

## К РЕГИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

Кутлумуратов А.Б.<sup>1</sup>, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Узаков С.М.<sup>3</sup>

- <sup>1</sup>- Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд;
- <sup>2</sup>- Специализированный научно-практический медицинский центра онкологии и радиологии МЗ РУ (СНПМЦОиР МЗРУз), г. Ташкент;
- <sup>3</sup>- Самаркандский филиал СНПМЦОиРМЗРУз, г. Самарканд.

Тел.:+(998-94)-6513710; +(998-94)-1121896;

E-mail: atabekb@yahoo.com

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

*Atabek B. Kutlumuratov<sup>1</sup>, Mirjalal D. Dzhuraev<sup>2</sup>, Sahib M. Uzakov<sup>3</sup>*

- <sup>1</sup>- Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city;
- <sup>2</sup>- Specialized scientific-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan (SSPMCO&R of MPHUz), Tashkent city;
- <sup>3</sup>- Samarkand branch of the SSPMCO&R of MPHUz, Samarkand city.

Phone: +(998-94)-6513710; +(998-94)-1121896;

E-mail: atabekb@yahoo.com

### **Abstract**

The treatise includes three articles. Principles of individualization of treatment, its efficiency, and quality of patients' life as methods used in complex control of BrCr on population level are discussed. The prospects of development of the complex control of BrCr for the Samarkand region of Uzbekistan are discussed. Results of the first (innovative) phase of creation of complex control system of breast cancer on population level in the Samarkand region of Uzbekistan are described.

### **Резюме**

Трактат включает три статьи. Обсуждены принципы 1) индивидуации врачевания, и 2) эффективности лечения и качества жизни больных как инструментов комплексного контроля РМЖ на популяционном уровне. С этой точки зрения рассмотрены перспективы развития системы контроля РМЖ для Самаркандского региона Узбекистана. Описаны результаты первой (инновационной) фазы создания системы комплексного контроля рака молочной железы (РМЖ) на популяционном уровне в Самаркандском регионе.

# I. ИНДИВИДУАЦИЯ ВРАЧЕВАНИЯ И КОМПЛЕКСНЫЙ КОНТРОЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кутлумуратов А.Б.

Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд

## Резюме

**Цель.** Обсуждение принципов 1) индивидуации врачевания, и 2) эффективности лечения и качества жизни больных как инструментов комплексного контроля РМЖ на популяционном уровне.

**Методы.** Рассмотрены основные технологии врачебных вмешательств на этапах 1) первичной профилактики, 2) диагностики, 3) лечения РМЖ и этапах 4) последующего наблюдения и 5) долечивания больных РМЖ.

**Основные положения.** Современные разработки проблемы РМЖ позволяют в масштабе каждой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции оптимально регулировать эффективностью практик диагностики, лечения и поддержки качества жизни больных на этапах его контроля. В основе такой регуляции лежит принцип индивидуации врачевания - уместного применения профилактических, диагностических и лечебных технологий (стандартов) в каждом клиническом случае. Предполагается также рациональное регулирование структуры потока больных РМЖ на каждом этапе контроля. При этом могут быть отслежены нюансы их эффективности, связанные с физиологической спецификой здоровья популяции обслуживаемого региона, что способствует развитию отечественных прикладных и фундаментальных научных исследований РМЖ.

**Заключения.** Практика контроля РМЖ рассматривается нами как система индивидуации врачевания больных на этапах первичной 1) профилактики, 2) диагностики и 3) лечения, и двух этапах 4) последующего наблюдения и 5) долечивания больных с отслеживанием интегральной эффективности контроля на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** *рак молочной железы; индивидуация врачевания; поток больных; комплексный контроль на популяционном уровне; инновации; прикладные исследования; фундаментальные исследования.*

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

Atabek B. Kutlumuratov

Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city

### Abstract

**The aim.** Discussion of principles of 1) individualization of treatment, 2) its efficiency, and quality of patients' life as methods, used in complex control of BrCr on population level.

**Methods.** The reviewing of basic technologies of medical interventions at stages of primary 1) preventive maintenance, 2) diagnostics, 3) BrCr treatments, and at stages of 4) dispensary observation and of 5) care of BrCr patients.

**Main theses.** The modern progress of researches in diagnostics, treatment and support of quality of a life of BrCr patients at all stages of its control allow optimally regulating the solving of this problem on the scale of each population served by specialized oncological clinic. The base of such regulation is the principle of individualization of doctoring - pertinent application of technologies (standards) of prevention, diagnosis, and treatment in each clinical case. Rational regulation of structure of stream of BrCr patients at each stage of the control is supposed also. The nuances of their efficiency are determined by physiological specificity of health of population of served region, and it promotes development of domestic applied and fundamental scientific researches of BrCr.

**Conclusions.** Practice of BrCr control can be considered as system of optimal individualization of doctoring BrCr patients at stages of primary 1) preventive maintenance, 2) diagnostics and 3) treatments, and at two stages of 4) the subsequent supervision and of 5) care of patients with estimating of integrated efficiency of the control on population level.

**Keywords:** *breast cancer; individualization of treatment; stream of patients; the complex control on population level; innovative researches; applied researches; basic researches.*

# I.

## ИНДИВИДУАЦИЯ ВРАЧЕВАНИЯ И КОМПЛЕКСНЫЙ КОНТРОЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кутлумуратов А.Б.

Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета

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

*Atabek B. Kutlumuratov*

Department of oncology of the Samarkand medical university

#### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) ныне составляет около четверти всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями в мире.<sup>1</sup> Ежегодно выявляют около 3 миллионов новых случаев РМЖ, а погибает от него примерно 700 000 человек. С проблемой РМЖ, так или иначе, соприкасается каждая 7-я (14%) женщина в мире.<sup>2</sup> В 2010 году в мире около 3.6 миллионов женщин жили не менее пяти лет с диагнозом РМЖ.<sup>3</sup> РМЖ - наиболее частая локализация злокачественной опухоли у женщин, составляет 22.9% всех агрессивных ее форм<sup>4</sup>, встречается почти в 100 раз чаще, чем у мужчин<sup>5</sup>, распространён в развитых странах мира<sup>6</sup> и чаще диагностируется в трудоспособном возрасте.<sup>7</sup> РМЖ непосредственно доступен для исследования его биологических свойств в условиях клиники, он хорошо изучен, что послужило значительному прогрессу в улучшении результатов его профилактики и лечения.

В настоящей статье эффективность диагностики, лечения и качество жизни больных РМЖ на популяционном уровне рассматриваются как функции *принципа индивидуации врачевания*<sup>8</sup> на всех этапах контроля РМЖ на популяционном уровне.

#### 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 выносит решения о прекращении, продолжении или коррекции вмешательств. По мере улучшения состояния и устранения рисков для здоровья пациента, вмешательства идут на убыль и прекращаются, если потребность в них на текущий момент исчерпывается. Врачевание *терминируется*. Теперь внимание врача, его мысль готова сменить объект направленности, переключиться на осмысление проблемы другого пациента.

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 обстоятельств. Научное мышление принципиально не отличается от обыденного. Его отличие заключается в *профессионально обусловленной критичности к*

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

<sup>2</sup> Balasubramanian R. e.a., 2019

<sup>3</sup> Olopade O.L, Falkson C.I., 2010.

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

<sup>5</sup> Male Breast Cancer Treatment, 2014.

<sup>6</sup> World Cancer Report 2014,....

<sup>7</sup> Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

<sup>8</sup> Кутлумуратов А.Б., 2016, 2022, 2024; Kutlumuratov A.B., 2020, 2021.

фактам и определениям понятий, которыми оно оперирует. Научное мышление стремится держать под контролем метафоры, которые оно заключает в понятиях.

Клиническую медицину как науку врачевания нельзя определить иначе, кроме как *практическую науку*, на что указал еще Авиценна.<sup>9</sup> 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. 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 – теоретическую модель определенного класса реальных объектов. Практические науки в ходе познания дают не обобщенное знание об объектах определенного класса, а знание именно о данном единичном реальном объекте (его единичную модель).<sup>10</sup> Таким образом, практическое познание есть *познание-индивидуация*. При этом практическое научное мышление использует в качестве исходного знания, «затравки» практического познания, некую *предварительную* модель объекта как представителя некоего определенного класса объектов; и в ходе практического познания она обретает уникальные черты модели, представляющей именно данный единичный объект, познаваемый в ходе данного практического познания.

