

К РЕГИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

Кутлумуратов А.Б.¹, Джураев М.Д.², Узаков С.М.¹

¹ - Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан (РСНПМЦОиР МЗРУз), г. Самарканд;

² - РСНПМЦОиР МЗРУз, г. Ташкент.

TO REGIONAL MODEL OF RESEARCH OF A BREAST CANCER IN THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN

Atabek B. Kutlumuratov¹, Mirjalal D. Dzhuraev², Sahib M. Uzakov¹,

¹ - Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand branch of (RSSPMCO&R of MPHUZ - Republican specialized scientifically-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan), Samarkand city;

² - RSSPMCO&R of MPHUZ, Tashkent city.

Abstract

Modern level of solving of the problem of breast cancer (BrCr) allows to optimize (on the scale of each population served by specialized oncological clinics) diagnostics, efficiency of treatment, and quality of a life of patients BrCr within the limits of strategy of its complex control. Efficiency of treatment and quality of a life of patients BrCr on population level is defined not only by diagnostic and medical technologies (or standards), but also by their pertinent using in a course individualization of doctoring. The development of medical technologies, the maximization of efficiency of their using on population level, and individual level, the detection of health specificity of population are bases for development of applied and fundamental scientific researches in any country. The basic organizational problem of management of efficiency of oncological service is rational regulation of structure of stream of BrCr patients at stages of primary preventive maintenance, diagnostics, primary special treatment, the care of treated patients, and dispensary observation.

The concept of the complex control of BrCr for the Samarkand region of Uzbekistan is described. Authors believe, that one of the main problems effective oncology service of population is connected with necessity of the control on population level of structure of all stream of BrCr patients - 1) at stages of primary preventive maintenance, 2) diagnostics, 3) their treatment, 4) the care of treated, and 5) patients observation. It is supposed that such control allows to trace and nuances of efficiency of application of technologies of diagnostics and treatments BrCr connected with specificity of health of the population, served by the Samarkand branch of the RSSPMCO&R of MPH of Uzbekistan.

Maximization of efficiency and of quality of a life of BrCr patients on population level demands the decision of two problems complementing each other: 1) regulation of pertinent using of diagnostic and medical technologies in each clinical case; 2) regulation of structure of a stream of BrCr patients at stages of the primary preventive maintenance, special diagnostics, treatment, care of treated and supervised patients in coordination with specificity of health of served population.

As a result of realization of the first (innovative) phase of formation of practice of complex control BrCr in the Samarkand region of Uzbekistan it is established, that the effect of decrease in risk BJI within five years of supervision after operation of radical mastectomy with placing of lymphatic-venous anastomosis (RME+LVA) was tenfold in comparison with risk after usual RME; statistical distinctions between the basic and control groups were authentic ($p < 0.05$). It is demonstrated that signs of hypertensive disease (HD) before operation met authentically more often at patients without developed lymphatic edema (L) at them before finishing the control period (CP), than at patients at whom symptoms of L ($p < 0,05$) were marked. The liver of patients with signs of L which have developed at them reacted to PChT ultrasonics-signs of hepatic lesions (HL), than a liver of patients without development in them L after RME or RME+LVA less often. On the contrary, clinical and ultrasonic signs of gynecological diseases (CGL) at patients with signs L which were developed at them after operation to CP were noticed more often than at patients without development in them L after RME or RME+LVA. It is supposed that the elicited facts we can lay in a basis of development of regional national applied and basic researches of BrCr.

I.

ИНДИВИДУАЦИЯ ВРАЧЕВАНИЯ И КОМПЛЕКСНЫЙ КОНТРОЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кутлумуратов А.Б.¹, Джураев М.Д.², Узаков С.М.¹

INDIVIDUALIZATION OF MEDICAL TREATMENT, AND THE COMPLEX CONTROL OF A BREAST CANCER

Atabek B. Kutlumuratov¹, Mirjalal D. Dzhuraev², Sahib M. Uzakov¹,

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) ныне составляет около четверти всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями в мире¹, причем ежегодно выявляют около 3 миллионов новых случаев РМЖ, и погибает от него примерно 700 000 человек. С проблемой РМЖ, так или иначе, соприкасается каждая 7-я (14%) женщина в мире.² По данным на 2010 год, около 3.6 миллионов женщин в мире жили не менее пяти лет с диагнозом РМЖ.³ РМЖ является наиболее частой злокачественных опухолей женщин, составляя 22.9% всех агрессивных их форм⁴, встречается у них почти в 100 раз чаще, чем мужчин⁵, распространён в развитых странах мира⁶ и чаще он диагностируется в трудоспособном возрасте.⁷ РМЖ непосредственно доступен для обследования в клинических условиях его биологических свойств, что сделало его одним из хорошо изученных форм локализации рака. Вместе с тем успехи в профилактике и лечении РМЖ, достигнутые за последние десятилетия в развитых странах, во многом обусловлены организацией оказания населению специализированной онкомамологической помощи. Эффективность диагностики, лечения и качества жизни больных РМЖ на популяционном уровне рассмотрена в настоящей статье как функция реализации *принципа индивидуации врачевания*⁸ на этапах их комплексного наблюдения.

1. О принципе индивидуации врачевания

Конечная цель диагностики – получение оснований для принятия обоснованных врачебных решений, максимально уместных в каждом клиническом случае. Результатом индивидуации и является клинический диагноз, и из него следует решение о характере и объеме врачебного вмешательства в каждом текущем клиническом случае. Индивидуация врачевания не прекращается в ходе врачебного вмешательства, поскольку врач ведет клиническое наблюдение за текущим состоянием больного, и, в зависимости от его результатов, корректирует продолжение вмешательства. По мере улучшения состояния и устранения рисков для здоровья пациента, вмешательства идут на убыль и прекращаются, если потребность в них окончательно исчерпывается. Врачевание *терминируется*. Теперь внимание врача, его мысль готова сменить объект направленности, переключиться на осмысление проблемы другого пациента. Именно так действует каждый из нас в реальной, практической жизни, на так ли? Наше обыденное мышление построено по тому же образцу, и оно терминируется в тот самый момент, когда мы принимаем решение или откладываем его до дальнейшего прояснения обдумываемых нами вещей. Научное мышление принципиально не отличается от обыденного. Его отличие заключается в профессионально

¹ Bray F. e.a., 2018; World Cancer Report 2014,...; McGuire A. e.a., 2015; Balasubramanian R. e.a., 2019.

² Balasubramanian R. e.a., 2019.

³ Olopade O.L, Falkson C.I., 2010.

⁴ McGuire A. e.a., 2015; World Cancer Report. IARC., 2008; Breast cancer: prevention and control, 2015.

⁵ Male Breast Cancer Treatment, 2014.

⁶ World Cancer Report 2014, WHO, 2014.

⁷ Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

⁸ Кутлумуратов А.Б., 2016; 2020-2022, 2024.

обусловленной большей критичности к фактам и определениям понятий, которыми оно оперирует. Научное мышление стремится держать под контролем метафоры, которые оно заключает в понятиях. Клиническую же медицину как науку врачевания нельзя определить иначе, кроме как *практическую науку*, на что указал еще Авиценна.⁹ Пришло время осознать, что между практическими науками и естественными науками, которые мы также называем «эмпирическими», есть существенная разница. Во-первых, практические науки отличаются от наук *теоретических*, познающих и конституирующих классы идеальных объектов – их теоретические модели.¹⁰ Во-вторых, они отличаются и от наук *естественных*, познающих природные объекты эмпирическими наблюдениями и создающие на основе обобщения полученных при этом результатов естественнонаучное знание о познанном реальном объекте, конституируя идеальный объект - модель (определенный класс) реальных объектов. Практические же науки получают в ходе познание не обобщенное знание об объектах определенного класса, а знание о единичном реальном объекте. При этом практически науки используют в качестве исходного знания, «затравки» практического познания, некую предварительную его модель, представляющую его как представитель некоего определенного класса объектов. И уже в ходе практического познания эта модель приобретает уникальные очертания как представителя именно того единичного объекта знания, который познает практическое познание.

Поиск некоторого удобного в применении минимума причин и факторов риска оказался малопродуктивным в отношении рака. Инфекционная парадигма родилась в 19-веке и приучила врачей мыслить профилактику и излечимость болезни в увязке с внешними ее причинами. В середине минувшего века М. Бернет предположил существование специфического механизма «надзора» в многоклеточном организме, который-де должен был сформироваться в ходе биологической эволюции для избавления от генетически «чуждых» клеточных элементов (мутантов) и защиты генетически «своих», реализуемого в иммунной системе.¹¹ В 60-70 гг. минувшего века стала весьма популярной идея иммунотерапии рака.¹² Некоторые авторы все еще поддерживают ее.¹³ Но более осмотрительные биологические соображения говорят против этой гипотезы.¹⁴ На мой взгляд, более рациональным выглядит представление о том, что в «противоопухолевой устойчивости» многоклеточного организма выражает себя фундаментальное биологическое свойство всякой живой системы к непрерывной *индивидуации своей уникальной природы*. В ходе же онтогенеза, являющегося объектом эволюции, любые физиологические функции, включая и иммунитет, скорее сами развиваются как аспекты этого базового свойства живого организма. Причем в этом процессе участвует и центральная нервная система, включая психику¹⁵, что делает психофизическую недуральность важнейшим принципом клинического (врачебного) познания. Всякое врачевание издавна заключалось в поддержании и восстановлении естественной способности организма каждого пациента к индивидуации своей природы, что выражает древний принцип «природа лечит, врач - врачует», чему следуют врачи с античных времен.¹⁶ Это принцип, по сути говоря, означает, что в ходе врачевания врачи своим профессиональным сознанием непосредственно вовлекают себя в естественный ход биологической индивидуации каждого пациента, избирательно, в интересах здоровья каждого пациента, применяя медико-биологические знания и коллективный и собственный клинический опыт и профессиональную интуицию, стремясь направить состояние пациента к его выгодам. Понимание этого обстоятельства должно, очевидно, лежать и в основе оптимизации врачевания каждого пациента (индивидуации врачевания), и оптимальной организации

⁹ Ибн Сина. Канон..., 1981.

¹⁰ Кутлумуратов А.Б., 2016.

¹¹ Burnet M., 1957.

¹² см., например, «Иммунобиология опухолевого роста»..., 1983.

¹³ Моисеенко В.М., Волков Н.М., 2016.

¹⁴ Кутлумуратов А.Б., 2011.

¹⁵ Кутлумуратов А.Б., 1994; Бекчан А., (Кутлумуратов А.Б.), 1997.

¹⁶ Кутлумуратов А.Б., 2016; 2020-2022; 2024ab.

каждого специального сектора врачебной деятельности в масштабе каждого региона (оптимизации здоровья всей популяции). Иными словами, индивидуация врачевания пациента и максимизация здоровья в масштабе обслуживаемой популяции составляют два главных объекта интереса практики комплексного контроля качества и эффективности каждого специального сектора здравоохранения.

Рассмотрим отдельно каждый этап вовлечения обслуживаемого населения в эту двуетадийную практику.

2. Индивидуация и первичная профилактика РМЖ

Нередко ошибочно утверждают, что этиология РМЖ исследована недостаточно на том лишь основании, что ни один из известных ныне факторов не является специфичным для этого заболевания. Идея полиэтиологической и монопатогенетической природы рака¹⁷ оправдывается тем, что онкологи используют знания о многообразии причин и факторов риска и патогенеза для предупреждения и лечения рака в целом и отдельных локализаций. В области диагностики рака в настоящее время утвердилась концепция мультивариантности этиопатогенеза рака, связывающая профилактику и прогноз рака с множеством причин и факторов риска, ведущих к его развитию. Для разных локализаций рака эта концепция оперирует разными конфигурациями наиболее распространенных причин и факторов риска. При РМЖ ныне речь идёт¹⁸ главным образом о раннем менархе; позднем (после 55 лет) наступлении менопаузы, длительном потреблении экзогенных гормонов с целью контрацепции, отягощённом семейном анамнезе (онкозаболевании у кровных родственников). Упоминаются ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, перенесение лечения по поводу рака женских половых органов, вредные привычки - злоупотребление алкоголем, курение и некоторые другие. При этом в многочисленных обзорах отмечается, что РМЖ не является типично наследственным заболеванием, хотя и сцеплен с мутациями генов¹⁹ (в частности, BRCA1 и BRCA2, ATM, TP53, PTEN), ответственных примерно за четверть случаев РМЖ.

