



ШАНАЗАРОВ НАСРУЛЛА АБДУЛЛАЕВИЧ

Медицина ғылымдарының докторы, профессор, «ҚР ПІБ МОА» директордың стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, «Фотодинамикалық терапия» орталығының жетекшісі, 5 монография, 55 оқулық және методикалық әдістемелік нұсқаулықтың, 700 аса баспа жарияланымдарының, 40 патенттің және авторлық куәліктердің авторы.



РАХИМЖАНОВА РАУШАН ИБЖАНОВА

ҚР еңбек сіңірген қайраткері, медицина ғылымдарының докторы, профессор, АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі, АПМ академигі, Қазақстан радиологиялық қоғамының президенті, Фотодинамикалық терапия бойынша Қазақстандық қауымдастықтың вице-президенті, «Сүт безінің қатерлі ісігіне жол жоқ» Қазақстан Республикасы маммологтар қауымдастығының және қозғалыстың президенті, 7 монография, 20 оқулық және методикалық әдістемелік нұсқаулықтың, 600 аса баспа жарияланымдарының, 30 патенттің және авторлық куәліктердің авторы.



ГЮЛОВ ХАНАХМЕД ЯРАХМЕДОВИЧ

Медицина ғылымдарының докторы, профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері, 3 монография, 10 оқулық және методикалық әдістемелік нұсқаулықтың, 300 аса баспа жарияланымдарының, 10 патенттің және авторлық куәліктердің авторы.



ТУРЖАНОВА ДИНАРА ЕРЛАНОВНА

PhD, медицина ғылымының магистрі, АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының ассистенті, 8 методикалық әдістемелік нұсқаулықтың, 70 аса баспа жарияланымдарының, 9 патенттің және авторлық куәліктердің авторы.

ШАНАЗАРОВ Н.А., РАХИМЖАНОВА Р.И., ГЮЛОВ Х.Я., ТУРЖАНОВА Д.Е.

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ

Шаназаров Н.А.,
Рахимжанова Р.И.,
Гюлов Х.Я.,
Туржанова Д. Е.

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ



Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д. Е.

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ
ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ
МЕН ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**

ӘОК 616-073:618.19-006-08:615.831

ББК 55.6

С 90

Рецензенттер

Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Тайлаков Б.Б - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» ғылым және инновациялық технология бөлімінің жетекшісі

Авторлары

Шаназаров Н.А. - м.ғ.д., профессор, «ҚР ПБ МОА» директордың стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары

Рахимжанова Р.И. – ҚР еңбек сіңірген қайраткері, м.ғ.д., профессор, АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

Гюлов Х.Я.- м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері

Туржанова Д.Е – PhD, медицина ғылымдарының магистрі, АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының ассистенті

Қысқаша аннотация

Бұл монографияда сүт безі қатерлі ісігінің тері мезгілдерінің диагностикасын және емін оңтайландыру бағытында орындалған. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің дәстүрлі әдістерімен үйлесімде фотодинамикалық терапия әдісінің ерекшелігін көрсетілген. Сүт безі қатерлі ісігінің көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностикасының орынды айқындай отырып медициналық тәжірибеде қолдану мүмкіндігін айқындады.

ISBN 978-601-244-420-9



9|786012|444209|

ШЖҚ «ҚР ПБ Медициналық орталығының ауруханасы» РМК Ғылыми-клиникалық кеңесімен бекітілді және басылымға ұсынылды (2022 жылғы «29 қараша» № 6 хаттама)

©Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д. Е., 2022

МАЗМҰНЫ

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	4
КІРІСПЕ	6
I-тарау Сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы	7
Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің заманауи тәсілдері	15
II-тарау Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресценттік диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау	22
III-тарау Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің фотодинамикалық терапиясы	37
IV-тарау Зерттеу топтарындағы QOL-CS сауалнамасының деректері бойынша өмір сапасын бағалау	87
ҚОРЫТЫНДЫ	101
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	108
ҚОСЫМШАЛАР	122
СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРОЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ (Әдістемелік нұсқаулық)	125
СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ (Әдістемелік нұсқаулық)	155
СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫН БАҒАЛАУ (Әдістемелік нұсқаулық)	195

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

- ФД** – флуоресценттік диагностика
- ФДТ** – фотодинамикалық терапия.
- ФС** – фотосенсибилизатор
- ЛЭСА** – лазерлік электронды спектрлік анализатор
- ДДСҰ** – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
- КҚЛС** –Көктамыр ішінде қанның лазерлік сәулеленуі
- СТ** – сәулелік терапия
- ХТ** – химиотерапия
- МРТ** – магнитті резонансты томография
- НАХТ** – неоадъювантты химиотерапия
- ГТ** – гормональды терапия
- СБҚІ** –сүт безінің қатерлі ісігі
- ҚӨ** – қатерлі өспелер
- ӨС** – өмір сапасы
- НТ** – негізгі топ
- БТ** –бақылау топ
- QOL-
CS** – Quality of Life Patient/Cancer Survivor (науқастық өмір сапасы/ қатерлі ісіктен кейін)
- RECIST** – Response evaluation criteria in solid tumours (қатерліісікте рдінжауабынбағалау критерийлері)
- TNM** – tumor,nodus, metastasis



Қазіргі таңда сүт безі қатерлі ісігі медициналық және әлеуметтік мәселелердің бірі болып табылады. Барлық онкологиялық аурулардың ішінде сүт безі қатерлі ісігі жетекші орынға ие. Дүние жүзінде 2021 жылы 2,3 миллион әйелге сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылса, әлемде аурудан 685 000 өлім тіркелді. Науқастарды емдеудегі маңызды мәселелердің бірі - метастаздарды емдеу. Сонымен қатар, бұл локализацияның қатерлі ісігі жиі тері метастазбен сипатталады. Алайда, дәстүрлі емдеу әдістері әрдайым оң нәтиже көрсетпейді, бұл емдеудің жаңа тәсілдерін іздеуге мәжбүр етеді.

Қазіргі ғылымның басым бағыты әртүрлі локализациялардағы қатерлі ісіктерді ерте диагностикалаудың және емдеудің жаңа әдістерін жоғары технологиялық әдістерін әзірлеу және енгізу және медициналық технологиялардың соңғы жетістіктерін пайдалануға негізделген әдістерін іздеу болып табылады. Осындай бағыттардың бірі-қатерлі ісіктерді флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясы.

Монография қазіргі заманғы онкологияның өте өзекті мәселесіне — фотодинамикалық терапия әдісімен сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары бар науқастарды емдеуге арналған. Отандық әдебиетте бұл тақырыпта ғылыми жұмыс жоқ екенін ерекше атап өткен жөн. Қазіргі уақытта онкологияда науқыстарының осы ауыр тобын емдеудің көптеген әдістерінің болуы мәселені сәтті шешудің, сондай-ақ бірыңғай тәсілдің жоқтығын көрсетеді.

Жұмыста әдістің тарихы, жарықтың әсерінен дәрілік заттар мен патологиялық тіндердің өзара әрекеттесу сипаты туралы әдеби және өзіндік деректерді талдау ұсынылған. Зерттеу әлемдік тәжірибеге және өз зерттеулеріне негізделген.

Жинақталған әдеби және клиникалық деректердің нәтижесінде авторлар біздің елімізде алғаш рет сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары бар науқастарды емдеу үшін фотодинамикалық терапияны қолдану үшін көрсеткіштер мен қарсы көрсеткіштерді тұжырымдайды.

ҚР ҰҒА академигі,
м.ғ.д., профессор,
Мемлекеттік сыйлық лауреаты

В. В. Бенберин

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі. Жыл сайын әлемде шамамен 1 млн. 200 мың әйелге, оның ішінде Ресей Федерациясында 52 мыңнан астам және біздің елімізде 4 мыңнан астам адамға, әсер ететін сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ) сырқатының өсуі мен науқастардың өлім-жітімінің жоғары деңгейде болуы мамандардың жіті назарын аударуда. Қазақстан Республикасында тек 2012-2017 жылдар аралығында СБҚІ ауруы 100 мың тұрғынға шаққанда 21,3-тен 24,5-ке дейін өсті. Сонымен қатар, халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігі мамандарының болжамдарына сәйкес, келесі екі онжылдықта СБҚІ диагнозы бар науқастардың саны 2 есе артуы мүмкін.

Қазіргі медицинада науқастардың өмір сүру сапасы емдеу тиімділігін бағалаудың жетекші критерийлерінің біріне айналуда. Бұл критерий қатерлі ісік ауруларын диагностикалау мен емдеуде жаңа әдістер мен ғылыми әзірлемелерді іздеуге ынталандырады.

Флуоресценттік диагностиканы (ФД) және фотодинамикалық терапияны (ФДТ) қолдану - басым бағыттардың бірі. Қазіргі уақытта ФДТ қатерлі ісіктерді емдеудің тиімді әдістерінің бірі болып саналады.

ФДТ қолданудың әлемдік тәжірибесі оның әртүрлі аймақтағы қатерлі ісіктерді радикалды және паллиативті емдеуде өзінің тиімділігін көрсетті. ФДТ әдісін өз бетінше де, хирургиялық және сәулелі емдеу әдісімен бірге де қолдануға болады. Сонымен қатар, кейбір жағдайларда, науқастер хирургиялық емдеуден бас тартқан кезде немесе операцияға қарсы көрсеткіштер болса, бұл ісікке әсер етудің жалғыз әдісі болып табылады.

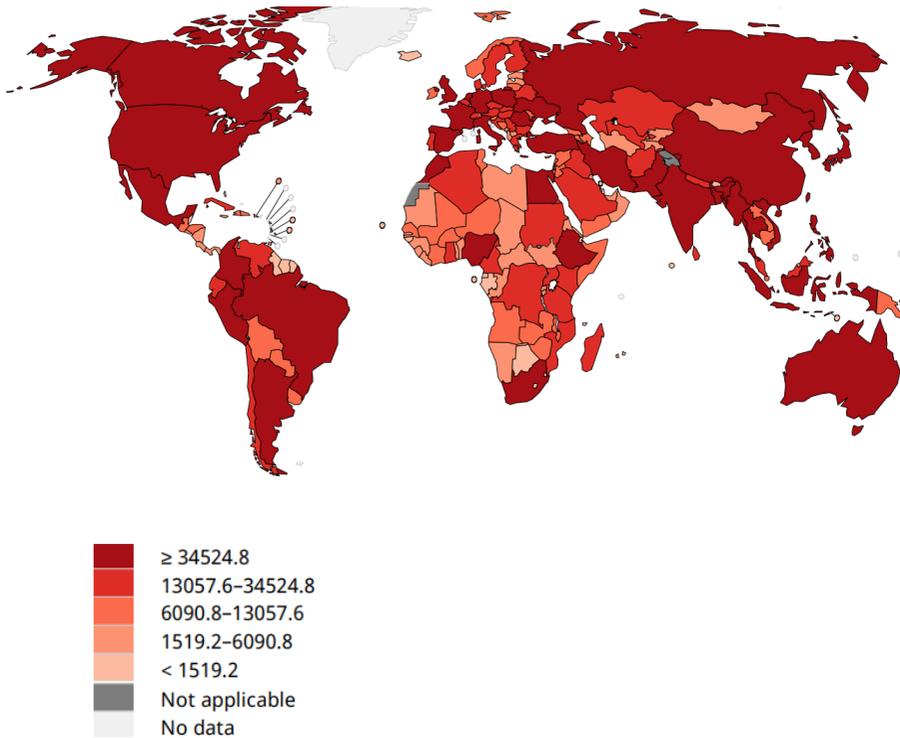
ФД және ФДТ әдістері сүт безінің бастапқы ісігінде, сондай-ақ тері астындағы және тері ішіндегі метастаздарда жоғары клиникалық тиімділікті бірнеше рет көрсеткен болатын.

ФД және ФДТ әдістерін СБҚІ асқынған сатыларын кешенді түрде емдеуде қолдану диагностикалық және емдік тиімділігін арттырады, және осы топтағы науқастардың өмір сүру сапасы мен ұзақтығын жақсартады.

I-ТАРАУ

1.1 Сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы

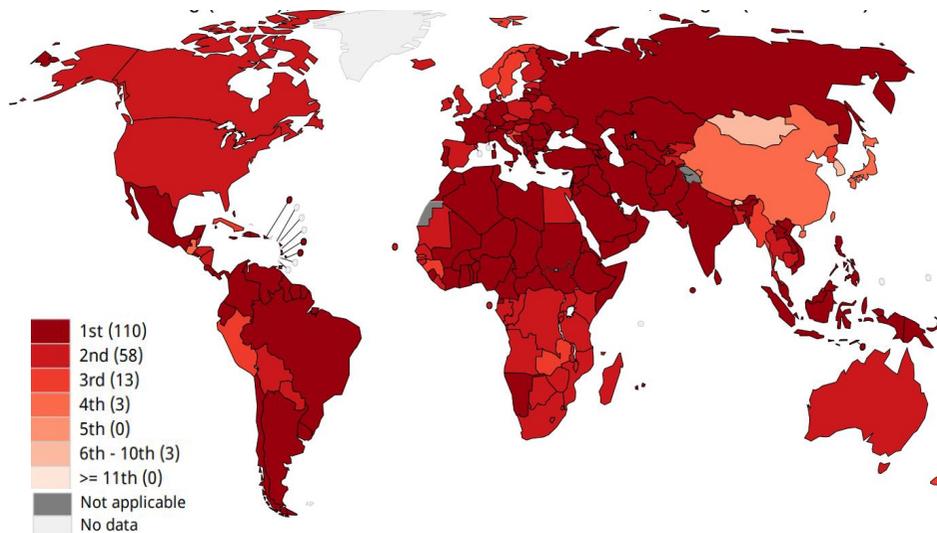
Қазіргі уақытта статистикалық деректер әлемнің барлық елдерінде қатерлі өспелермен (ҚӨ) сырқаттанудың және олардан болатын өлімнің тұрақты өсуін көрсетуде. 2020 жылы дүниежүзінде ҚӨ-мен сырқаттанған науқастардың өмірде алғаш рет кездескен түрінің абсолюттік саны 18 млн. жағдайдан асты. 100 мың тұрғынға (‰_{0000}) шаққанда ҚӨ ауруы бүкіл әлемде өзгеріп отырады (1-сурет). ДДСҰ болжамдары бойынша онкологиялық аурулардың жыл сайынғы анықталған жаңа жағдайларының саны 2040 жылға қарай 63%-ға ұлғаяды және 29,5 млн. адамға жетеді, деген болжам бар.



Сурет 1 – 2020 жылы әлемде қатерлі ісікпен сырқаттану
(100 мың тұрғынға шаққанда)

Ескерту – Әдебиет негізінде көрсетілген

Бүгінгі таңда СБҚІ дамыған және дамушы елдердің әйелдер арасында ең көп таралған ҚӨ түрі болып саналады, және де қатерлі ісік түрлерінің арасында 2-ші, ал әйелдер қауымында 1-ші орын алады. Бұл патология жыл сайын әлемде шамамен 1,2 млн әйелді, Ресей Федерациясында 52 мыңнан астам, ал Қазақстанда 4 мыңнан астам әйелді зақымдайды. Global cancer-дің бағалауы бойынша әлемде 2020 жылы 2,08 млн. астам жаңа СБҚІ жағдайлары және 2012 жылы, сәйкесінше, 1,7 млн, ал 7,5 мың өліммен салыстырғанда СБҚІ-нен 6,3 мың өлім диагнозы қойылған. СБҚІ географиясы бүкіл әлемде де алуан түрлі (2-сурет).



Сурет 2 – 2020 жылы әлемде сүт безі қатерлі ісігімен сырқаттанушылық (100 мың тұрғынға шаққанда)

Ескерту – Әдебиет негізінде көрсетілген

Елдердің эпидемиологиялық жағдайын бағалау үшін сырқаттанушылық, өлім-жетім, 5 жылдық өмір сүру көрсеткіші ағымдағы жағдайды және олардың даму болжамын бағалауға мүмкіндік беретін ҚӨ бақылау стратегиясын қалыптастыру кезінде маңызды критерий болып табылады. Әйелдер арасында диагноз қойылған қатерлі ісік ауруының жартысынан көбі дамушы елдерге тиесілі. Әлемде 2012 жылдан бастап СБҚІ ауруы 25%-ға, өлім-жетім 14%-ға өсті. Дамушы елдерде СБҚІ-мен өмір сүретін әйелдер санының өсуі байқалады. 2018 жылы СБҚІ-нің таралуы бойынша статистикалық деректерді талдау кезінде Азия елдері жетекші орын алды. Онда 941014 жағдай тіркелді, Батыс Еуропа елдерінде - 522513, АҚШ-та - 234087, ал Африкада 168690 жағдай анықталды.

Жыл сайын барлық континенттерде 1975-2000 жылдар аралығында СБҚІ жылына 0,5-1,5%-ға өсуі байқалады. Бұл көрсеткіштің өсуі өмір сүру ұзақтығының ұлғаюына және заманауи диагностикалық жабдықтардың мүмкіндігіне байланысты. Көптеген елдер үшін өсу тенденциясы 2012 жылға дейін сақталды, ал АҚШ, Канада, Австралия, Франция сияқты басқа елдер үшін бұл жағдайдың тұрақтануы және, тіпті, азаюы байқалады.

Аурудың ең жоғары стандартталған көрсеткіштері АҚШ-та ($92,9\%_{0000}$), Жаңа Зеландияда ($85,8\%_{0000}$), Израильде ($80,5\%_{0000}$), Канадада ($79,8\%_{0000}$) және бірқатар еуропалық мемлекеттерде кездеседі. Мәселен, батыс Еуропада СБҚІ-мен сырқаттану 100 мың әйелге шаққанда 90-нан астам, Орталық Африкада 30-дан аз жаңа жағдайды көрсетеді. Көптеген жылдар бойғы мәліметтер бойынша, Ұлыбритания әйелдерінің арасында СБҚІ-мен сырқаттану қаупі жоғары, алайда Еуропада аурудың ең жоғары деңгейі 2012 жылы Бельгияда ($111,9\%_{0000}$) тіркелген болатын. Содан кейін, ауру деңгейі төмендеген сайын: Данияда - $105,0\%_{0000}$, Францияда - $104,5\%_{0000}$ болған. Ең төменгі көрсеткіштері бар дамыған елдер тобынан Корея Республикасы ($52,1\%_{0000}$) және Жапония ($51,5\%_{0000}$) ерекшеленеді.

Соңғы 30 жыл ішінде көптеген индустриалды дамыған елдерде СБҚІ өлім-жетімінің төмендеуі байқалады. Осылайша, Еуропада өлім-жетім көрсеткіштері 1985-1990 жылдар аралығында өз шыңына жетті, және ол 2000 жылдардан бастап жылына 1-3%-ға тұрақты түрде төмендеуде.

2004 жылдан бастап АҚШ-та СБҚІ-мен сырқаттану көрсеткішінің өсу себебін (жылына шамамен 0,3%-ға), бала туудың төмендеуімен және артық дене салмағы бар адамдардың ұлғаюымен байланыстырады (R.M. Pfeiffer et al.). Сонымен қатар, 2009 жылдан бастап 2015 жылға дейінгі кезеңде диагноз қойылған СБҚІ үшін бес жылдық өмір сүру деңгейі 67%-ды құрады. Нәсілге бөлінуіне қарай қара нәсілділердің СБҚІ-нің даму қаупі ақ нәсілге қарағанда 33%-ға жоғары болған.

Соңғы жылдары дамушы Азия елдерінде СБҚІ-мен сырқаттанудың эпидемиологиялық көрінісі нашарлауда. Өмір салтының өзгеруіне, урбанизацияның өсуіне, тамақтану сипатына, семіздік, темекі тарту, алкоголь ішу және физикалық белсенділіктің төмендеуіне байланысты орташа табысы бар елдерде СБҚІ ауруының жоғарылауы байқалады. Сонымен қатар, Батыс Еуропа елдеріндегідей емес, медициналық мекемелер мен СБҚІ-нің скринингіне арналған ресурстардың шектеулі болуына байланысты бұл елдерде СБҚІ-нің өлім-жетімі батыс елдеріне қарағанда жоғары деңгейде.

Израиль, Кувейт, Катар, Корея Республикасы, Сингапур және Біріккен Араб Әмірліктері сияқты табысы жоғары Азия елдері де осы нозология бойынша аурудың жоғары деңгейіне ие. Қауіп факторларын анықтау кезінде әйелдердің хабардар болуын арттыру СБҚІ-нің алдын алу

және онымен сырқаттануды төмендетуге бағытталған скринингтік бағдарламалар үшін шешуші рөл атқарады. Көптеген жағдайларда әйелдер сүт бездерін өздігінен тексеру кезінде СБҚІ-нің белгілерін өздері табатыны белгілі, бұл осы патологияны ерте анықтауға және түбегейлі емдеуге мүмкіндік береді. СБҚІ-нің ерте диагностикасы - аурудың алдын алу үшін ең жақсы тәсілдердің бірі. Қатерлі ісік факторлары мен ерте білінетін белгілері туралы білімнің жеткіліксіздігі әйелдің медициналық көмекке кеш жүгінуіне және диагнозды кеш білуіне әкелуі мүмкін.

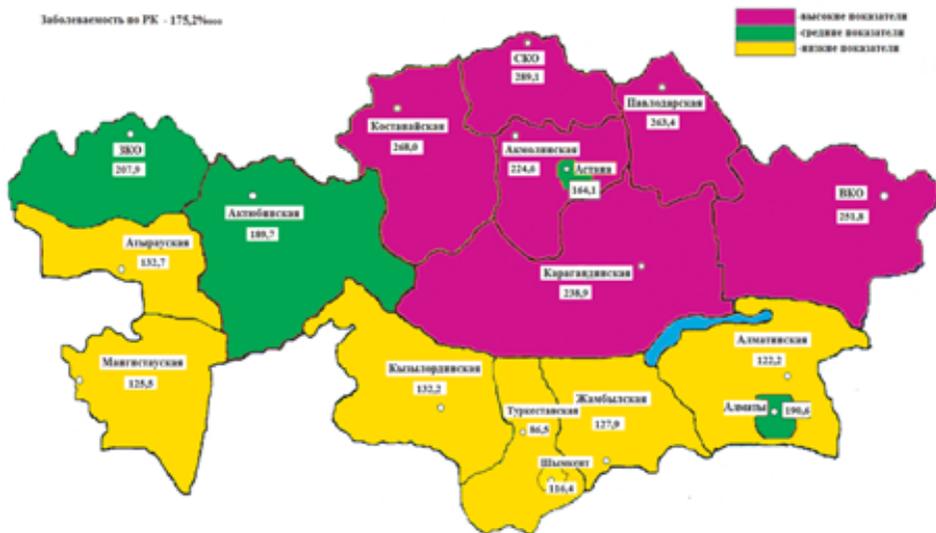
СБҚІ ауруының төмен көрсеткіштері Африка елдеріне тән. Құрлық бойынша орташа алғанда стандартталған көрсеткіш 100 мың әйелге шаққанда 36,2 жағдайды құрайды, ең азы Лесото (9,0), Гамбия (9,8), Мозамбикте (14,5), ең көбі Нигерия (50,4), Египет (49,5), Алжирде (48,5). Африка континентіндегі аурудың төмен көрсеткіші көбінесе дамыған елдерге қарағанда өмір сүру жасының қысқалығымен, сондай-ақ медициналық статистиканың сенімсіздігімен түсіндіріледі.