Поиск некоторого удобного в применении минимума причин и факторов риска (некоторого класса объектов) 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, исходя из некоторых общебиологических соображений, предположил существование специального 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», допустив, что этот механизм реализуется в иммунной системе.<sup>11</sup> Во многом, благодаря именно этой гипотезе в 60-70 гг. минувшего века весьма популярной стала идея *иммунотерапии рака*.<sup>12</sup> Некоторые авторы все еще поддерживают ее.<sup>13</sup> Более осмотрительные общебиологические соображения говорят против этой гипотезы<sup>14</sup>. 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, психика<sup>15</sup>, что делает принцип психофизической недUALности важнейшей парадигмой 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 и следуют врачи еще с античных времен.<sup>16</sup> 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

---

<sup>9</sup> Ибн Сина. Канон..., 1981.

<sup>10</sup> Кутлумуратов А.Б., 2016.

<sup>11</sup> Burnet M., 1957.

<sup>12</sup> см., например, «Иммунобиология опухолевого роста»..., 1983.

<sup>13</sup> Моисеенко В.М., Волков Н.М., 2016.

<sup>14</sup> Кутлумуратов А.Б., 2011.

<sup>15</sup> Кутлумуратов А.Б., 1994; Бекчан А., (Кутлумуратов А.Б.), 1997.

<sup>16</sup> Кутлумуратов А.Б., 2016, 2022, 2024; Kutlumuratov A.B., 2020, 2021.

каждого пациента, применяя медико-биологические знания и коллективный и собственный клинический опыт и профессиональную интуицию, стремясь направить состояние пациента к его выгоде. Понимание этого обстоятельства должно, очевидно, лежать и в основе оптимизации врачевания каждого пациента (индивидуации врачевания), и оптимальной организации 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.*

Практика контроля РМЖ рассматривается нами как система индивидуации врачевания больных на этапах первичной 1) профилактики, 2) диагностики и 3) лечения, и двух этапов 4) последующего наблюдения и 5) долечивания больных, эффективность которых интегрально отслеживается на популяционном уровне.

## **2. Индивидуация врачевания в первичной профилактике РМЖ**

Нередко ошибочно утверждают, что этиология рака исследована недостаточно на том лишь основании, что ни один из известных ныне факторов не является специфичным для этого заболевания. Идея полиэтиологической и монопатогенетической природы рака<sup>17</sup> оправдывается многообразием причин и факторов риска и патогенеза, используемых для его предупреждения и лечения. В частности, диагностика рака ныне основывается на концепции мультивариантности этиопатогенеза рака, связывающей его профилактику и прогноз с множеством причин и факторов риска его развития. Для разных локализаций рака эта концепция оперирует разными конфигурациями наиболее распространенных причин и факторов риска в обслуживаемых популяциях. При РМЖ ныне речь идёт<sup>18</sup>, главным образом, о раннем менархе; позднем (после 55 лет) наступлении менопаузы, длительном потреблении экзогенных гормонов с целью контрацепции. Отмечается значимость отягощённого семейного анамнеза (онкологических заболевания кровных родственников), упоминаются ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ранее перенесенное лечение по поводу рака женских половых органов, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение и некоторые другие). Во многих обзорах отмечается, что РМЖ не есть типично наследственное заболевание, хотя и сцеплен с генными мутациями<sup>19</sup> (в частности, BRCA1 и BRCA2, ATM, TP53, PTEN), ответственными примерно за четверть случаев РМЖ.

В идеале эффективная профилактика РМЖ основана на исследовании и отслеживании *контролируемых* факторов риска<sup>20</sup> (например, потребление алкоголя<sup>21</sup>) и прогноза РМЖ и *фиксированных* факторов, не поддающихся контролю, учитываемых при планировании борьбы с ним (возраст, пол и другие).<sup>22</sup> Например, *предраковые состояния*, дольковая карцинома *in situ* при фиброзно-кистозных изменениях в груди, диабет mellitus и аутоиммунные болезни сцеплены с высоким риском РМЖ.<sup>23</sup>

Общая установка первичной профилактики РМЖ сводится к оптимизации индивидуального образа жизни. Очевидно, максимально эффективной профилактика РМЖ может быть при учете интересов каждого человека в своем здоровье в контексте специфики его проявления, образа жизни популяции, которую тот представляет. Она проявляется в особенностях анамнеза, текущего состояния здоровья, выявляемого периодическим

---

<sup>17</sup> Дильман ВМ., 1974.

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

<sup>19</sup> См., в частности, Лыжко Н.А., 2017.

<sup>20</sup> Doll R, Peto R., 1981.

<sup>21</sup> McDonald J.A..e.a., 2013.

<sup>22</sup> Hayes J. e.a., 2013.

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

профилактическим врачебным обследованием (клиническими, инструментальными и лабораторными исследованиями). Индивидуация профилактического врачевания преследует цель увеличить продолжительность и качество его жизни каждого больного. На уровне обслуживаемой популяции любой успех индивидуации проявит себя в максимизации ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и ее качества.

### **3. Индивидуация врачевания при первичном лечении РМЖ**

Эффективность врачевания и качество жизни больных РМЖ предполагают учет популяционных особенностей его клинической манифестации и течения, определяющих и индивидуальный прогноз. В этом случае можно рассчитывать на максимизацию вклада первичного лечения в ОПЖ. При этом предполагается, что онкологи располагают оптимальным многообразием врачебных технологий, что вкупе со знанием указанных особенностей позволяет максимально индивидуализировать лечение РМЖ, добиваясь все более существенных результатов врачевания каждого пациента, что на уровне популяции проявит себя увеличением вероятности дожития больных и качества их жизни.

Таким образом, максимизация эффективности первичного врачевания РМЖ предполагает совершенствование его индивидуации врачевания с учетом популяционных факторов, определяющих результаты врачебных вмешательств. Представляется, что эффективность их при первичном лечении РМЖ определяется индивидуацией выбора и использования технологий в каждом клиническом случае, в ходе чего врач фактически отслеживает факторы, позволяющие максимизировать жизнеспособность и качество жизни каждого больного, а тем самым и ОПЖ и качество их жизни на популяционном уровне.

Эффективность *первичного лечения РМЖ* обычно рассматривают как проблему своевременной его диагностики. От качества диагностики зависит эффективность лечения *любого больного при любом заболевании*. Максимально удачная индивидуация возможна лишь при наиболее уместном использовании врачом располагаемых им медико-биологических знаний, личного клинического опыта, а также знаний и опыта коллег (принятии решений в ходе врачебного консилиума) применительно к каждому клиническому случаю. Степень удач в ходе врачебной индивидуации каждого клинического случая определяет интегральный эффект клинических вмешательств сообщества врачей на уровне обслуживаемой ими популяции. Организаторы здравоохранения имеют дело прежде всего с этим интегральным эффектом, и их задача – максимизировать этот эффект на уровне популяции при минимизации ущерба качеству работы каждого врача в каждом клиническом случае. Таким образом, удачи в ходе индивидуации врачевания каждого больного РМЖ интегрируются в качество и эффективность диагностики и первичного лечения РМЖ на популяционном уровне. В целом же следует говорить о качестве и эффективности мер по поддержанию различных профилей здоровья (в нашем случае - маммологического профиля) на уровне обслуживаемой популяции, следовательно – об эффективности применения соответствующих научных знаний и врачебного опыта в условиях региона.

Первичное лечение РМЖ обычно осуществляют<sup>24</sup> *хирургически*, сопровождая лечение химио- и/или лучевой терапией, реализуя мультидисциплинарный подход.<sup>25</sup> Хирургическое лечение предполагает удаление опухоли, как правило, в пределах здоровых окружающих тканей с удалением лимфатических узлов. Хирургическое лечение РМЖ предполагает 1) мастэктомию – удаление всей груди, 2) квадранэктомию - удаление четверти груди, или 3) лампэктомию - удаление небольшой части груди. Лимфоузлы (обычно - сторожевой лимфоузел) часто подвергают биопсии. После удаления опухоли возможна хирургическая пластики молочной железы с целью улучшения психологического состояния пациента и эстетического эффекта на затронутом участке груди. Альтернативой является использование в разное время после мастэктомии протезов, моделирующих грудь.

---

<sup>24</sup> Сборник стандартов и клинических протоколов ..., 2017.

<sup>25</sup> Saini K.S. e.a., 2012.