В идеале эффективный профилактический контроль РМЖ основывается на исследовании и отслеживании *контролируемых* факторов риска²⁰ (например, потребление алкоголя²¹) и прогноза РМЖ и *фиксированных* факторов, не поддающихся контролю, но учитываемых при осуществлении мер по борьбе с ним (возраст, пол и другие).²² Например, *предраковые состояния*, дольковая карцинома *in situ* при фиброзно-кистозных изменениях в груди, диабет mellitus и аутоиммунные болезни сцеплены с высоким риском РМЖ.²³

Общая установка профилактики РМЖ сводится к оптимизации индивидуальных образов жизни в обслуживаемой популяции. При этом принцип максимизации эффективности профилактики РМЖ можно сформулировать утверждением:

Эффективность профилактики РМЖ можно максимизировать в интересах каждого человека и популяции в целом, принимая во внимание специфику образа жизни обслуживаемой популяции, данные различных технологий сбора анамнеза, опроса, клинических, инструментальных и лабораторных исследований, организуя мероприятия по вмешательству в распределение популяции по структуре риска с целью максимизации показателей популяционной выживаемости и качества жизни.

¹⁷ Дильман ВМ., 1974.

¹⁸ McDonald JA. e.a., 2013; Hayes J. e.a., 2013; Anothaisintawee T. e.a., 2013; Saini K.S. e.a., 2012; Breast Cancer: Breast Disorders ...2010; Peppercorn J., 2009; Screening for breast cancer..., 2013; US Preventive Services Task Force..., 2009; Doll R, Peto R., 1981; Balasubramanian R. e.a., 2019.

¹⁹ См., в частности, Лыжко Н.А., 2017.

²⁰ Doll R, Peto R., 1981.

²¹ McDonald J.A..e.a., 2013.

²² Hayes J. e.a., 2013.

²³ Breast Cancer Treatment. NCI, 1980; Afonso N., Bouwman D., 2008; Understanding Breast Changes – NCI. 2010; Bohm I., 2011; Anothaisintawee T.e.a., 2013.

3. Индивидуация врачевания и первичное лечение РМЖ

Эффективность врачевания РМЖ связана с успешным изучением особенностей манифестации и течения его в различных группах риска и прогноза. Предполагается, что владение онкологами оптимальным многообразием врачебных технологий позволяет индивидуализировать лечение РМЖ, и тем самым добиваться наиболее существенных клинических результатов, критерием чего являются высокая вероятность дожития больных и качество их жизни.

На сегодняшнем уровне развития онкомамологии эффективность врачевания РМЖ можно максимизировать на основе индивидуации врачевания РМЖ и отслеживания эффектов врачебных вмешательств на популяционном уровне. При этом представляется справедливым следующее положение:

Эффективность врачебных вмешательств при первичном лечении РМЖ определяется индивидуацией используемых технологий в каждом клиническом случае и отслеживанием максимизации показателей выживаемости и качества жизни на популяционном уровне.

Эффективность *первичного лечения РМЖ* обычно рассматривают как проблему своевременной его диагностики. От диагностики зависит эффект лечения *любого больного при любом заболевании*, поскольку в конечном счете, именно от нее зависит, насколько удачно врач может провести индивидуацию врачевания, уместно используя медико-биологические знания, свой клинический опыт и знания, опыт и знания коллег применительно к каждому клиническому случаю. Из удачных или неудачных врачебных индивидуаций каждого клинического случая складывается интегральный эффект клинических вмешательств любого сообщества врачей на уровне обслуживаемой ими популяции. Организаторы здравоохранения имеют дело с этим интегральным эффектом, и их задача – максимизировать этот эффект на уровне популяции без ущерба качеству работы каждого врача. Соответственно врачебные удачи и неудачи определяют качество и эффективность мер по диагностике (что определяет уровень диагностируемости РМЖ) и лечению (что определяет уровень излечимости РМЖ). Можно говорить о качестве и эффективности мер по поддержанию различных профилей здоровья (в частности маммологического профиля) на уровне обслуживаемой популяции, следовательно – об эффективности применения научных знаний в условиях региона.

РМЖ обычно лечат²⁴ *хирургически*, что сопровождают химио- и/или лучевой терапией, стремясь реализовать мультидисциплинарный подход.²⁵ Гормон положительный РМЖ часто лечат с блокирующей гормонотерапией курсами в течении нескольких лет. Моноклональными антителами или другими можно лечить в определенных случаях метастатических и других продвинутых стадиях РМЖ, но этот диапазон все еще изучается.²⁶ Хирургическое лечение предполагает удаление опухоли, как правило, в пределах здоровых окружающих тканей. Стандартное хирургическое лечение РМЖ предполагает мастэктомию - удаление всей груди, 2) квадранэктомию - удаление четверти груди, и 3) лампэктомию - удаление небольшой части груди. При этом лимфоузлы часто подвергают биопсии, обычно - сторожевой лимфоузел. После удаления опухоли возможна хирургическая пластики молочной железы с целью улучшения эстетического эффекта на затронутом участке груди. Альтернативой является использование в любое время после мастэктомии протезов, моделирующих грудь.

Химиотерапию или другие типы терапии перед хирургическим лечением называют неoadьювантной. Применение *лекарств* до и после операции в дополнение к хирургическому лечению – дополнительная мера. Например, использование аспирина фоне нехирургического

²⁴ Сборник стандартов и клинических протоколов ..., 2017.

²⁵ Saini K.S. e.a., 2012.

²⁶ Khalil D.N. e.a., 2016.

лечения РМЖ уменьшает смертность среди больных.²⁷ В настоящее время есть три главных группы лекарств, используемых при лечении РМЖ - гормональные блокаторы, химиотерапевтические и моноклональные антитела.

Эффективность гормональной терапии РМЖ связана с наличием/отсутствием рецепторов эстрогена - ER(+)/ER(-) и прогестерона PR(+)/PR(-) на поверхности опухолевых клеток. Люминальный *подтип А* (30-45 %) - эстроген-зависимый, без избыточной экспрессии рецепторов белка HER2 и *наилучшим прогнозом*. Люминальный *подтип В* (14-18 %) - эстроген-зависимый, с выраженной амплификацией онкогена HER2 и *плохим прогнозом*. **HER2-позитивный подтип** (8-15 %) - эстроген-независимый, с выраженной амплификацией онкогена HER2 и *высокой вероятностью плохого исхода*. Наконец, **«тройной негативный» подтип** (27-39 %) - эстроген-независимый, без избыточной экспрессии рецепторов белка HER2 и с *наихудшим прогнозом*.

ER(+)-образования лечат препаратами блокаторами рецепторов, например тамоксифеном, или альтернативно - блокаторами продукции эстрогена с ингибиторами ароматазы (пример, anastrozole²⁸ или letrozole). Применение тамоксифена рекомендуется на протяжении 10 лет²⁹, учитывая при этом, что это сцеплено с риском кровотечения в постменопаузальный период, развитием полипов, гиперплазий и рака эндометрия.

Химиотерапия необходима при II-IV стадиях РМЖ, и особенно показана при ER(-) типе РМЖ. Химиопрепараты применяют комбинированно, как правило, в течение 3-6 месяцев. При наиболее частом режиме "АС" комбинируют cyclophosphamide и doxorubicin. Добавляют также таксаны, например, docetaxel в режиме "САТ". Нередко используют схему "СМФ" - cyclophosphamide+метотрексатом+фтороурацил. Химиопрепараты сдерживают рост раковых клеток и/или процессы копирования их ДНК, повреждают их или влияют на другие механизмы их развития. Однако сохраняется проблема избирательности их влияния на опухоль: повреждается и нормальный камбий, что становится причиной побочных эффектов, среди которых следует отметить вред, наносимый doxorubicin миокарду.

Для лечения используют также моноклональные антитела. При 1-3 стадиях HER2-положительного РМЖ trastuzumab, моноклональные антитела к HER2 улучшают пятилетнее дожитие примерно на 87%.³⁰ Примерно 30% случаев сверхэкспрессии гена HER2 или его белкового продукта³¹ связано с рецидивами и плохим прогнозом. Trastuzumab в 2% случаев ассоциируется с риском повреждения мышцы сердца.³² Pertuzumab рекомендуется наряду с trastuzumab и химиотерапией при запущенных случаях.³³

Иногда показана интраоперационная таргетная радиотерапия.³⁴ Облучение снижает риск рецидива в двух случаях из трех³⁵, что особенно важно при лампэктомии или широком локальном иссечении опухоли. При ранних формах РМЖ необходимо облучение всей груди.³⁶

Таким образом, арсенал используемых при лечении РМЖ методов, схем и средств довольно велик. При этом эффективность лечения РМЖ может зависеть и от их сочетаний, и от последовательности комбинирования ими и объемов воздействий и вмешательств. В целом, результат специфического противоопухолевого лечения каждого пациента оказывается следствием *практического познания*. Это значит, что вероятность *случайного* угадывания врачом наиболее целесообразного лечения каждого пациента пренебрежимо мала. Но врачи добиваются серьезных профессиональных успехов, приближая эту

²⁷ Holmes M.D. e.a., 2010; Leite A.M. e.a., 2018.

²⁸ Bao T., Rudek M.A., 2011.

²⁹ Burstein H.J., e.a. 2014.

³⁰ Jahanzeb M., e.a., 2008.

³¹ Entrez Gene: ERBB2 ...

³² Herceptin (trastuzumab) Adjuvant ..., 2010.

³³ Slamon DJ, e.a., 2001; New ASCO Guidelines on ..., 2016.

³⁴ Massarut S. e.a., 2006; Belletti B. e.a., 2008.

³⁵ Radiation Therapy, 2015.

³⁶ Hickey B.E., Lehman M., 2021.

вероятность к единице, существенно уходя от вероятности случайного угадывания.³⁷ Тем не менее, при лечении рака издержки, связанные как с его лечением и упорством течения заболевания велики. Онкологическим больным в подавляющем большинстве случаев оказывается необходимо поддерживающее лечение после первичного специального лечения, реализуемое в ходе их долечивания и постклинического контроля за их состоянием.

4. Индивидуация долечивания и постклиническое наблюдение больных РМЖ

Этот этап врачевания составляет отдельный резерв улучшения эффективности лечения РМЖ. После первичного лечения РМЖ пациентов больных регулярно обследуют клинически, лабораторно и инструментально, чтобы обнаружить возможные метастазы. Приходится лечить и осложнения, связанные с применением агрессивных схем, средств и методов, составляющих компоненты специального лечения – хирургической, лучевой лечения и химиотерапии и дополнительных методов. Периодические физикальные осмотры и ежегодная маммография эффективны в отношении раннего выявления рецидивов, контроля состояния и качества жизни пациентов, находящихся под наблюдением.³⁸ Диспансерное наблюдение, выполняемое в определенные интервалы, при необходимости переходит в продолженное клиническое ведение пациента.

Радиотерапию обычно осуществляют в рамках комплексного и комбинированного лечения *после* операции. После оперативного удаления опухоли и региональных лимфоузлов необходимо подавление роста оставшихся в ложе операции клеток опухоли внешним облучением или брахитерапией (внутренним облучением). Побочный эффект лечения часто проявляется отеками верхней конечности (вторичной лимфедемой), болями в плече и руке, слабостью, ограничением движения, нередкими после хирургического лечения и/или лучевой терапии РМЖ.³⁹ Поэтому системой долечивания часто предусматриваются программы реабилитации путем упражнений, информирования больных и оказания им психологической помощи, контроля состояния кровотока и улучшения других функциональных показателей организма.⁴⁰

На сегодня с определенностью можно говорить о двух универсальных факторах прогноза рака – *стадии процесса (напрямую связанной со степенью его злокачественности) и возрасте* больного.