ТМД-ның бұрынғы елдері арасында СБҚІ ауруының төмен деңгейі Орта Азия республикаларында байқалады: 20,4-тен (Тәжікстан) 27,3-ке дейін (Қырғызстан); жоғары деңгейі -Балтық елдерінде (48,7-52,1), Арменияда (74,1).

Ресейде ҚӨ ауруы салыстырмалы түрде аз, дегенмен, СБҚІ жетекші онкопатология болып табылады, оның үлесіне 2017 жылы ауырған әйелдердің 21,5% (70 569) келді. 2001-2011 жж.орташа жылдық өсу қарқыны 1,78% болған кезде СБҚІ-нің өсімі 19,73%-ды құрады. 30 жылдан астам уақыт ішінде (1980-2011) Ресейде ауру әйелдердің саны 2 есе өсті: 100 мың тұрғынға шаққанда 22,6 жағдайдан - 45,24 жағдайға дейін.

Қазақстан Республикасында 2018 жылы алғаш рет ҚӨ диагнозымен анықталған науқастардың абсолюттік саны 32 мың жағдайды құрады, яғни $175,2^{0/}_{0000}$. Сонымен қатар елдің солтүстік өңірлерінде: Солтүстік Қазақстан ($289,1^{0/}_{0000}$), Қостанай ($268,0^{0/}_{0000}$) және Павлодар ($263,4^{0/}_{0000}$) облыстарында бұл көрсеткіш республикалық орташа көрсеткіштен жоғары (3-сурет). 2018 жылы Қазақстанда ҚӨ аурушандығы аясында СБҚІ-нің үлес салмағы 25,3%-ға жетті. 2013 жылдан бастап 2018 жылға дейін анықталған жағдайлардың жалпы сырқаттанушылық құрылымынан 21,5%-дан 25,3%-ға дейін ұлғайғаны байқалады. Аурудың жоғарылауы диагностиканың жақсарғанын, жүргізілген стратегия мен қатерлі ісікке қарсы күрестікәсікасының дамығанын көрсетеді.

Жалпы еліміз бойынша 2014-2019 жылдары 22233 СБҚІ-нің жағдайы анықталды. Өткен 15 жылда (1999-2013) 45 891 СБҚІ-нің жағдайы тіркелді. Талданып отырған кезеңде жыл сайын анықталатын СБҚІ жағдайының саны 2014 жылғы 4142 жағдайдан 2018 жылы 4648 жағдайға дейін өсті. Бақылау кезеңіндегі өсім 12,2%-ды құрады.



Сурет 3 – 2018 жылы Қазақстан Республикасында қатерлі өспелермен сырқаттанушылық (100 мың тұрғынға шаққанда)

Ескерту – Әдебиет негізінде көрсетілген

Қазақстанда СБҚІ-нің сырқаттанушылық көрсеткіштері ел өңірлері бойынша айтарлықтай кең ауқымға ие: 2018 жылғы ең жоғары деңгей Солтүстік Қазақстан облысында болған болса ($43,6\%_{0000}$), Түркістан облысында ең төменгі деңгей ($8,2\%_{0000}$) анықталған.

2014-2018 жылдардағы СБҚІ-мен ауыратын әйелдердің жас құрамын талдау 30-39 жас санатынан бастап, және одан әрі 50-59 жас аралығындағы жағдайлардың айтарлықтай өсуін көрсетеді.

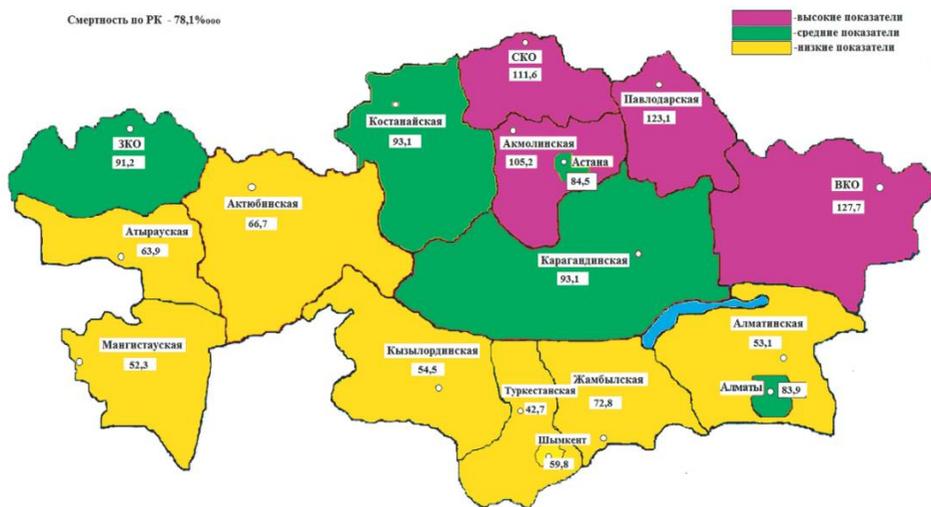
1991-1999 жылдар аралығында бүкіл әлемде СБҚІ-мен ауыратын әйелдер арасында өлім-жетімнің өсуі байқалады, орташа жылдық өсу қарқыны $1,9\%$ болды. 1999-2010 жылдар аралығында орташа жылдық кему қарқыны $0,2\%$ -ды құрады, бұл көптеген дамыған елдерде өлімнің төмендеуіне әкелді. 2018 жылы ең жоғары өлім-жітім Пәкістанда ($29,9\%_{0000}$), Нигерияда ($27,6\%_{0000}$), Меланезиядағы Фиджи аралдарында ($21,4\%_{0000}$) тіркелді. Израильде, Ресейде және АҚШ-та, біздің елімізде СБҚІ-ден болатын өлім-жітім орташа әлемдік көрсеткіштен асады, бұл тиісінше $18,6$; $16,0$; $14,4$; $17,3\%_{0000}$, Жапонияда төмен ($8,9\%_{0000}$). Өлім-жітімнің төмендігі Оңтүстік Кореяда ($6,1\%_{0000}$), Қытайда ($9,1\%_{0000}$), Моңғолияда ($3,5\%_{0000}$) байқалады.

Қазақстан Республикасында 2018 жылдың қорытындысы бойынша ҚӨ-ден жалпы саны 14369 адамқайтыс болған. Өлім-жітімнің орташа республикалық деңгейден жоғары көрсеткіштері Шығыс Қазақстан

(127,7⁰/₀₀₀₀), Павлодар (123,1⁰/₀₀₀₀), Солтүстік Қазақстан (111,6⁰/₀₀₀₀) облыстарында тіркелген (4-сурет).

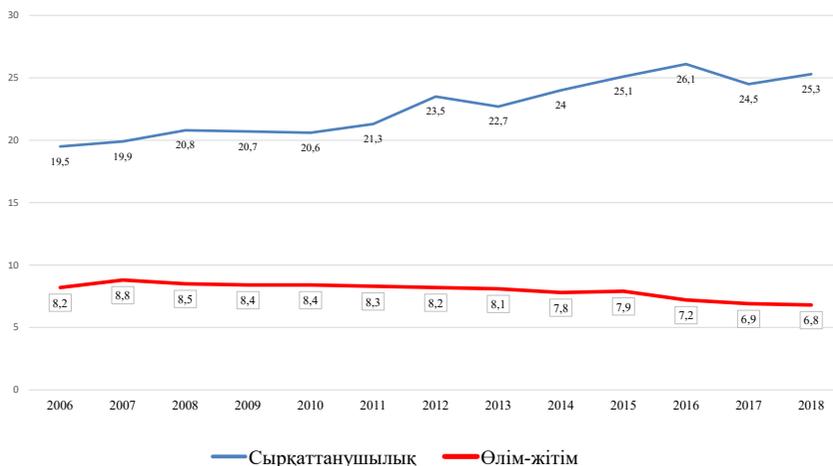
Қазақстанда ҚӨ-ден халық өлімінің құрылымында СБҚІ үлес салмағы 8,7%-ды құрайды, яғни 3-ші дәрежелі орында. Өлім-жітімнің қисық сызығы тенденцияның өзгергенін көрсетеді: 2013 жылдан бастап 2018 жылға дейін өлім-жітімнің жалпы құрылымының 8,2%-дан 6,8%-ға дейін төмендеуі байқалады. Ауру мен өлім арасындағы жылдар арасындағы айырмашылықтың артуы өмір сүрудің жоғарылауының дәлелі болып табылады. Дегенмен, ҚР-да СБҚІ-ден болатын өлім-жітім көрсеткіштері орташа әлемдік көрсеткіштен 23,6%-ға артық. Батыс Еуропа елдерімен салыстырғанда қазақстандық әйелдерде СБҚІ ауруы шамамен 2 есе төмен, ал өлім-жітім іс жүзінде бір деңгейде.

5-суретке сәйкес, 2006 жылдан бастап 2018 жылға дейінгі кезеңде осы патологиямен сырқаттанушылықты талдау деректеріне сәйкес СБҚІ жаңа жағдайларын анықтау жиілігінің ұлғаюын атап өтуге болады. СБҚІ алғашқы сырқаттанушылықтың 19,5⁰/₀₀₀₀-нан 26,1⁰/₀₀₀₀-ға дейін өсу үрдісі байқалады. Жыл сайын осы кезеңде СБҚІ-нің өлім-жітім көрсеткішінің 0,1-0,3⁰/₀₀₀₀-ға төмендеуі тіркелді. Ерте диагностикалау көрсеткіштерінің артуы және СБҚІ-ден болатын өлім-жітімнің төмендеуі 2008 жылдан бастап енгізілген сүт безінің ҚӨ-ін ерте диагностикалау бағдарламасының жетістіктерін көрсетеді.



Сурет 4 – 2018 жылы Қазақстан Республикасында қатерлі өспелерден болатын өлім-жітім (100 мың тұрғынға шаққанда)

Ескерту – Әдебиет негізінде көрсетілген



Сурет 5 – Қазақстан Республикасында сүт безі қатерлі ісігінің аурушандығы мен өлім-жітімінің динамикасы (100 мың тұрғынға шаққанда)

Жалпы Қазақстан бойынша 2014-2018 жж. талдау кезеңінде скрининг кезінде анықталған СБҚІ-нің 0 және I сатыларының ерте түрлерінің үлес салмағы айтарлықтай өсті (28,7-ден 45,4%-ға дейін). Ел өңірлері тұрғысынан көрсеткіштің ауқымы айтарлықтай: Ақтөбе облысындағы ең төменгі 21,3%-дан Солтүстік Қазақстан облысында ең жоғары 75,7%-ға дейін.

Ел бойынша СБҚІ-нің IV кезеңінің үлес салмағы іс жүзінде бір деңгейде қалып отыр. СБҚІ-нің IV кезеңі бойынша ауру қараусыздығының ең жоғары деңгейі 2018 жылы Шығыс Қазақстан облысында тіркелген – 5,9%. Бұл көрсеткіш ҚӨ-ні кеш анықтау деңгейін сипаттайды. Жалпы емдеу желісі дәрігерлерінің онкологиялық сақтығы, халықтың сауаттылығы мен көмекке уақтылы жүгінуі, аурудың жедел анықталуы, мамандардың біліктілігі, медициналық мекемелердің жабдықталуы және диагностика деңгейі көрсеткіштің шамасын айқындайды.

Қазақстан Республикасы бойынша бес жылдық өмір сүрудің орташа деңгейі 62% болған кезде өңірлер бойынша едәуір ауытқулар бар: Жамбыл облысындағы ең төменгі 50,9%-дан Алматы облысында ең жоғары 67,2%-ға дейін. 8 өңірде көрсеткіштер жоғары болды, ал 9 өңірде – орташа республикалық деңгейден төмен болды. Батыс Қазақстан облысында СБҚІ ерте түрлерінің жедел анықталуы кезінде 0 және I кезеңдер (50-ден 54,3%-ға дейін), 2018 жылы 5 жылдық өмір сүру деңгейі ел бойынша орташа деңгейден төмен болды (60,5%). Бұл ретте, Солтүстік Қазақстан облысында СБҚІ бар науқастардың 5 жылдық өмір сүруінің жоғары

деңгейіне 2014 жылдан бастап 2018 жылға дейін асқынған қатерлі ісіктің ерте диагностикасын тұрақты жақсарту және ауру жағдайларын азайту аясында қол жеткізілді, бұл жағдайдың болуы дұрыс, заңдылық.

Соңғы онжылдық тұрғысынан СБҚІ 2018 жылы 8,7%-ды құрап, біздің елімізде ҚӨ-ден болатын өлім-жітім себептерінің құрылымында тұрақты үшінші орынды алып отыр. Соңғы бес жылда оң динамиканы және СБҚІ-ден болатын өлім-жітімнің азаюын атап өтуге болады. Бұл көрсеткіш 13%-ға төмендеді: 2014 жылғы $7,8\%_{0000}$ -дан 2018 жылы $6,8\%_{0000}$ -ға дейін. Бұл атқарылып жатқан жұмыстың жүйелігін көрсетеді және СБҚІ-ні ерте диагностикалау мен емдеу үшін алдын алу шараларының тиімділігін арттырады.

Осылайша, СБҚІ бүкіл әлемде өте маңызды және өзекті мәселе болып калуда. Бұл елдегі бала табатын және еңбекке қабілетті жастағы әйелдер арасында осы нозологияның жоғары жиілігіне байланысты. Өкінішке орай, алғаш рет анықталған жағдайлар арасында СБҚІ асқынған түрі бар науқастардың жоғары үлесі қалып отыр, бұл емдеу тиімділігін төмендетеді және өлім-жітімнің жоғары деңгейіне әкеледі.

1.2 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің заманауи тәсілдері

In situ өзек карциномасын емдеу стандарты ағзаны сақтаушы операциялар (резекция жиектерінде ісік өсуі болмаған жағдайда), содан кейін сәулелік терапия (СТ) жүргізу болып саналады. Сонымен бірге, зерттеушілердің көпшілігі резекцияны болдырмау үшін кем дегенде 2 мм резекцияның шеті жеткілікті деп санайды. Сонымен қатар, қазіргі уақытта СБҚІ осы түрінің хирургиялық емін (ХЕ) химиотерапиямен (ХТ) біріктіру ұсынылады. Осылайша, көптеген зерттеулерде ароматаза ингибиторлары (АИи) тобынан препараттарды, сондай-ақ адьювантты терапия ретінде тамоксифенді қолдану in situ өзек карциномасының қайталану қаупін төмендетуге ықпал ететіні көрсетілген.

Науқастарды емдеудің стратегиясы мен тактикасын анықтау үшін СБҚІ-нің инвазивтік түрлерін диагностикалау жағдайында ісік процесінің таралуынан басқа ісіктің биологиялық және клиникалық кіші түрлерін ескеру ұсынылады. Қазіргі уақытта емдеудің әртүрлі тәсілдері қолданылатын бірнеше клиникалық маңызды ішкі түрлері бар:

– үш рет теріс СБҚІ, егер бұл кіші түрі болса, ХТ емдеудің ең тиімді әдісі болып саналады. Сонымен қатар, мамандардың көпшілігі ХТ эстроген рецепторларының (ER) экспрессиясының болуына/болмауына қарамастан, СБҚІ HER2-оң кіші түріне арналған дәрілік терапияның жалғыз тиімді нұсқасы деп санайды;

– гормонға тәуелді (люминальды) СБҚІ-нің екі кіші түрі – оларды емдеуде гормондық терапияға (ГТ) артықшылық беру ұсынылады. СБҚІ-нің осы кіші түрлері бар науқастардың көпшілігіне ХТ тиімсіздігіне байланысты жүргізілмейді. Алайда, кейбір жағдайларда ХТ гормонға тәуелді кіші түрлерде де көрсетіледі - бұл мәселе дифференциация дәрежесін және пролиферация индексын (Ki-67) бағалау негізінде шешіледі.

СБҚІ алғашқы операциялық түрлері – ХЕ негізгі бағыттары. СБҚІ-нің мультиорталық және мультифокалды түрлері үшін қазіргі уақытта ағзаны сақтайтын операциялар ұсынылады. Алайда, бұл үшін мынадай жағдайларды қамтамасыз ету қажет: резекцияның таза жиектеріне қол жеткізу, адьювантты режимде сәулелік терапия (СТ) жүргізу. Алғашқы операциялық СБҚІ бар науқастерді емдеудің мұндай тактикасы клиникалық емдеуден басқа жақсы эстетикалық әсерге қол жеткізуге мүмкіндік беретінін атап өткен жөн, бұл әйелдер үшін өте маңызды. Ағзаны сақтау емі мыналарды қамтиды:

- ағзаны сақтайтын резекция;
- сигналдық лимфа түйіндерінің биопсиясы;
- СТ (ірі фракциялы немесе жеделдетілген ± Boost);

– СБҚІ-нің биологиялық кіші түріне байланысты жүйелі емдеу.

NSABP В-06 хаттамасында адьювантты сәулелелеуді жүргізу кезінде жергілікті рецидивтердің туындау жиілігінің төмендеуі 67%-ды құрайды. EBCTG Мета талдауы ағзаны сақтау операциясы + сәулелену комбинациясын қолданудың артықшылықтарын көрсетеді. Осылай, салыстырмалы жалпы өмір сүру ұзақтығы (сәулелік терапиямен 37 және онсыз 36%) кезінде сәулеленген науқастарда жергілікті рецидивтердің даму жиілігі үш есе төмен – 10,30%-ға қарсы.

Неоадьювантты терапия жүргізгеннен кейін СБҚІ бар науқастерге хирургиялық араласу көлемін тек қалдық ісік аймағын алып тастау арқылы шектеу ұсынылады, басқаша айтқанда, бастапқы ісіктің бүкіл аймағын алып тастау дұрыс емес. Резекцияның «таза» жиектерінің көрсеткіші ретінде неоадьювантты терапиядан кейін «ісіктерде бояғыштың болмауы» критерийі қолданылады. Алайда, мультифокальды және/немесе «шашыраңқы» қалдық ісік кезінде резекцияның «кең» жиектерінің тактикасын ұстану керек. Неоадьювантты терапиядан кейін емізік-ареоларлы кешенді сақтау арқылы (патологиялық процеске ретроареоларлы аймақты тарту болмаған жағдайда) мастэктомия таңдау нұсқасы болып саналады.

Бүгінгі таңда әдебиетте неоадьювантты емдеу ретінде СТ тиімділігі туралы жарияланымдардың айқын жетіспеушілігі байқалатыны туралы айта кеткен жөн. Соған қарамастан, ол клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылады және оны тағайындау кезінде аурудың кезеңін (неоадьювантты емдеуге дейін және одан кейін) ескеру ұсынылады.

PN1 және қаупі төмен науқастерде СТ-ның әлеуетті пайдасын асқыну қаупіне қатысты қараған дұрыс. Реконструктивті-пластикалық операцияларды СТ аяқталғаннан кейін орындау ұсынылады.

СБҚІ бар науқастерде неоадьювантты терапияны тағайындауға арналған заманауи тәсілдер. Емдеудің бұл түрі келесі артықшылықтарға ие:

- тиімді жүйелі емдеуді қамтамасыз етеді;
- жүргізілген емге бастапқы ісіктің сезімталдығын бағалауға мүмкіндік береді;
- адьювантты емдеуді дұрыс жоспарлауға мүмкіндік береді;
- үлкен ісіктері бар және/немесе қолтықасты лимфа түйіндері зақымданған науқастардың көпшілігі үшін хирургиялық және сәулелік емдеудің деэскалациясын қамтамасыз етеді;
- емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерін жақсартады, әсіресе ісіктің толық морфологиялық регрессиясына жеткенде.

Неоадьювантты терапия келесі жағдайларда СБҚІ бар науқастерде емдеуді бастаудың қолайлы нұсқасы болып саналады: аурудың II немесе

III сатысы, HER2-экспрессивті, үш рет теріс СБКІ, люминальді СБКІ-нің қолайсыз түрлері.

Гормонға тәуелді СБКІ (ER-оң нұсқасы, HER2-теріс СБКІ) кезінде ХТ тағайындау туралы мәселені шешу иммуногистохимиялық зерттеудің деректеріне және ісіктің патоморфологиялық сипаттамаларына немесе геномдық сигнатуралардың деректеріне негізделуі тиіс. Адьювантты ХТ-ға қатысты көрсеткіштер болып табылатын патоморфологиялық факторлардың ішінде мыналарды атауға болады: лимфа түйіндерінің метастатикалық зақымдануы; айқын лимфа-тамыр инвазиясы; жоғары Ki-67 деңгейі; гормоналды рецепторлардың төмен экспрессиясы. Бұл ретте науқастың жастығы химиотерапияға бір мәнді көрсетілім ретінде қарастырылмайды. Ісіктің биологиялық сипаттамалары, сондай-ақ аналық бездердің жұмысын басудың әлеуетті рөлі маңызды.

Тері метастаздары СБКІ-нің 20% жағдайда байқалады. Олар негізінен бастапқы ісікке жақын орналасады – алдыңғы көкірек қабырғасында (30-46%), операциядан кейінгі тыртық орнында (20-дан 30,4%-ға дейін), кеуде қуысының бүйір бетінде және арқа жақта (30%). Науқастардың 22,2% – метастаздар бет жағында, 15% – алдыңғы құрсақ қабырғасы терісінде, 13,5% – бас терісінде және 9% науқастарда - мойын терісінде байқалады [42, с. 56]. Олар сырқаттың бастапқы I-ші сатысында 149,7+72,7 айдан кейін дамиды, II-ші сатысында 55+21,9 айдан кейін, III-ші сатысында - 24,3+14,9 айдан кейін, IV-ші сатысында - 14,1+8,8 айдан кейін. Тері метастаздары жиі хирургиялық емдеуден кейін дамиды. Клиникалық түрлері: түйінді (51,1%), түйіндікті (16%), түйіндік пен түйіннің тіркесімі (16%), қызылиек тәрізді (7,4%), сауытты (4,3%), телеангиэктатикалық (2,1%) және экземаға ұқсас (Педжет қатерлі ісігі) (3,2%).