Химиотерапию и другое лечение РМЖ перед хирургическим лечением называют неoadъювантными. Применение *лекарств* до и после операции – дополнительная мера индивидуализации лечения. Например, использование аспирина на фоне нехирургического лечения РМЖ уменьшает смертность среди больных.<sup>26</sup>

В настоящее время есть три главные группы лекарств, используемых при лечении РМЖ - гормональные блокаторы, химиотерапевтические препараты и моноклональные антитела. Гормон-положительный РМЖ часто лечат блокирующей гормонотерапией курсами в течение нескольких лет. Моноклональными антителами или другими можно лечить в определенных случаях метастатические и другие продвинутые стадии РМЖ, и этот диапазон еще изучается.<sup>27</sup> 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 РМЖ, без избыточной экспрессии рецепторов белка HER2 и с *наилучшим прогнозом*. Люминальный *подтип В* (14-18%) - эстроген-зависимый РМЖ, с выраженной амплификацией онкогена HER2 и *плохим прогнозом*. *HER2-позитивный подтип* (8-15%) - эстроген-независимый РМЖ, с выраженной амплификацией онкогена HER2 и *высокой вероятностью плохого исхода*. Наконец, «*тройной негативный*» *подтип* (27-39%) - эстроген-независимый РМЖ, 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, anastrozole<sup>28</sup> или letrozole). Применение тамоксифена рекомендуется на протяжении 10 лет<sup>29</sup>, учитывая при этом, что применение его 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 "CAT". 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, ибо 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%.<sup>30</sup> Примерно 30% случаев сверхэкспрессии гена HER2 или его белкового продукта<sup>31</sup> связаны с рецидивами и плохим прогнозом. Trastuzumab в 2% случаев ассоциирован с риском повреждения мышцы сердца.<sup>32</sup> Pertuzumab рекомендуется наряду с trastuzumab и химиотерапией при запущенных случаях.<sup>33</sup>

Иногда показана интраоперационная таргетная радиотерапия.<sup>34</sup> Облучение снижает риск рецидива в двух случаях из трех<sup>35</sup>, что особенно важно при лампэктомии или широком

---

<sup>26</sup> Holmes M.D. e.a., 2010; Leite A.M. e.a., 2018.

<sup>27</sup> Khalil D.N. e.a., 2016.

<sup>28</sup> Bao T., Rudek M.A., 2011.

<sup>29</sup> Burstein H.J., e.a. 2014.

<sup>30</sup> Jahanzeb M., e.a., 2008.

<sup>31</sup> Entrez Gene: ERBB2 ....

<sup>32</sup> Herceptin (trastuzumab) Adjuvant ..., 2010.

<sup>33</sup> Slamon DJ, e.a., 2001; New ASCO Guidelines on ..., 2016.

<sup>34</sup> Massarut S. e.a., 2006; Belletti B. e.a., 2008.

<sup>35</sup> Radiation Therapy, 2015.

локальном иссечении опухоли. При ранних формах РМЖ необходимо облучение всей груди.<sup>36</sup>

Таким образом, арсенал используемых при лечении РМЖ методов, схем и средств довольно велик, что позволяет широко варьировать их применением в ходе индивидуации врачевания. Индивидуальный эффект лечения РМЖ может зависеть от их сочетаний, и от последовательности комбинирования ими, объемов воздействий и вмешательств, а возможность их применения определяется сопутствующими состояниями здоровья каждого пациента. В целом, результат специфического противоопухолевого лечения каждого пациента - следствие *практического знания*. Любопытно, что вероятность *случайного* угадывания врачом целесообразного лечения пациента пренебрежимо мала, но врачи добиваются серьезных профессиональных успехов, приближая эту вероятность к единице, избегая вероятности случайного угадывания, которая близка к нулю<sup>37</sup> (вопрос о том, почему и как врачу это удается, мы еще обсудим в ближайшем будущем). Но, несмотря на это, при лечении рака издержки, связанные с его лечением и упорством течения заболевания, довольно значительны, что негативно сказывается на качестве жизни больных после лечения. Поэтому после первичного специального лечения онкологических больных в большинстве случаев им приходится проводить поддерживающее лечение, реализуемое в ходе их долечивания и постклинического контроля их состояния.

#### **4. Индивидуация долечивания и диспансерное наблюдение больных РМЖ**

После первичного лечения РМЖ больных регулярно обследуют, чтобы раньше обнаружить и начать лечение возможных метастазов. Приходится лечить и осложнения, связанные с применением агрессивных средств, входящих в схемы специального методов лечения – хирургического, лучевого и химиотерапевтического и дополнительных методов. Периодические физикальные осмотры и ежегодная маммография эффективны в отношении раннего выявления рецидивов, контроля состояния и качества жизни пациентов, находящихся под наблюдением.<sup>38</sup> Диспансерное наблюдение, выполняемое в определенные интервалы, при необходимости переходит в продолженное клиническое ведение пациента.

Радиотерапию обычно осуществляют в рамках комплексного и комбинированного лечений *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 первичного лечения часто проявляется отеками верхней конечности (вторичной лимфедемой), болями в плече и руке, слабостью, ограничением движения, особенно - после хирургического лечения и/или лучевой терапии РМЖ.<sup>39</sup> Поэтому система долечивания часто предусматривает программы реабилитации упражнениями, информированием больных и психологической помощью, контролем состояния кровотока и улучшением других функциональных показателей организма.<sup>40</sup>

Практику долечивания РМЖ трудно представить без отслеживания прогрессирования основного процесса и динамики сопутствующей патологии после завершения первичного лечения. На сегодня с определенностью можно говорить о двух основных факторах, лимитирующих эффективность лечения – 1) *стадии опухолевого процесса, напрямую связанной со степенью злокачественности клеток опухоли*, и 2) *возрасте* больного.

Прогрессирование РМЖ сопровождается распространением опухоли в организме (возрастанием стадии опухолевого процесса). Чем выше стадия, тем хуже прогноз. При стадировании учитывают размер, вовлеченную область тела, состояние лимфоузлов и наличие или отсутствие признаков наличия отдаленных метастазов. Рост стадии обычно

---

<sup>36</sup> Hickey B.E., Lehman M., 2021.

<sup>37</sup> Кутлимуратов А.Б., 1992.

<sup>38</sup> Moschetti I, et al., 2016.

<sup>39</sup> Lee T.S. et al., 2008; Bruce J. et al., 2022.

<sup>40</sup> Khan F. et al., 2012.

сопровождается усилением агрессивных свойств раковых клеток, нарастающей инвазией опухоли в лимфоузлы и соседние ткани груди. Размер опухоли не принципиален 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.<sup>41</sup> Раковые образования стадии I и *in situ* имеют превосходный прогноз и вообще лечатся лампэктомией и иногда облучением.<sup>42</sup> При стадии II и III они имеют прогноз похуже, с большим риском рецидивирования, и лечатся лампэктомией или мастэктомией с удалением или без удаления лимфоузлов, химиотерапией (trastuzumab при HER2-положительных РМЖ), иногда – облучением, особенно при больших размерах опухоли и множественных поражениях лимфоузлов или после лампэктомии.

Возраст – важный фактор прогноза при любых заболеваниях. При РМЖ у женщины младше 40 лет или старше 80 лет он 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 женщин состояние груди связано с менструальным циклом, поддержка которого составляет главное свойство гормонального фона 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 обращение их к врачу часто запаздывает, поэтому диагноз РМЖ у них часто ставится в поздних стадиях процесса. Более того, для женщин молодого возраста более характерен высокий риск рецидива РМЖ.<sup>43</sup> Во многом эти два фактора – стадия опухолевого процесса и возраст больной – определяют потребность в выявлении РМЖ у женщин трудоспособного возраста на ранних его стадиях с тем, чтобы пораньше начать специальное лечение, добиваясь более благоприятного прогноза для больной.

## 5. Индивидуация врачевания в ходе скрининга РМЖ

В силу возрастных особенностей риска развития РМЖ нет смысла проводить скрининг РМЖ *в любом возрасте*.<sup>44</sup> Так что индивидуация скрининга предполагается уже на этапе его планирования, когда в масштабе обслуживаемой популяции выделяется группа риска. Поначалу скрининг РМЖ предполагал активное выявление его бессимптомного течения среди практически здоровых женщин и стремление выявить РМЖ ранних стадий, когда максимально вероятно радикальное лечение и, следовательно, можно ожидать наилучшего эффекта от вмешательств популяционном уровне. Главными компонентами скрининга РМЖ являются 1) организация врачебного приёма с осмотром и обследованием груди женщин из группы риска, 2) маммография<sup>45</sup>, дополняемая при необходимости 3) генетическими, 3) ультразвуковыми и 4) магнитно-резонансными исследованиями (МРИ).<sup>46</sup> Предполагается также, что специальному врачебному обследованию может предшествовать самообследование груди самой женщиной.