Прогрессирование РМЖ сопровождается распространением опухоли в организме и нарастанием стадии опухолевого процесса – важнейшего компонента *прогноза* течения РМЖ и эффективности его лечения. Чем выше стадия, тем хуже прогноз. При стадировании учитывают размер, вовлеченную область тела, состояние лимфоузлов и наличие или отсутствие признаков наличия отдаленных метастазов. Стадия нарастает по мере усиления агрессивных свойств клеток рака, усиливающих инвазию опухоли в лимфоузлах и соседних тканях груди. Размер опухоли не всегда важен при стадировании, если та не агрессивна. При протоковом раке *in situ* с вовлечением всей груди отмечается 98%-й прогноз 10-летней выживаемости, что позволяет ее считать нулевой стадией.⁴¹ Раковые образования стадии I и *in situ* имеют превосходный прогноз и вообще лечатся лампэктомией и иногда облучением.⁴² При стадии II и III они имеют более плохой прогноз с большим риском рецидивирования, лечатся путем лампэктомии или мастэктомии с удалением или без удаления лимфоузлов, химиотерапией (trastuzumab при HER2-положительных РМЖ) и иногда – облучением, особенно при больших размерах опухоли и множественных поражениях лимфоузлов или после лампэктомии.

³⁷ Кутлимуратов А.Б., 1992.

³⁸ Moschetti I., e.a., 2016.

³⁹ Lee T.S. e.a., 2008; Bruce J. e.a., 2022.

⁴⁰ Khan F. e.a., 2012

⁴¹ Breast Cancer: Breast Disorders..., 2010.

⁴² Surgery Choices for Women..., 2004.

Возраст – также важный прогнозный фактор. Прогноз у женщины младше 40 лет или старше 80 лет хуже, чем в постменопаузальный период жизни, хотя и по разным причинам. Старческий и молодой возраст разнятся биологически. Пожилой организм уязвим в силу угасания в нем биологических процессов. У молодых лиц состояние груди связано с менструальным циклом, обеспечение которого составляет главное свойство гормонального фоне зрелого женского организма. РМЖ прогрессирует, реагируя на циклически меняющийся гормональный фон. Есть и психический момент: ухаживая за младенцем, молодые женщины могут не ощущать изменений в груди, силу чего диагноз РМЖ часто у них ставится в поздних стадиях процесса. Для женщин молодого возраста более характерен высокий риск рецидива РМЖ.⁴³ Во многом эти два фактора и определяют потребность в выявлении РМЖ у женщин трудоспособного возраста на как можно более ранних его стадиях, что позволяет раньше начать специальное лечение, добиваясь более благоприятного прогноза для больной. В силу возрастных особенностей риска развития РМЖ нет смысла проводить скрининг РМЖ в *любом возрасте*.⁴⁴

5. Индивидуация в ходе скрининга РМЖ

На популяционном уровне частота встречаемости рака сильно варьирует в пространстве – как в целом, так и по отдельным его локализациям, о чём свидетельствуют регулярные сводки Международного агентства по изучению рака на пяти континентах⁴⁵, ежегодная онкологическая статистика отдельных стран и регионов, например, регионов РФ⁴⁶, и региональных онкологических служб Узбекистана. Эту вариацию обычно рассматривают как выражение экологической вариации внешних причин, ответственных за каждые четыре из пяти случаев заболеваний раком.⁴⁷ Вместе с тем установлены четкие этнические вариации частоты рака, которые, по крайней мере, *не меньше* территориальных, и эти различия сохраняются даже при проживании разных этносов в пределах одной страны, одного региона, даже – одного города.⁴⁸ В Узбекистане прослежена сильная обратно пропорциональная связь между частотой рака отдельных локализаций и общей онкозаболеваемости с одной стороны и долей в составе их населения коренных жителей Средней Азии – с другой. Предполагается, что образ жизни популяции определяет конфигурацию дополненности между экологическими и генетическими причинами рака, преломляемыми в специфике культурной детерминации онкологического профиля здоровья человека.⁴⁹ Из этого допущения логически следует, что именно на способность противораковой службы оптимально контролировать конфигурацию указанной дополненности во многом и обуславливает успех в борьбе против рака. Данное положение рассматривается как выражение *эколого-генетической дополненности*, определяющей траекторию здорового онтогенеза многоклеточного организма. Контроль здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях сводится к регулированию конфигурации этой дополненности в отношении рака (в целом и отдельных локализаций). Скрининг направлен на контроль здоровья популяции, определяемого этой конфигурацией.

Поначалу скрининг РМЖ предполагал активное выявление бессимптомного течение этого рака у практически здоровых женщин и выявление диагноза раннего РМЖ, когда максимально вероятно радикальное лечение и улучшение эффекта клинического контроля РМЖ на популяционном уровне. Ныне главные компоненты скрининга РМЖ – 1) врачебный

⁴³ Peppercorn J., 2009.

⁴⁴ Screening for breast cancer..., 2013.

⁴⁵ WHO. IARC/<https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables>.

⁴⁶ Каприн А.Д.е.а., 2021.

⁴⁷ Doll R, Peto R., 1981.

⁴⁸ Кутлумуратов А.Б. е.а., 2007.

⁴⁹ Кутлумуратов А.Б., 1993; Кутлумуратов А.Б. е.а., 2007.

осмотр и обследование груди, 2) маммография⁵⁰, дополняемые при необходимости 3) генетическими, 3) ультразвуковыми и 4) магнитно-резонансными исследованиями (МРИ).⁵¹

Врачебный осмотр и самообследование груди женщиной основаны на ее ощущениях в груди, связанные с наличием в ней образований, и с целью подтверждения подозрения на реальное наличие РМЖ путем удостоверения дальнейшими наблюдениями и углубленным обследованием пациента.

Маммографический скрининг не универсален⁵², и заметно не влияет на смертность в популяции. Поэтому при в скрининге РМЖ маммографический компонент варьирует в разных странах, организациях, возрастной группе женщин, зависит от уровня заболеваемости РМЖ и его риска у женщин⁵³, а также на дополнение его другими методами.

Ультрасонография у женщин с плотной грудной тканью позволяет увеличить вероятность выявления РМЖ, увеличивает при этом и ложноположительные результаты.⁵⁴

Генетическое тестирование позволяет выявить высокий риск РМЖ. Но вред от генетического скрининга на BRCA может перевесить выгоды; более целесообразен тест с семейным анамнезом риска онкогенных мутаций BRCA, доля которых среди американских женщин составляет 2%.⁵⁵

Диагностика РМЖ посредством МРИ обладает высокой чувствительностью в сравнении с маммографией, метод комбинируется с другими тестами на РМЖ.⁵⁶ МРИ позволяет обнаружить невидимые на маммограммах образования и рекомендуется для скрининга среди пациентов с высоким риском РМЖ, высоким семейным риском или мутациям BCRA1/2 гена.⁵⁷

В целом, выявляемость РМЖ в масштабе популяции лимитирована диагностическими возможностями учреждений здравоохранения, возрастной структурой обслуживаемой популяции и способностью организма сдерживать развитие РМЖ, что ограничивает эффективность скрининга. На популяционном уровне проявляется и эффект культуры, который необходимо учесть при планировании скрининга РМЖ и оценке его результатов. Эти замечания касаются всех стран без исключения - развитых в социально-экономическом отношении и развивающихся. О социальной значимости выявления РМЖ на ранних стадиях свидетельствует, например, тот факт, что в США пятилетнее выживание для местнораспространенного РМЖ составила 96.8%, а при метастазировании - 20.6%.⁵⁸ Вместе около трети скрининговых диагнозов РМЖ может отступить и без врачебных вмешательств.⁵⁹ В идеале практика ранней диагностики РМЖ должна стремиться к выявлению в обслуживаемой популяции *опасных для жизни новообразований*.

6. Мониторинг вмешательств на популяционном уровне

Многообразие врачебных технологий позволяет развивать практику оптимального регулирования объемов и структуры *потока* обслуживаемых врачами больных РМЖ с максимизацией вероятности дожития и качества их жизни на популяционном уровне. Успех во многом будет зависеть от способности специальных медицинских учреждений, обслуживающих популяцию, рационально развивать *своевременную* диагностику, *качество специального лечения* на основе оптимального применения технологических стандартов на всех этапах потока больных РМЖ для достижения максимального эффекта вмешательств. То есть диагностика, отслеживание факторов риска и прогноза эффективности вмешательств

⁵⁰ Mammography, 2021.

⁵¹ Siu A.L., 2016; Scientific Advice for Policy ..., 2022.

⁵² Kusters J.P., Gotzsche P.C., 2003.

⁵³ US Preventive Services Task..., 2009; Why are women under 50..., 2014; Scientific Advice for Policy ..., 2022.

⁵⁴ Berg W.A. e.a., 2008; Berg W.A., e.a., 2012.

⁵⁵ Genetic Risk Assessment..., 2005.

⁵⁶ Jochelson M.S., 2017; Breast MRI for Screening, 2017.

⁵⁷ Jochelson M.S., 2017.

⁵⁸ Olopade O.L, Falkson C.I. 2010.

⁵⁹ Aschwanden C., 2009; Welch H.G., Passow H.J., 2014.

рассматриваются как параметры, обеспечивающие функцию максимизации вероятности дожития больных и качество жизни обслуживаемых больных. Для реализации подобной системы в полной мере в ближайшем будущем региональным онкологическим учреждениям необходим отлаженный канцеррегистр, позволяющий непрерывно анализировать, обобщать и использовать для прогнозной оценки эффективности и качества обслуживания больных в увязке с контролем структуры формируемого потока больных РМЖ на популяционном уровне.

Осваивая новые врачебные технологии, необходимо непрерывно отслеживать эффективность их применения на популяционном уровне в рамках инновационных исследований, выявлять нюансы, связанные с наукоемкостью технологий и популяционной спецификой здоровья. Нюансы могут стать поводом для модификаций этих технологий в рамках *отечественных* прикладных и фундаментальных научных исследований. Это позволит каждому региону оперативно выявлять и практически контролировать резервы управления качеством и эффективностью лечения РМЖ в масштабах обслуживаемой популяции, проектировать медицинский бизнес в увязке с реальными перспективами развития потребностей в онкомаммологическом обслуживании популяции, вытекающих из научно наблюдаемых нюансов РМЖ в обслуживаемой популяции. Контролируя же структуру потока больных РМЖ, постоянно анализируя характер и объемы врачебных вмешательств, можно развивать их качество, максимизируя вероятность дожития больных и улучшения качества их жизни на популяционном уровне.

Заключение

Современный уровень разработки проблемы РМЖ позволяет в масштабе каждой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции оптимизировать раннюю диагностику, эффективность лечения и качество жизни больных в рамках его комплексного контроля. Эффективность лечения и качество жизни больных РМЖ на популяционном уровне определяется набором технологий (стандартов), которыми владеют врачи-онкомаммологи, и их способностью уместно варьировать применяемыми диагностическими и лечебными технологиями (стандартами) в ходе индивидуации врачевания. Управление эффективностью онкомаммологического обслуживания населения региона предполагает рациональное регулирование структуры потока больных РМЖ на всех этапах контроля РМЖ – 1) первичной профилактики, 2) диагностики, 3) первичного лечения, 4) последующего наблюдения и 5) долечивания больных РМЖ. При этом могут быть отслежены нюансы их эффективности, связанные с физиологической спецификой здоровья популяции обслуживаемого региона, что может стать поводом для развития отечественных прикладных научных и фундаментальных исследований РМЖ.