Көбінесе метастаздық ошақтар – диаметрі 1-2 мм-ден 1-3 см-ге дейін өзгертін сопақша немесе дөңгелек пішінді, тығыз немесе тығыз серпімді консистенцияның дискретті түйіндер кездеседі. Олар ауырсынусыз, қозғалмалы болып келеді, және эрозия мен жараға бейім болмайды. Олардың үстіндегі тері, көбінесе, дене түстес, сирек қызғылт, күлгін, қоңыр немесе қара түсті болады. Тері метастаздары әдетте көп, шашыраңқы немесе локализацияланған болып келеді.

Метастазды СБКІ емдеу кезінде, әдетте, СТ-мен бірге жүйелік ХТ, ГТ және мүмкіндігінше метастаздық ошақты кесу қолданылады [83]. Жалғыз тері метастаздарын жергілікті емдеу үшін хирургиялық әдіс дәстүрлі түрде қолданылады, сирек жағдайда – СТ. Алайда, СБКІ метастаздарын хирургиялық жолмен алып тастау зақымдану жағдайына, процестің кең таралуына байланысты әрдайым мүмкін емес. Сонымен қатар, аралас емдеуден өткен науқастардың соматикалық жағдайы кейде оңтайлы көлемде хирургиялық араласуға мүмкіндік бермейді.

СБҚІ метастаздары бар науқастарды консервативті терапияның тиімділігі көбінесе ісіктің сәулелік және дәрілік терапияға сезімталдығына байланысты. Сонымен қатар, кейбір жағдайларда метастаздың көптеген түрі СТ мүмкіндіктерін шектейді.

Емдеудің стандартты схемаларын қолдану арқылы теріге СБҚІ метастаздары кезінде ХТ (толық немесе ішінара регрессия) оң әсеріне ремиссия мерзімі 2-3 ай болатын 22-27% жағдайда қол жеткізіледі. Ремиссия мерзімін ұзарту үшін көп курстық полихимиотерапия қажет. Сонымен қатар, СТ және ХТ-ның иммуносупрессивті әсерін атап өткен жөн.

Осылай, Капецитабин препараты СБҚІ тері метастаздары бар науқастерде 15%-дан 28%-ға дейінгі диапазонда жауап жиілігін көрсетті. Алайда, басқа авторлар осы препаратты қолданған кезде жауаптардың әлдеқайда төмен жиілігін, терапияға толық жауап беру жиілігі 4%-дан аспағанын атап өтті. Сонымен қатар, СБҚІ тері метастаздарының ХТ тиімділігін бағалау көбінесе жарияланымдардың авторлары осы локализацияның метастаздарының жауаптарын бөлек ажыратпайды. Зерттеуде К. Sideras бірлескен авторлар тері метастаздарын жоюмен бірге осы препаратты қабылдаған СБҚІ бар науқастардың жағдайының айтарлықтай жақсарғанын көрсетті. Авторлар қол жеткізілген әсердің беріктігін атап өтеді – ол бір жылдан астам уақытқа созылды. Алайда, жоғарыда аталған бақылау тек 2 клиникалық жағдаймен шектелетінін атап өткен жөн. Сонымен қатар, авторлардың өздері бүгінгі күні Капецитабиннің СБҚІ кезінде тері метастаздарына қарсы ерекше белсенділігі бар екендігі туралы нақты дәлелдер жоқ екенін байқады.

S. Adams пен бірлескен авторлар ұсынған тері метастаздарының ХТ схемасы біршама тиімді болды. Авторлар 33 науқастің материалында Атезолизумаб пен Наб-Паклитаксел комбинациясының тиімділігін зерттеді. Нәтижесінде, терапияның 4 циклының минимумынан кейін жауаптар 39,4%, ал жауап ұзақтығының медианасы 9,1 айды құрады. Ауруды бақылау деңгейі – 51,5%. Прогрессиясыз өмір сүрудің және жалпы өмір сүрудің медианасы, тиісінше, 5,5 ай және 14,7 ай болды. Бір қызығы, зерттеуге қатысқан науқастардың бір бөлігі ХТ-ның 1-2 курсы (атап айтқанда, таксанның көмегімен) өткізді, бірақ нәтиже бермеді.

СБҚІ тері метастаздарын емдеу мақсатында химиялық препараттарды жергілікті қолдану әрекеттері де жасалды. Алайда, алынған нәтижелер көңіл қуантарлық болмады. Сонымен, милтефозиннің жергілікті цитостатигін қолданғанда жауап жиілігі небәрі 36%-ды құрады. Тағы бір зерттеуде топикалық керамидтер тері метастаздары бар 25 97 науқастың бірінде ғана ішінара жауап берді.

Соңғы жылдары көптеген жарияланымдар агонисттің Toll-тәрізді рецепторларын-7 имиквимодты топикалық қолданудың тиімділігіне арналған. Бұрын жүргізілген зерттеулердің деректері көрсеткендей, имиквимодты жергілікті қолдану тері мен шырышты қабықтардың бастапқы қатерлі ісіктерінің иммуноорталық клиренсіне әкеліп, ісіктің микроорталығына терең иммуномодуляциялаушы әсер етеді. Бұл осы препаратты СБҚІ тері метастаздарын емдеуде қолдануға негіз болды. Сонымен, S. Adams және басқалар жүргізген зерттеуде, Имиквимод 5% крем түрінде СБҚІ тері метастаздары бар 10 әйелде қолданылды, оны наукастер күн сайын 8 апта бойы зақымдану аймағына өздері жағып отырды. Барлық наукастерде алдыңғы терапия стратегияларының тиімсіздігіне байланысты СБҚІ төзімді санатына жатқызылғаны жөнінде айта кету керек. Алайда, Имиквимодпен емдеудің алғашқы 8 апталық циклі аяқталғаннан кейін, 2 жағдайда оң жауап тіркелді, ал тағы 2 наукаста жауап ішінара болды. Зерттеушілер сондай-ақ осы препараттың жақсы төзімділігін атап өтті. Алайда, қорытындыда жүргізілген зерттеуге іріктелгендердің аздығына, сондай-ақ салыстыру тобының болмауына байланысты шектеулі екенін мойындайды, осыған байланысты бұл препараттың СБҚІ метастаздарын емдеуде тиімділігі туралы қорытынды жасау әлі мүмкін емес.

Тағы бір зерттеудің авторлары лимфа түйіндерінің диссекциясы мен неоадьювантты полихимотерапиямен мастэктомиядан өткен наукаста СБҚІ метастаздарын емдеудегі имиквимодтың тиімділігі туралы дәлелдер келтіреді. ХТ аяқталғаннан кейін көп ұзамай пайда болған тері метастаздарына СТ, сондай-ақ ХТ жүргізілді, бірақ әсер етпеді. 5%-дық имиквимод кремін аптасына 3 рет 4 ай ішінде қолдану өте тиімді болды – наукас ауырсынудың айтарлықтай төмендеуін байқады, бұл анальгетиктерді қабылдауды азайтуға мүмкіндік берді, сонымен қатар зақымдану аймағының қысқарғаны анықталды.

L.G. Salazar пен бірлескен авторлар жүргізген зерттеуінде өте қызықты мәліметтер алынды. Авторлар СБҚІ төзімді тері метастаздарын емдеу үшін біріктірілген емді қолданды, оның ішінде альбуминмен байланысты паклитакселді көктамыр ішіне енгізумен бірге өзі әзірлеген схема бойынша имиквимод кремінің 5%-ы жергілікті қолданылды. Емдеу курсы 12 аптаға созылды. Терапияға жауап 72% жағдайда алынды, оның ішінде наукастардың 36% – да ол толық, ал 36% жағдайда ішінара болды. Алайда авторлар қол жеткізілген әсердің қысқа мерзімділігін атап өтеді. Сонымен қатар, іріктелгендердің аздығын атап өткен жөн – барлығы 15 наукас.

Қазіргі уақытта емнің нәтижелілігін жақсарту мақсатында имиквимодтың басқа химиялық препараттармен, СТ және т.б. әртүрлі комбинацияларының тиімділігіне зерттеулер жүргізілуде. Атап айтқанда,

M.Z. Dewanстың жануарлар моделіндегі жұмысында имиквимодты СТ-мен және циклофосфамидтің төмен дозаларымен біріктірудің тиімділігі зерттелді. Авторлар Имиквимодпен емдеу ісіктің өсуін тежейтінін анықтады, бұл CD11c (+), CD4 (+) және CD8 (+) жасушалары арқылы ісік инфильтрациясының жоғарылауымен және CD8 (+) фракциясының сарқылуын болдырмаумен байланысты болды. Имиквимодты СТ-мен бірге қолдану емдеудің осы түрлерінің кез келгенімен салыстырғанда ісік реакциясын едәуір күшейтті, нәтижесінде сәулелендірілген ісіктердің 11%-дан 66%-ға дейін толығымен регрессияға ұшырады. Емдеу барысында жергілікті имиквимодты қосу сәулелену өрісінен тыс қайталама ісіктің өсуіне кедергі келтіргенін атап өткен жөн. Имиквимодпен және СТ емдеу басталғанға дейін тағайындалған циклофосфамидтің төмен дозалары ісікті тежеу әсерін қосымша күшейтіп, оның қайталану жиілігін төмендетті.

СБҚІ тері метастаздарын емдеудің басқа әдістерінің ішінде жергілікті химиотерапия (МИЛТЕКС), электрохимиотерапия, брахитерапия, лазерлік деструкция, криотерапия, гипертермия және т.б. атап өтуге болады. P. Fritz жұмысында брахитерапияның көмегімен СБҚІ тері метастаздарын емдеу нәтижелері сипатталады. Осы мақсатта әр 1,2 сағат сайын (немесе сағатына 0,8 Гр) 1 импульс жиілігі бар 1 Гр импульстар қолданылды. Жергілікті бақылауға 48 сәулеленген жердің 40-ында (83%) немесе 46 науқастің 41-інде (89%) сәйкесінше қол жеткізілді. Науқастардың 52%-да дымқыл десквация пайда болды. Катамнестикалық бақылау барысында барлық науқастерда 2 жыл ішінде телеангиэктазия дамығаны анықталды. Бұдан басқа, алдын ала СТ курсы алған науқастерда 12% жағдайда тері контрактуралары және/немесе тері некрозы байқалды. Алайда, авторлар шамамен 20 Гр дозасы бар брахитерапияның 2 сеансын алдын ала сәулелендіру кезінде де ауыр зардаптың болмайтынын атап өтті.

СБҚІ тері метастаздарын емдеудегі қызықты тәсілді J. Nachisuka бірлескен авторлар пайдаланған. Бастапқыда 2 тері ошағы бар науқасте криодеструкцияны қолдану тиімсіз болып шықты, соның салдарынан денеге арналған бір реттік жылытқыштың көмегімен гипертермия қосымша пайдаланылды. Сонымен қатар, авторлар криохирургия техникасын терең тіндерді мұздату үшін өзгертті. Осы мақсатта бүкіл ісік құрғақ мақтамен жабылып, оған сұйық азот қолданылған. 20-дан кейін ісіктің тегістелуі түріндегі әсер байқалды, ал науқас күнделікті өмірдегі белсенділіктің жақсарғанын атап өтті. Авторлар мұндай тәсіл ХТ және СТ төзімді терідегі резектабельді емес СБҚІ метастаздарын емдеуде тиімді балама әдіс деп санайды.

Атап айтқанда, S.R. Krishnasamy (2018) жарияланымында СБҚІ тері метастаздары бар 3 науқасті құрамдастырылған емдеу нәтижелері

келтіріледі – барлық жағдайларда химиотерапиямен біргелікте криотерапия қолданылды. Бірінші жағдайда криотерапияға қосымша 5% флюорурацил кремі жергілікті қолданылды, екінші жағдайда – имиквимод жергілікті қолданылды, үшінші жағдайда – жергілікті қолдануға қосымша жүйелі химиотерапия (доцетаксел, пертузумаб, трастузумаб) қолданылды. Емдеу нәтижесінде барлық науқастардың жағдайы жақсарғаны анықталды.

Алайда, СБҚІ тері метастаздарын емдеудің жоғарыда аталған әдістерінің сирек, ал іріктелгендер өте аз болғандықтан, олардың тиімділігі туралы сенімді қорытынды жасау мүмкін емес. СБҚІ тері метастаздарын емдеудің жаңа әдістерін іздеу ашық мәселе болып қала береді.

Осылайша, қазіргі уақытта СБҚІ емдеу негізінен ХЕ, ХТ және СТ көмегімен жүзеге асырылады. Емдеу тактикасы мен стратегиясын таңдау емдеу кезеңіне, сондай-ақ қатерлі ісік пішіні мен түріне байланысты анықталады. СБҚІ тері метастаздарын емдеу - бұл жеке мәселе, өйткені қазіргі уақытта мұндай науқастерде қолданылатын көптеген әдістердің тиімділігі туралы дәлелдер жоқ.

II-ТАРАУ

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресценттік диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау

СБҚІ тері метастаздарын диагностиканың ең тиімді әдістерінің бірі болып ФД саналады. Бұл ісіктің шекарасын анықтауға және патологиялық процестің жасырын ошақтарын анықтауға мүмкіндік беретін визуализация мүмкіндігімен байланысты. Бұл әдіс ісік жасушаларының фотосенсибилизаторлар (ФС) деп аталатын белгілі бір заттардың селективті жинақталу қабілетіне негізделген. Олар ісік жасушаларында бірнеше сағат ішінде жиналады, ал қол жеткізілген ФС деңгейі 1 күн бойы сақталады. Сонымен қатар, сау жасушаларда ФС оны фотонеактивті гемге айналдыру арқылы тез жойылады. Нәтижесінде ісік пен қоршаған тіндердің арасында жоғары флуоресцентті контраст пайда болады, әртүрлі ісіктер үшін 10-15 есе жетеді, бұл ФД жүргізген кезде неоплазманың шекараларын визуализациялаудың маңызды факторы болып табылады. Бұл ретте флуоресценцияланатын учаскелердің визуалды бейнесін алумен бір мезгілде арнайы аппараттардың көмегімен флуоресценция деңгейі бойынша оларда ФС жинақталу деңгейін өлшеуге болады.

Соңғы жылдары кәсіби баспа беттерінде әртүрлі локализацияның ҚӨ тану кезінде ФС тиімділігін бағалауға арналған жарияланымдар көбейіп келеді. Өз кезегінде, С.В. Евстифеев аласенс препаратымен терінің қатерлі ісігін фотодинамикалық терапия (ФДТ) сеанстарын жоспарлауда диагностиканың осы әдісінің жоғары тиімділігін көрсетті. Автордың айтуынша, аласенсті қолданғаннан кейін 6 сағаттан кейін ісік ошақтарының орталығындағы флуоресценцияның қарқындылығы сау терідегі деңгейден 5 есе жоғары болды.

СБҚІ диагностикасындағы ФД тиімділігі. К.С. Романовтың диссертациялық зерттеуінде СБҚІ-не байланысты радикалды резекция жасаған кезде интраоперациялық ФД 97,3% алыстағы макропрепараттың шеттерінде қатерлі ісік фокусын анықтауға мүмкіндік беретіні солай анықталды. Автор бұл әдісті қолдануды ұсынады және қатерлі ісік ауруын анықтау үшін сүт безінде ағзаны сақтау операцияларын жасау кезінде интраоперациялық диагностика препараты 0,5 г дозада ауыздан немесе тамыр ішіне енгізгеннен кейін 16-18 сағаттан кейін жүргізілуі керек. Флуоресценцияның барлық учаскелерінен шұғыл гистологиялық зерттеу үшін биоптаттарды міндетті түрде алу қажет.

СБҚІ тері метастаздарын анықтауда да диагностиканың осы әдісі жоғары ақпараттылықты көрсетті. С.В. Евстифеевтің зерттеуі сау теріге ФС енгізгенге дейін флуоресценция коэффициенті 13,2 салыстырмалы бірлік құрағанын көрсетті, ал метастатикалық ошақтардың үстінде –

14,2 салыстырмалы бірлік, яғни айырмашылығы өте аз. Диагностикалық контраст коэффициенті тек 1,07 болды. ФС Фотосенс енгізілгеннен кейін бір тәуліктен кейін сау теріге флюоресценция коэффициенті 59,8 салыстырмалы бірлікке дейін өсті, клиникалық анықталатын метастаздардың үстінде – 136,9 салыстырмалы бірлік, клиникалық анықталмайтындардан – 107,3 салыстырмалы бірлік бұл ретте диагностикалық контраст коэффициенті сәйкесінше 2,3 және 1,8 құрады. Тиісінше, ФД әдісін қолдану клиникалық анықталған СБҚІ тері метастаздарының шекараларын нақтылауға ғана емес, сонымен қатар барлық тіркелгендердің 12%-ын құрайтын клиникалық анықталмаған метастаздарды анықтауға мүмкіндік берді. Алынған мәліметтер негізінде авторлар «Фотосенс» препаратымен ФД тері астындағы және тері ішіндегі СБҚІ метастаздарын диагностикалаудың жоғары ақпараттық әдісі болып табылады деген қорытындыға келді. Бұл ісік метастатикалық зақымдануының шекараларын анықтауға, субклиникалық метастатикалық ошақтарды анықтауға және емдеудің тиімділігін объективті бағалауға мүмкіндік береді, бұл оны оптикалық биопсия ретінде сипаттайды.

Осылайша, СБҚІ тері метастаздары кезінде ФД зақымдануының шынайы көлемін анықтауда перспективті диагностикалық әдістерінің бірі болып табылады, ол өз кезеңінде емдеу тактикасын дұрыс таңдауға мүмкіндік береді.

Флуоресценттік диагностика жүргізу әдістемесі. Флуоресценттік диагностика және фотодинамикалық терапия жүргізу үшін фотосенсибилизатор; 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы; «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлі электронды-спектрлі кондырғы; «Лахта-Милон» аппараты; «Латус-Фара» аппараты қажет. Диагностикалық рәсімдерді өткізу әдісі 6 кезеңнен тұрады:

I кезең – фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу.

II кезең – флуоресценттік диагностика

I кезең фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу. ФС – бұл спектрдің көрінетін немесе ультракүлгін немесе инфрақызыл жақын аймағында жарық сіңіру арқылы жарық энергиясын өзгерту мүмкіндігі бар табиғи немесе синтетикалық заттар. Фотолон ФС ретінде қолданылған. Фотолонның бір құтысында: белсенді зат – хлорлы Е6 (үш хлорлы тұз түрінде) – 100 мг, көмекші зат - төмен молекулалы медициналық поливинилпирролидон 12600±2700 (повидон), Е6 хлоринінің үш натрий тұзы технологиялық процесс натрий гидроксидін қосу және ерітіндінің рН шамасын 7,8-9,0 мәніне хлорсутек қышқылымен келтіру барысында түзіледі (6-сурет).



Сурет 6 – фотосенсибилизаторлар

Фотолонның таңдалу себебі осы ФС зерттеуде ФС-ге қойылған барлық талаптарға сай келді:

- терапевтік дозаларда төмен қараңғы және ашық уыттылығы;
- ҚӨ тіндерінде жинақталудың жоғары селективтілігі және тері мен эпителий ұлпасынан ФС тез кетуі;
- биологиялық тіндердің өткізгіштігі жоғары болатын спектрлік диапазонда күшті сіңіру (қызыл және ИҚ-ға жақын диапазондар);
- флуоресценция кванттық шығымы мен конверсияралық квант шығымы арасындағы оңтайлы сәйкестік. Шамалардың екіншісі ФС-тің синглетті оттекті генерациялау қабілетін анықтайды. Сонымен бірге ФС-тің флуоресценцияға қабілеттілігі оның диагностикалық мүмкіндіктерін анықтайды және жинақталуы мен тіндерден шығуын бақылауды жеңілдетеді;
- in vivo жағдайында синглетті оттегі түзілуінің жоғары кванттық шығымы;
- алу немесе синтездің қолжетімділігі, біртекті химиялық құрамы;
- көктамыр ішіне енгізуге рұқсат етілген суда немесе сұйықтықта және кан алмастырғыштарда жақсы ерігіштік;
- жарық әсер ету кезінде және сақтау кезінде тұрақтылық.

Фотолонның көктамыр ішіне енгізгеннен кейінгі әсер ету механизмі, ісікке препараттың максималды мөлшері енгізілген сәттен бастап 2,5-

3 сағат ішінде тіркеледі, содан кейін белсенді зат концентрациясы баяу төмендейді. Қан тамырлары эндотелийінің жасушаларында препараттың максималды мөлшері инфузия басталғаннан кейін 10-15 минуттан соң табылады. Фотолонды көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 24 сағаттан соң қанда препараттың аз мөлшері анықталады. Фотолон тіндік және жасушалық тосқауылдар арқылы жақсы өтеді, тимуста, теріде, ми мен сүйек кемігінде, көкбауырда, аналық бездерде, бүйрекүсті бездерінде, жүрек, ұйқы безі, асқазан, бүйрек, бауыр, өкпеде кездеседі.

Фотолон патологиялық тіндерде таңдамалы түрде жинақталады (негізінен неоваскуляризациямен сипатталатын әртүрлі шығу тегі мен локализациясының қатерсіз және қатерлі өспелері) және толқын ұзындығы 660-670 нм жарықтың жергілікті әсерінен фотосенсибилизациялайтын әсер береді, бұл ісік тінінің зақымдалуына әкеледі. Фотолон, сонымен қатар, спектрофлуоресценттік зерттеулердің диагностикалық құралы болып табылады.

Препарат жартылай көлеңкелі бөлмеде көктамырға тамшылатып, науқастың дене салмағының 2,5-3,0 мг/кг бір реттік дозасында енгізілді. Есептелген Фотолон дозасы 200 мл физиологиялық ерітіндіде ерітіліп, 30 минут ішінде тамшылатып енгізілді.