Врачебный осмотр и самообследование груди женщиной основаны на ее ощущениях в груди, связанные с наличием в ней образований, и имеют целью подтверждение подозрения на реальное наличие РМЖ путем дальнейших наблюдений и углубленного обследования пациента.

Маммографический скрининг не универсален и заметно не влияет на смертность в обслуживаемой популяции.<sup>47</sup> Соответственно место маммографического компонента в скрининге РМЖ варьирует в разных странах, организациях, возрастной группе женщин,

---

<sup>41</sup> Breast Cancer: Breast Disorders..., 2010.

<sup>42</sup> Surgery Choices for Women..., 2004.

<sup>43</sup> Peppercorn J., 2009.

<sup>44</sup> Screening for breast cancer..., 2013.

<sup>45</sup> Mammography..., 2021.

<sup>46</sup> Siu A.L., 2016; Scientific Advice for Policy ..., 2022.

<sup>47</sup> Kusters J.P., Gotzsche P.C., 2003.

зависит от уровня заболеваемости РМЖ и его риска у женщин<sup>48</sup> и дополняется другими методами.

Ультрасонография у женщин с плотной грудной тканью позволяет увеличить вероятность выявления РМЖ, но увеличивает при этом ложноположительные результаты.<sup>49</sup>

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%.<sup>50</sup>

Диагностика РМЖ посредством магнитно-резонансных исследований (МРИ) обладает высокой чувствительностью в сравнении с маммографией и хорошо комбинируется с другими тестами на РМЖ.<sup>51</sup> МРИ позволяет обнаружить невидимые на маммограммах образования и рекомендуется для скрининга среди пациентов с высоким риском РМЖ, в частности – с высоким семейным риском или наличием мутаций BRCA1/2 гена.<sup>52</sup>

В целом, уровень выявления РМЖ в масштабе популяции, в том числе – в рамках скрининга, лимитирован кадровыми, диагностическими и организационными возможностями обслуживающего ее учреждения здравоохранения, возрастной структурой популяции и способностью организма сдерживать развитие РМЖ. На популяционном уровне проявляется и эффект культуры, который необходимо учитывать не только при планировании скрининга РМЖ, но и при оценке его результатов. Это замечание касается 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%.<sup>53</sup> Вместе с тем около трети скрининговых диагнозов РМЖ может отступить и без врачебных вмешательств.<sup>54</sup> Поэтому в идеале практика ранней диагностики РМЖ должна стремиться к выявлению в обслуживаемой популяции *опасных для жизни новообразований*.

## **6. Мониторинг вмешательств на популяционном уровне**

Приводимая ниже схема (схема 1) поясняет прямую и обратную связи между индивидуацией врачевания с одной стороны и динамикой здоровья индивида - с другой, и влияние на эту связь текущей практики применения технологий врачевания и текущей практики мониторинга здоровья популяции.

Выявляемые в ходе текущего мониторинга специфические нюансы здоровья популяции используются в ходе индивидуации врачевания. Это, в свою очередь, может стать поводом к модификациям применяемых технологий, следовательно – поводом для нового инновационного цикла, в ходе которого получают стимул отечественные прикладные и фундаментальные исследования в областях исследования тех аспектов здоровья человека, с которыми имеют дело врачи, вовлеченные в соответствующие им сферы здравоохранения.

На популяционном уровне частота встречаемости рака сильно варьирует в пространстве – как в целом, так и по отдельным его локализациям. Об этом, в частности, свидетельствуют регулярные сводки Международного агентства по изучению рака на пяти континентах<sup>55</sup>, ежегодная онкологическая статистика отдельных стран и регионов, например, регионов РФ<sup>56</sup>, и региональных онкологических служб Узбекистана. Пространственную вариацию

---

<sup>48</sup> US Preventive Services Task..., 2009; Why are women under 50..., 2014; Scientific Advice for Policy ..., 2022.

<sup>49</sup> Berg W.A. e.a., 2008; Berg W.A., e.a., 2012.

<sup>50</sup> Genetic Risk Assessment..., 2005.

<sup>51</sup> Jochelson M.S., 2017; Breast MRI for Screening, 2017.

<sup>52</sup> Jochelson M.S., 2017.

<sup>53</sup> Olopade O.L, Falkson C.I. 2010.

<sup>54</sup> Ashwanden C., 2009; Welch H.G., Passow H.J., 2014.

<sup>55</sup> WHO. IARC/<https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables>.

<sup>56</sup> Каприн А.Д.е.а., 2021.

частот рака обычно рассматривают как выражение экологической вариации причин, ответственных за каждые четыре из пяти случаев заболеваний раком.<sup>57</sup>

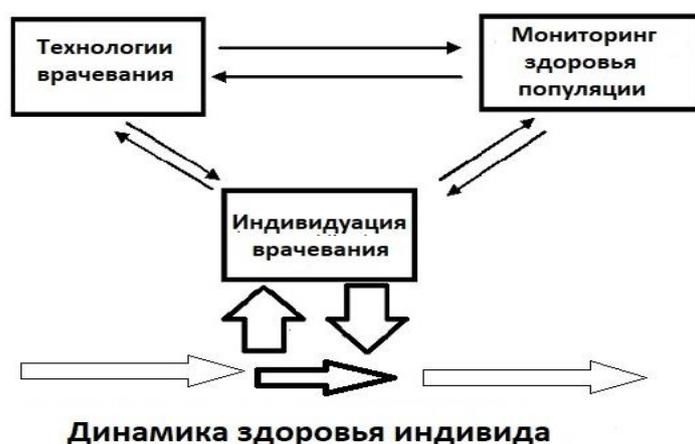


Схема 1. Прямая и обратная связи между индивидуацией врачевания с одной стороны и динамикой здоровья индивида - с другой. Показано влияние на эту связь текущей практики применения технологий врачевания и текущей практики мониторинга здоровья популяции.

Вместе с тем установлены четкие этнические вариации частоты рака, которые, по крайней мере, *не меньше* территориальных, и эти различия сохраняются и при проживании тех же этносов в пределах одной страны, одного региона, даже – одного города.<sup>58</sup> 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, что связывают с адаптивной природой образа жизни людей. При этом предполагается, что образ жизни популяции определяет конфигурацию дополнителности между экологическими и генетическими причинами рака, преломляемыми в специфике культурной детерминации онкологического профиля здоровья человека.<sup>59</sup> Из этого допущения логически следует, что именно к способности противораковой службы оптимально контролировать конфигурацию указанной дополнителности во многом и сводится успех в борьбе против рака. Данное положение выражает принцип *эколого-генетической дополнителности*, чья конфигурация определяет траекторию здорового онтогенеза многоклеточного организма. Контроль здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях сводится к адекватной регуляции этой конфигурации. Эффект скрининг связан со спецификой здоровья популяции, определяемой этой конфигурацией, и текущим уровнем способности медицинских учреждений контролировать рак, используя имеющиеся в их распоряжении организационные возможности и технологии для его профилактики и лечения.

Многообразие врачебных технологий, в частности, позволяет развивать практику оптимального регулирования объемов и структуры *потока* обслуживаемых врачами больных РМЖ с максимизацией вероятности их дожития и качества их жизни на популяционном уровне. Успех во многом зависит от способности медицинских учреждений, обслуживающих популяцию, рационально развивать *своевременную* диагностику, *качество специального лечения* на основе оптимального применения технологических стандартов на всех этапах формирования потока больных РМЖ для достижения максимального эффекта вмешательств. То есть диагностика, выявление и отслеживание факторов риска и прогноза эффективности вмешательств обеспечивают функцию максимизации вероятности дожития больных и качество жизни обслуживаемых больных. В ближайшем будущем для реализации в полной мере такой системы максимизации региональным онкологическим учреждениям необходим отлаженный канцеррегистр, позволяющий регулярно анализировать, обобщать и прогнозировать эффективность и качество обслуживания больных под контролем структуры формируемого потока больных РМЖ на популяционном уровне.

<sup>57</sup> Doll R, Peto R., 1981.

<sup>58</sup> Кутлумуратов А.Б. е.а., 2007.

<sup>59</sup> Кутлумуратов А.Б., 1993; Кутлумуратов А.Б. е.а., 2007.