II.
**К СОЗДАНИЮ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНТРОЛЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОМ РЕГИОНЕ УЗБЕКИСТАНА**

Кутлумуратов А.Б.¹, Джураев М.Д.², Узаков С.М.¹

**TO MAKING THE SYSTEM OF COMPLEX CONTROL OF BREAST CANCER
IN THE SAMARKAND REGION OF UZBEKISTAN**

Atabek B. Kutlumuratov¹, Mirjalal D. Dzhuraev², Sahib M. Uzakov¹

ВВЕДЕНИЕ

Проблема контроля рак молочной железы (РМЖ), как и всех других заболеваний, оценивается с учетом ее значимости в масштабе страны и в мире⁶⁰⁶¹⁶², агрессивности ее течения⁶³, с учетом гендерных особенностей⁶⁴, экономической значимости.⁶⁵⁶⁶ Современный уровень разработки этой проблемы позволяет в масштабе каждой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции оптимизировать раннюю диагностику, эффективность лечения и качество жизни больных в рамках его комплексного контроля.

Настоящая статья посвящена изложению концепции комплексного контроля РМЖ (ККК РМЖ), которую мы стремимся развивать в Самаркандском регионе Узбекистана в последние несколько лет.

1. Общетеоретические установки концепции

Следует казать на следующие четыре основные теоретические установки, легшие в основу концепции контроля РМЖ в Самаркандском регионе.

Во-первых, предполагается, что в основе деятельности каждого врача, в том числе врачей общего и специализированного звена, лежит принцип индивидуации врачевания – основной принцип, которому следует врач с древних времен. Согласно этому принципу, дело врача – сопроводить, поддержать и укрепить здоровье каждого индивида, опираясь на естественную склонность его природы к оздоровлению. Врачевание тем удачнее, чем более оно протекает в соответствии с уникальной природой здоровья и болезни каждого. Каждый здоров и болеет по-своему и, соответственно, выздоравливает по-своему, его индивидуальная природа возвращается в здоровое состояние по уникальной траектории. Врач не использует технологии, следуя только инструкциям, а нюансирует их применение, принимая во внимание индивидуальные особенности здоровья и течения основной и сопутствующей болезней каждого пациента, черпая их из жалоб, анамнеза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований каждого пациента и клинических наблюдений. *Логика врачевания* каждого пациента в каждом клиническом случае подчинена индивидуации вмешательств с учетом индивидуальных особенностей проявлений и течения заболевания в интересах здоровья конкретного пациента.

Во-вторых, экспертные оценки обычно молчаливо предполагают, что эффективность клинических вмешательств - функция применяемых правильных технологий. В реальности же их эффективность - в существенной мере функция степени *уместного их применения в каждом клиническом случае*. Когда парк технологий существенно расширяется, то на первое место выдвигается вопрос об обоснованности решений, принимаемых врачебными практиками на основе их эффективности. Адекватное сравнение эффективности разных технологий предполагает именно учет уместности их применения врачебными практиками.

⁶⁰ Bray F. e.a., 2018; World Cancer Report 2014,...; McGuire A. e.a., 2015.

⁶¹ Balasubramanian R. e.a., 2019.

⁶² Olopade O.L, Falkson C.I., 2010.

⁶³ McGuire A. e.a., 2015; World Cancer Report. IARC., 2008; Breast cancer: prevention and control, 2015.

⁶⁴ Male Breast Cancer Treatment, 2014.

⁶⁵ World Cancer Report 2014....

⁶⁶ Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

Данные обычной статистики - заболеваемость, болезненность и смертность - грубо отражают истинный уровень здоровья в популяциях: при одинаковых показателях он может существенно различаться из-за неуместного применения врачебных технологий, имея не только различную стоимость, но и разный эффект на популяционном уровне. Достаточно сравнить здоровье стран с различными валовым внутренним и валовым национальным продуктами. Решения, принятые с ориентировкой на показатели здоровья организаторами здравоохранения без отслеживания уместного применения врачебных технологий, носят ориентировочный характер и нуждаются в оценке специальными, репрезентативными исследованиями на популяционном уровне. В нашей стране за последние десятилетия в большом количестве стали применяться импортные врачебные технологии, разработанные и апробированные за рубежом. Они внедрены во врачебные практики с ориентировкой на оценку их эффективности в странах-разработчиках и/или других странах импортерах. Между тем врачебные сообщества разных стран различаются глубиной опыта индивидуации врачевания одних и тех же заболеваний и имеют дело с разным естественным фоном здоровья на популяционном уровне. Следовательно, каждая страна-импортер должна проводить собственные репрезентативные инновационные исследования.

В-третьих, любое масштабное медицинское вмешательство является модификацией динамики здоровья обслуживаемой популяции, в частности, модификацией потока больных соответствующих категорий. Эффективность лечения и качество жизни больных РМЖ на популяционном уровне определяется набором технологий (стандартов), которыми владеют врачи-онкомаммологи, и их способностью уместно варьировать применяемыми диагностическими и лечебными технологиями (стандартами) в ходе врачевания. Поэтому управление эффективностью онкомаммологического обслуживания населения в масштабе региона предполагает рациональное регулирование структуры потока больных РМЖ на всех основных этапах контроля РМЖ – 1) первичной профилактики, 2) специальной диагностики, 3) специального первичного лечения, 4) последующего наблюдения и 5) долечивания больных РМЖ.

В-четвертых, регулярные аналитико-описательные эпидемиологические исследования и доступность для изучения биологических свойств РМЖ в клинических условиях с одной стороны облегчают реализацию *принципа индивидуации врачевания*⁶⁷, с другой – позволяют целенаправленно развивать технологическое обеспечение оказания специализированной онкомаммологической помощи обслуживаемому населению на всех пяти этапах контроля РМЖ. Поэтому регулирование эффективности своевременной диагностики, специального лечения и улучшение качества жизни больных РМЖ мы рассматриваем как комплексную задачу, решаемую на двух уровнях:

- на индивидуальном уровне – как проблема индивидуации врачевания на всех пяти указанных выше этапах контроля РМЖ;
- на популяционном уровне - как проблема технологического обеспечения этапов специализированной онкомаммологической помощи.

В-пятых, отслеживаемые в инновационных исследованиях нюансы эффективности различных технологий, связанные со спецификой здоровья обслуживаемых популяций, могут стать основой для развития прикладных и фундаментальных отечественных научных исследований РМЖ. Практикуя отслеживание на популяционном уровне эффективности технологий, используемых при специализированных вмешательствах, каждое региональное специализированное учреждение потенциально вовлекает *специфику здоровья* обслуживаемой популяции в эффект от их применения. Поэтому выявляемые в ходе *инновационных исследований* нюансы эффективности составляют потенциально объекты для развития отечественных *прикладных* и даже *фундаментальных* разработок. Тем самым, инновации в онкологическую практику региона создают условия для развития национальных прикладных и фундаментальных исследований в онкологии. Фактически речь идет о *научном*

⁶⁷ Кутлумуратов А.Б., 2016; 2020-2022, 2024.

сопровождении контроля рака в регионе, что вполне оправдывает создание сети филиалов научно-практического онкологического центра страны.

2. Технологические стандарты и научное сопровождение развития медицинских практик

Технологии играют роль конечного продукта в классическом инновационном цикле, включающего этапы 1) выдвижения научных идей, 2) разработку инноваций, 3) их внедрение в сферу медицинских услуг и 4) конечное их потребление населением. Часто молчаливо предполагается, что импортируемая технология попадает сразу на 3 и 4 этапы инновационного цикла. В классической схеме инновационного цикла применяемые технологии как бы вмешиваются в линейную динамику здоровья населения, структурируя ее между рождением и смертью. Но реальная динамика здоровья популяции нелинейна, что связано и уникальной природой здоровья любой популяции: на популяционном и индивидуальном уровне здоровье реализуется в специфике сетевых структур популяции. Поэтому и эффекты от применения медицинских технологий носят нелинейный характер. Нюансы эффектов, непосредственно выявляемые в ходе применения технологий, могут стать поводом для доработки идей, на основе которых они были изначально разработаны. Тогда это может стать поводом для запуска нового инновационного цикла на основе доработанных научных идей, разработок и модификаций технологий, их реализации и потребления медицинскими практиками. В этом заключается наш подход к развитию научных исследований в Самаркандском филиале РСМНПЦОиР МЗРУз: импортируемые лечебно-диагностические технологии мы рассматриваем в качестве триггеров развития отечественных прикладных и фундаментальных разработок в области онкологии. Любые диагностические и врачебные технологии создаются на основе определенных фундаментальных и прикладных знаний в области физиологии и медицины. Эффективность технологий первоначально оценивается в стране-разработчике. Применение же технологий в стране импортере сопровождается накладкой на их эффект специфики здоровья местной популяции. Мы допускаем, что анализ нюансов этой специфики может натолкнуть на новые идеи, которые могут послужить развитию уже отечественных прикладных и фундаментальных разработок в области медицины с конкурентоспособным потенциалом. В этом смысле в специализированных медицинских учреждениях республики, в том числе в архивах клиники филиала РСМНПЦОиР МЗРУз Самаркандской области, накоплен уникальный клинический материал, на основе которой можно углубленно изучать (на уровне местной популяции) специфические особенности реакции организма, пораженного опухолью, на факторы, вовлекаемые применяемыми технологиями.

Таким образом, предполагается, что научное сопровождение становления ККК РМЖ в Самаркандской области состоит из трех фаз.

В первой фазе осваиваются хорошо зарекомендовавшие себя в странах-разработчиках врачебные технологии, эффективность которой сначала подтверждается на уровне клиники в сопоставлении с ранее применявшимися технологиями, затем на уровне Самаркандской популяции.

Во второй фазе выявленные на популяционном уровне нюансы применения новой технологии вовлекают специфические для популяции факторы. Поэтому эти нюансы могут быть использованы для уточнения прикладных знаний в области физиологии и медицины, которые легли в основу импортированных разработок. То есть допускается, что применение новой технологии могут дополнительно обосновываться или даже иметь новые цели.

В третьей фазе полученные на двух предыдущих фазах факты становятся поводом для проведения дополнительных исследований фундаментального характера.

3. Основные положения КККР РМЖ для Самаркандской области.

Концепция включает следующие четыре положения.

Положение 1. Каждый врач стремится добиться максимизации индивидуации врачевания в каждом клиническом случае.

Положение 2. Организация здравоохранения стремится достичь максимизации вклада каждого сектора здравоохранения в ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) обслуживаемой популяции за счет поддержки эффективности врачевания и качества жизни больных.

Положение 3. Интегральный результат деятельности врачей и организаторов каждого сектора здравоохранения как ее эффект на популяционном уровне складывается из качества и эффективности алгоритмов максимизации индивидуации врачевания и максимизации вкладов каждого сектора в ОПЖ.

Основную суть концепции вполне выражают эти три положения. Тем не менее, необходимо уточнение, формулируемое ниже как четвертое положение концепции.

Положение 4. Максимизация качества и эффективности алгоритмов индивидуации врачевания и вклада каждого сектора здравоохранения в ОПЖ на популяционном уровне может быть обеспечена в рамках системы контроля здоровья как **саморазвивающейся системы**. Предполагается, что каждый врач в рамках каждой практики здравоохранения использует технологии врачевания, стремясь оптимально поддерживать, укреплять и восстанавливать располагаемую организмом каждого пациента естественную (природную) способность поддерживать, укреплять и восстанавливать свое здоровье. Уместность организационного вмешательства в практику врачевания выражается положительными сдвигами показателей эффективности врачевания, которые интегрируются в росте выживаемости больных и качестве их жизни на уровне популяции. Максимизация этих сдвигов требует не только наличия современных технологий, но и контроль факторов, определяющих популяционную специфику проявления естественной способности пациентов к поддержке, укреплению и восстановлению здоровья.