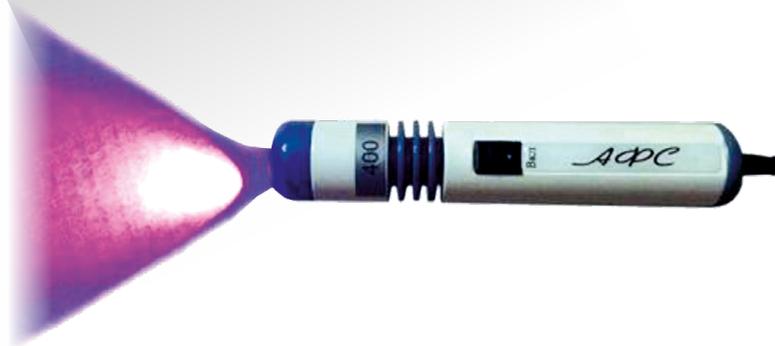
Берілген ФС-тің сіңіру максимумына сәйкес келетін белгілі бір толқын ұзындығының сәулесінің әсерінен сәуленген ісікте өте улы фотодинамикалық реакция дамиды, бұл қатерлі ісік жасушаларының зақымдануына әкеледі. Сонымен бірге, жанындағы сау жасушалар өзгеріссіз қалады. Жарық фотондары жұтылған кезде ФС атомдары негізгі күйден қозған күйге өтеді. Алынған энергияның ФС атомымен кейінгі жоғалуы бірнеше жолмен жүзеге асырылуы мүмкін.

Мүмкін болатын тәсілдердің бірі, инертті күйге кері көшу жарық -- флуоресценция сәулесімен жүреді. ФС-ті белгілі бір толқын ұзындығындағы жарықтың әсерінен флуоресцирлеу қабілеті ФС-ті қатерлі тіндердің маркеріне айналдырып, ісік қабатын бейнелеуге және ісік процесінің таралуын анықтауға көмектеседі [13, р. 43].

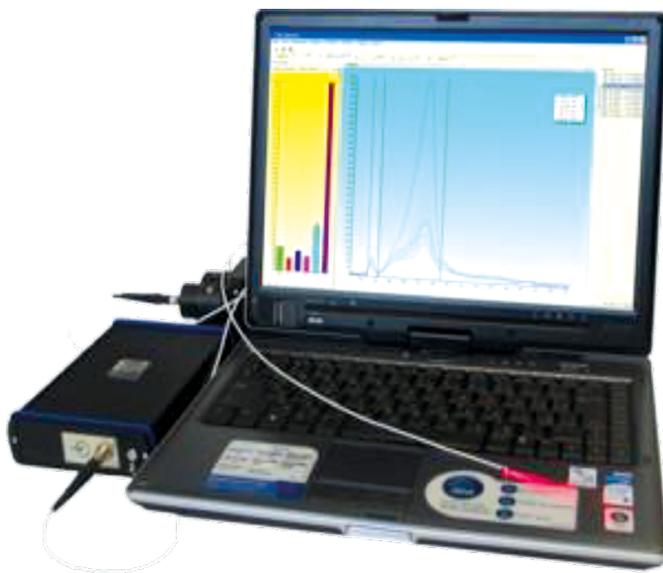
ІІ кезең – науқастардың флуоресценттік диагностикасы ФС енгізілгеннен кейін, ФДТ басталғанға дейін, кейінгі бақылау кезінде және ФДТ аяқталғаннан кейін жүргізіледі.

ФДіріктелетін жинақталатын ФС молекулаларының концентрациясының жоғарылауынан туындаған флуоресценттік қарқындылығы жоғары аймақтарды анықтауға негізделген.

ФД көзі ретінде диагностикада, флуоресценция қарқындылық спектрлерін тіркеуде және ісік шекараларын анықтауда 12UVLed диагностикалық ультрафиолет фонарь (7 -сурет) және LESA-01-Biospec лазерлік электрондық спектрлік құрылғы (8 -сурет) қолданылады.



Сурет 7 – АФС - диагностикалық ультракүлгін жарықшам



Сурет 8– «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлік электронды-спектрлік кондырғы

12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы терінің зақымдану шекараларын анықтау үшін қолданылады. Ақ жарықта зерттегеннен кейін терінің беті флуоресценция режимінде зерттеледі, оның мақсаты лазерлік сәулеленудің оңтайлы жерлері мен шеттерін қалыптастыру үшін ісіктің нақты шекараларын анықтау, бұл әсіресе ісіктің көрінбейтін инфильтративті компоненті болған жағдайда аса маңызды.

Ісікте және флуоресценция ошақтарында ФС жинақталу деңгейін анықтау үшін оны «ЛЭСА-01-Биоспек» аппаратурасының көмегімен жазады. Бұл қондырғыға мыналар кіреді: лазерлік сәуле шығаруға арналған талшықты-оптикалық құрылғы, спектрограф; көпарналы сызықтық фотоқабылдағыш, IBM PC AT, флуоресценцияны қоздыруға арналған лазерлік сәулелену көздері.

Диагностикалық емшараға кіреді:

1. Препаратты енгізгеннен кейін 2-3 сағаттан кейін ісік пен қоршаған тіндердегі ФС флуоресценциясының орташа мәнін анықтау.

2. ФДТ кезінде және одан кейін науқасты қарау:

– сәулеленудің 2, 3 және келесі сеанстарына дейін ісік пен қоршаған тіндердегі ФС флуоресценциясының қарқындылығын анықтау;

– науқастардың жарық режимін түзету үшін ФДТ аяқталғаннан кейін терінің ФС флуоресценциясының қарқындылығын анықтау.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресценттік диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау. ФД ісікте ФС жинақталуының селективтілігін бағалауға мүмкіндік береді және ФДТ-ны жоспарлаудың әлеуетті маңызды көрсеткіші болып табылады. ФДТ емшарасының тиімділігі ісіктегі ФС концентрациясымен байланысты, өйткені бұл негізгі ісікке қарсы агент болып табылатын синглетті оттегінің жеткілікті шығуын қамтамасыз етеді. Ісік тініне қатысты селективті қасиеттер патологиялық және сау тіндер арасындағы флуоресценттік контрасты (ісіктегі флуоресценция/қалыпты тіндегі флуоресценция) қамтамасыз етеді.

ФС енгізілгеннен кейін 2,5-3 сағаттан кейін ФД сеансы өткізілді.

ФД-ның бірінші кезеңі – науқастың терісін ақ түсте тексеру, метастатикалық зақымдану аймағын медициналық маркермен немесе фломастермен белгіленеді. Зақымдану аймағының ауданын есептеу жүргізіледі (9-сурет).



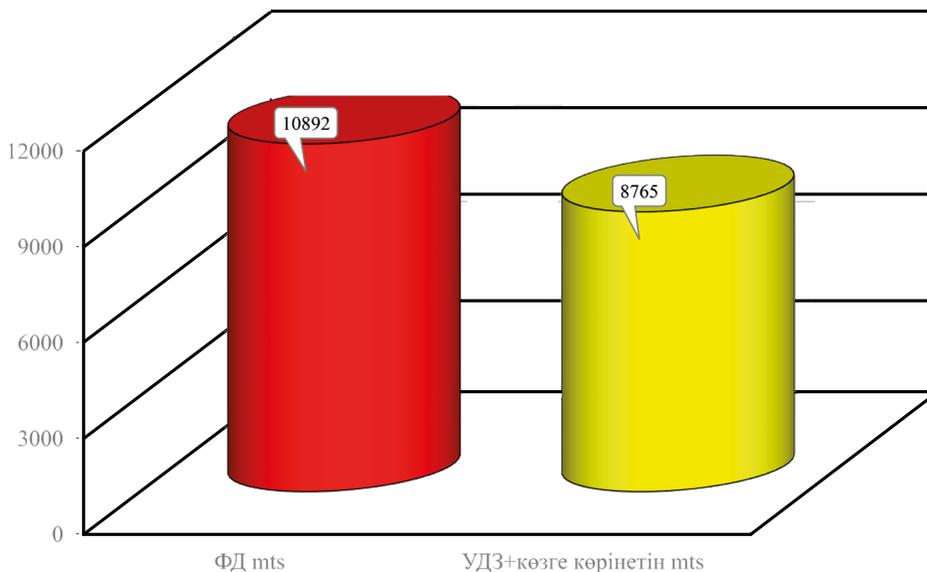
Сурет 9– Сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарын визуалды бағалау

ФД тексерудің екінші кезеңі 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшаымен флуоресценция режимінде өтеді. Бұл диагностикалық емшара жасырын тері метастаздарын диагностикалауға және терінің зақымдануын анықтауға мүмкіндік береді, осылайша ФДТ жоспарлауға көмектеседі.

ФД үшінші кезеңі – «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлік электронды-спекторальді қондырғысы бар жергілікті флуоресценттік спектроскопия.

Барлық науқастарға (n-29) жоғарыда жазылған алгоритм бойынша ФД жүргізілді.

Зерттеу нәтижесінде (10-сурет) көзге көрінетін тері метастаздарының жалпы ауданы 8765 см², ал көрінбейтін тері зақымдануларының ауданы 2127см² болды. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшаы ақ жарықта теріні тексеруден гөрі терінің зақымдануын 24% анықтады. СБҚІ кезіндегі тері зақымдануының шынайы ауданы 10 892см² құрады.



Сурет 10 – СБҚІ кезінде көзге көрінетін және көрінбейтін тері метастаздарының таралуы

Зерттелетін науқастардың бастапқы көзбен шолып бағалау кезінде тері метастаздарының орташа ауданы (см²) 186,3±241 құрады. Бұл көрсеткіш НТ – да мынадай мәнге ие болды: 187±47,2; БТ – 185±38,4, p=0,97. Зерттелетін топтар арасында айырмашылықтар анықталған жоқ (1-кесте).

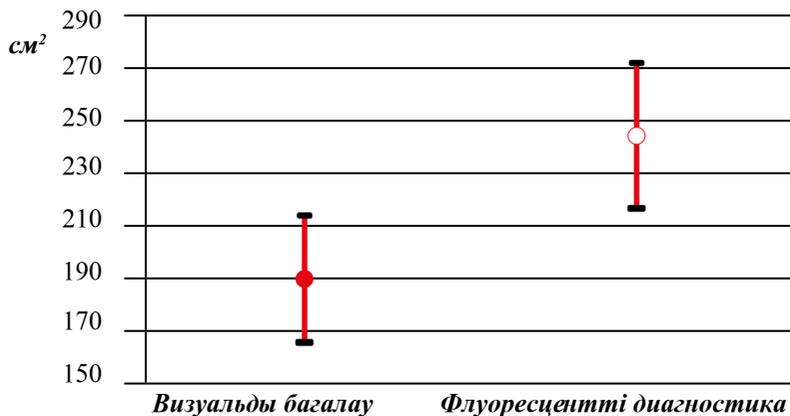
СБКІ тері метастаздарының визуальды және ФДәдістері арқылы анықталған аудандарын салыстыру нәтижелері 11-суретте келтірілген, ал бұл айырмашылық статистикалық маңызды болды (p=0,005) (2-кесте).

Кесте 1 – Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының визуальды бағалау нәтижесі

Зерттеленетін топтар	min (см ²)	max (см ²)	M±m	95% СИ	t-test, p
Негізгі топ(n=29)	0,5	1109	187±47,2	94,4-279,6	t=0.03; p=0.97
Бақылау тобы(n=38)	1	1028	185±38,4	109,6-260,4	

Кесте 2– Флуоресцентті диагностика әдісімен анықталған сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы

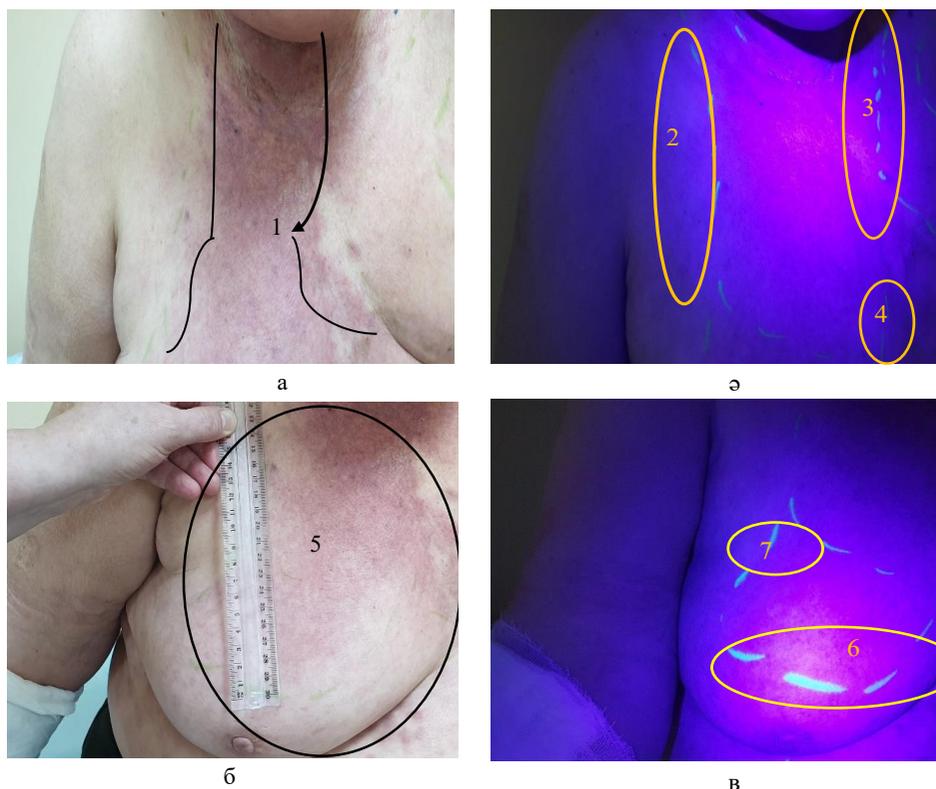
Негізгі топ(n=29)	Визуальды бағалау	Флуоресцентті диагностика	p
Тері метастаздарының ауданы (см ²)	187±12,9 (95% СИ=161,8-212,2)	244±14,7 (95% СИ=215,1-272,9)	t=2,91, p=0,005



Сурет 11 – Флуоресцентті диагностика әдісімен анықталған сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы (n=29)

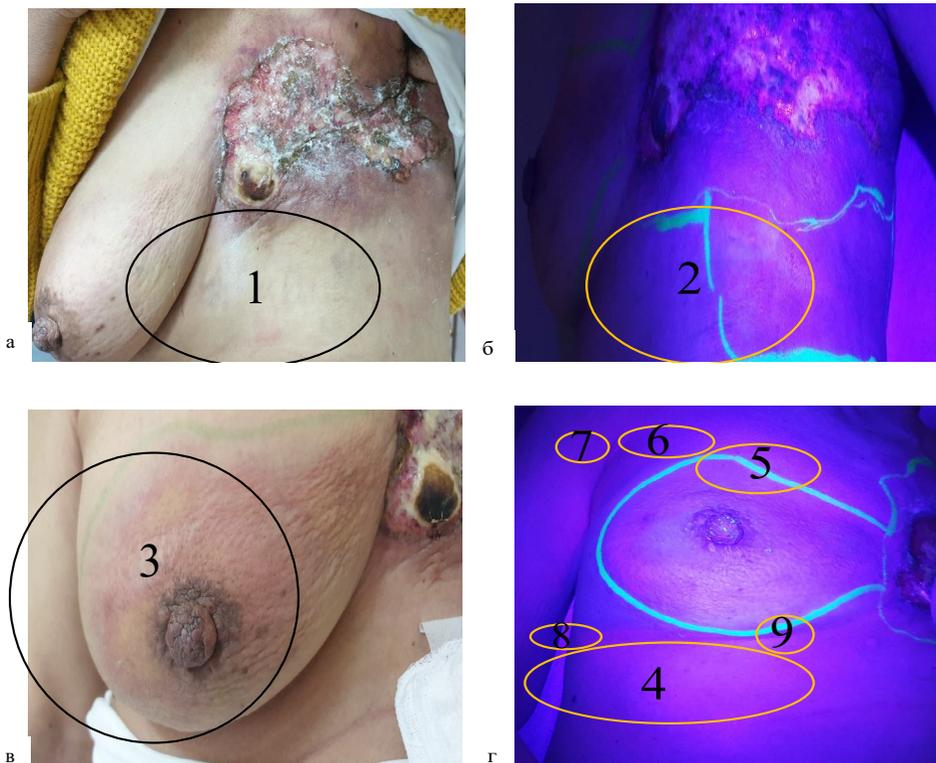
Флуоресцентті диагностика әдісімен анықталған сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы $244 \pm 14,7$ (95% СИ=215,1-272,9) $t=2,91$, $p=0,005$ мәнге ие болды. Негізгі топтың Г және Д кіші топтарында визуалды бағалау әдісімен жүргізілген тері метастаздарының ауданын салыстыру сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ (Г – 128 кіші тобында $\pm 36,5$, Д – 217 кіші тобында $\pm 306,0$, $p=0,599$). Тері метастаздарының ауданын НТ ФД әдісімен бағалау кезінде мәні 244 ± 336 құрады. Осы көрсеткіштің Г ($152,9 \pm 44,7$) және Д ($292,5 \pm 409$) кіші топтарындағы орташа мәнінің де анық айырмашылықтары болған жоқ ($p=0,295$). Орта есеппен ФД әдісімен $57,8 \pm 89,9$ см² жасырын тері метастаздары анықталды.

Жасырын тері метастаздарын анықтау кезінде ФД мүмкіндігін көрсету үшін 12, 13, 14-суреттерде мысалдар келтірілген.



а, ә – ақ жарықта тексеру; б, в – флуоресценция режимінде тексеру

Сурет 12 – Науқас А. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен жасырын тері метастаздарын анықтау



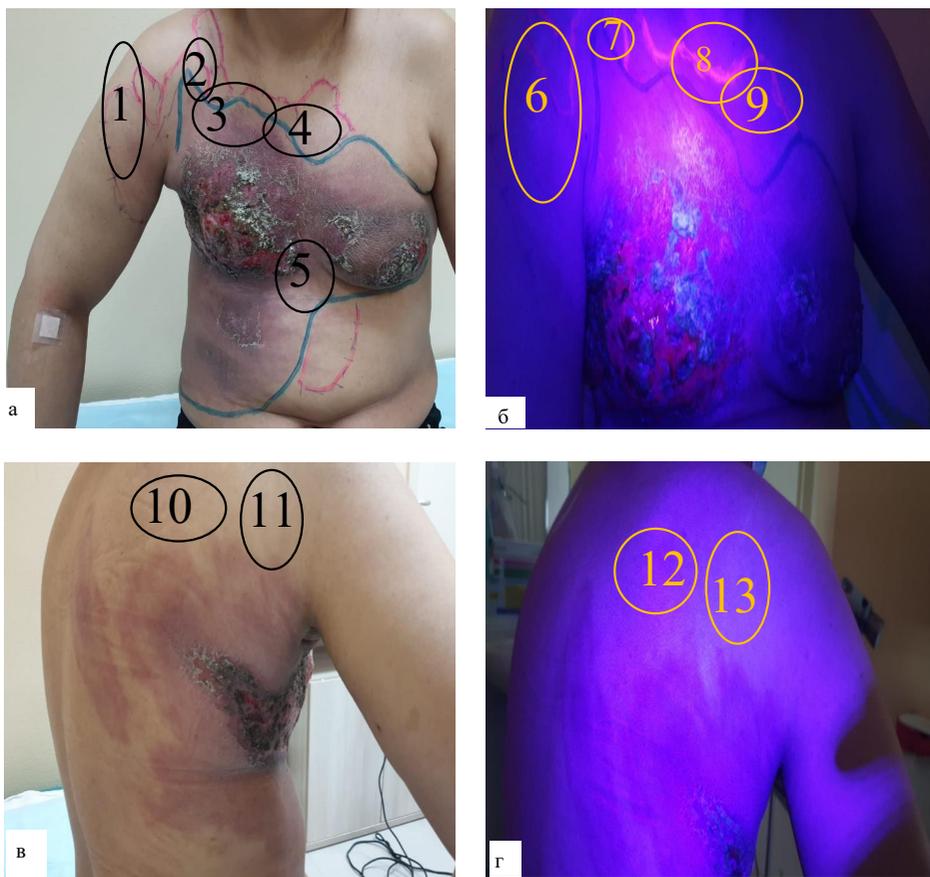
а, в – ақ жарықта тексеру; б, д – флуоресценция режимінде тексеру

Сурет 13 – Науқас X. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін шамымен жасырын тері метастаздарын анықтау

Клиникалық жағдай №1. Науқас А.-ның оң жақ сүт безі, мойын, супраклавикулярлы, субклавиялық (12а1, 12в5-сурет) аймағында ақ жарықта тексеру кезінде терінің метастатикалық зақымдануы анықталды, ол 435 см² аумақты көрсетті, фломастермен белгіленді (ФД кезінде жарқырайды).

Флуоресценция режимінде тексергенде ауданы 93 см², барлық аймақтарда ақ жарықпен салыстырғанда 21%-ға жоғары қосымша зақымдану ошақтары анықталады (12б2, 12б3, 12б4, 12д6, 12д7-сурет). Лазер сәулесінің нақты ауданы 528 см² болды.

Клиникалық жағдай №2. Науқас X.-ға ФД жүргізер алдында дененің терісінде табиғи жарық (оң жақ сүт безі, сол жақ сүт безінің проекциясы, сол жақтағы кеуде асты аймағы) (13а1, 13в3-сурет) СБҚІ кезінде метастатикалық зақымданулар анықталады. Ақ жарықта тері метастаздарының ауданы – 637 см², фломастермен белгіленді. 12UVLed

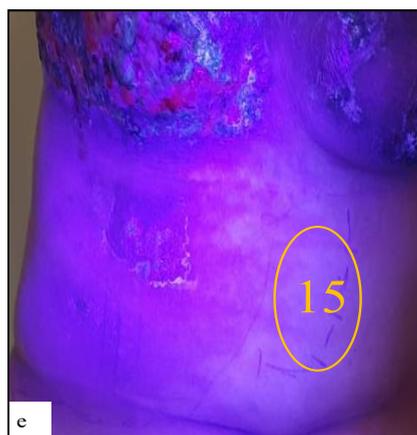


а, в – ақ жарықта қарау; б, г – ФД кезінде тері ішіндегі метастаздаудың жаңа ошақтары

Сурет 14– Науқас К. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен жасырын тері метастаздарын көрсету, парақ 1

диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен тексергенде барлық аймағында ауданы 239 см², 38%-ға табиғи жарықтандыруға карағанда жоғарыжасырын тері метастаздары анықталды (13б2, 13г4, 13г5, 13г6, 13г7, 13г8, 13г9-сурет). Терінің зақымдануының нақты ауданы 876 см² сәйкес келді.