В ходе освоения новых врачебных технологий, регулярно отслеживая эффективность их применения на популяционном уровне в рамках инновационных исследований, можно выявить нюансы, связанные как со спецификой самих технологий, так и популяционной спецификой здоровья. Эти нюансы могут послужить поводом к модификациям этих технологий в рамках *отечественных* инновационных, прикладных и фундаментальных научных исследований с учетом специфики здоровья популяции.

Приведенная ниже общая схема (схема 2.) регионального (научно-практического) контроля здоровья населения положена основу исследований, направленных на создание системы ККК РМЖ в Самаркандской области. Создание системы инновационных исследований с оценкой эффективности технологий специальных вмешательствах в рамках онкомамологического сектора здравоохранения на популяционном уровне в Самаркандской области, мы рассматриваем как задачу *первой фазы* становления системы регионального ККК РМЖ. Развитие прикладного и фундаментального научных онкомамологических исследований составляет содержание *второй и третьей фаз* становления этой системы.

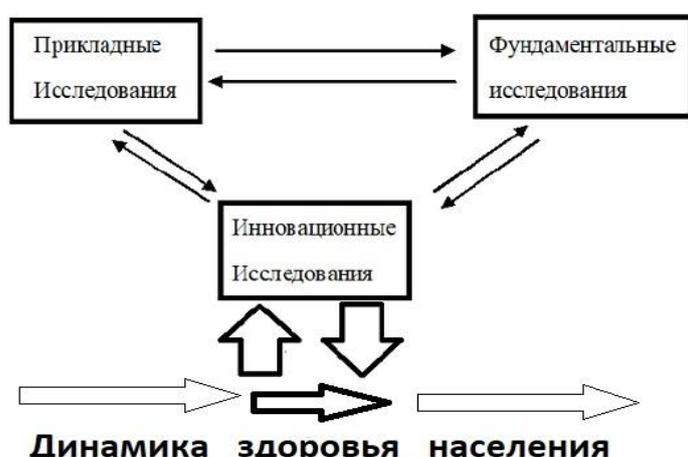


Схема 2. Взаимодействие инновационного цикла и естественной динамики здоровья популяции

Данный подход позволил бы здравоохранению каждого региона оперативно выявлять и контролировать резервы качества и эффективности лечения РМЖ в масштабах обслуживаемой популяции, проектировать медицинский бизнес в увязке с реальными перспективами развития потребностей в онкомамологическом обслуживании популяции, вытекающих из наблюдаемых нюансов. Контроль структуры потока больных РМЖ на основе регулярного анализа характера, объема врачебных вмешательства и факторов, определяющих их качество и эффективность по разным критериям, позволит оптимизировать индивидуацию врачевания, максимизировать вероятность дожития больных, улучшить качество их жизни на популяционном уровне. При этом можно развивать и национальные прикладные и фундаментальные исследования в отношении различных проявлений здоровья человека.

### 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 индивидуальном и популяционном уровне поддерживается набором диагностических и лечебных технологий (стандартов), которыми владеют врачи, и их способностью уместно варьировать ими в ходе индивидуации врачевания. При этом управление эффективностью онкомамологического обслуживания населения региона предполагает рациональное регулирование структуры потока больных РМЖ на всех этапах его контроля – 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 природной спецификой здоровья популяции обслуживаемого региона, которые являются объектом для развития отечественных прикладных и фундаментальных научных исследований РМЖ.

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

Кутлумуратов А.Б.<sup>1</sup>, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Узаков С.М.<sup>3</sup>

- 1- Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд;
- 2- Специализированный научно-практический медицинский центра онкологии и радиологии МЗ РУ (СНПМЦОиР МЗРУз), г. Ташкент;
- 3- Самаркандский филиал СНПМЦОиРМЗРУз, г. Самарканд.

### Резюме

**Цель.** Обсуждение перспектив развития системы контроля РМЖ для Самаркандского региона Узбекистана.

**Методы.** Анализ методологии, лежащей в основе системы контроля РМЖ на популяционном уровне в Самаркандском регионе.

**Основные положения.** Эффективность системы контроля РМЖ связана с оптимальным регулированием структуры потока пациентов РМЖ на этапах 1) первичного профилактического обслуживания, 2) первичной диагностики, 3) первичного лечения, 4) долечивания и 5) диспансерного наблюдения. Предполагается, что отслеживаемые в ходе инновационных исследований нюансы эффективности технологий диагностики и лечения РМЖ, связанные со спецификой здоровья обслуживаемого населения, становятся объектами, несущими на себе потенциал для развития отечественных *прикладных* и *фундаментальных* исследований.

**Заключения.** Максимизация эффективности контроля РМЖ и качества жизни пациентов на популяционном уровне предполагает 1) регулирование подходящего использования диагностических и медицинских технологий в каждом клиническом случае; 2) регулирование структуры потока пациентов BrCr во время каждого 5 фаз контроля.

**Ключевые слова:** рака молочной железы; индивидуация\_врачевания; комплексный контроль на популяционном уровне; инновации; прикладные исследования; фундаментальные исследования.

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

Atabek B. Kutlumuratov<sup>1</sup>, Mirjalal D. Dzhuraev<sup>2</sup>, Sahib M. Uzakov<sup>3</sup>

- 1- Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city;
- 2- Specialized scientific-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan (SSPMCO&R of MPHUZ), Tashkent city;
- 3- Samarkand branch of the SSPMCO&R of MPHUZ, Samarkand city.

### Abstract

**The aim.** Prospects of development of the complex control of BrCr for the Samarkand region of Uzbekistan are discussed.

**Methods.** The methodological analysis of the BrCr control system in Samarkand region at population level.

**Results.** The efficiency of the BrCr control system is determined by an optimal structure of stream of BrCr patients on phases 1) of primary preventive maintenance, 2) of primary diagnostics, 3) of primary treatment, 4) of care and 5) observing of treated patients. Such control allows tracing nuances of efficiency of using of technologies of diagnostics of BrCr and its treatments which are connected with specificity of health of population served by the Samarkand branch of the SSPMCO&R of MPHUZ. Nuances of efficiency of technologies which have been detected during *innovative researches*, we consider as objects with potential of development of national *applied* and *basic researches*.

**Conclusions.** For maximization of efficiency of control and of life quality of BrCr patients on population level are necessary 1) regulation of pertinent using of diagnostic and medical technologies in each clinical case, and 2) regulation of structure of the stream of BrCr patients during each 5 phases of this control.

**Key words:** breast cancer; complex control on population level; stream of patients; innovation; applied researches; basic researches.

## II.

### К СОЗДАНИЮ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНТРОЛЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОМ РЕГИОНЕ УЗБЕКИСТАНА

Кутлумуратов А.Б.<sup>1</sup>, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Узаков С.М.<sup>3</sup>

- 1- Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд;
- 2- Специализированный научно-практический медицинский центра онкологии и радиологии МЗ РУ (СНПМЦОиР МЗРУз), г. Ташкент;
- 3- Самаркандский филиал СНПМЦОиРМЗРУз, г. Самарканд.

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

*Atabek B. Kutlumuratov<sup>1</sup>, Mirjalal D. Dzhuraev<sup>2</sup>, Sahib M. Uzakov<sup>3</sup>*

- 1- Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city;
- 2- Specialized scientific-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan (SSPMCO&R of MPHUz), Tashkent city;
- 3- Samarkand branch of the SSPMCO&R of MPHUz, Samarkand city.

#### ВВЕДЕНИЕ

Проблема контроля рака молочной железы (РМЖ), как и других заболеваний, оценивается с учетом ее значимости в масштабе страны и в мире, агрессивности ее течения<sup>60</sup>, социально-экономической значимости.<sup>61</sup> Современный уровень разработки этой проблемы позволяет в масштабе каждой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции комплексно развивать эффективность диагностики, лечения и поддерживать качество жизни больных.

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

#### Общетеоретические установки концепции

Следующие четыре теоретические установки легли в основу концепции комплексного контроля РМЖ (КККРМЖ) в Самаркандском регионе.

1. 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. Врачевание заключается в сопровождении, поддержке и укреплении здоровья каждого пациента с опорой на естественную способность природы каждого организма к оздоровлению. Врачевание тем удачнее, чем более оно соответствует уникальной природе здоровья и болезни каждого пациента. Каждый здоров, болеет и выздоравливает, возвращается в здоровое состояние по уникальной траектории. Врач использует технологии, следуя не только инструкциям, но и нюансирует их применение, учитывая индивидуальные особенности здоровья и течения основной и сопутствующей болезней пациента, черпая их из жалоб, анамнеза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований и клинических наблюдений за каждым пациентом. *Логика врачевания* в каждом клиническом случае подчинена индивидуации вмешательств с учетом индивидуальных проявлений заболевания в интересах здоровья конкретного пациента.