Иными словами, 4-е положение предполагает, во-первых, что суть врачевания сводится именно к профессиональной поддержке каждого пациента в реализации естественной способности его организма поддерживать, укреплять и восстанавливать свое здоровье. Во-вторых, принимается во внимание широкое современное толкование понятия «профилактика» как тройственной структуры, включающей первичную, вторичную и третичную компоненты⁶⁸. В-третьих, максимизация эффективности каждой компоненты профилактики предполагает аналитическое отслеживание факторов риска рака, предраковых заболеваний и фоновых заболеваний («канкрофилии» по Дильману⁶⁹), способствующих развитию рака. В идеале для реализации первых двух компонент профилактики рака привлекаются местные поликлиники, чья деятельность как бы временно акцентируется на решении проблем, являющихся объектом профессиональных интересов специалистов региональных онкологических учреждений. Третья компонента почти целиком осуществляется врачами специализированного онкологического учреждения, хотя эффективность его во многом определяется и качеством выполнения патронажных функций местными поликлиниками и тем, в какой мере сам больной следует рекомендациям лечащих врачей.

Речь идет о *широком толковании* понятия «профилактика рака» как *активного* вмешательства специализированных учреждений в естественную динамику здоровья обслуживаемой популяции на всех этапах оказания специализированной онкологической помощи – от предупреждения заболевания до предупреждения осложнений, связанных с болезнью и его лечением. То есть специализированное вмешательство – часть активной врачебной деятельности, идущей *навстречу* интересам населения в здоровье и дополняющей текущее онкологическое его обслуживание (по *обращению* за врачебной помощью в медицинские учреждения). Обслуживание по обращению предполагает естественное беспокойство пациента по поводу своего здоровья и напрямую связано со сложившимися культурно-психологическими традициями. Активное же профессиональное вмешательство в естественную динамику здоровья обслуживаемой популяции предполагает вовлечение этих

⁶⁸ Алексеенко С.Н., Дробот Е.В., 2015.

⁶⁹ Дильман В.М., 1984

традиций в формируемую врачом сообществом ткань популяционной специфики здоровья. Первичная профилактика рака - активное предотвращение заболевания профессиональными вмешательствами с использованием знаний о причинах и факторах риска РМЖ, вовлечением смежных секторов здравоохранения и других институтов и практик. Вторичная профилактика рака - активное выявление рака по возможности на более ранних стадиях и/или его предшественников и раннее лечебное вмешательство в его развитие с использованием существующих знаний и данных текущего отслеживания факторов риска и предраковых заболеваний с опорой на местные поликлиники и региональные специализированные онкологические учреждения. Третичная профилактика рака - активный контроль состояния выявленных онкологических больных, снижение риска рецидивов и генерализации, осложнений, связанных с течением заболевания и лечением, инвалидизации пациентов, раннее их выявление и лечение, реабилитацию после лечения и улучшение качества их жизни.

Наряду с активным контролем рака, региональные онкологические учреждения обслуживают лиц, самостоятельно *обращающихся* за врачебной помощью. Поэтому общий *поток больных*, обслуживаемых онкологическим учреждением, структурируется *a)* либо *обращением* за врачебной помощью по инициативе самих пациентов; *b)* либо активными мероприятиями по улучшению здоровья обслуживаемого населения, организуемыми специализированными учреждениями. Рациональное управление этим двуединым процессом медицинских вмешательств в естественную динамику здоровья обслуживаемой популяции и составляет содержание *комплексного контроля рака*. Концепция комплексного контроля РМЖ направлена на поддержание высокой эффективности и качества обслуживания населения региональным филиалом РСНПМЦОиР МЗ РУз.

В идеале эффективность *активного* контроля рака и контроля на основе *обращения* населения в медучреждения можно максимизировать в рамках практики перманентных аналитических исследований по оптимизации специализированного обслуживания на *популяционном уровне*. Интегральная эффективность контроля РМЖ выражают вклад мероприятий *1)* в величину ОПЖ населения обслуживаемого региона и *2)* качество жизни выявленных онкологических больных. Поэтому каждый региональный филиал потенциально заинтересован в налаживании практики отслеживания эффективности технологий специализированных вмешательств. Такая практика фактически закладывает основу для тотальных *инновационных исследований* в стране. Система *инновационных исследований* развивает технологические возможности предупреждения и эффективного лечения рака на популяционном уровне.

В ходе мониторинга эффективности применяемых технологий можно оценить и вовлеченность популяционной *специфики здоровья* обслуживаемого населения в эффект от их применения. Такая оценка составляет область интересов развития отечественных *прикладных* и *фундаментальных* разработок, которые сами должны завершаться исследованиями инновационного характера. Таким образом, инновационные исследования, способствуя развитию национальных прикладных и фундаментальных исследований в онкологии, максимально сближают науку и врачебную практику. Саморазвивающаяся система научного сопровождения практики будет составной частью системы *научно-практического* контроля рака в каждом регионе. Разные аспекты саморазвивающейся научно-практической системы контроля здоровья обслуживаемого населения могут согласовываться соответствующими региональными секторами здравоохранения, и каждая из них исходит из общего принципа единства индивидуации врачевания и максимизации вклада сектора в ОПЖ и качество жизни обслуживаемой им популяции.

Приведенная выше общая схема регионального контроля здоровья населения в Самаркандской области положена нами в основу исследований, направленных на создание ККК РМЖ, цель которой развитие онкомамологического сектора регионального здравоохранения. При этом создание системы управления инновационными исследованиями с оценкой эффективности технологий, используемых при специальных вмешательствах в

отношении РМЖ (онкомамммологического сектора здравоохранения) на популяционном уровне в Самаркандской области, мы рассматриваем как основную задачу *первой фазы* становления системы регионального ККК РМЖ. Управление развитием прикладного и фундаментального научных онкомамммологических исследований составляет соответственно *второй* и *третьей фаз* становления этой системы (о них мы также поговорим позже).

К настоящему времени в ходе реализации первой фазы исследований, начатых в 2017 году, нами накоплен определенный опыт по формированию системы комплексного контроля РМЖ на популяционном уровне. Отдельные аспекты полученных нами результатов ныне публикуются в отечественных и зарубежных периодических научных изданиях.

Заключение

Современный уровень разработки проблемы рака молочной железы (РМЖ) позволяет в масштабе каждой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции оптимизировать раннюю диагностику, эффективность лечения и качество жизни больных РМЖ в рамках стратегии его комплексного контроля. При нынешнем уровне достижений онкомамммологии представляется весьма актуальной задача развития региональных практик регулирования эффективности и качества жизни онкологических больных на популяционном уровне посредством уместного применения многообразных диагностических и лечебных технологий (стандартов) при лечении каждого больного. Авторы пытаются развить такую практику в Самаркандском регионе. Предполагается, что в этом плане целесообразны исследования, напрямую связанные с рациональным регулированием структуры потока больных РМЖ, формируемого на этапах первичной профилактики, специальной диагностики и оценки характера реагирования на компоненты комбинированного и комплексного лечения состояния здоровья каждого больного РМЖ в увязке со спецификой здоровья в целом популяции, обслуживаемой филиалами РСНПМЦОиР МЗРУз. Получены обнадеживающие результаты первой фазы формирования такой практики.

III.

ОПЫТ ПЕРВОЙ ФАЗЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО КОНТРОЛЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

Узаков С.М.¹, Джураев М.Д.², Кутлумуратов А.Б.¹

EXPERIENCE OF FIRST PHASE OF FORMATION IN THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN OF THE SYSTEM OF COMPLEX CONTROL OF A BREAST CANCER

Atabek B. Kutlumuratov¹, Mirjalal D. Dzhuraev², Sahib M. Uzakov¹

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) ныне составляет около четверти всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями в мире⁷⁰, а ежегодно выявляют около 3 миллионов новых случаев РМЖ и погибает от него примерно 700 000 человек. С проблемой РМЖ так или иначе соприкасается каждая 7-я (14%) женщина в мире.⁷¹ На 2010 год около 3.6 миллионов женщин в мире жили не менее пяти лет РМЖ.⁷² РМЖ встречается почти в 100 раз чаще у женщин, чем мужчин⁷³, и является среди них наиболее частой злокачественных опухолей, составляя 22.9% всех агрессивных их форм.⁷⁴ РМЖ распространён в развитых странах⁷⁵, и чаще диагностируется у женщин трудоспособного возраста.⁷⁶ РМЖ хорошо изучен, непосредственно доступен для врачебного обследования, исследования в клинических условиях его биологических свойств. С этим во многом связаны успехи последних десятилетий в развитии контроля РМЖ на основе стратегий профилактики и лечения. Статья посвящена проблеме развития системы комплексного контроля РМЖ на основе развития практики оптимального регулирования эффективности лечения и качества жизни больных РМЖ посредством мониторинга уместного использования многообразных диагностических и лечебных стандартов на индивидуальном и популяционном уровнях. Дается общая характеристика первых результатов, полученных в ходе ее формирования в Самаркандском регионе Узбекистана.

1. Концепция комплексного контроля РМЖ (КККРМЖ) на популяционном уровне и три его фазы

Из вышесказанного явствует, что пришло время для осуществления комплексного контроля РМЖ на уровне региона, обслуживаемого региональным специализированным онкоучреждением. Решение подобной задачи легче осуществить при компактном проживании обслуживаемого населения, поскольку в этом случае легче решать организации активных диагностических мероприятий. РСНПМЦОиР МЗРУз и его филиалы в последние годы освоили ряд новых стандартов клинического обслуживания больных РМЖ, что ставит перед проблемой оптимизации их применения с целью улучшения результатов клинической работы на популяционном уровне.

Технологические стандарты в сфере медицинских практик играют роль конечного продукта в классическом инновационном цикле, включающего этапы 1) выдвижения научных идей, 2) разработку инноваций, 3) их внедрение в сферу медицинских услуг и 4)

⁷⁰ Bray F. e.a., 2018; World Cancer Report 2014...; McGuire A. e.a., 2015; Balasubramanian R. e.a., 2019.

⁷¹ Balasubramanian R. e.a., 2019.

⁷² Olopade O.L, Falkson C.I., 2010.

⁷³ Male Breast Cancer Treatment, 2014.

⁷⁴ McGuire A. e.a., 2015; World Cancer Report. IARC., 2008; Breast cancer: prevention and control, 2015.

⁷⁵ World Cancer Report 2014, WHO, 2014.

⁷⁶ Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

конечное их потребление населением. Часто молчаливо предполагается, что импортируемая технология попадает сразу на 3 и 4 этапы инновационного цикла. В классической схеме инновационного цикла применяемые технологии как бы вмешиваются в линейную динамику здоровья населения, структурируя ее между рождением и смертью. Но реальная динамика здоровья популяции нелинейна, что связано и уникальной природой здоровья любой популяции: на популяционном и индивидуальном уровне здоровье реализуется в специфике сетевых структур популяции. Поэтому и эффекты от применения медицинских технологий носят нелинейный характер. Нюансы эффектов, непосредственно выявляемые в ходе применения технологий, могут стать поводом для доработки идей, на основе которых они были изначально разработаны. Тогда это может стать поводом для запуска нового инновационного цикла на основе доработанных научных идей, разработок и модификаций технологий, их реализации и потребления медицинскими практиками. В этом заключается наш подход к развитию научных исследований в Самаркандском филиале РСМНПЦОиР МЗРУз: импортируемые лечебно-диагностические технологии мы рассматриваем в качестве триггеров развития отечественных прикладных и фундаментальных разработок в области онкологии. Любые диагностические и врачебные технологии создаются на основе определенных фундаментальных и прикладных знаний в области физиологии и медицины. Эффективность технологий первоначально оценивается в стране-разработчике. Применение же технологий в стране импортере сопровождается накладкой на их эффект специфики здоровья местной популяции. Мы допускаем, что анализ нюансов этой специфики может натолкнуть на новые идеи, которые могут послужить развитию уже отечественных прикладных и фундаментальных разработок в области медицины с конкурентоспособным потенциалом. В этом смысле в специализированных медицинских учреждениях республики, в том числе в архивах клиники филиала РСМНПЦОиР МЗРУз Самаркандской области, накоплен уникальный клинический материал, на основе которой можно углубленно изучать (на уровне местной популяции) специфические особенности реакции организма, пораженного опухолью, на факторы, вовлекаемые применяемыми технологиями. Эти соображения позволили нам сформулировать трехфазную КККРМЖ.