Клиникалық жағдай №3.Науқас К.-де оң жақ сүт безі, сол жақ сүт безі аймақтарында табиғи жарық болған кезде, оң жақтағы кеудеасты аймағы, оң жақтағы іш, мойын, оң жақтағы бұғанаүсті, бұғанаасты (14а1, 14а2, 14а3, 14а4, 14а5, 14в10, 14в11, 14д14 суреттері). СБҚІ кезінде көлемді метастатикалық зақымданулар анықталды. Ақ жарықта тері метастаздарының ауданы 783 см² болды, фломастермен белгіленді.



д – ақ жарықта қарау; е – ФД кезінде тері ішіндегі метастаздаудың жаңа ошақтары
Сурет 14, парақ 2

Жоғарыда аталған барлық аймақтардағы 12UVLed диагностикалық ультракүлгін шамымен тексеру кезінде терінің зақымдану мөлшері ісіктің клиникалық анықталған шекарасынан 2-3 см-ге едәуір асып кетті, сонымен қатар флуоресценцияның қосымша аймақтары анықталды (1466, 1467, 1468, 1469, 14г12, 14г13, 14е15-суреттері).

Осылайша, ФД 12UVLed ультракүлгін шамымен ісік зақымдануының шекараларын анықтап қана қоймай, ерте қатерлі ісіктің жасырын ошағын анықтауға мүмкіндік берді, кейіннен бұл аймақ ФДТ кезінде лазерлік сәулелену аймағына қосылды.

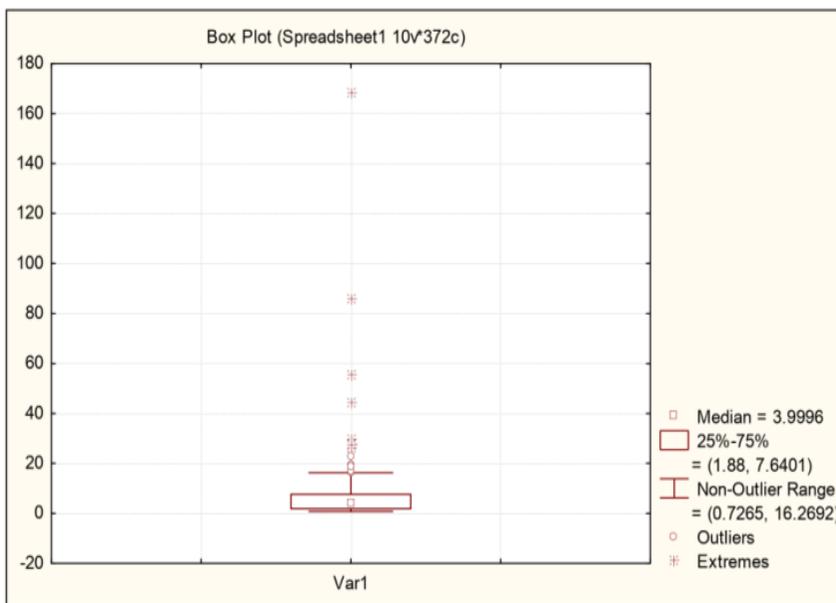
ФД келесі кезеңі – ЛЭСА-01-БИОСПЕК құрылғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісі арқылы флуоресценттік спектроскопия. Нүктелік тіркеуші – бұл ЛЭСА-01-БИОСПЕК қондырғысы, ол науқастің талшықты-оптикалық зондқа қолжетімді кез келген мүшелерінде ФС жинақталу дәрежесін жергілікті анықтауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бағдарламалық жасақтама зардап шеккен органдардағы препараттың жинақталу дәрежесін стандартпен немесе сау тінмен салыстыруға септігін тигізеді.

Қондырғы ФС қоздыру үшін лазерлік көзден және флуоресценттік сигналды тіркеуге және талдауға арналған миниатюралық әмбебап спектрометрден тұрады. Нүктелік спектрофлуорометрия зондтың тінмен тікелей байланысын қамтиды. Бұл тәсілдің бірнеше артықшылығы бар, атап айтқанда:

- неғұрлым сезімтал өлшеу әдісі;
- сигналға тіндердің біртектілігі және сыртқы жағдайлар аз әсер етеді (сыртқы жарықтандыру).

ЛЭСА-01-Биоспек аспабындағы лазерлі электрондық спектроскопия әдісімен 30 науқасте бағаланған ФС көрсеткіштері 0,73 (min) бастап 168,3 (max) дейінгі мәндер аралығында орналасты; Me(25%;75%)=3,99 (1,88; 7,6) (15-сурет).

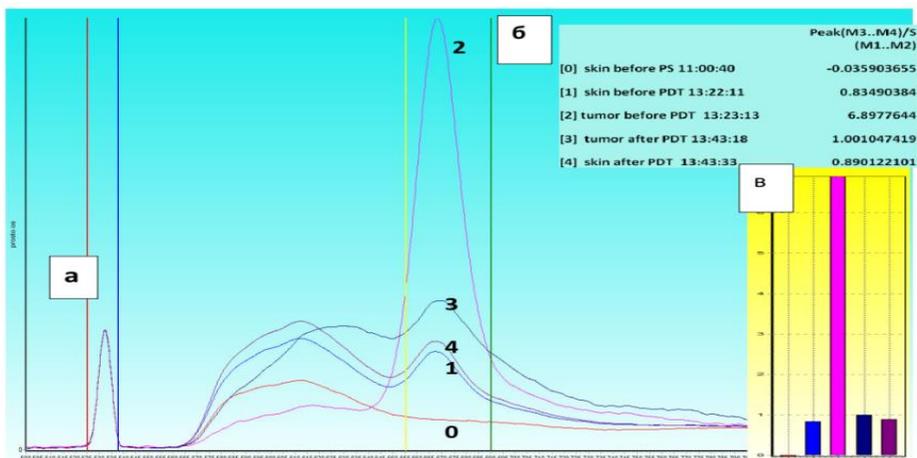
Барлық емделушілерде сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау барысында флуоресцентті диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау кезінде препараттың терінің және шырышты қабықтың құрамынан кем дегенде 2,2-3,4 есе асатын емдік жинақталуы байқалды. Ісіктегі препараттың мазмұны барлық жағдайларда емдік минимумнан асып кетті, бұл ФДТ сеансын жүргізуге мүмкіндік берді (3-кесте).



Сурет 15 – ЛЭСА-01-Биоспек құрылғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісімен фотосенсибилизатордың динамикасы

Кесте 3 – Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарында фотосенсибилизатор динамикасы

ФД көрсеткіштері	ФС енгізгенге дейін	ФС енгізгеннен кейін 3 сағаттан соң
dFCmin	0,65±0,09 (95 СИ=0,46-0,84)	10,8±0,26 (95 СИ=10,28-11,32)
dFCmax	1,33±0,23 (95 СИ=0,89-1,77)	163±0,72 (95 СИ=161,59-164,41)



а – науқас К. алдыңғы кеуде қабырғасында СБҚІ тері метастаздары бар. Спектр 0 – қалыпты тері, флуоресценция деңгейі (көздің кері шашырау шыңына нормаланған флуоресценция шыңының көрсеткіші): 1 – қалыпты тері ФС енгізгеннен соң 2 сағаттан кейін, флуоресценция деңгейі = 2,0 с.б., спектр 2 - ФС енгізгеннен соң 2 сағаттан кейінгі ісік, флуоресценция; 3 – ісік, ФДТ-дан кейін бірден (доза тығыздығы – 200 Дж/см², қуат тығыздығы – 0,31 Вт/см²); 4 – ФДТ-ден кейінгі қалыпты тері; б – көздің артқы шашырауына нормаланған ерікті бірліктердегі флуоресценция интенсивтілігінің мәні; в – өлшенген флуоресценция интенсивтілігінің графикалық бейнесі

Сурет 16– ФС (ЛЭСА) деңгейіне байланысты спектрлік бейнелердің мысалдары

ФД қолдану бойынша әдеби шолуды зерттей келе, ФС қабыну жасушаларында да жиналатыны белгілі. Сүтбезі қатерлі ісігінің терідегі жасырын метастаздарын бағалау кезінде бізде гистологиялық тексеруді салыстыруға мүмкіндік болмады. Бұл мәселені шешу үшін біз қабыну көріністерінен дифференциалды диагноз қою үшін әдеби деректерге сүйенуді шештік және алынған нәтижелерді салыстырдық.

ФДТ-дан кейін қайталанатын ФД сәулелену аймағындағы флуоресценция қарқындылығының айтарлықтай төмендеуін және фотосенсибилизаторды фотобағарлауды (ФДТ-тен кейінбірден) орнатуға мүмкіндік берді. Сонымен қатар, ФДТ аймағында эрозиясы бар науқастарда спектрдің пішіні некротикалық болып өзгергені байқалды.

ЛЭСА-01-Биоспек қондырғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісін қолдана отырып, беттік флуоресцентті бейнелеу арқылы фотоберуді бағалаудың қайталанатын ФЛ процедурасы терапиялық жарық әсері аяқталғаннан кейін дереу жүзеге асырылды. Осы мақсатта фотобличингті зерттеу мақсатында ісіктегі флуоресценцияның орташа қарқындылығы

және қоршаған қалыпты ұлпадағы флуоресценцияның орташа қарқындылығы анықталды.

СБҚІ тері метастаздары кезінде ФД жасырын тері қатерлі ошақтарды диагностикалауда қолдануын ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК медициналық ұйымда №9 жаңа технологияны актісі енгізілді (Қосымша Ә) және осы тақырыпта 2020 жылы 17 қарашада №13259 авторлық құқық ғылыми туындысы қорғалды (Қосымша А).

«Флуоресцентная диагностика кожных метастазов рака молочной железы» атты әдістемелік нұсқаулар 2021 жылы жарық көрді (Қосымша Б).

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын тексеру кезінде флуоресцентті диагностиканың мүмкіншіліктерін бағалау келесілерді анықтады:

– тері метастаздарының ауданын бастапқы визуалды $187 \pm 12,9$ сәйкес болды. Бұл көрсеткіштер топтарға байланысты НТ (187 ± 250) және БТ (185 ± 237) тең болып, сәйкесінше $p=0.97$ -де нақты айырмашылықтары болған жоқ;

– ФД әдісімен анықталған тері метастаздарының ауданы $244 \pm 14,7$ болды, бұл визуалды бағалау әдісімен алынған бастапқы нәтижелерден айтарлықтай жоғары ($p = 0,005$);

– ФД әдісі бойынша орташа есеппен $57,8 \pm 89,9$ см² жасырын тері метастаздары анықталды;

– сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтауда ФД мүмкіншіліктерін бағалау кезінде барлық емделушілер препараттың терінің және шырышты қабығындағы құрамынан кем дегенде 2,2-3,4 есе асып кететін емдік жинақталуын көрсетті;

– клиникалық мысалдар арқылы терінің жасырын метастаздарын анықтауда флуоресцентті диагностикалау мүмкіншіліктерін көрсетті.

Осылайша, сүт безі қатерлі ісігінің терінің метастаздарын флуоресцентті бейнесін талдау мен спектрометриялық зерттеудің тіркесімі диагностикалық нәтижелерді айтарлықтай объективті түрде анықтайды, себебі спектрометрия флуоресценция белсенділігінің сандық сипаттамаларын алуға септігін тигізеді, ал ФД қалыпты жарықта көрінбейтін зақымдануды визуализациялауға мүмкіндік береді.

III-ТАРАУ

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудегі фотодинамикалық терапия

Өртүрлі дәрі-дәрмектердің фотохимиялық қасиеттеріне негізделген диагностикалық және емдік әдістердің даму тарихы бір ғасырдан астам уақытты құрайды. Олардың пайда болу тарихы ерте заманнан бастау алады. Күн сәулесі Ежелгі Египетте, Үндістанда, Қытайда белгілі бір ауруларды емдеу үшін қолданылған. Ежелгі деректерге сүйенсек, 6 мың жыл бұрын Ежелгі Египетте өсімдіктер жарық сіңіретін дәрілер ретінде қолданылған, олардың көмегімен тіндерде қажетті реакцияға қол жеткізілді. Гелиотерапияға оң көзқарасты өз уақытында Геродот, Гиппократ, Гален білдірген болатын. Адам организміне күн сәулесінің фотохимиялық әсері Гиппократтың еңбектерінде сипатталған.

Алайда, фотодинамикалық терапия әдісін (ФДТ) қолдану XX ғасырдың басында ғана танылды. 1903 жылы медицина және физиология бойынша Нобель сыйлығына Нильс Рибберг Финсен осы әдісті қолдану арқылы туберкулез жегін емдегені үшін ие болды. СБҚІ кезінде ФДТ алғашқы клиникалық қолдануды Р.Л. Липсон әріптестерінің қатысуымен жүзеге асырды. Олар гематопорфирин (HrD) бар ісіктерді оның фотодинамикалық қасиеттерін пайдалану арқылы селективті жоюдың әлеуетті мүмкіндіктерін пайдаланды. Науқастың қайталанатын СБҚІ-нің кең ауқымды жарасына бірнеше рет HrD енгізілді. Сонымен қатар, ксенон шамынан сүзілген ісіктің жергілікті экспозициясы қолданылды. Флуоресценттік диагностиканы (ФД) және ФДТ қолданудың осы тәжірибесі алғаш рет 1966 жылы Токиода өткен ІХ Халықаралық қатерлі ісікке қарсы конгресте ұсынылды.

Соңғы жылдары ФД және ФДТ мамандардың, соның ішінде онкологтардың назарын аударуда. Атап айтқанда, СБҚІ бар науқастарды емдеудің ең күрделі мәселелерінің бірі операциядан кейінгі кезеңде тері ішіндегі және тері астындағы аймақтық метастаздардың пайда болуы болып табылады. Оларды емдеу өте қиын, өйткені бұл ошақтар одан әрі метастаздың негізі бола алады. Метастаздарды және СБҚІ қайталануын сәтті емдеу үшін терідегі жасырын метастаздарды уақтылы диагностикалаудың маңызы зор.

Онкологиялық тәжірибеде ФС қолданудың терапиялық мүмкіндіктері. Қазіргі онкологияның өзекті бағыттарының бірі қазіргі уақытта ФДТ СБҚІ бар науқастерде қолдану болып табылады, ол ҚӨ емдеудің тиімді әдістерінің бірі болып саналады. Бұл үш бөлек компоненттің – жарыққа белсенді ФС, нақты жарық көзі және молекулалық оттегінің комбинациясы жағдайында жұмыс істей бастайтын терапиялық емшара.

Бұл әдіс ісік жасушалары сау тіндерге қарағанда белгілі бір ФС-ны іріктеп жинауға қабілетті екендігіне негізделген. Болашақта ФС сіңірудің спектрлік құрамына сәйкес келетін спектр жарықпен сәулелендірілген кезде ісік жасушаларында фотохимиялық реакция жүреді. Нәтижесінде цитотоксикалық белсенділігі бар заттар пайда болады, олардың әрекеті ісік некрозына әкеледі.

Қазіргі уақытта ФДТ әдісі өздігінен де, хирургиялық және сәулелік емдеумен бірге, сондай-ақ паллиативті мақсатта қолдануға болады. ФДТ артықшылығы – ісік жасушаларының зақымдануының жоғары селективтілігі, ауыр жанама әсерлердің болмауы, емдеу курстарын қайталау мүмкіндігі және диагностикалық және емдік нұсқалардың бір емшарада үйлесуі. ФДТ-нің қосымша артықшылығы – салыстырмалы түрде ауыртпалықсыз және амбулаториялық жағдайда қайта курстар өткізу мүмкіндігі.

СБҚІ-ні, оның ішінде тері метастаздарын емдеудегі ФДТ тиімділігі бірқатар зерттеулерде расталған. Осылайша, Vandieramontec 7 науқастің материалында СБҚІ кезінде тері метастаздарының ФДТ нәтижелерін көрсетті. Зерттеу барысында фотофрин (HPD туындысы) 3 мг/кг дозада қолданылды, содан кейін науқастер 60-120 Дж/см² дозада лазерлік емдеуден өтті. Терапияның оң нәтижесі 75% жағдайда тіркелді. Автор оңтайлы терапиялық әсер жалпы жарық дозасына және ісік инфильтрациясының сипатына байланысты болатынын анықтады. Фототерапиялық әдіс ісік зақымдануының кейбір жағдайларында тиімді болды, әсіресе дәстүрлі емдеу нашар көрсетілгенде немесе қарсы көрсеткіштер болған кезде.

Өз кезегінде М. Schuh 14 әйелде мастэктомиядан кейін кеуде қабырғасында жергілікті қайталанатын СБҚІ кезінде ФДТ тиімді қолданудың клиникалық зерттеу нәтижелерін жариялады. Емдеу кезінде сол ФС (фотофрин) дозасын 2 мг/кг дейін төмендетумен, сәуле дозаларын 36-дан 350 Дж/см² дейін қолданды. Барлық науқастер дәстүрлі әдістермен қарқынды алдын ала емдеуден өтті. Жалпы курс 30 ФДТ сеансынан тұрады. Нәтижесінде 7% жағдайда толық жауап алынды, 73% әйелдерде жартылай емдік әсерге қол жеткізілді, ал 20% жағдайда емнен нәтиже болмады.

С.А. Khan зерттеуінде мүлдем басқа нәтижелер алынды. Ол дәл сол препаратты (фотофрин) 37 науқасте СБҚІ тері метастаздарының ФДТ-на қолданды. Нәтижесінде жүргізілген емге толық жауап науқастардың 13,5% қол жеткізді, 35,1% жағдайда ішінара жауап алынды, ал 51,4%-да емдеу әсері болмады. Сонымен бірге, авторлар кішкентай түйіндер терапияны жақсы қабылдағанын атап өтті. Бір қызығы, фотофрин дозасын 0,75 мг/кг-ға дейін азайтып, сәуле дозасын 182 Дж/см²-ге дейін көтеру емдеу тиімділігін төмендетпеді.

Сонымен қатар, R.R. Allison фотофринді СБҚІ метастаздары үшін ФДТ тиімділігін анықтауға арналған зерттеулер жүргізді. Зақымдану мөлшері 0,57-ден 9 см-ге дейін өзгерді, емдеу жоспарына фотофринді көктамыр ішіне енгізу (0,8 мг/кг), содан кейін 630 нм (сәуле дозасы 135-170 Дж/см²) 48 сағаттық лазерлік сәулелену енгізілді. Автор 6 ай ішінде жүргізілген емдеуден алынған нәтижелерді жазды. Зерттеу нәтижесі 89%-да толық реакцияны көрсетті, зақымдану көлемінің азаюы 8%-да, емдеу әсерінсіз – 3% жағдайда байқалды. Басқаша айтқанда, жоғарыда аталған зерттеулермен салыстырғанда ФДТ тиімділігі әлдеқайда жоғары.

Алайда, фотофрин СБҚІ бар науқастерде тері метастаздарын емдеуде қолдануға болатын жалғыз ФС емес. Мысалы, T.S. Mangс және басқалар этилэтиопурпуринді ФС ретінде науқастардың осы санатында қолданылған ФДТ тиімділігін көрсетті. 8 науқаста 86 метастатикалық тері ошақтары (орташа диаметрі 2,4 см) емделді. Олардың әрқайсысы бір рет ФДТ сеансынан өтті, оның барысында 1,2 мг/кг этил этиопурпурин (Пурлитин) препараты енгізілді, содан кейін 24 сағаттық лазерлік сәулелену 660 +/- 3 нм (200 Дж/см² жиынтық сәуле дозасы үшін 150 мВт/см²) жүргізілді. Нәтижесінде 92% жағдайда толық жауап, ішінара жауап науқастардың 8%-да тіркелді. Сонымен қатар, барлық жағдайда мөлшері 0,5 см-ден аспайтын ошақтар толық жауап ретінде әрекет етті. Тиісінше, бұл ФС тиімділігі фотофринге қарағанда айтарлықтай жоғары. Сонымен қатар, авторлар этилэтиопурпуринді қолданған кезде жарыққа сезімталдық реакциясының болмауына назар аударады, бұл оның пайдасына тағы бір дәлел.

Басқа зерттеуде СБҚІ тері метастаздары бар 9 науқас мезо-тетра-(пара-сульфофенил)-порфин (TPPS4) көмегімен ФДТ-мен емделді. Бұл ФС зақымдану ошағына тікелей 0,15-0,3 мг дозада жергілікті түрде қолданылды. Жарық көзі 630 Нм аргон бояуы бар лазер болды, ол 312-680 мВт/см² 150 Дж/см² жылдамдықпен жарық шығарады. Нәтижесінде регрессия 30,0% жағдайда байқалды, ісік мөлшерінің 50%-дан астамға төмендеуі науқастардың 22,22%-да, әйелдердің 22,22%-да регрессияның болмауы байқалды. Зерттеушілер СБҚІ-нің тері метастаздарын емдеуде бұл тәсілдің артықшылығы, өте жоғары тиімділіктен басқа, ісікте ФС концентрациясының көп болуы, сәулеленудің өте төмен дозасы және жанама әсерлердің (жергілікті және жүйелік) болмауы.

Ресей ғалымдары да СБҚІ тері метастаздарымен ауыратын науқастарды емдеуде ФДТ-ны қолдануға үлкен назар аударады. Сонымен, М.А. Каплан бірлескен авторлар теріге фотолонды қолдану арқылы қатерлі ісік метастаздарын емдеуде ФДТ тиімділігіне жоғары баға береді [117]. Емдеу нәтижелері бойынша 46 науқастың 54,3%-да тек тері ішіндегі метастаздар анықталды, ал қалғандарында ағзалық метастаздар (лимфа түйіндері,

сүйектер, бауыр, өкпе тіндері, екінші сүт безі) болды, 33,6%-да толық регрессия байқалды, 39,4%-да ішінара регрессия, 22,6%-да тұрақтану және 4,4% жағдайда прогрессия байқалды. Объективті жауап 73,0% жағдайда, емдеу – 95,6%-да алынды.