2. Экспертные оценки обычно молчаливо предполагают, что эффективность клинических вмешательств - функция качества технологий. В реальности же эффективность их в существенной мере - функция *уместного их применения в каждом клиническом случае*.

<sup>60</sup> McGuire A. e.a., 2015; World Cancer Report. IARC., 2008; Breast cancer: prevention and control, 2015.

<sup>61</sup> World Cancer Report 2014...; Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

Поэтому по мере обогащения «парка технологий» то на первое место выдвигается вопрос об обоснованности решений, принимаемых врачами. Сравнение эффективности применения разных технологий предполагает учет уместности их применения врачами. Обычная статистика заболеваемости, болезненности и смертности - отражают усредненный уровень здоровья в популяциях. Но и при одинаковых показателях здоровье может существенно различаться из-за применяемых врачебных технологий, иметь различную стоимость и разную степень на популяционном уровне. Это видно уже из сравнения здоровья стран с различными валовым внутренним и валовым национальным продуктами. Поэтому и решения, принятые организаторами здравоохранения с опорой на показатели здоровья без отслеживания уместного применения врачебных технологий, носят приблизительный 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 учетом их эффективности в странах-разработчиках и/или странах импортерах. Но врачебные сообщества разных стран разнятся глубиной опыта индивидуации врачевания, и имеют дело с разным естественным фоном здоровья на популяционном уровне. Поэтому желательно, чтобы в каждой стране-импортере проводились собственные репрезентативные инновационные исследования.

3. Любое масштабное медицинское вмешательство ведет к модификации динамики здоровья обслуживаемой популяции, меняется структура потока больных соответствующих профилей. Эффективность лечения и качество жизни больных РМЖ на популяционном уровне определяется набором диагностических и лечебных технологий (стандартов), которыми владеют врачи-онкомамонологи, и их способностью уместно варьировать ими в ходе врачевания. Поэтому управление эффективностью маммологического обслуживания населения в масштабе региона предполагает рациональное регулирование структуры потока больных РМЖ на основных этапах контроля – 1) первичной профилактики, 2) специальной диагностики, 3) специального первичного лечения больных РМЖ, 4) последующего наблюдения за ними и 5) их долечивания.

4. Регулярные аналитико-описательные эпидемиологические и клинико-статистические исследования и доступность биологических свойств РМЖ для их изучения в клинических условиях с одной стороны облегчают реализацию *принципа индивидуации врачевания*<sup>62</sup>, с другой – позволяют целенаправленно развивать технологическое обеспечение оказания специализированной онкомамологической помощи обслуживаемому населению на всех пяти этапах контроля РМЖ. Поэтому регулирование эффективности своевременной диагностики, специального лечения и улучшение качества жизни больных РМЖ составляют элементы единой комплексной задачи, решаемой на двух уровнях:

- на *индивидуальном уровне* – как проблема индивидуации врачевания на всех пяти указанных этапах контроля РМЖ;
- на *популяционном уровне* – как проблема адекватного технологического сопровождения пяти основных этапов оказания специализированной онкомамологической помощи, на которых контролируется структура потока пациентов **РМЖ**: 1) первичного профилактического обслуживания, 2) первичной диагностики (в том числе скрининга), 3) лечения, 4) долечивания и 5) диспансерного наблюдения..

5. 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,

---

<sup>62</sup> Кутлумуратов А.Б., 2016; 2022, 2024. Kutlumuratov A.B., 2020, 2021.

инновации в онкологическую практику региона, сопровождаемые аналитическими исследованиями на популяционном уровне, создают условия для развития национальной онкологической науки. Такой подход вполне находит свое оправдание в создании сети филиалов научно-практического онкологического центра в нашей стране.

## **2. Технологические стандарты и научное сопровождение медицинских практик**

Технологии играют роль конечного продукта в классическом инновационном цикле, включающем этапы 1) выдвижения научных идей, 2) разработку инноваций, 3) их внедрение в сферу медицинских услуг и 4) конечное их потребление в оказании врачебных услуг населению. Обычно молчаливо предполагается, что импортируемая технология попадает сразу на 3 и 4 этапы инновационного цикла, пройдя этапы 1) и 2) в стране-разработчике и, иногда, в первой стране-импортере. В классической схеме инновационного цикла применяемые технологии как бы вмешиваются в линейную динамику здоровья населения, структурируя ее между рождением и смертью. Реальная же динамика здоровья любой популяции нелинейна, что связано с уникальной природой ее здоровья: на популяционном и индивидуальном уровне здоровье реализует себя в специфике сетевых структур популяции. Поэтому и эффекты от применения медицинских технологий носят нелинейный характер. Нюансы эффектов, непосредственно выявляемые в ходе применения технологий в определенной популяции, могут стать поводом для доработки идей, на основе которых эти технологии были первично разработаны. Это может стать поводом для запуска нового инновационного цикла на основе доработанных научных идей, разработок и модификаций технологий, их реализации и их потребления медицинскими практиками. На осознании этого и 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 накладками на их эффект специфики здоровья местной популяции. Мы допускаем, что анализ нюансов этой специфики может натолкнуть на новые идеи, которые могут послужить развитию 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 изучить (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 следующих трех отличимых фаз.

В первой фазе инновационные исследования рассматриваются как освоение хорошо зарекомендовавших себя в странах-разработчиках врачебных технологий, эффективность которых должна сначала получить подтверждение 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 рассматриваются как вовлекающие специфические для популяции факторы. Эти нюансы используются для уточнения прикладных знаний в области физиологии и медицины, легших в основу импортированной разработки. При этом применение разработки может дополнительно обосновываться или даже иметь новые врачебные цели.

В третьей фазе статистически выявленные на двух предыдущих фазах факты становятся поводом для выдвижения гипотез, фальсифицируемых проведением исследований как прикладного, так и фундаментального характера.

### 3. Основные положения КККР РМЖ для Самаркандской области.

Концепция включает следующие четыре, представляющиеся очевидными, 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.*

Эти три положения вполне выражают основную суть КККР РМЖ. 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**.*

Что это значит? 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 вмешательства в практику врачевания выражается положительными сдвигами показателей эффективности врачевания, интегрируемыми 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 врач профессионально поддерживает каждого пациента в реализации естественной способности его организма сохранять, укреплять и восстанавливать свое здоровье. Во-вторых, неявно принимается во внимание широкое толкование понятия «профилактика» как тройственной структуры, включающей первичную, вторичную и третичную компоненты<sup>63</sup>. В-третьих, максимизация эффективности двух первых компонент этой структуры предполагает аналитическое отслеживание факторов риска рака, предраковых заболеваний и фоновых заболеваний («канкрофилии» по Дильману<sup>64</sup>), способствующих развитию рака. В идеале для реализации этих компонент привлекаются местные поликлиники, чья деятельность временно переносит акценты на решении проблем, являющихся объектом профессиональных интересов специалистов региональных онкологических учреждений. Третья же компонента почти целиком осуществляется врачами специализированного онкологического учреждения, хотя эффективность его 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 ее лечением. То есть специализированное вмешательство – часть активной врачебной деятельности, идущей *навстречу* интересам населения в здоровье и дополняющей текущее онкологическое обслуживание (по *обращению* населения за врачебной помощью в медицинские учреждения). Обслуживание по обращению предполагает естественное

<sup>63</sup> Алексеенко С.Н., Дробот Е.В., 2015.

<sup>64</sup> Дильман В.М., 1984

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 традиций в формируемую врачом сообществом ткань популяционной специфики здоровья. Первичная профилактика РМЖ - активное его предотвращение 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 под патронажем региональных специализированных онкологических учреждений. Третичная профилактика рака - активный контроль состояния выявленных онкологических больных, снижение риска рецидивов и генерализации, осложнений, связанных с течением заболевания и лечением, инвалидизации пациентов, раннее ее выявление и лечение, реабилитацию после лечения и улучшение качества их жизни.

