение различных методов молекулярно-генетического анализа соматических мутаций в гене KRAS при колоректальном раке // Вестник РАМН. 2012. №2. С.35–41.
2. Израильбекова К., Камышов С.В., Cabanillas М. Стратегические комбинации для предотвращения и преодоления резистентности к таргетной терапии в онкологии. Журнал теоретической и клинической медицины. 2020. №3. С.184-197.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки. Евразийский онкологический журнал. 2015. Т.7. №4. С.28-34.

4. Камышов С.В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки. Вестник науки и образования. 2018. №6 (42). Т.2. С.57-61. doi: 10.20861/2304-2338-2018-127-007.
5. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В. Таргетная терапия в лечении больных метастатическим колоректальным раком// Журнал биомедицины и практики. 2022. Т.7. №4. С.140-143.
6. Пророков В.В., Власов О.А., Тупицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака // Вопросы онкологии. 2014. Т.60. №2 (114). С.28-33.
7. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности гуморального статуса иммунитета у больных раком шейки матки // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. 2018. P.84-87.
8. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017. Vol.66. №4. P. 683-691.
9. Bassim J.A., Itrat M. Expanding Role of Bio Markers in Colo-Rectal Cancer (CRC). Int. J. Cell. Sci & Mol. biol. 2017. Vol.3. №1. P.555-605.
10. Niyozova S.K., Kamishov S.V., Balenkov O.Y. Studying the possibilities of individualization of targeted therapy tactics in colorectal cancer patients with metastatic liver lesion//American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2022. Vol.12. №11. P.1162-1165.