Тағы бір зерттеуде фотолон одан да жоғары тиімділікті көрсетті – емдік әсерге 85% жағдайда қол жеткізілді. Бұл жағдайда толық регрессия 46% және ішінара – 39% жағдайда байқалды. Зерттеушілер ФДТ-ны жанама әсерлері аз болған кезде жақсы нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік беретін әдіс деп тануға болады, бұл оны медициналық мекемелерде қолдануға кеңес беруге мүмкіндік береді. Тағы бір зерттеудің авторлары одан да оптимистік нәтижелерге қол жеткізді – осы ФС көмегімен ФДТ СБҚІ интрадермальды метастаздарын емдеу кезінде 97% жағдайда емдік әсерге қол жеткізді. Сонымен бірге, зерттеушілер ісік тінінің зақымдануына қатысты әдістің жоғары селективтілігін, сондай-ақ ауыр жергілікті және жүйелік асқынулардың болмауын, сондай-ақ емдеу шараларын қайталау мүмкіндігін атап өтті. Сонымен қатар, олар ФДТ-ны паллиативтік мақсатта қолдану мүмкіндігіне назар аударады – бұл ісік көлемін азайтуға, СБҚІ тері метастаздары бар науқастардың өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

С.В. Евстифеев және басқалар зерттеуде 22 әйелдің қатысуымен «Фотосенс» препаратын қолдану арқылы СБҚІ тері ішіндегі метастаздарына ФДТ тиімділігін бағалады. Сонымен бірге, басқа зерттеулермен салыстырғанда мүлдем басқа нәтижелер алынды: науқастардың тек 22,7%-да ғана толық нәтижеге қол жеткізді, ішінара – 27,3%-да, процестің тұрақтануы 31,8% жағдайда тіркелді, ал жаңа метастатикалық ошақтардың пайда болуымен сипатталатын аурудың даму жиілігі 18,2% жетті. Бұл зерттеуде фотосенстік ФС ретінде қолдану жоғарыда аталған зерттеулермен салыстырғанда ФДТ тиімділігіне кері әсер еткені анық.

Авторлардың тағы бір тобы дәстүрлі емге төзімділігі бар науқастардың қатысуымен зерттеу жүргізді. Тері ішіндегі метастаздары бар бұл санаттағы науқастарға фотосенсі бар ФДТ қолданылды. Зерттеу 6 айға созылды. Нәтижесінде келесі қорытындылар алынды: 8 (38%) науқаста барлық метастатикалық түйіндердің толық регрессиясы, ішінара регрессия (ісік түйіндерінің 50%-дан астамының жойылуы) – 11-де (52,4%), тұрақтану (бастапқы ісік мөлшерінің 50%-дан аз резорбциясы) – 2 (9,6%) науқаста байқалды. 21 науқастың 55 ісік түйінін (48,2%) толығымен жоюға, 47-де ішінара (41,2%) және 12 науқастың ісік түйіндерін тұрақтандыруға мүмкіндік болды. Бұл зерттеудің нәтижелері алдыңғыға қарағанда біршама жақсырақ, бірақ фотолонды қолданған кездегі деңгейге жетпейтіні анық.

Сонымен қатар, Е.Г. Вакуловская және басқалар фотосенс мен

аласенстің көмегімен ФД тиімділігі СБҚІ кезінде бағаланды. Нәтижесінде барлық жағдайда ісік флуоресценциясы алынғандығы көрсетілді және, ең бастысы, оның 71,3%-да оның ауданы клиникалық анықталғаннан асып түсті. Науқастардың көпшілігінде операция алдындағы емдеу әдісі ретінде ФДТ қолдану емдік патоморфоздың дамуымен ісіктің ішінара регрессиясына қол жеткізді. ФДТ-дан кейін 2 ай өткен соң, қайталанатын СБҚІ бар науқастарда ісікке қарсы жалпы әсер 86,9%-ды құрады, ал 51,5%-да толық, ал 36,3%-да жартылай әсер алынды. Сонымен қатар, ФДТ СБҚІ-нің шектеулі қайталануы бар науқастарда ең тиімді болды - бұл кіші топта 91,2% жағдайда толық әсерге қол жеткізілді. Сәтті фотодинамикалық терапиядан бір жыл өткен соң, науқастардың 36,6%-ы толық әсерін сақтап қалды; өкпенің және сүйектердің зақымдануымен СБҚІ прогрессиясы 40,4%-да, жергілікті қайталану – 23,1%-да анықталды.

Зерттеушілер қол жеткізген нәтижелермен тоқтамай, ФДТ әдісін үнемі жетілдіріп отыратынын атап өткен жөн. Сонымен, тері метастаздарын емдеудегі ФДТ жанама әсерлерінің бірі – сәулелену орнындағы тері некрозы. Бұл асқынуды барынша азайту үшін зерттеушілер ФДТ-ны ұзақ уақыт бойы төмен дозалық қуатпен үздіксіз жүргізуге кеңес береді. Шынында да, P. Wyss және басқалар екі түрлі ФДТ хаттамаларының тиімділігін салыстырды. Бірінші хаттамаға ФС мета-тетра (гидроксифенил) хлорын 0,10 мг/кг дозада енгізу, содан кейін 5 Дж/см² дозада сәулелену, ал екінші хаттамаға ФС дозасы 0,15 мг/кг және сәулеленудің 10 Дж/см² дозасы кірді. Терідегі метастаздарды емдеу уақыты 8-ден 10 аптаға дейін созылды. Толық клиникалық әсер екі хаттамада да байқалды. Авторлар ең аз тыртықтары бар жақсы косметикалық нәтижені атап өтті.

K.R.Rollakanti және бірлескен авторлардың айтуы бойынша тері метастаздары үшін ФДТ тиімділігін 5-аминолевулинатты қолданумен ФДТ-ға дейін 1α, 25-дигидроксивитамин D3 (кальцитриол) алдын ала енгізу арқылы арттыруға болады. Авторлар бұл пікірді жануарлар моделіндегі СБҚІ-нің тері метастаздарын емдеу нәтижелеріне негіздейді. Тышқандар АЛК қабылдағанға дейін 3 күн ішінде D3 дәруменін (1 мкг/кг) жүйелі түрде алды. Нәтижесінде D дәруменін қосқанда протопорфирин IX-нің интратуморальды жинақталуы тек АЛК алатын тышқандармен салыстырғанда 3,3±0,5 есе арттырғаны анықталды. In vivo биоллюминесценцияны бейнелеу және иммуногистохимиялық бояу ALA-ФДТ-дан кейін ісікке тән жасуша өлімі бұрын D3 дәруменімен емделген жануарлар тобында анағырлым айқын болғанын растады. Авторлар D3 дәрумені ісік жасушаларында көбеюді (10,7±2,8 есе) және дифференциацияны (9,62±1,7 есе) ынталандырғанын көрсетті, бұл ALA-ФДТ-ға жасушалық сезімталдықтың жоғарылауына негізделген.

ФДТ емдік әсерін оны емдеудің басқа әдістерімен үйлесу арқылы да арттыруға болады. Мысал ретінде СБҚІ емдеудегі сонодинамикалық терапия мен ФДТ тіркесімін келтіруге болады. Зерттеулердің нәтижелерін *in vitro* және *in vivo* (тышқан модельдерінде) талдау көрсеткендей, бұл әдіс СБҚІ жасушаларының (MDA-MB-231, MCF-7 және 4T1) өміршеңдігін жоғалтуды сонодинамикалық терапиямен және ФДТ-мен салыстырғанда едәуір арттырды.

А. Sanjay бірлескен авторлар зерттеуінде аминолевулинат негізінде химиотерапияны (капецитабин) және ФДТ қолданатын аралас тәсілдің нәтижелері көрсетілген. Жануарлар моделін зерттеу нәтижелері ісік жасушаларының қарқынды өлімін және метастатикалық жасушалардың регрессиясын көрсетті.

ФДТ тиімділігін арттыру мақсатында жаңа ФС іздеу жалғасуда. Сонымен, Ch. Qing және басқалардың зерттеуінде алоэ-эмодин жаңа тиімді ФС екендігі анықталды. Авторлар СБҚІ-нің жасушаларында MCF-7 фотоцитотоксичтілігі мен индукциялану механизмдерін зерттеді. Жасушалардың көбеюін талдау көрсеткендей, ФДТ алоэ-эмодин мен жеңіл дозалардың бірқатар концентрацияларын қолданғаннан кейін қатерлі ісік жасушаларының қарқынды өлімі байқалды. Нәтижесінде авторлар алоэ-эмодинмен ФДТ MCF-7 жасушаларында қатерлі ісіктің дамуын тиімді түрде тежейді деген қорытындыға келді, бұл ФС-ты өте перспективалы және СБҚІ емдеудің жаңа әдісін ұсынуға қабілетті деп санауға мүмкіндік береді.

X.Wang бірлескен авторлар алған нәтижелер де қызығушылық тудырады. Зерттеушілер жоғары метастатикалық 4T1 жасуша желісі мен тышқанның ксенографты моделінде синопорфиринді натриймен қозғалатын ФДТ-нің ісік жасушаларының көбеюіне және метастазға әсерін бағалады. Нәтижесінде, бұл тәсіл СБҚІ бар тышқандардың өмір сүру ұзақтығын едәуір арттырғаны, сондай-ақ ісіктің өзі мен оның метастаздарының өсуін тежейтіні анықталды, бұл *in vitro* тәжірибесінің нәтижелерімен сәйкес келеді. Сонымен қатар, авторлар бұл препаратпен ФДТ бұрын тіркелген ФС фотофринмен терапияға қарағанда тиімдірек болғанын атап өтті. Алдын ала токсикологиялық нәтижелер натрий синопорфиринінің салыстырмалы түрде қауіпсіз екенін көрсетеді. Бұл деректерді осы фотосенсибилизаторды қолданудың перспективалық дәлелі деп санауға болады, тек ол үшін қосымша зерттеу қажет.

Өз кезегінде S.Anand және т.б. СБҚІ кезіндегі ФДТ тиімділігін арттыру мақсатында аминолевулинатпен ФДТ-ға дейін неоадьювант (5-фторурацил) қолдану ұсынылды. Бұл тәсіл ФДТ тиімділігін арттырды, дегенмен 5-фторурацилдің ауыр уытты әсері байқалды. Оны төмендету үшін зерттеушілер 5-фторурацил капецитабиннің уытты емес прекурсорын

біріктірілген ФДТ режимінде қолдануды ұсынды. Нәтижесінде жануарлар моделіндегі ісік жасушаларының дифференциациясының айтарлықтай артуы, сондай-ақ олардың өлімі байқалды, бақылау тобындағы деңгейден 5 есе асып түсті. Нәтижесінде авторлар метастатикалық ошақтармен қатар ісік өсуінің тоқтауын атап өтті.

Науқастардың осы контингентінде ФДТ тиімділігін арттыру жолдарын іздеу сәуле шығаратын беттің өзгермелі геометриясымен жартылай өткізгіш диодтар негізінде матрицалық эмитенттің дамуына әкелді. Оның артықшылықтары:

- кеуде қабырғасы терісінің метастатикалық зақымдануының үлкен көлеміне бір уақытта әсер ету мүмкіндігі;
- сеанстың ыңғайлылығын арттыра отырып, ұзақтығын қысқарту;
- жарық сәулесінің төмен қуат тығыздығына байланысты сәулеленген тіндердің ауыр некротикалық фототоксикалық реакцияларының даму жиілігінің төмендеуі;
- амбулаториялық жағдайда клиникалық көрсеткіштер болған кезде ФДТ сеансын жедел қайталау мүмкіндігі;
- дәл дозиметрия;
- сәуленің ашық диодтардан жоғары шамалы алшақтығы, өйткені аппараттың сәулеленетін беті кеуде қабырғасының сәулеленген бетіне сәйкес келеді;
- ФС флуоресценция әдісін қолданып сәулелену өрістерін оңтайлы қалыптастыру;
- жүйелі емдеусіз жергілікті процесті бақылау мүмкіндігі, бұл науқастардың өмір сүру сапасын едәуір жақсартады.

М.Л. Гельфонд және т.б. зеттеуінде III деңгейдегі және одан жоғары СБҚІ-мен ауыратын 8 науқастың материалында үш жағдайда матрицалық эмитентті қолданатын ФДТ терідегі метастатикалық түзілімдердің толық регрессиясына әкеліп соқтырғаны анықталды. 4 науқасте ішінара регрессияға қол жеткізілді, бұл қайталанатын сеанстарды қажет етті, ал 1 әйелде кеуде қабырғасы тіндерінің зақымдалған учаскелерінде кең некроз өрістері пайда болды, содан кейін ол бақылаудан шығып кетті. Рецидивсіз өмір сүру медианасы 1,2 жыл болды. Авторлардың пікірі бойынша, бұл тәжірибе фокустайтын саптамасы бар жарық өткізгіштің көмегімен терідегі әрбір метастазды сәулелендіруден бұрын осы техниканың артықшылықтарын көрсетеді. Бұл технология зақымдалған тіндердің салыстырмалы түрде үлкен аудандарын бір уақытта сәулелендіруге және уақыт бірлігіне қуат тығыздығының фотохимиялық реакциясын қоздыру үшін жеткілікті болатын жарық энергиясының жоспарланған дозасын алуға мүмкіндік береді. Бір жағынан, бұл сәулеленудің жалпы уақытын едәуір қысқартады, екінші жағынан, әдістің тиімділігін төмендетпей науқастерге қолайлы жағдай жасайды.

Сонымен қатар, қазіргі уақытта мақсатты жасушаларға бағытталған ФС жеткізу үшін вирустарды қолдану бойынша зерттеулер жүргізілуде. Бұл әдістің мәні – ФДТ-де фототоксикалықты қамтамасыз ететін, құрамына ФС бар көбеюге қабілетсіз вирустық бөлшектерді қолдануға негізделген. Бұл бөлшектердің бетінде тек қатерлі ісік жасушаларының плазмалық мембранасында болатын антигендерге тән антиденелер бар, бұл әсер ету бағытын қамтамасыз етеді. Алайда, қазіргі кезде қатерлі ісіктің кез келген түрінде өзіндік антиген белгілі еместігін және оны тексеру әрекеттері үлкен қиындықтарға соқтыратынын атап өткен жөн. Соған қарамастан, бұл әдіс өте келешекті болып көрінеді, дегенмен ол кең клиникалық тәжірибеге енгізілгенге дейін нақтылау үшін көп күш жұмсауды қажет етеді. Осылайша, ФД және ФДТ СБҚІ кезінде тері метастаздарын емдеудің өте келешекті әдістері болып көрінеді. Бүгінгі күнге дейін СБҚІ бар науқастарда тері метастаздарын анықтау және емдеу үшін оларды қолданудың белгілі бір тәжірибесі жинақталған, дегенмен зерттеу нәтижелері әрдайым салыстыруға келе бермейді.

Фотодинамикалық терапия жүргізу әдістемесі. Фотодинамикалық терапия жүргізу үшін «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлі электронды-спектрлі қондырғы; «Лахта-Милон» аппараты; «Латус-Фара» аппараты қажет.

Емдеу рәсімдерді өткізу әдісі 6 кезеңнен тұрады:

I кезең – фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу.

II кезең – көктамырші қанының лазерлік сәулеленуі.

III кезең – флуоресценттік диагностика.

IV кезең – фотодинамикалық терапия көрсеткіштерін есептеу.

V кезең – тікелей фотодинамикалық терапия жүргізу.

VI кезең – динамикадағы флуоресценттік диагностика.

II кезең-қан тамырларының лазерлік сәулеленуі (КҚЛС). ФС енгізілгеннен кейін 2,5-3 сағат ішінде (ФС механизмімен байланысты) КҚЛС жүргізілді (17-сурет).



Сурет 17 – Көктамыр ішінде қанның лазерлік сәулеленуі

Көктамыр ішінде қанның лазерлік сәулеленуі - бұл кванттық энергияның қан тамырларында тікелей қанға әсер етуіне негізделген организмнің иммунитетін және қалпына келтіру қабілетін жүйелі түрде арттыруға мүмкіндік беретін жарық терапиясының әдістерінің бірі. Ол ауырсынуды басатын, иммуностимуляциялық, деконгестант, биостимуляциялық, бактерияға қарсы әсерге ие, тамырлы спазмдар жойылады.

Көктамыр ішіндегі лазерлік терапия нәтижесінде қан тамырлары кеңейеді, қан ағымының жылдамдығы артады, зақымдалған және азайған жерлерде (миокард, ми, аяқтар және т.б.) қан айналымы жақсарады. Тіндегі оттегі жетіспеушілігін төмендетеді.

Бұл әдістің қағидаты төмен қарқынды лазерлік сәулеленудің адам организмнің барлық жүйелері мен мүшелеріне жанама әсері болып табылады.

КҚЛС-тың негізгі механизмдері:

– барлық қан жасушаларының (эритроциттер, лейкоциттер, лимфоциттер, тромбоциттер), сондай-ақ қан плазмасы мен қан сарысуының құрамын қалыпқа келтіру және қасиеттерін жақсарту;

– қантүзілімді ынталандыру;

– қанның оттегі тасымалдау функциясын арттыру (қанды оттегімен қанықтыру);

– алмасу процестерін қалыпқа келтіру (ақуыз, липид, көмірсу);

– регенеративті процестерді ынталандыру және т.б.;

– макрофагтардың фагоцитарлық белсенділігінің жоғарылауы;

– лимфоциттер санының көбеюі және олардың функционалдық белсенділігінің өзгеруі;

– Т-лимфоциттердің розеткаға айналу қабілетін арттыру;

– ДНҚ-ны белсендіру - лимфоциттердің синтетикалық белсенділігі;

– Т-хелпер/Т-супрессор субпопуляциясының арақатынасын тұрақтандыру;

– қан сарысуындағы IgA, IgM, Ig және т.б өсуі.

КҚЛС емшарасын жүргізу. Жарық бағыттағышыбар ине венопунктура арқылы шынтақ тамырға енгізіледі. Стерильді қаптамада шығарылатын бір реттік жарық бағыттағыштар қолданылады. КҚЛС емшарасының кезектілігі:

1. Науқас арқасында жатқан күйінде.

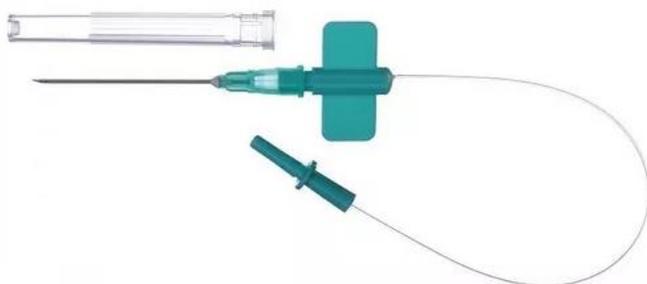
2. Шығаратын басын манжетамен (немесе жабыстырғыштың көмегімен негізгі жарық бағыттағышпен) науқастің білегіне бекіту.

3. Құрылғыға емшараның қажетті уақытын орнату.

4. Тамырішілік емшараға кубитальды венаны дайындау.

5. Қаптаман ашып, КИВЛ-01 бір реттік стерильді жарық бағыттағышты алу (18-сурет).

6. Инеден қорғаныс қақпағын алу.
7. Инені «көбелектен» 2-3 мм-ге жылжыту (жарық бағыттағыштың ұшы инеге түсетін етіп).
8. Инемен тамырдың пункциясын жасау.
9. Тесікте қан пайда болғаннан кейін, инені тоқтағанша «көбелекке» салып, қолдағы «көбелекті» жабыстырғышпен бекіту.
10. Жгутты шешіп алу.
11. Жарық бағыттағыштың ұшын сәуле шығаратын бастың ысырма қосқышына (немесе негізгі жарық бағыттағышқа) тоқтағанша салу.
12. Лахта-Милонда «Қосу» батырмасын басу.
13. Емшара аяқталғаннан кейін құрылғы автоматты түрде сөніп, дыбыстық сигнал шығады.
14. Катетерді тамырдан алу. Тесілген жерді өңдеу.
15. Сәулеленетін басын алу. Емшара аяқталды.
16. Жарық бағыттағышты ысырма қосқыштан ажыратып алу және тастау.



Сурет 18 – КИВЛ-01 жарық бағыттағышы

Диаметрі 500 мкм және ұзындығы 20 см КИВЛ-01 жарық бағыттағышы сәулеленудің бастапқы поляризациясын сақтай отырып, тұрақты экспозициялық параметрлерді қамтамасыз етуге мүмкіндік береді, бұл максималды емдік әсерді қамтамасыз етеді.

IV кезең. ФДТ жүргізу алдында келесі параметрлер есептеледі: қуаттылықтың радиациялық тығыздығы; экспозиция уақытын есептеу; цилиндрлік диффузордың жарық шығаруы; цилиндрлік диффузордың сәулелену уақыты.

P_s сәулелік қуат тығыздығы ($Вт/см^2$) ісіктің фотодинамикалық зақымдануының шешуші параметрі болып табылады және R_v талшығының шығуындағы сәулелену қуатын S сәулелену өрісінің, яғни жарық нүктесінің ауданына бөлу арқылы есептеледі:

$$P_s = P_B / S$$

мұнда P_s – сәулелену қуатының тығыздығы, Вт/см²;

P_B – жарық бағыттағыштың шығуындағы лазерлік сәулеленудің қуаты, Вт;

S – жарық нүктесінің ауданы, см².

Сәулелену уақытын есептеу. Сәулеленудің ұзақтығы терінің зақымдану көлеміне байланысты. Егер жергілікті ауырсыну пайда болса, бірнеше минут үзіліс жасалады, яғни сәулелену фракциялық түрде жүргізіледі.

Сәулеленудің ұзақтығы $T(c)$ ісікке берілуі керек E энергиясының дозасын есептелген P_s қуат тығыздығына бөлу арқылы анықталады:

$$T = E / P_s$$

Есептеулерді жеңілдету үшін жарық бағыттағыштың соңында шығатын қуатқа (P_B) және жарық нүктесінің көлеміне байланысты қуат тығыздығы (P_s) кестесін ұсынамыз.

D (Дж/см²) лазерлік сәулеленудің энергия тығыздығын есептеу кезінде келесі (1) формула қолданылды:

$$D = P_B * t / S(1)$$

мұнда D – лазерлік сәулеленудің энергия тығыздығы, Дж/см²;

P_B – шығудағы сәулелену қуаты, Вт;

t – лазерлік сәулелену экспозициясы, сек;

S – сәулеленген бетіндегі лазерлік сәулелену нүктесінің ауданы, см².

Лазерлік сәулелену нүктесінің ауданы мына (2) формула бойынша есептеледі:

$$S = \pi r^2(2)$$

мұнда r – лазерлік сәулелену нүктесінің радиусы.

Дозаның тығыздығын анықтау үшін 1,2-ге дейін қалыпқа келтірілген қуат тығыздығының орташа мәні қолданды. Жарықтың әсер ету уақыты келесі (3) формула бойынша анықталды:

$$T = D / P(3)$$

мұнда T – жарықтың әсер ету уақыты (с);

D – қажетті энергия тығыздығы (Дж/см²);

P – қуат тығыздығы (Вт/см²).