Наряду с активным выявлением и лечением региональные онкологические учреждения обслуживают лиц, самостоятельно *обращающихся* за врачебной помощью. Общий *поток больных*, обслуживаемых онкологическим учреждением, структурируется *а) обращением* за врачебной помощью самих пациентов; *б) активными* мероприятиями по улучшению здоровья обслуживаемого населения, организуемыми специализированным учреждением. Рациональное управление этим двуединым процессом медицинских вмешательств в естественную динамику здоровья популяции с опорой на аналитический мониторинг эффектов на популяционном уровне составляет содержание КККРМЖ. Концепция направлена на достижение и поддержание максимально высокой эффективности и качества обслуживания населения региональным филиалом РСНПМЦОиР МЗ РУз.

В идеале эффективность двуединого контроля РМЖ - на основе *активного* его выявления медучреждениями и *обращения* самого населения в медучреждения можно максимизировать в рамках практики перманентных аналитических исследований на *популяционном уровне*. Интегральную эффективность контроля РМЖ выражают вклады 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 специализированных технологий вмешательств, составляющей основу *тотальных инновационных исследований* в стране, которые позволяют целенаправленно развивать технологические возможности предупреждения и эффективного лечения РМЖ на популяционном уровне.

Ниже схематически показано взаимодействие инновационного цикла и естественной динамики здоровья популяции.

В ходе мониторинга эффективности применяемых технологий может быть оценена вовлеченность популяционной *специфики здоровья* обслуживаемого населения в эффект от их применения. Оценка этой специфики составляет область интересов развития отечественных *прикладных* и *фундаментальных* разработок, завершающихся исследованиями инновационного характера. Таким образом, инновационные исследования, способствуя развитию национальных прикладных и фундаментальных исследований в онкологии, максимально сближают науку и врачебную практику, вовлеченную в естественную динамику здоровья популяции. Саморазвивающаяся система научного сопровождения практики рассматривается нами как составная часть системы *научно-практического* контроля рака в каждом регионе. Разные аспекты саморазвивающейся научно-практической системы контроля здоровья обслуживаемого населения могут согласовываться региональными секторами здравоохранения, а каждая из них исходит из общего принципа единства индивидуации врачевания и максимизации вклада сектора в ОПЖ и качество жизни обслуживаемой им популяции.

Создание системы инновационных исследований с оценкой эффективности технологий специальных вмешательств в рамках онкомамологического сектора здравоохранения на популяционном уровне в Самаркандской области, мы рассматриваем как задачу *первой фазы* становления системы регионального ККК РМЖ. Развитие прикладного и фундаментального научных онкомамологических исследований составляет содержание *второй и третьей фаз* становления этой системы.

### **Заключение**

Современные достижения в области разработки проблемы РМЖ позволяют в масштабе любой обслуживаемой специализированным онкологическим учреждением популяции оптимизировать диагностику, эффективность лечения и качество жизни больных в рамках развития системы комплексного контроля РМЖ. При этом представляется весьма актуальной задача развития региональных практик регулирования эффективности и качества жизни больных на популяционном уровне на основе уместного применения многообразных диагностических и лечебных технологий (стандартов) при лечении каждого больного. 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, комплексного и поддерживающего лечения больных РМЖ в увязке со спецификой здоровья в целом популяции, обслуживаемой филиалам РСНПМЦОиР МЗРУз.

**КККРМЖ** в Самаркандском регионе исходит из того, что эффективное маммологическое обслуживание предполагает оптимальное регулирование структуры потока пациентов **РМЖ** на этапах 1) первичного профилактического обслуживания, 2) первичной диагностики, 3) первичного лечения, 4) долечивания и 5) диспансерного наблюдения. При этом отслеживаются нюансы эффективности используемых технологий диагностики и лечения, связанные со спецификой здоровья населения, обслуживаемого Самаркандским филиалом РСНПМЦОиР МЗ РУз. Выявляемые в ходе *инновационных исследований* нюансы эффективности технологий рассматриваются как объекты, несущие потенциал для развития отечественных *прикладных и фундаментальных* исследований.

Максимизация эффективности и качества жизни пациентов **РМЖ** на популяционном уровне предполагает решение двух дополняющих друг друга проблем регулирования:

1) уместного использования диагностических и медицинских технологий в каждом клиническом случае;

2) структуры потока пациентов **РМЖ** на этапах первичной профилактики, диагностики, лечения, и поддерживающего лечения и диспансерного наблюдения с учетом отслеживания специфики здоровья обслуживаемой популяции.

### III.

## ОПЫТ ПЕРВОЙ ФАЗЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНТРОЛЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

*Узаков С.М.<sup>1</sup>, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Кутлумуратов А.Б.<sup>3</sup>*

- <sup>1</sup>- Самаркандский филиал СНПМЦОиРМЗРУз, г. Самарканд;
- <sup>2</sup>- Специализированный научно-практический медицинский центра онкологии и радиологии МЗ РУ (СНПМЦОиР МЗРУз), г. Ташкент;
- <sup>3</sup>- Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд.

### Резюме

**Цель.** Описание результатов первой (инновационной) фазы создания системы комплексного контроля рака молочной железы (РМЖ) на популяционном уровне в Самаркандском регионе.

**Методы.** Лечение рака РМЖ включает радикальную мастэктомию (РМЭ). Одномоментное наложение лимфовенозного анастомоза (ЛВА) на стороне операции (РМЭ+ЛВА) может улучшить качество жизни больных после лечения, снизить вероятность вторичной лимфедемы (ВЛ). Эффективность РМЭ+ЛВА - объект инновационного исследования в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР МЗРУз, первой фазы исследований на популяционном уровне.

**Результаты.** Риск лимфедемы (ВЛ) после РМЭ+ЛВА за контрольный период (01.01.2017-01.07.2022) был десятикратно ниже по сравнению с риском больных после обычного РМЭ (различия между этими группами больных были статистически достоверны -  $p < 0.05$ ). Показано, что признаки гипертонической болезни перед операцией встречались чаще у пациентов без развившейся L у них за период наблюдений, чем у пациентов, у которых были отмечены признаки L ( $p < 0,05$ ). Печень пациентов с развившимися у них признаками L реагировала на химиотерапию УЗИ-признаками повреждений печени реже, чем печень пациентов без развития у них L после РМЭ или РМЭ+ЛВА. Напротив, клинические и УЗИ-признаки гинекологических заболеваний у пациентов с признаками L, обнаруженными у них после хирургического лечения, отмечались чаще, чем у пациентой без развившихся у них признаков L после РМЭ или РМЭ+ЛВА.

**Заключение.** Полученные результаты можно использовать для развития прикладных и фундаментальных региональных национальных исследований РМЖ в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** рака молочной железы; комплексный контроль на популяционном уровне; радикальная мастэктомия; вторичная лимфедема; лимфовенозный анастомоз; инновации; прикладные исследования; фундаментальные исследования.

## EXPERIENCE OF FIRST PHASE OF CREATING THE COMPLEX CONTROL SYSTEM OF BREAST CANCER IN THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN

*Sahib M. Uzakov<sup>1</sup>, Mirjalal D. Dzhuraev<sup>2</sup>, Atabek B. Kutlumuratov<sup>3</sup>*

- <sup>1</sup>- Samarkand branch of Specialized scientific-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan (SSPMCO&R of MPHUz), Samarkand city;
- <sup>2</sup>- SSPMCO&R of MPHUz, Tashkent city;
- <sup>3</sup>- Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city;

### Abstract

**The aim:** Description of results of the first (innovative) phase of creation of complex control of breast cancer on population level in the Samarkand region of Uzbekistan.

**Methods.** Treatment of a breast cancer (BrCr) includes radical mastectomy (RME). Imposing of lymphatic-venous anastomosis (RME+LVA) can improve quality of a life of patients after treatment: it reduces probability secondary lymphedema (L). Efficiency of RME+LVA is objects of innovative research in the Samarkand branch of RSPMCO&R of MPHUZ, which is the first phase of researches on population level.

**Results.** The risk of L after RME+LVA during five years of control period of patients has been reduced ten times in comparison with risk after usual RME; distinctions between the basic groups and control groups were statistically reliable ( $p < 0.05$ ). It is demonstrated that signs of hypertensive disease before operation met authentically more often at patients without developed L at them in control period (01.01.2017-01.07.2022), 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 chemotherapy by ultrasonic signs of hepatic lesions less often than a liver of patients without development in them L after RME or RME+LVA. On the contrary, clinical and ultrasonic signs of gynecological diseases at patients with signs L which were developed at them after operation were noticed more often, than at patients without development in them L after RME or RME+LVA.

**Conclusions.** It is supposed that these facts can be used for development of regional national applied and basic researches of breast cancer.