В первой фазе осваивается некая хорошо зарекомендовавшая себя в стране-разработчике врачебная технология, эффективность которой сначала проверяется на уровне клиники сравнительно с ранее применявшимися технологиями, затем на уровне обслуживаемой Самаркандской популяции. Допускается, что уже на этой фазе внедряемая технология может быть применена с дополнительными целями.

Во второй фазе выявленные на популяционном уровне нюансы применения новой технологии рассматриваются как проявления факторов, вовлекаемые применяемыми технологиями. Эти нюансы могут быть использованы для уточнения прикладных знаний в области физиологии и медицины, которые легли в основу импортированных разработок.

В третьей фазе полученные на двух предыдущих фазах факты становятся поводом для проведения исследований фундаментального характера.

2. Результаты 1-й фазы реализации КККРМЖ в Самаркандской области Узбекистана

Начиная с 2017 гг. мы реализуем первую фазу региональной версии КККРМЖ (на модели Самаркандского региона). На этой фазе предполагались оценка эффективности клинических вмешательств при РМЖ на этапах лечения и диспансерного наблюдения в увязке с вероятностью дожития больных и качества их жизни. РМЭ по Маддену можно выполнить в любом онкологическом учреждении, она позволяет получить хорошие отдаленные результаты с пятилетней выживаемостью до 95,5%. Но одним из неприятных ее последствий является развитие в разные сроки (через месяцы и годы) после хирургического вмешательства ВЛ, частота которой иногда достигает 70%.⁷⁷ Кроме того, ВЛ - чрезвычайно

⁷⁷ Noguchi M. et al., 2010; Noguchi M. et al., 2015.

частое осложнение комбинированного и комплексного лечения РМЖ⁷⁸, что оправдывает название ВЛ.

В настоящее время мы завершаем анализ эффективности клинических вмешательств при РМЖ по критерию рецидивирования рака на этапах диспансерного наблюдения в увязке с вероятностью дожития больных и качества их жизни на популяционном уровне.

Первые важные результаты получены в инновационно-прикладных исследованиях, результаты которых опубликованы в научной периодике.⁷⁹ В этих исследованиях на популяционном уровне изучена эффективность радикальной мастэктомии (РМЭ) по Маддену⁸⁰ в комбинации с одномоментным наложением лимфо-венозного анастомоза (“РМЭ+ЛВА”) на стороне операции в качестве средства *хирургической профилактики* постмастэктомической, точнее - вторичной, лимфедемы (ВЛ) по сравнению с обычной РМЭ. ЛВА считается перспективным способом хирургического лечения лимфедемы, который используется при реконструктивных операциях.⁸¹

Следует заметить, что наложение ЛВА доступно для многих специализированных врачебных учреждений, что делает эту операцию серьезным резервом улучшения качества жизни больных РМЖ на популяционном уровне. Использование ЛВА после аксиллярной лимфадиссекции требует применения микрохирургической техники, позволяет значительно уменьшить послеоперационную лимфоррею, хотя длительность операции увеличивается.⁸²

Нами сравнительно изучено влияние обычной РМЭ и операции по схеме “РМЭ+ЛВА” на вероятность 5-летнего дожития и течение РМЖ в условиях региона

Материалы и методы. Исследования провели в выборке из 370 больных, сформированной случайной из генеральной совокупности - всех больных РМЖ, прошедших специальное лечение в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР, подвергнутые РМЭ. Операцию по схеме “РМЭ+ЛВА” (*основная I-я группа* больных) проводили только у лиц с РМЖ в стадии I-IIIА. В нее вошло 70 больных. *Общую контрольную группу II* составили 300 больных, леченных по схеме “РМЭ без ЛВА”; эта группа была подразделена на три подгруппы: **IIa** - 92 больных РМЖ в стадии I-IIIА (*основной контроль*); **IIb** - 28 больных со стадией РМЖ IIIВ-IV и все случаи РМЖ как компоненты первично-множественных опухолей (*вспомогательный контроль*); **IIc** – *Дополнительная контрольная группа* – 180 дополнительно ретроспективно отобранных больных («контроль контроля»). Из группы **I** 70 больных и 92 из подгруппы **IIa** и 28 больных из подгруппы **IIb** группы **II** (120 больных) наблюдали, фиксируя в них частоту случаев ВЛ и случаев ССП в течение 5,5 лет контрольного периода. В подгруппе **IIc** 180 больных также наблюдали, фиксируя случаи ВЛ.

Контрольным периодом (КП) исследования стал 5,5-летний интервал - с 01.01.2017 по 01.07.2022. Оценивали кумулятивную вероятность дожития больных (КВ), отсутствия у них признаков ВЛ (КВЛ). Учитывали клинически и инструментально выявленные признаки ССП, СГП и УЗИ-признаки СПП.

В целом 370 случаев из выборки позволили изучить связь риска ВЛ с УЗИ-признаками и клиническими признаками сопутствующих гинекологических патологии (СГП - тела матки, шейки матки, яичников и других заболеваний), поражения печени (СПП), а также клинических и ЭКГ-признаков сердечнососудистой патологии (ССП) - атеросклероза, ишемической болезни сердца, коронаросклероза, стенокардии, сосудистых заболеваний головного мозга, нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни (ГБ), наблюдавшихся у больных РМЖ до операции. Получены данные, указывающие на связь риска ВЛ после РМЭ с наличием признаков ГБ и СПП перед операцией.

Для достижения этой цели составлены были три группы дополнительных исследований - ДГ-I, ДГ-II и ДГ-III. Сюда вошли 115 больных, оперированные обычной РМЭ (из числа больных группы **II** Основного контроля и Дополнительного контроля), а также 65 больных Основной

⁷⁸ Ивашков В.Ю., Соболевский В.А., 2017.

⁷⁹ Узаков С.М. с соавт., 2023; Кутлумуратов А.Б. с соавт., 2023; Узаков С.М., 2023; Djurayev M.D. e.a., 2023a,b; Узаков с соавт., 2024.

⁸⁰ Madden J.L., 1965; Madden J.L. e.a., 1972.

⁸¹ Ивашков В.Ю., Соболевский В.А., 2017.

⁸² Воротников В.В. с соавт., 2023.

группы **I**. Из них 36 составили больные, у кого после обычной РМЭ развились признаки ВЛ (ДГ-**I**), а 79 – те, у кого таких признаков после обычной РМЭ не было отмечено в течение КП (ДГ-**II**). В ДГ-**III** вошли остальные 65 больных, оперированных по схеме “РМЭ+ЛВА”, подвергнутых УЗИ-исследованиям органов брюшной полости, ЭКГ с консультацией врачей кардиологов и гинекологов. Дополнительные группы *ретроспективно* позволили проанализировать связь между клиническими и сонографическими данными о состоянии печени и органов женской репродуктивной системы у больных с развившимися у них после обычной РМЭ признаками ВЛ и больных, у которых после этой операции не было отмечено признаков ВЛ вплоть до окончания КП параллельно с больными, подвергнутыми операции по схеме РМЭ+ЛВА.

Таблица 1										
Динамика кумулятивной вероятности отсутствия признаков ВЛ (КВЛ) в интервалах пятилетнего наблюдения после хирургического лечения										
Годовой интервал	I (N=70)		II (N=120)		IIa (N=92)		IIb (N=28)		Вся выборка (N=190)	
	КВЛ, %	CI95%	КВЛ, %	CI95%	КВЛ, %	CI95%	КВЛ, %	CI95%	КВЛ, %	CI95%
1	100	94,6÷100,0	100	96,8÷100,0	100	95,9÷100,0	100	86,9÷100,0	100	98,0÷100,0
2	100	94,5÷100,0	94,0	89,7÷98,4	92,3	86,6÷97,9	100	86,9÷100,0	96,2	93,5÷99,0
3	100	94,2÷100,0	87,0	80,3÷93,7	85,4	77,3÷93,5	92,3	78,7÷100,0	91,8	87,5÷96,0
4	100	93,8÷100,0	85,0	77,5÷92,5	82,8	73,5÷92,0	92,3	78,2÷100,0	90,5	85,8÷95,3
5	100	93,7÷100,0	84,0	76,1÷91,9	81,4	71,7÷91,2	92,3	77,7÷100,0	89,9	84,9÷94,8

Результаты. Основные результаты этого исследования обобщены в методических рекомендациях.⁸³ В таблице 1 дана динамика накопления случаев ВЛ в разные интервалы пятилетнего наблюдения с момента проведения хирургического лечения в сравниваемых группах. За КП в группе **I** не наблюдали ни одного случая ВЛ среди 70 больных (риск составил 1,39%), в группе **II** – ВЛ выявлена у 44 больных из 300 (14,7%). То есть эффект снижения риска ВЛ в течение пяти лет наблюдения был десятикратным при достоверных статистических различиях между группами ($p < 0.05$). Причем суммарно в подгруппах **IIa** и **IIb** к концу КП наблюдали ВЛ у 18 больных из 120 (риск ВЛ составил 15,0%, CI95%=8,61÷21,39): соответственно в **IIa** – 16 (17,4%, CI95%=9,6÷25,1), в **IIb** – 2 (7,1%, CI95%=0,0÷16,7). В Дополнительной подгруппе **IIc** к концу КП отмечено было 26 случаев ВЛ (14,44%, CI95%=9,3-19,6)Ю, то есть риск ВЛ в подгруппе **IIc** был статистически идентичен таковому в подгруппах **IIa** и **IIb** ($p > 0.05$).

Не обнаружено статистически значимой связи между частотой ВЛ и весо-ростовым отношением, группой крови, возрастом, стадией РМЖ и др. факторами ($p > 0.05$).

В ходе проведенных исследований удалось изучить связь риска ВЛ с УЗИ-признаками и клиническими признаками сопутствующих гинекологических патологии (СГП - тела матки, шейки матки, яичников и других гинекологических заболеваний), сопутствующих дистрофических явлений в паренхиме печени поражения печени (СПП) (см. Таблицу 2). Изучена связь риска ВЛ с сердечнососудистой патологией (ССП) - атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, коронаросклерозом, стенокардией, сосудистыми заболеваниями головного мозга, нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью (ГБ). В частности, полученные данные указывают на то, что признаки ГБ перед операцией встречались достоверно чаще у больных без развившейся у них (до истечения КП) ВЛ, чем у больных, у которых отмечались симптомы ВЛ ($p < 0,05$). Различие между ними по частоте остальных нозологий СПП было статистически недостоверно ($p > 0.05$).

Сравнительное изучение частоты УЗИ-признаков СГП в дополнительных группах показало, что у больных с ВЛ после обычной РМЭ (ДГ-**I**) она недостоверно преобладала над таковой больных без ВЛ (ДГ-**II**) после обычной РМЭ ($p < 0,05$). Признаки СПП чаще

⁸³ Узаков С.М. с соавт., 2024.

обнаруживали при УЗИ в ДГ-III, чем в ДГ-I ($p < 0,05$) и ДГ-II ($p < 0,05$). При этом УЗИ-признаки СГП достоверно чаще ($p > 0,05$) выявляли у больных после обычной РМЭ в ДГ-I (с ВЛ) и ДГ-II (без ВЛ), чем в группе ДГ-III (без ВЛ). У больных с ВЛ (группа ДГ-I) признаки СПП наблюдали достоверно реже ($p < 0,05$), чем у больных, у которых за все время наблюдения не было выявлено признаков ВЛ (ДГ-II).