Көздің шығыс қуатын әр сәулелену сеансына дейін, барысында және одан кейін қондырылған дозиметр немесе сыртқы өлшеуіш көмегімен бақыланып отырылды. Сәулеленген бетке қуат тығыздығының таралуы лазердің немесе жарық бағыттағыштың әр реттелуінен кейін және толқын өткізгішті өзгерткеннен кейін бақыланды. Лазерлік сәулелену икемді моноталшықты жарық бағыттағыштың көмегімен жүргізілді. Ісіктің орналасуына және көлеміне байланысты зақымдалған аймаққа лазерлік

сәулеленуді жеткізудің үш әдісі қолданылды:

- беткейлік сәулелендіру;
- тінге арнайы енгізе отырып, ісік ішін сәулелендіру;
- құрастырмалы диффузордан;
- матаға имплантацияланатын интратуморальды сәулелену;
- жобаланған диффузормен;
- аралас сәулелену, яғни дәйекті немесе бір мезгілде жүзеге асырылатын (жалпы, негізінен экзофиттік ісіктерді емдеу кезінде) беткейлік және тінші сәулеленудің тіркесімі.

Цилиндрлік диффузоры бар жарық бағыттағышты қолданған кезде өткізгіштің қуаттылығы Р_д диффузор ұзындығының 1 см-ге есептеледі (Вт/см):

$$P_d = P_{ви} / d$$

мұнда Р_{ви} – жарық бағыттағыштың соңындағы интегралдық қуат, Вт (Р_{ви} қуатын интегралды өлшеу үшін дозиметр болмаған жағдайда, сәулелену көзінің шығыс қуаты, 10-15%-ға азайтылған);

d – диффузордың ұзындығы, см.

Цилиндрлік диффузордың сәулелену уақыты Т (с) келесі (4) формула бойынша анықталады:

$$T = E / P_d (4)$$

мұнда E – берілген энергия дозасы, Вт/см²;

Р_д – диффузор ұзындығының 1 см-ге шаққандағы жарық қуатының шамасы, Вт/см.

Сәулелену кезінде ісіктің айналасындағы сау теріні және науқастың көзін қорғау үшін қою қара қағаздан жасалған арнайы қорғаныс экрандары қолданылды.

Мұнда СБКІ терінің метастаздарының әсер ету уақытын есептеудің мысалы келтірілген.

Мысал. Тері деңгейінен 3 мм жоғары орналасқан диаметрі 1 см болатын тері метастазының әсер ету уақытын есептеу. Жарық өрісінің мөлшері зақымдану мөлшерінен 1 см асып кетуі керек, ісіктің ең көп көлемі мен әр шетіне 0,5 см-ден қосылады. Осылайша, ФДТ жүргізу үшін қажет жарық өрісі мөлшерінің диаметрі 2 см болады. Жарық бағыттағыштың шығу қуаты қолданылатын аппараттың дозиметрінің индикаторымен анықталады. Жарық нүктесінің ауданы S (см) (5) формула бойынша есептеледі:

$$S = \pi r^2 = \pi D^2 / 4 (5)$$

мұнда π – тұрақты шама, 3,14-ке тең;

r – жарық нүктесінің радиусы, см;

D – жарық нүктесінің диаметрі, см.

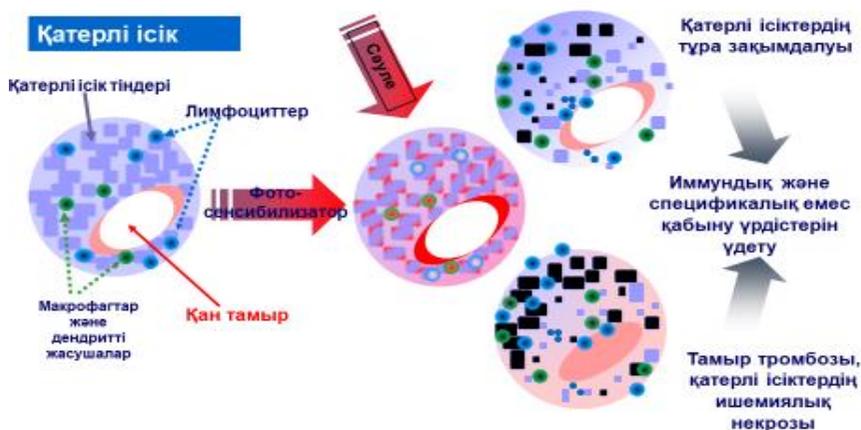
Біздің жағдайда $S=3,14 \cdot 2^2/4=3,14 \text{ см}^2$.

Қосымшада радиациялық қуат тығыздығын $P_v=0,5 \text{ Вт}$ және жарық нүктесінің ауданын $S=3,14 \text{ см}^2$, $P_s=0,16 \text{ Вт/см}^2$ табамыз. T сәулелену уақытын есептейміз:

$$T=E/P_s=200/0,16=1250 \text{ с}=21 \text{ минут.}$$

Науқастерге көзілдірік, қолғап киіп, жарық режимін қатаң сақтау қажеттілігі (тікелей күн сәулесінің әсерін, теледидар бағдарламаларын қарауды және т.б. қоспағанда) туралы алдын ала нұсқаулар беріледі.

V кезең. Тікелей фотодинамикалық терапия жүргізу. ФДТ әсер ету механизмі, шартты қоздырылған ФС молекуласы айналасындағы химиялық заттармен әрекеттесіп, бос радикалдар түзеді - Фентон реакциясы деп аталатын I (оттегінің қатысуынсыз) клиникалық фотодинамикалық әсерді жүзеге асыру үшін ең маңыздысы - Фентон реакция II (оттегінің қатысуымен), онда ФС оттегімен өзара әрекеттеседі, нәтижесінде белсенді синглеттік оттегі формасы шығады. Ісік пен оны қоректендіретін тамырлардың жойылуындағы басты рөлді жалғыз оттегі ойнайды. Биологиялық жүйелердегі синглетті оттегінің өмір сүру уақыты 0,04 мс-ден аз, ал цитотоксикалық әсер ету радиусы шамамен 20 нм құрайды. Қалыпты жасушалармен салыстырғанда ісік жасушаларының көп мөлшерде ФС жинай алу қабілеті және жергілікті сәулелену мүмкіндігі ісік жасушаларының селективті өлімге келуіне мүмкіндік береді. ФДТ кезінде ісіктің жойылуына әкелетін жасуша өлімінің бірнеше әдісі бар: бағдарламаланған жасушалық «суицид» (апоптоз) және кейіннен некроз дамыған жасушаның бағдарламаланбайтын өлімі (19-сурет).



Сурет 19 – Фотодинамикалық терапия механизмі
ФДТ жүргізу үшін қолданған құрылғылар



Сурет 20 – «Лахта-Милон» аппаратының сыртқы көрінісі

«Лахта-Милон» сәуле толқынының ұзындығы, 635-675 нм, мақсатты лазер қуаты, мВт (тегіс реттеу) 0-1.0. «Лахта-Милон» - ФДТ-ға арналған лазер. Жарық бағыттағыштары: радиалды, қапталдық. Тері лазерлік коагуляцияға арналған фокустер, лазерлік сәулелену жоғары коагуляциялаушы және зарарсыздандырғыш қасиеттерге ие. Қуат параметрлерінің дәлдігі, импульстің ұзақтығы мен кідірісі, импульсті және аралас жұмыс режимдерінің болуы операцияларды қоршаған тіндерге минималды термиялық зақымданумен жүргізуге мүмкіндік береді. «Лахта-Милон» диодты лазерлік қондырғылар әртүрлі фотосенсибилизаторлармен жұмыс жасау үшін (фотодинамикалық терапия) лазерлік сәулеленудің 635-тен 675 мкм-ге дейінгі және 0,6-дан 4 Вт-қа дейінгі толқын ұзындығымен жасалады. Құрылғының сыртқы түрі 20-суретте көрсетілген.

Зерттеу барысында келесі артықшылықтарға байланысты толқын ұзындығы 662 нм фотодинамикалық терапия үшін Лахта-Милон аппараты қолданылды:

1. Клиникалық тәжірибеде отандық және шетелдік өндірістің кең таралған фотосенсибилизаторларын қолдану.
2. Амбулаториялық жағдайда қолдану.
3. Әсердің жоғары дәлдігі.
4. Үздіксіз режимде 6 сағатқа дейін жұмыс істейді.
5. Клиникалық қолдануға қолайлы және ыңғайлы.

Толқынұзындығы 662 нм «Лахта-Милон» аппаратында фотодинамикалық терапия жүргізу:

1. Эндоскопиялық жабдықты қолдана отырып, жарық бағыттағыш талшықтарды енгізуге.

2. Сәулеленген жерге жарық бағыттағыш қондырмалармен сәулені жүргізуге.

3. Жылдам сауығуға.

4. Тіндердің құрылымын сақтауға.

5. Зақымданған кең ошақтарға тиімді әсер етуге.

6. Патологиялық тіндердің жойылу орнында тыртықтың болмауы.

7. Егде жастағы науқастарда және қатар жүретін аурулардың үлкен тізімінде терапия жүргізуге мүмкіндік береді.

2. «Латус-Фара» (21-сурет) (шығу қуаты 1, 2 немесе 5 Вт және толқын ұзындығы 661 ± 5 нм. хлорлы Е-6 негізінде ісікке қарсы фотосенсибилизаторларды қолдану арқылы фотодинамикалық терапия жүргізу әдісімен қатерлі ісік ауруын және басқа да бірқатар ауруларды емдеуге арналған).



Сурет 21 – «Латус-Фара» құрылғысының сыртқы көрінісі

Құрылғының техникалық сипаттамалары:

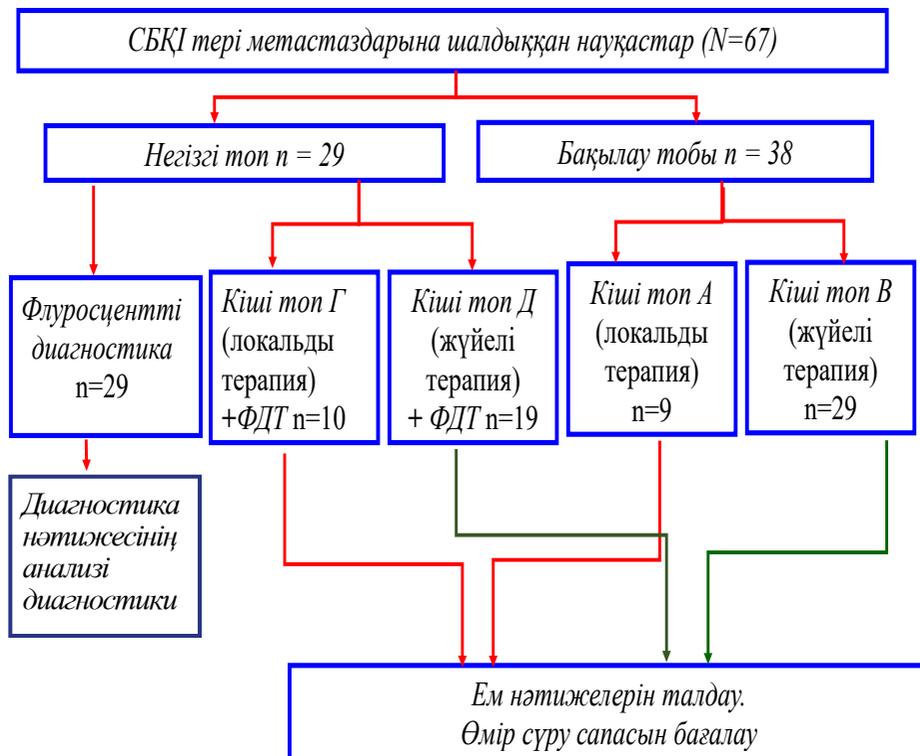
- қуат тығыздығы – $100-150$ мВт/см²;
- жарық түсіру аймағы – $40-50$ см²;
- сәулелену қуаты (W) – ~ 8 Вт;
- толқын ұзындығы (λ) – 665 ± 10 нм;
- сәулелену өлшемдері – 108×180 мм;
- сәулелену көзі – өте жарқын жарық диодтары;
- салқындату жүйесі – мәжбүрлі, ауа.

Жұмыста полипозициялық сәулелендіру әдісі қолданылды, бір сәулелену позициясының энергия тығыздығы 150 Дж/см². Лазерлік сәулеленудің қуат тығыздығы 200 мВт/см² құрайды. Әр фокустың сәулелену уақыты 3-тен 10 минутқа дейін болды. Лазерлік әсер студің жалпы уақыты 100 минутқа дейін.

Тері зақымдануларына байланысты (терінің метастатикалық зақымдануы: көлемі, саны, сатысы, жеке сипаттамалары және т.б.), дәрі қабылдағаннан кейін 2-3 сағаттан соң, толқын ұзындығы 660-670 нм болатын сәуле шығаратын лазерлік қондырғыларды (Лахта-Милон, Латус-Фара) қолдану арқылы сеанс жергілікті ісік сәулелендіру сеансы 100-600 Дж/см² дозада орындалады.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары бар пациенттердің жалпы клиникалық сипаттамасы.

Зерттеудің дизайны 22-суретте схемалық түрде көрсетілген.



Сурет 22 – Зерттеу дизайны

Зерттеуге 24 пен 85 жас аралығындағы сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 67 науқас қатысты. Науқастардың орташа жасы 57,3±12,1 жыл құрады.

4-кестеде НТ-дағы ең үлкен үлесті ≥65 жастағы әйелдер, ал БТ-да <55 жастағы әйелдер құрағандығы көрсетілген. Алайда, жиілікті талдауда сенімді айырмашылықтар анықтаған жоқ. Зерттеу топтарының жас

құрамын салыстыру кезінде НТ– да әйелдердің орташа жасы $60,1 \pm 2,1$ (95% СИ=56,0-64,2)жыл құрады, ал БТ-да- $55,2 \pm 2,0$ (95% СИ=51,2-59,2) жыл, яғни топтық айырмашылық бірдей болды ($p=0,096$). (4-кесте).

Кесте 4– Іріктеменің жас құрылымы

Көрсеткіштер	Негізгі топ (n=29)	Бақылау тобы (n=38)	p-мағынасы
Жасы (жыл)	$60,1 \pm 2,1$ (95% СИ=56,0-64,2)	$55,2 \pm 2,0$ (95% СИ=51,2-59,2)	$p=0,096$
Жастық топтары <55	12 (41,4%)	18 (47,4%)	$\chi^2=5,75$ $p=0,057$
55-64	3 (10,3%)	11 (28,9%)	
≥ 65	14 (48,3%)	9 (23,7%)	

Диспансерлік бақылау жылдарының орташа саны $6,1 \pm 0,6$ құрады. Бұл көрсеткіші НТ-да $7,2 \pm 1,0$, БТ-да – $5,3 \pm 0,6$ ($p=0,11$) құрады. 2-кестеде келтірілген төрт кіші топтағы диспансерлік бақылаудың орташа жылы мен жас ерекшелігін бағалау нәтижелері: Post-HocTest әдісімен төрт кіші топтағы әрбір көрсеткішті жұппен салыстырған кезде сенімді нәтижелер табылған жоқ ($p > 0,05$) (5-кесте).

Кесте 5 – Г, Д, А және В (N=67) кіші топтарындағы орташа жас ерекшелігі және диспансерлік бақылаудың орташа жылын бағалау нәтижелері

Көрсеткіштер	Кіші топтар, $M \pm m$ (95% СИ)			
	Г (n=10)	Д (n=19)	А (n=9)	В (n=29)
Жасы	$57,4 \pm 4,3$ (49,0-65,8)	$61,5 \pm 2,4$ (56,7-66,3)	$52,3 \pm 5,4$ (41,6-63,0)	$56,1 \pm 2,2$ (51,8-60,4)
Диспансерлік бақылауда болған жыл саны	$10,4 \pm 2,0$ (6,4-14,4)	$5,5 \pm 0,9$ (3,8-7,2)	$6,9 \pm 2,1$ (2,7-11,)	$4,8 \pm 0,5$ (3,7-5,8)

Жартысынан көп жағдайда (56,1%) сол жақ сүт безінде бастапқы ошақты орналасуы болса, ал оң жақ сүт безінде – 39,4%, екі жақты үрдісте – 4,5% жағдайда болды. НТ және БҚ ісіктердің бастапқы ошақтарын оқшаулау таралуында елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ ($\chi^2=1,34$ $p=0,513$) (6-кесте).

Кесте 6 – Сүт безі қатерлі ісігінің бастапқы ошақтарының орналасуына сәйкес іріктеу құрылымы

Боріншілікті қатерлі ісіктің орналасуы	Негізгі топ (n=29)	Бақылау тобы (n=38)	p-мағынасы
Оң жақ сүт безі	9 (32,1%)	17 (44,7%)	$\chi^2=1,34$ $p=0,513$
Сол жақ сүт безі	18 (46,3%)	19 (50,0%)	
Екі жақты үрдіс	1 (3,6%)	2 (5,3%)	

Кесте 7 – Сүт безі қатерлі ісігінің сатылары бойынша бөлу

TNM	n	%
T3N0M0	3	4,5
T3N1M0	10	15,2
T3N1M1	5	7,6
T4N0M0	4	6,1
T4N1M0	18	27,3
T4N1M1	26	39,4

СБҚІ сатыларына байланысты бөлу бойынша пациенттердің зерттелетін тобы T4N1M1 (n=26; 39,4%) жетекші позицияны иеленді (7-кесте).

Науқастарды тексеру кезінде терінің метастатикалық зақымдануының және жергілікті СБҚІ қайталануының келесі локализациясы анықталды.

Кесте 8 – Сүт безі қатерлі ісігінің метастаздарын оқшаулауға сәйкес іріктеу құрылымы

СБҚІ тері метастаздарының таралу жиілігі	Негізгі топ (n=29)	Бақылау тобы (n=38)	p-мағынасы
отадан кейінгі тыртық	12 (41,4%)	14 (36,8%)	$\chi^2=1,03$ $p=0,598$
алдыңғы кеуде бөлігі	13 (44,8%)	15 (39,5%)	
бүйірлі және артқы кеуде бөлігіне ауысу аймақтары	4(13,8%)	9(23,7%)	

5-кестедегі мәліметтерден СБҚІ метастаздары көбінесе алдыңғы кеуде қабырғасында локализацияланған – іс жүзінде жағдайлардың жартысында (НТ – 44,8%; БТ – 39,5%). Отадан кейінгі тыртық аймағында метастаздар сирек анықталды (НТ – 41,4%; БТ – 36,8%), ал кеуде қуысының бүйір және артқы қабырғасына өту бойынша оқшаулау ең төменгі жиілікпен

байқалды (НТ – 13,8%; БТ – 23,7%). СБҚІ рецидивтері/метастаздарының локализациясына сәйкес іріктеме құрылымын салыстыру кезінде зерттеу топтарында біздің зерттеу жағдайымызда бірдей болғаны анықталды ($p=0,598$).

СБҚІ гистологиялық нәтижелерін талдау кезінде зерттеу топтарында инфилтративті өзекті мен лобулярлы қатерлі ісік шамамен бірдей жиілікте анықталғаны анықталды, ал аденокарцинома сирек кездесті (9-кесте).

Кесте 9 – Сүт безі қатерлі ісіктердің гистологиялық түрлеріне сәйкес іріктеу құрылымы

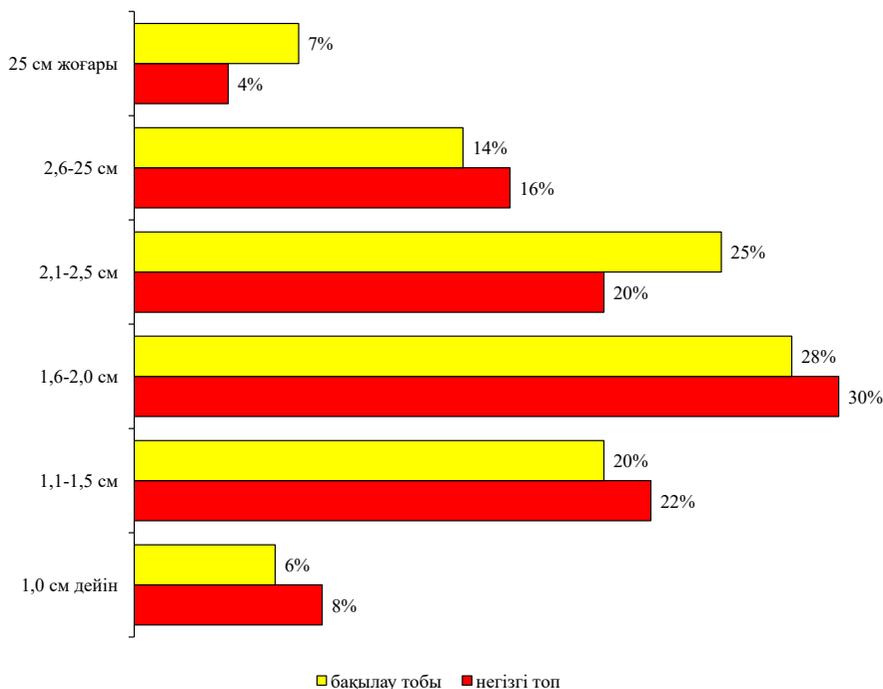
Қатерлі ісіктердің гистологиялық түрлері	Негізгі топ (n=29)	Бақылау тобы (n=38)	p-мағынасы
инфилтративті өзекті	13 (44,8%)	16 (42,1%)	$\chi^2=0,42$ $p=0,812$
инфилтративті лобулярлы	11 (37,9%)	13 (34,2%)	
аденокарцинома	5 (17,2%)	9 (23,7%)	

Зерттеу үлгісінде көбінесе инфилтративті өзекті қатерлі ісігі анықталды (44,8%), екінші орында инфилтративті лобулярлы (37,9%), ең алдымен аденокарцинома (17,2%). НТ және БТ ісіктердің гистологиялық түрлерінің таралуында статистикалық сенімді айырмашылықтар анықталған жоқ ($\chi^2=0,42$ $p=0,812$).

Зерттеу топтарындағы қатерлі ісік сипаттамаларын салыстыру кезінде оның НТ – дағы орташа мөлшері $1,81 \pm 0,11$ см, ал БТ – $1,28 \pm 0,21$ см тең екендігі анықталды, бұл салыстырмалы болды ($p > 0,05$).