**Key words:** breast cancer; complex control on population level; radical mastectomy; secondary lymphedema; lymphatic-venous anastomosis; innovation; applied researches; basic researches.

### III.

## ОПЫТ ПЕРВОЙ ФАЗЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНТРОЛЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

*Узаков С.М.<sup>1</sup>, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Кутлумуратов А.Б.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> - Самаркандский филиал СНПМЦОиРМЗРУз, г. Самарканд;

<sup>2</sup> - Специализированный научно-практический медицинский центра онкологии и радиологии МЗ РУ (СНПМЦОиР МЗРУз), г. Ташкент;

<sup>3</sup> - Кафедра онкологии Самаркандского медицинского университета, г. Самарканд.

## EXPERIENCE OF FIRST PHASE OF CREATING THE COMPLEX CONTROL SYSTEM OF BREAST CANCER IN THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN

*Sahib M. Uzakov<sup>1</sup>, Mirjalal D. Dzhuraev<sup>2</sup>, Atabek B. Kutlumuratov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> - Samarkand branch of Specialized scientific-practical medical centre of oncology and radiology Ministry of Public Health of Uzbekistan (SSPMCO&R of MPHUZ), Samarkand city;

<sup>2</sup> - SSPMCO&R of MPHUZ, Tashkent city;

<sup>3</sup> - Department of oncology of the Samarkand medical university, Samarkand city;

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) ныне составляет около четверти всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями в мире<sup>65</sup>, 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.<sup>66</sup> На 2010 год около 3.6

<sup>65</sup> Bray F. e.a., 2018; World Cancer Report 2014...; McGuire A. e.a., 2015; Balasubramanian R. e.a., 2019.

<sup>66</sup> Balasubramanian R. e.a., 2019.

миллионов женщин в мире жили не менее пяти лет РМЖ.<sup>67</sup> РМЖ является среди женщин наиболее частой из злокачественных опухолей и составляет 22,9% всех агрессивных их форм.<sup>68</sup> РМЖ распространён в развитых странах<sup>69</sup>, и чаще диагностируется у женщин трудоспособного возраста.<sup>70</sup> Он хорошо изучен, непосредственно доступен для исследования в клинических условиях его биологических свойств, с чем связаны успехи последних десятилетий в развитии различных стратегий контроля РМЖ.

Статья посвящена проблемам комплексного регулирования эффективности лечения и качества жизни больных РМЖ на основе уместного использования многообразных диагностических и лечебных стандартов на индивидуальном и популяционном уровнях. Дается общая характеристика результатов, полученных в ходе первой фазы формирования в Самаркандском регионе Узбекистана системы комплексного контроля РМЖ.

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

Вопросы контроля РМЖ осуществляются на уровне каждого региона, обслуживаемого региональным специализированным онкоучреждением – филиалом РСНПМЦОиР МЗРУз. и В последние годы специалисты онкологи освоили ряд новых стандартов клинического обслуживания больных РМЖ. Это ставит региональное здравоохранение перед проблемой оптимизации их применения, контроля его результатов на популяционном уровне.

Технологические стандарты в сфере медицинских практик играют роль конечного продукта в классическом инновационном цикле, включающем этапы 1) выдвижения научных идей, 2) разработку инноваций, 3) их внедрение в сферу медицинских услуг и 4) конечное их потребление. При этом мы исходим из трехфазной КККРМЖ.

В первой фазе осваивается 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, легших в основу создания применяемых технологий. 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**

Начная 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%.<sup>71</sup> Кроме того, ВЛ - чрезвычайно частое осложнение комбинированного и комплексного лечения РМЖ<sup>72</sup>, что оправдывает название ВЛ.

---

<sup>67</sup> Olopade O.L, Falkson C.I., 2010.

<sup>68</sup> McGuire A. e.a., 2015; World Cancer Report. IARC., 2008; Breast cancer: prevention and control, 2015.

<sup>69</sup> World Cancer Report 2014, WHO, 2014.

<sup>70</sup> Ahmad A., 2019; Bermejo de Las Heras B. e.a., 2020.

<sup>71</sup> Noguchi M. et al., 2010; Noguchi M. et al., 2015.

<sup>72</sup> Ивашков В.Ю., Соболевский В.А., 2017.

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.<sup>73</sup> В этих исследованиях на популяционном уровне изучена эффективность радикальной мастэктомии (РМЭ) по Маддену<sup>74</sup> 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.<sup>75</sup>

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.<sup>76</sup>

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 сопутствующей патологии в течение 5,5 лет контрольного периода. В подгруппе **IIc** 180 больных также наблюдали, фиксируя случаи ВЛ. Учитывали клинически и инструментально выявленные признаки сопутствующей сердечно сосудистой патологии (ССП), гинекологической патологии (СГП) и УЗИ-признаков поражения печени (СПП). 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).

В целом 370 случаев, составивших выборку исследования, позволили изучить связь риска ВЛ с УЗИ-признаками и клиническими признаками СГП (тела матки, шейки матки, яичников и других гинекологических заболеваний), СПП, а также клинических и ЭКГ-признаков ССП - атеросклероза, ишемической болезни сердца, коронаросклероза, стенокардии, сосудистых заболеваний головного мозга, нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни (ГБ), наблюдавшихся у больных РМЖ до операции.

Были составлены 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 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

<sup>73</sup> 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.

<sup>74</sup> Madden J.L., 1965; Madden J.L. e.a., 1972.

<sup>75</sup> Ивашков В.Ю., Соболевский В.А., 2017.

<sup>76</sup> Воронников В.В. с соавт., 2023.

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.

Основные результаты первой фазы исследования обобщены в методических рекомендациях.<sup>77</sup> 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%,  $CI_{95\%} = 8,61 \div 21,39$ ): соответственно в **IIa** – 16 (17,4%,  $CI_{95\%} = 9,6 \div 25,1$ ), в **IIb** – 2 (7,1%,  $CI_{95\%} = 0,0 \div 16,7$ ). В Дополнительной подгруппе **IIc** к концу КП отмечено было 26 случаев ВЛ (14,44%,  $CI_{95\%} = 9,3-19,6$ )Ю, то есть риск ВЛ в подгруппе **IIc** был статистически идентичен таковому в подгруппах **IIa** и **IIb** ( $p > 0.05$ ).

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	<b>94,2÷100,0</b>	87,0	<b>80,3÷93,7</b>	85,4	<b>77,3÷93,5</b>	92,3	78,7÷100,0	91,8	87,5÷96,0
4	100	<b>93,8÷100,0</b>	85,0	<b>77,5÷92,5</b>	82,8	<b>73,5÷92,0</b>	92,3	78,2÷100,0	90,5	85,8÷95,3
5	100	<b>93,7÷100,0</b>	84,0	<b>76,1÷91,9</b>	81,4	<b>71,7÷91,2</b>	92,3	77,7÷100,0	89,9	84,9÷94,8

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

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, %	CI95, %
<b>ДГ I (больные с ВЛ после РМЭ) (N=36)</b>			
УЗИ-признаки СГП	19	52,78±1,24	50,36÷55,20
УЗИ-признаки СПП	10	27,78±1,22	25,38÷30,17
<b>ДГ II (больные без ВЛ после РМЭ) (N=79)</b>			
УЗИ-признаки СГП	39	49,37±1,19	47,04÷51,70

<sup>77</sup> Узаков С.М. с соавт., 2024.

УЗИ-признаки СПП	26	32,91±1,18	30,60÷35,23
<b>ДГ III (больные с РМЭ+ЛВА) (N=65)</b>			
УЗИ-признаки СГП	15	23,08±1,18	20,76÷25,39
УЗИ-признаки СПП	26	40,00±1,20	37,65÷42,35

В ходе проведенных исследований удалось выявить 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). 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 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).

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÷97,2), в группе II 87,4% (81,3÷93,5, причем в подгруппе IIa - 90,0% (CI95%=82,8÷97,2), в подгруппе IIb - 88,0% (CI95%=81,4÷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 неоадьювантной 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**

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 СПП 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., Lerdsitthichai 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-overdiagnosis1>).
- 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](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.

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.

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

Madden J.L., Kandalaf 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.

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://geo.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](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. (2016) О примате интуиции в науке врачевания; <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 IIIсъезда онкологов стран СНГ, Минск, 25-28мая, 2004., Часть1. – Минск: ОДО «Тонпик».–2004. – С.233-234.

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. (2021) Об эволюционно-онтогенетической эпистемологии клинической онкологии; <http://viXra.org/abs/2109.0075v2>.

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

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

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

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.