Таблица 2			
Распределение 180 больных РМЖ, подвергнутых УЗИ брюшной полости перед операцией по схемам “РМЭ+ЛВА” и “РМЭ без ЛВА”, в зависимости от УЗИ-признаков СГП и СПП			
Группа	Абс. число больных	Доля ($M \pm m$) в, %	СИ95, %
ДГ I (больные с ВЛ после РМЭ) (N=36)			
УЗИ-признаки СГП	19	52,78 \pm 1,24	50,36 \div 55,20
УЗИ-признаки СПП	10	27,78 \pm 1,22	25,38 \div 30,17
ДГ II (больные без ВЛ после РМЭ) (N=79)			
УЗИ-признаки СГП	39	49,37 \pm 1,19	47,04 \div 51,70
УЗИ-признаки СПП	26	32,91 \pm 1,18	30,60 \div 35,23
ДГ III (больные с РМЭ+ЛВА) (N=65)			
УЗИ-признаки СГП	15	23,08 \pm 1,18	20,76 \div 25,39
УЗИ-признаки СПП	26	40,00 \pm 1,20	37,65 \div 42,35

Показана высокая (почти одиннадцатикратная!) эффективность наложения ЛВА одномоментно с РМЭ с целью профилактики ВЛ по сравнению с только РМЭ. При этом с высокой статистической достоверностью установлено, что РМЭ+ЛВА снижает риск ВЛ, не влияя на течение РМЖ, не уменьшая 5-летнее дожитие, составившее в группе I 90,0% (82,8 \div 97,2), в группе II 87,4% (81,3 \div 93,5, причем в подгруппе IIa - 90,0% (СИ95%=82,8 \div 97,2), в подгруппе IIb - 88,0% (СИ95%=81,4 \div 94,7).

Таким образом, установлен ряд важных фактов:

1) за пять лет наблюдения в группе I не наблюдали ни одного случая ВЛ среди 70 больных (риск составил 1,39%), в группе II – ВЛ выявлена у 44 больных из 300 (14,7%). То есть эффект снижения риска ВЛ в течение пяти лет наблюдения был десятикратным при достоверных статистических различиях между группами ($p < 0,05$);

2) признаки ГБ перед операцией встречались достоверно чаще у больных без развившейся у них (до истечения КП) ВЛ, чем у больных, у которых отмечались симптомы ВЛ ($p < 0,05$);

3) печень больных с развившимися у них признаками ВЛ реже реагировала на ПХТ УЗИ-признаками СПП, чем печень больных без развития у них ВЛ после РМЭ или РМЭ+ЛВА.

4) напротив, клинические и УЗИ-признаки СГП чаще встречались у больных с развившимися у них после операции признаками ВЛ, чем у больных без развития у них ВЛ после РМЭ или РМЭ+ЛВА.

С прикладной точки зрения обнаружение УЗИ-признаков СПП у больных РМЖ перед операцией РМЭ имеет прогностическое значение относительно риска развития ВЛ после этой операции, если связывать этот риск с реакцией паренхимы печени на химиотерапию в рамках адьювантной и неoadьювантной ПХТ. Это еще предстоит уточнить. Необходимы также тщательные исследования природы выявленных фактов, для чего нами были выдвинуты фальсифицируемые гипотезы. В частности, мы допускаем, что риск ВЛ может быть связан с факторами, препятствующими развитию ГБ. Исходя из патофизиологических соображений, можно также допустить, что РМЭ сопровождается срывом микроциркуляторного гомеостаза на стороне операции, с разным успехом компенсируемым

организмом в послеоперационный период. Возможно также, что физиологически менее отрегулированный организм (например, в молодом возрасте) с большей вероятностью получит такой срыв, чем организм, физиологически гибко отрегулированный (организм зрелого возраста). Общее предположение состоит в том, что долевые соотношения между признаками ССП, СГП и УЗИ-признаками СПП перед операцией выражают нелинейные системные отношения между органами, и эти отношения определяются индивидуальными особенностями развития васкулатуры в области тела, затронутой операцией. Эти отношения можно связать с сохранностью функций лимфо-венозной васкулатуры на фоне химио- и лучевой терапии до и после РМЭ. Эти гипотезы - предмет фальсификации дальнейшими, уже отечественными, прикладными и фундаментальными исследованиями.

В целом, полученные результаты дают серьезные надежды на прояснение в обозримом будущем вопроса о вовлеченности лимфатической васкулатуры в водно-электролитный обмен и регенеративные реакции организма больных РМЖ на компоненты комплексного и комбинированного лечения. Оба эти подхода к радикальному лечению РМЖ включают РМЭ, ассоциированную с необходимостью поддерживающего лечения в период диспансерного наблюдения после операции с целью продления жизни больных и улучшения ее качества. Исследования в этом направлении предположительно составят содержание прикладных и фундаментальных исследований РМЖ в Самаркандской области.

Заключение

Максимизации эффективности и качества жизни больных РМЖ на популяционном уровне требует решения двух дополняющих друг друга задач:

1) регулирование уместного применения диагностических и лечебных технологий в каждом клиническом случае;

2) регулирование структуры потока больных РМЖ на этапах первичной профилактики, специальной диагностики, лечения, долечивания и диспансерного контроля в увязке со спецификой здоровья обслуживаемой популяции.

В результате реализации первой (инновационной) фазы формирования практики комплексного контроля РМЖ в Самаркандском регионе Узбекистана установлено, что эффект снижения риска ВЛ в течение пяти лет наблюдения после операции РМЭ+ЛВА был десятикратным по сравнению с риском после обычной РМЭ; статистические различия между основной и контрольной группами были достоверны ($p < 0.05$). Показано, что признаки ГБ перед операцией встречались достоверно чаще у больных без развившейся у них (до истечения КП) ВЛ, чем у больных, у которых отмечались симптомы ВЛ ($p < 0,05$). Печень больных с развившимися у них признаками ВЛ реже реагировала на ПХТ УЗИ-признаками СПП, чем печень больных без развития у них ВЛ после РМЭ или РМЭ+ЛВА. Напротив, клинические и УЗИ-признаки СГП чаще встречались у больных с развившимися у них после операции к КП признаками ВЛ, чем у больных без развития у них ВЛ после РМЭ или РМЭ+ЛВА. Предполагается, что выявленные факты могут лечь в основу развития региональных отечественных прикладных и фундаментальных исследований РМЖ.

Список литературы

Afonso N., Bouwman D. (August 2008). Lobular carcinoma in situ. // *European Journal of Cancer Prevention*. 17 (4): 312-6.

Ahmad A. Breast cancer statistics: Recent trends. // *Adv Exp Med Biol*. 2019;1 (152):1-7. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_1.

Anothaisintawee T., Wiratkapun C., Lersitthichai P. et al. (September 2013). Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 25 (5): 368-87.

Aschwanden C. (17 August 2009). The Trouble with Mammograms" (<https://articles.latimes.com/2009/aug/17/health/he-breast-overdiagnosis17>). // *Los Angeles Times*. (<https://web.archive.org/web/20101204073704/http://articles.latimes.com/2009/aug/17/health/he-breast-overdiagnosis17>).

Balasubramanian R., Rolph R., Morgan C., Hamed H. (2019). Genetics of breast cancer: management strategies and risk-reducing surgery. // *Br.J.Hosp. Med. (Lond)*. 80 (12): 720-725.

Bao T., Rudek M.A. (2011). The Clinical Pharmacology of Anastrozole // *European Oncology & Haematology*. 7 (2): 106-8.

Belletti B., Vaidya J.S., DAndrea S. et al. (March 2008). Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding // *Clinical Cancer Research*. 14(5): 1325-32.

Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B. et al. (May 2008). Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer // *JAMA*. 299 (18): 2151-63.

Berg W.A., Zhang Z., Lehrer D. et al. (2012). Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk // *JAMA*. 307 (13): 1394-404.

Bermejo de Las Heras B., Cortes Ramon Y.C.J., Galve C.E. et al. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. // *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020;1:19-24. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001453

Bohm I. (June 2011). Breast cancer in lupus. // *Breast*. 20 (3): 288-90.

Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. (November 2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68 (6): 394- 424.

Breast Cancer Treatment. National Cancer Institute. January 1980. Archived (<https://web.archive.org/web/20150425224841/http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>) from the original on 25 April 2015.

Breast Cancer: Breast Disorders: Merck Manual Professional (2010). (http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology_and_obstetrics/breast_disorders/breast_cancer.html).

Breast cancer: prevention and control (<https://web.archive.org/web/20150906121739/http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>). // *World Health Organization*.

Breast MRI for Screening (2017)| Breastcancer.org (<http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mri/screening>). // *Breastcancer.org*.

Bruce J., Mazuquin B., Mistry P. et al. (February 2022). Exercise to prevent shoulder problems after breast cancer surgery: the PROSPER RCT. // *Health Technology Assessment*. 26 (15): 1-124.

Burnet M. Cancer: a biological approach. I. The processes of control // *Br. Med. J.* - 1957. V.1, No. 5022. - P.779-786.

Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. (July 2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. // *Journal of Clinical Oncology*. 32 (21): 2255-69.

Djurayev M.D., Uzokov S.M., Kutlumuratov A.B., Esankulova B.S. (2023) To the question of the risk of postmastectomy lymphedema in patients with breast cancer and its connection with concomitant vascular pathology. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10057478> // *Science and Innovation. International Scientific Journal – V.2 Issue 10 October. 2023 UIF-2022: 8.2. ISSN: 2181-3337. SCIENTISTS.UZ 184.*

Djurayev M.D., Uzokov S.M., Kutlumuratov A.B., Esankulova B.S. (2023) Whether exist links between toxic liver injury and risk of postmastectomic lymphedema in breast cancer patients? <https://doi.org/10.5281/zenodo.10063423> // *SCIENCE AND INNOVATION INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL VOLUME 2 ISSUE 10 OCTOBER 2023 UIF-2022: 8.2 | ISSN: 2181-3337 | SCIENTISTS.UZ 248.*

Djurayev M.D., Uzokov S.M., Kutlumuratov A.B., Esankulova B.S. (2023) To the question of the risk of postmastectomy lymphedema in patients with breast cancer and its connection with concomitant vascular pathology. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10057478> // *Science and*

Innovation. International Scientific Journal – V.2 Issue 10 October. 2023 UIF-2022: 8.2. ISSN: 2181-3337. SCIENTISTS.UZ 184.

Doll R, Peto R (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today // *JNCI*. 66 (6): 1191–1308.

Entrez Gene: ERBB2 v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=2064>).

Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Recommendation Statement // *Agency for Healthcare Research and Quality*. United States Preventive Services Task Force. September 2005. Archived from the original (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf05/brcagen/brcagenrs.htm>) on 2011-07-10.

Hayes J., Richardson A., Frampton C. (November 2013). Population attributable risks for modifiable lifestyle factors and breast cancer in New Zealand women. // *Internal Medicine Journal*. 43 (11): 1198-204.

Herceptin (trastuzumab) Adjuvant HER2+ Breast Cancer Therapy Pivotal Studies and Efficacy Data // (<https://web.archive.org/web/20100406014305/http://www.herceptin.com/hcp/adjuvant-treatment/studies-efficacy/joint-analysis.jsp>).

Hickey B.E., Lehman M. (30 August 2021). Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8406917>). // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 (8): CD007077.

Holmes M.D., Chen W.Y., Li L., Hertzmark E. et al. (March 2010). Aspirin intake and survival after breast cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 28 (9): 1467-72.

Jahanzeb M. (August 2008). Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. // *Clinical Breast Cancer*. 8 (4): 324-33.

Jochelson M.S., Pinker K., Dershaw D.D. et al., (December 2017) Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. // *European Journal of Radiology*. 97: 37-43. doi:10.1016/j.ejrad.2017.10.001

Khalil D.N., Smith E.L., Brentjens R.J., Wolchok J.D. (May 2016). The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551685>). // *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 13 (5): 273-90. doi:10.1038/nrclinonc.2016.25

Khan F., Amatya B., Ng L., Demetrios M. et al. (December 2012). Multidisciplinary rehabilitation for follow-up of women treated for breast cancer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078577>). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 12 (3): CD009553.

Kosters J.P., Gotzsche P.C. (2003). Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387360>). / *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (2): CD003373.

Kutlumuratov A.B. (2020) Theses about main ontological and epistemological doctrine of clinical medicine in 21st century; <http://viXra.org/abs/2001.0576.v1>.

Kutlumuratov A.B. (2021) Psychophysical non-duality is a basic principle of epistemology of clinical medicine; <http://viXra.org/abs/2106.0012v1>.

Lee T.S., Kilbreath S.L., Refshauge K.M. et al. (July 2008). Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. // *Breast Cancer Research and Treatment*. 110 (1): 19-37.

Leite A.M., Macedo A.V., Jorge A.J., Martins W.A. (August 2018). Antiplatelet Therapy in Breast Cancer Patients Using Hormonal Therapy: Myths, Evidence and Potentialities - Systematic Review // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 111 (2): 205-212.

Leukemia virus in cattle may raise risk for human breast cancer (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/299575.php>) (англ.). Medicalnewstoday.

Madden J.L. Modified radical mastectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1965;121(6):1221.

Madden J.L., Kandalaft S., Bourque R. Modified radical mastectomy. *Annals of surgery*. 1972;175(5):624.

Male Breast Cancer Treatment (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/malebreast/HealthProfessional//NCI>). 2014.

Mammography (2021) (<https://medlineplus.gov/mammography.html>).medlineplus.gov.

Massarut S., Baldassare G., Belletti B. et al. (2006). Intraoperative radiotherapy impairs breast cancer cell motility induced by surgical wound fluid. // *J.Clin.Oncol*. 24 (18S): 10611.

McDonald JA., Goyal A., Terry M.B. (September 2013). Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. *Current Breast Cancer Reports*. 5 (3): 208-221.

McGuire A., Brown J.A., Malone C. et al. (May 2015). Effects of age on the detection and management of breast cancer. // *Cancers*. 7 (2): 908-29.

McGuire A., Brown J.A., Malone C., McLaughlin R., Kerin M.J. (May 2015). Effects of age on the detection and management of breast cancer. // *Cancers*. 7 (2): 908-29.

Moschetti I., Cinquini M., Lambertini M. et al. (2016). Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073405>). // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5): PMC 7073405 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073405>).

New ASCO Guidelines on Treating Advanced-Stage HER2-Positive Breast Cancer // *Breastcancer.org*. 4 October 2016. (<https://www.breastcancer.org/research-news/new-guidelines-to-treat-advanced-her2-pos>).

Noguchi M. Axillary reverse mapping for preventing lymphedema in axillary lymph node dissection and/or sentinel lymph node biopsy. // *Breast Cancer*. - 2010; vol. 17: 155-157. (Noguchi M. Axillary reverse mapping for preventing lymphedema in axillary lymph node dissection and/or sentinel lymph node biopsy. *J. Surg. Oncol*. 2010;101:217-221).

Noguchi M., Miura S., Morioka E. et al. Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(4):442-449.

Olopade O.L, Falkson C.I. (2010). *Breast Cancer in Women of African Descent*. Springer Science & Business Media, p.5.

Peppercorn J. (2009). Breast Cancer in Women Under 40 // *Oncology*. 23 (6): 465-74.

Radiation Therapy (2015) (<http://www.breastcancer.org/treatment/radiation>) // *Breastcancer.org*.

Saini K.S., Taylor C., Ramirez A.J. et al. (2012). Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries. // *Annals of Oncology*. 23 (4): 853-9.

Scientific Advice for Policy by European Academies. (SAPEA) (2 March 2022). Improving cancer screening in the European Union (<https://sapea.info/topic/cancer-screening/>).

Screening for breast cancer with mammography (<https://web.archive.org/web/20131004213907/http://www.cochrane.dk/screening/index-en.htm>). *cochrane.dk*.

Siu AL (February 2016). Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Annals of Internal Medicine*. 164 (4): 279-96.

Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. (March 2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. // *The New England Journal of Medicine*. 344 (11): 783-92.

Surgery Choices for Women with Early Stage Breast Cancer (<https://web.archive.org/web/20130813054115/http://www.stopcancerfund.org/wp/wp-content/uploads/2009/12/booklet04bc.pdf>) (PDF). National Cancer Institute and the National Research Center for Women & Families. August 2004.

Understanding Breast Changes - National Cancer Institute (2010) (<https://web.archive.org/web/20100527185336/http://www.cancer.gov/cancertopics/understanding-breast-changes/page6>).

US Preventive Services Task Force (2009). Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement //Annals of Internal Medicine. 151 (10): 716-26.

Welch H.G., Passow H.J. (March 2014). Quantifying the benefits and harms of screening mammography. //JAMA Internal Medicine. 174 (3): 448-54.

WHO. IARC/<https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables>

Why are women under 50 not routinely invited for breast screening? (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/under-50.html>), Public Health England, accessed 19 May 2014

World Cancer Report. 2008. IARC. Archived from the original (http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf).

World Cancer Report. 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1. ISBN 978-92-832-0429-9.

Алексеев С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний / Глава 3. Основы медицинской профилактики. Организационно-правовые основы оказания профилактической помощи населению // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449с.

Бекчан А. (Кутлумуратов А.Б.) Физическое тело человека (или непрочитанные лекции о полноте человеческой природы). – Ташкент: Изд-во им. Абу Али Ибн Сино. - 1997. –312с.

Воротников В.В., Пахомова Р.А., Гугнина А.С. и др. Превентивное микрохирургическое вмешательство при раке молочной железы. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 18–24. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-18-24.

Джураев М.Д., Узаков С.М., Кутлумуратов А.Б. К вопросу о связи риска постмастэктомической лимфедемы с сопутствующей сосудистой патологией. / Сборник тезисов докл. XIX-го Республиканской научно-практической онкологической конференции та тему: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей» 19-20 мая, 2023 г., Хива // Спец.выпуск журнала «Клиническая экспериментальная онкология». – 2023. - С.98.

Дильмаи В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1974

Ибн Сина. Канон врачебной науки. (Кн.1., Разд.1, §§1-2). - Изд-во «Фан» УзССР. - 1981.

Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Как за одну операцию воссоздать форму молочной железы и вылечить лимфедемы? (BRANT). Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2017;(3):24-32.

Иммунобиология опухолевого роста / В. В. Городилова, М. Н. Боева. - М. : Медицина, 1983. - 238 с.

Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252.

Клонально-селекционная концепция опухолевого роста. / Вахтин Ю.Б., Пинчук В.Г., Швембергер И.Н., Бутенко З.А. - Киев.: «Наук.думка», 1987.-216с.

Кутлумуратов А.Б. (1991) О некоторых противоречиях эвристики современной онкологии /ДЕП. В ВИНТИ 06.06.91., N2381-B91. (Реф.журн. 28. Онкология, 28ж. Онкология экспериментальная, вып. свод. тома, реферат 10ж4ДЕП.).

Кутлумуратов А.Б. (1992) О некоторых противоречиях эвристики современной онкологии (2)./ В кн.: Злокачественные новообразования в Узбекистане. Профилактика, диагностика, лечение. - 1992. - С.12-19.

Кутлумуратов А.Б. (1994) Онтогенетические и социальные аспекты рака с точки зрения вариационных принципов. - Итоговая научно-практическая конференция ТашГосМИ-П. - декабрь,1994.-Ташкент.-1994. - С.181-182

Кутлумуратов А.Б. (1993) Изучение этнических аспектов онкологической заболеваемости органов пищеварительной системы в Узбекистане. / Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Ташкент. - 1993. - 41с.

Кутлумуратов А.Б. (2011) Этические вопросы онкологии. / Сиб. здоровье. - Новосибирск. – 2011.

Кутлумуратов А.Б. (2016) О примате интуиции в науке врачевания (Kutlumuratov A.B. (2016) About an Intuition Primacy in the Clinical Medicine); <http://viXra.org/abs/1604.0206.v1-3.>

Кутлумуратов А.Б. (2022) Медицина и общая онтология и эпистемология науки. <http://viXra.org/abs/2203.0133v1>. Дополнением к трактату №4 можно считать трактат: Кутлумуратов А.Б., Хаитбаев Б.М. (2021) Об эволюционно-онтогенетической эпистемологии клинической онкологии; <http://viXra.org/abs/2109.0075v2>.

Кутлумуратов А.Б. (2024a) Прагматизм. Философская основа национальных медицинских наук и врачебного образования, <http://viXra.org/abs/2401.0129v1>.

Кутлумуратов А.Б. (2024b) К прагматической модели развития национальных версий клинической онкологии, <http://viXra.org/abs/2404.0042v1>.

Кутлумуратов А.Б. (Бекчан А.) (2004) Проблема рака с точки зрения социально-онтогенетической версии интегральной модели медицины. //Материалы Шсезда онкологов стран СНГ, Минск, 25-28май, 2004., Часть1. – Минск: ОДО «Тонпик».–2004. – С.233-234.

Кутлумуратов А.Б. Этические вопросы онкологии. / Сиб. здоровье. - Новосибирск. – 2011.

Кутлумуратов А.Б., Узаков С.М., Джураев М.Д. К вопросу о токсическом поражении печени и риске постмастэктомической лимфедемы у больных раком молочной железы. / Сборник тезисов докл. XIX-го Республиканской научно-практической онкологической конференции та тему: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей» 19-20 мая, 2023 г., Хива // Спец.выпуск журнала «Клиническая экспериментальная онкология». – 2023. - С.108-109.

Кутлумуратов А.Б., Хаитбаев Б.М., Юсупов Б.Ю., Таджиев Х.К., Махмудова М.Т., Рустмаов А.Х. Этнос и рак: эпидемиологические аспекты интегральной (системной) теории рака. Т.1, Ч.1. – Ташкент-Алматы, 2007 – 180с.

Лебедев А.В. Эмпедокл. В кн.: Фрагменты ранних греческих философов. Часть I. От эпических теокосмогоний до возникновения атомистики. 31. – Изд-во «Наука», М.: 1989. – С.330-414.

Лыжко Н.А. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. - 2017. – Т.16 (4). - С.7-17. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17

Меклер Л.Б. Опыт общей теории онкогенеза. I. Основные положения. II. Механизмы индукции опухолей. // Усп. совр. биологии. – 1977. Т.84. 1(4). С.113-127; 1978.Т.85. 1. С134-151.

Мирзоян Э.Н, Развитие учения о рекапитуляции. М.: Наука. – 1974.

Моисеенко В.М., Волков Н.М. История иммунотерапии рака. // Практическая онкология – 2016 – V.17, №2 – С.53-61.

Организм и опухоли / В.В. Городилова, И. П. Терещенко. - Москва : Знание, 1973. - 64 с. - (Новое в жизни, науке, технике. Серия Медицина ; № 6).

Пригожин И. Системные исследования. Методологические проблемы. - Ежегодник 1986. - С.45-57.

Сборник стандартов и клинических протоколов диагностики и лечения рака злокачественных новообразования / Коллектив составителей, под ред. проф., д.м.н. М.Н. Тилляшайхова. – Ташкент. - 2017. – 254с.

Узаков С.М. К вопросу об эффективности лимфовенозного анастомоза в профилактике постмастэктомической лимфедемы больных раком молочной железы на популяционном уровне. / Сборник тезисов докл. XIX-го Республиканской научно-практической онкологической конференции на тему: «Современные технологии в диагностике и лечение опухолей» 19-20 мая, 2023 г., Хива // Спец.выпуск журнала «Клиническая экспериментальная онкология». – 2023. - С.120-121.

Узаков С.М., Джураев М.Д., Каримова М.Н. Исследование эффективности наложения лимфатико-венозного анастомоза для предупреждения вторичной лимфедемы после радикального лечения больных раком молочной железы // Проблемы биол. и мед. - 2023, №2. - С.133-143

Узаков С.М., Джураев М.Д., Кутлумуратов А.Б. Оценка эффективности на популяционном уровне одномоментного наложения лимфовенозного анастомоза при радикальной мастэктомии в предупреждении вторичной лимфедемы у больных раком молочной железы / (Методические рекомендации). - Самарканд – 2024.