Диаграммадағы (23-сурет) ұсынылған деректер бойынша тері метастаздарының өлшемдері 1 см-ге дейін 8%-ды құрады; тері метастатикалық зақымдануларының ең үлкен мөлшері 1,1-ден 2,5 см-ге дейін-72%-ды құрады. Бұл ретте 1,1-1,5 см өлшемдері пациенттердің 22%-ында, 1,5-тен 2,0 см-ге дейін – 30%-да және пациенттердің 20%-ында, тиісінше, 2,1-ден 2,5 см-ге дейін байқалды. СБҚІ тері метастаздарының 2,5 см-ден 25 см-ге дейінгі мөлшері – әйелдердің 16%-ында кездеседі. Пациенттердің 4%-ында тері метастаздарының мөлшері 25 см-ден асты. Пациенттердің басым көпшілігінде ісік мөлшері 1,1-ден 25 см-ге дейін өзгерді-олардың үлесі 92% құрады. СБҚІ тері ісіктерінің 1 см-ге дейінге көлемі ең аз кездесетін түрі болып есептеледі.

Есепке алу ұзақтығына келетін болсақ, НТ-да ол орта есеппен $7,21 \pm 5,11$ г, ал БТ-да- $5,26 \pm 3,89$ г құрады (10-кесте) және анықталған айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан дұрыс емес болып шықты ($p=0,082$).



Сурет 23 – Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының көлеміне сәйкес іріктеу құрылымы

Кесте 10 – Зерттелетін топтарда есепте тұрған жылдардың орташа жылдары

Топтар	M±m	95 % СИ	t-test, p
Негізгі топ (n=29)	7,2±1,0	5,3-9,1	t=1,63; p=0,11
Бақылау тобы (n=38)	5,3±0,6	4,0-6,5	

Зерттелетін топтардың терісінде метастаздардың пайда болу мерзімі СБҚІ анықталған сәттен бастап 2,5 жылдан 11 жылға дейін өзгерді және орта сеппен $5,88 \pm 1,43$ ж құрады. Метастазалау мерзіміне сәйкес іріктеме пациенттерін бөлу 24-суретте көрсетілген.

Топтарды талдай отырып, жағдайлардың жартысынан көбінде тері метастаздары СБҚІ анықталғаннан кейінгі алғашқы 3 жыл ішінде пайда болды, ал көбінесе метастаз, кейінгі кезеңдерде – 9 жылдан астам уақытта кездесу жиілігі төмен болады деген қорытындыға келді.

Осылайша, зерттеу топтарының негізгі сипаттамаларын талдау келесі тұжырымдарға қол жеткізуге мүмкіндік берді:

– зерттеу топтары диспансерлік бақылаудың жас құрамы және науқастардың орташа жас көрсеткіші бойынша салыстырмалы болды, себебі, НТ-да әйелдердің орташа жасы $60,1 \pm 2,1$ (95% ДИ= $56,-64,2$) жыл құраса, ал БТ – $55,2 \pm 2,0$ (95% ДИ= $51,2-59,2$) жыл ($p=0,096$), сәйкесінше;

– зерттеу нәтижелерін нақтылау үшін топтар дәстүрлі емдеу түріне байланысты тиісінше А,В,Г,Д кіші топтарына бөлінді, бұл өз кезеңінде ғылыми зерттеу талдамаларын статистикалық тұжырымда нақты болуына көмектесті;

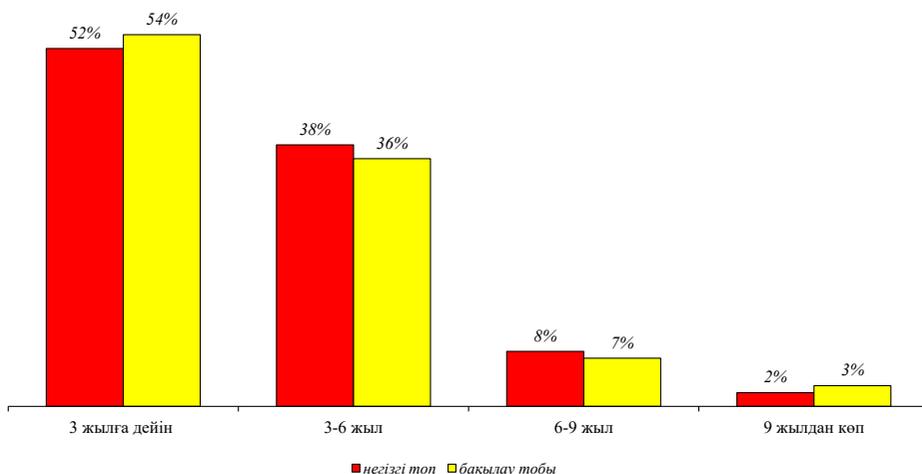
– СБҚІ тері метастаздарының орналасу жиілігін зерттегенде алдыңғы кеуде қабырғасында локализациялану жарты жағдайға сәкес келді (НТ– 44,8%; БТ– 39,5%) ($p>0,05$):

1.СБҚІ тері метастаздарының ісіктердің гистологиялық зерттеу нәтижелерін талдауда инфилтративті өзекті қатерлі ісігі (42,4%); инфилтративті лобулярлы (39,4%); аденокарцинома (18,2%) ($p>0,05$) жиілікте кездесті.

2. СБҚІ тері метастаздарының қатерлі ісіктердің мөлшері зерттеу топтарында оның НТ– дағы орташа мөлшері $1,81 \pm 0,11$ см, ал БТ-да- $1,28 \pm 0,21$ см болатындығы анықталды.

3.Зерттеу топтарында созылмалы қатар жүретін ауруларды анықтау жиілігін салыстырмалы ($p>0,05$) бірдей болды.

Зерттеу топтарының негізгі сипаттамаларын салыстырмалы талдау жоғарыда аталған барлық параметрлер бойынша маңызды



Сурет 24 – Сүт безі қатерлі ісігнің тері метастаздарының пайда болу мерзімдеріне сәйкес іріктеме құрылымы

айырмашылықтарды анықтаған жоқ ($p > 0,05$). Бұл өз кезегінде зерттеу топтарының клиникалық гетерогенділігін, зерттеу барысында алынған нәтижелерге әсерін болдырмауға мүмкіндік береді.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын дәстүрлі әдістер терапиясымен емдеу нәтижелері

СБҚІ метастатикалық өзгеріске және санына байланысты БТ әртүрлі емдеу түрлерін алды (11-кесте).

Кесте 11– Бақылау тобындағы науқастерді емдеу түрлері

Метастаздар саны	Емдеу түрі	Науқас саны
А кіші тобы (n=9)	Хирургиялық+сәулелік терапия	9 (23,7%)
В кіші тобы (n=29)	Химиотерапия	29 (76,3%)
Барлығы		38 (100%)

Метастаздар саны 5-тен аспайтын науқастерде емдеудің хирургиялық әдісі ісік түйіндерін кесуді білдіреді. Операциядан кейінгі материалды гистологиялық зерттеу кезінде метастаз диагнозы морфологиялық тұрғыдан расталды. Бұл одан әрі арнайы емдеуге себеп болды. Екінші кезеңде зардап шеккен аймақтарға сәулелік терапия жүргізілді. Сәулеге дейінгі және дозиметриялық дайындық ісік ошағының локализациясы, лимфа коллекторларының орналасуы, конституциялық ерекшеліктері бойынша бірқатар көрсеткіштерді ескеру қажет. Метастаздау аймақтарын сәулелендіру өріс шегінде орналасқан жекелеген органдарды қорғау үшін қалыптастырушы блоктарды қолдану арқылы жүргізілді.

Бастапқы ісікті хирургиялық емдеу мен сәулелік терапия арасындағы интервал, сондай-ақ осы емшараларды орындау тәртібі ісік процесінің таралу дәрежесіне байланысты өзгерді. Бірінші жағдайда сәулелендіру әдістемелері 24-6 Гр диапазонындағы баламалы жиынтық ошақтық дозалары бар кең жиектіден жергілікті деңгейлерге дейін айтарлықтай үлкен өзгергіштігімен және 4 Гр шамасындағы 1 фракцияның сәулелену режимдерімен ерекшеленді.

Терідегі метастаздар саны 5-тен асатын науқастерде 10 мг/кг бевацизумабты көктамыр ішіне тамшылату, 75 мг/м² оксалиплатинді көктамыр ішіне тамшылату (1 күн) және 135 мг/м² паклитакселді көктамыр ішіне тамшылату (2 күн) арқылы химиотерапия жүргізілді. Курстар арасындағы интервал 21 күнді құрады. 41 науқастың 27 – не (65,85%) 6-8 химиотерапия курсы, ал қалған 14 жағдайда (34,15%) – 4 курс өткізілді. Осылайша, 41 науқасқа бевацизумаб, оксалиплатин және паклитаксел қосылған схема бойынша жалпы 255 химиотерапия курсы жүргізілді.

Объективті емдік әсерді бағалау RECIST v1.1 өлшемдеріне сәйкес жүзеге асырылды.

1. Толық әсер – бұл барлық негізгі ошақтардың жоғалуы.

2. Ішінара әсер негізгі ошақтардың диаметрлері сомасының кемінде 30%-ға азаюын білдіреді.

3. Аурудың өршуі негізгі ошақтар диаметрлерінің 20%-ға және одан да көп ұлғаюы, ол абсолюттік мәнде кемінде 5 мм құрайды; бір немесе бірнеше жаңа ошақтардың пайда болуы.

4. Процестің өршуі болмаған кезде толық немесе ішінара әсер ету өлшемдеріне сәйкес келмеуі ауруды тұрақтандыру болып табылады.

Науқастарда жүргізілген дәрілік терапия тиімділігінің негізгі клиникалық көрсеткіштері:

1) науқастардың жалпы санынан емдеуге толық немесе ішінара жауап берген науқастардың пайызы ретінде есептелген объективті (тікелей) нәтижелердің жиілігі;

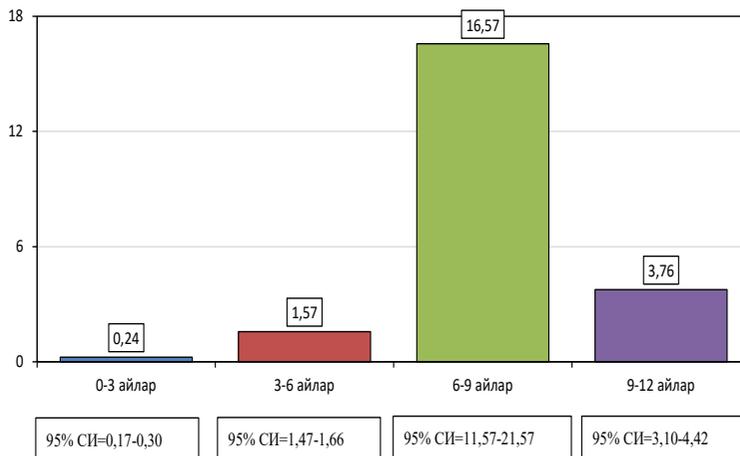
2) толық, ішінара жауап беретін және процесті тұрақтандыратын науқастардың жалпы үлесі ретінде есептелген емдік нәтижелердің жиілігі.

БТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын бастапқы бағалау зерттеудің басында орта есеппен $0,24 \pm 0,03$ құрады. Бұл көрсеткіш 3 айға БТ – да $1,57 \pm 0,05$, 6 айға – $16,57 \pm 2,55$, 9 айға – $3,76 \pm 0,34$, 12 айға – $162,7 \pm 194$ құрады. 14-кестеде БТ СБҚІ тері метастаздарының ауданын емдеудің басында, 3, 6, 9 және 12 айларына салыстыру деректері берілген. БТ СБҚІ тері метастаздары ауданының төмендеуі байқалды, алайда бұл талдау сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ ($p > 0,05$).

25-суретте А (n=9) және В (n=29) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. Алайда, емдеудің әр түрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау А және В кіші топтары арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ, 3 айда А кіші тобындағы тері метастаздары аймағының орташа мәні 220 ± 109 , ал В кіші топта 173 ± 41 ($p = 0,69$) болды. 6 айда А кіші тобындағы СБҚІ тері метастаздары аудандарының орташа мәні 218 ± 108 , ал кіші В топта 172 ± 41 ($p = 0,69$) құрады. 9 айда А кіші тобындағы СБҚІ тері метастаздары

Кесте 12 – Бақылау тобындағы сүт безі катерлі ісігінің тері метастаздары көлемін емдеудің 3, 6, 9 және 12 айларымен салыстыру (n=38)

Кезеңі		M±m	95% СИ
Бастама	3 айдан кейін	$0,24 \pm 0,03$	0,17-0,30
3 айдан кейін	6 айдан кейін	$1,57 \pm 0,05$	1,47-1,66
6 айдан кейін	9 айдан кейін	$16,57 \pm 2,55$	11,57-21,57
9 айдан кейін	12 айдан кейін	$3,76 \pm 0,34$	3,10-4,42



Сурет 25 – Бақылау тобының А және В кіші топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары ауданының динамикасы (n=38)

аудандарының мәні 217 ± 108 , ал В 151 ± 30 ($p=0,56$). 12 айға А кіші тобындағы СБҚІ тері метастаздары аудандарының орташа мәні 210 ± 101 , ал кіші топта 148 ± 30 ($p=0,59$) құрады (13-кесте).

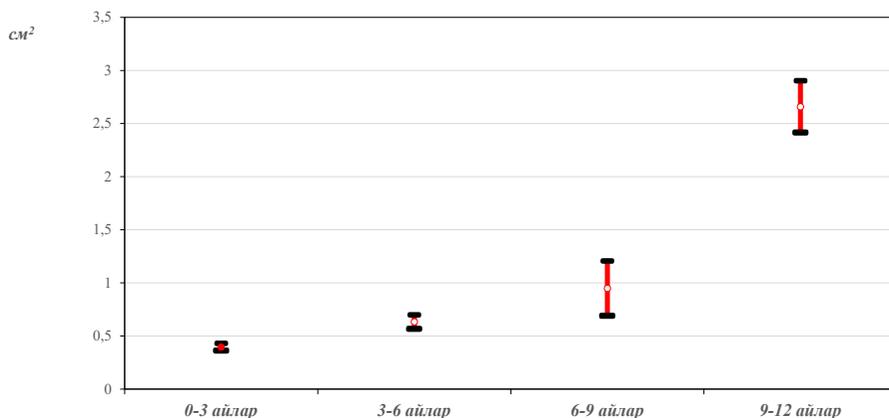
Кесте 13– 3, 6, 9 және 12 айдан кейін А және В кіші топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары ауданын салыстырмалы талдау

Кезең	Кіші топтар	M±m	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
3 айдан кейін	А (n=9)	220±109	6,6-433,4	0,40	p=0,69
	В (n=29)	173±41	93,0-253,0		
6 айдан кейін	А (n=9)	218±108	6,0-430,0	0,40	p=0,69
	В (n=29)	172±41	92,0-252,0		
9 айдан кейін	А (n=9)	217±108	5,0-420,0	0,59	p=0,56
	В (n=29)	151±30	91,4-210,6		
12 айдан кейін	А (n=9)	210±101	12,5-407,5	0,59	p=0,56
	В (n=29)	148±30	89,1-206,9		

Зерттеудің басында БТ тері метастаздарының санын бастапқы бағалау орташа есеппен $18,2 \pm 23,9$ құрады. Бұл көрсеткіш 3 айға $0,395 \pm 0,017$, 6 айға – $0,632 \pm 0,033$, 9 айға – $0,632 \pm 0,033$, 12 айға – $2,658 \pm 0,124$ құрады. 16-кестеде салыстыру деректері ұсынылған басында (14-кесте).

Кесте 14– Бақылау тобында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының санының бастапқы және 3, 6, 9, және 12 ай емдеу уақытына байланысты салыстырмалы бағалау (n=38)

Кезеңі		M±m	95% ДИ
Бастама	3 айдан кейін	0,395±0,017	0,362-0,428
3 айдан кейін	6 айдан кейін	0,632±0,033	0,567-0,697
6 айдан кейін	9 айдан кейін	0,947±0,131	0,690-1,204
9 айдан кейін	12 айдан кейін	2,658±0,124	2,415-2,901



Сурет 26 – А және В бақылау топтарындағы тері метастаздары санының динамикасы

26-суретте А (n=9) және В (n=29) кіші топтарындағы тері метастаздарының динамикасы көрсетілген. Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдауда А (n=9) және В (n=29) кіші топтарының арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ (p=0,69); 3 айда (p=0,68); 6 айда (p=0,69), 9 айда (p=0,69) және 12 айда (p=0,51). Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау А және В кіші топтары арасында сенімді статистикалық айырмашылықтарды анықтаған жоқ (15-кесте).

RECIST критерийіне сәйкес БТ 2 (5,3%) пациенттерде толық әсер етті, 21 (55,3%) – ішінара жауап, 5 (13,2%) тұрақтанды, 10 (26,3%) пациенттерде аурудың өршуі байқалды (18-кесте). А және В кіші топтары арасында тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау 19-кестеде келтірілген. А және В кіші топтары арасында емдік әсерде сенімді айырмашылықтар табылған жоқ (p=0,101) (16-кесте).

Кесте 15 – 3, 6, 9 және 12 айдан кейін А және В кіші топтарындағы
сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының санына
байланысты салыстырмалы талдау

Кезең	Кіші топтар	M±m	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
3 айдан кейін	A (n=9)	21,7±10,6	0,9-42,5	0,40	p=0,69
	B (n=29)	17,2±4,1	9,1-25,3		
6 айдан кейін	A (n=9)	21,4±10,6	0,7-42,1	0,41	p=0,68
	B (n=29)	16,7±4,1	8,7-24,7		
9 айдан кейін	A (n=9)	20,8±10,3	0,7-40,9	0,41	p=0,69
	B (n=29)	16,3±4,0	8,4-24,2		
12 айдан кейін	A (n=9)	21,2±8,7	4,2-38,2	0,67	p=0,51
	B (n=29)	14,9±3,6	7,8-22,0		
Кезең	A (n=9)	17,8±8,3	1,5-34,1	0,60	p=0,55
	B (n=29)	12,5±3,0	6,6-18,4		

Кесте 16 – Бақылау тобындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері (n=38)

Жергілікті ем әсері	Науқастар саны	
	n	%
Толық әсер	2	5,3
Ішінана әсер	21	55,3
Аурудың тұрақтануы	5	13,2
Аурудың үдеуі	10	26,3

Кесте 17– А және В кіші топтарында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері (n=38)

Жергілікті ем әсері	БТ кіші топтары		p-мағынасы
	A n (%)	B n (%)	
Толық әсер	0	2 (6,9)	p=0,101
Ішінана әсер	2 (66,7)	19(86,2)	
Аурудың тұрақтануы	3(33,3)	2 (6,9)	
Аурудың үдеуі	4	6	

Қолданылған емдеу түрлеріне байланысты барлық талданған көрсеткіштер бойынша айтарлықтай айырмашылық болмағандықтан, жұмыстың келесі бөлімдерінде салыстыру тобындағы пациенттердің

нәтижелері тұтастай талданды (кіші топтарды есепке алмағанда).

Осылайша, БТ (n=38) пациенттерін жергілікті емдеу нәтижелеріне жүргізілген талдау мынадай қорытындыларға келді:

1.БТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын бастапқы бағалау зерттеудің басында орта есеппен $0,24 \pm 0,03$ құрады. Бұл көрсеткіш 3 айға БТ – да $1,57 \pm 0,05$, 6 айға – $16,57 \pm 2,55$, 9 айға – $3,76 \pm 0,34$, 12 айға- $162,7 \pm 194$ құрады.

2. А және В кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын салыстыру бақылау тобы 3 айға (p=0,69); 6 айға (p=0,69); 9 айға (p=0,56); 12 айға (p=0,56) құрады.

3.Төмендеу динамикасы БТ-да СБҚІ тері метастаздарының саны (n=38) сәйкес келді: 3 айда (p<0,001); 6 айда (p=0,004); 9 айда (p=0,249); 12 айда (p=0,002).

4.А (n=9) және В (n=29) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының санын салыстырғанда: басында (p=0,69); 3 айда (p=0,68); 6 айда (p=0,69); 9 айда (p=0,45); 12 айда (p=0,55) бақылау тобы сәйкес келді.

5. RECIST критерийі бойынша БТ-да (n=38) 2 (5,3%) емделушілер толық әсер етті, 21 (55%) - ішінара жауап, 5 (13,16%) тұрақтанды, 10 (26,58%) емделушілерде аурудың өршуі байқалды.

6. А және В кіші топтары арасында тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалауда емдік әсерде табылған жоқ (p=0,101).

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын фотодинамикалық әдістер терапиясымен емдеу нәтижелері. СБҚІ кезінде тері метастаздары бар пациенттерде емдеудің тиімділігі үшін ФДТ жүргізу алдында емнің тиімділігін арттыратын параметрлерді есептеу жүргізіледі.

Сәулелендіру алаңдарының ауданы 25-тен 1400 см²-ге дейін өзгерді, алаңдар саны – 3-тен 33-ке дейін, қуат тығыздығы – 0,11-ден 0,60 Вт/см²-ге дейін, шығу қуаты – 0,3-тен 2 Вт-қа дейін, энергия тығыздығы-150-ден 300 Дж/см²-ге дейінге аралықтарда болды. ФДТ барлық параметрлері метастатикалық зақымдану ауданына және пациенттердің жалпы жағдайына байланысты жеке есептелінді (18-кесте).

Кесте 18– Фотодинамикалық терапия көрсеткіштері

Көрсеткіштер	СИ	MIN	MAX
ФДТ алаңдарының ауданы	см ²	25	1400
ФДТ алаңының саны		3	33
Қуат тығыздығы	Вт/см ²	0,11	0,6
Шығу қуаты	Вт	0,3	2
Энергия тығыздығы	Дж/см ²	150	300
Экспозиция уақыты	Минут	10	250

СБҚІ тері метастаздарын емдеуде ФДТ қолданудың тікелей нәтижелерін талдау барлық пациенттерде (29 адам– 100%) 2-24 сағат бойы (орта есеппен – $11,67 \pm 1,12$ сағат ішінде) сақталған. ФДТ сеансынан кейін аймағында қалыпты күйдіру сезімі немесе жайсыздық пайда болғаны анықтады. Сонымен қатар, қызу сезімінің ұзақтығы сәулелену өрісінің мөлшеріне байланысты екендігі анықталды – ол неғұрлым үлкен болса, соғұрлым бұл сезім ұзаққа созылды. 16,67% жағдайда қызу сезімі соншалықты күшті болғандықтан, пациенттерге анальгетиктерді қабылдау қажет болды. Сонымен қатар, барлық пациенттерде ($n=29$) емдеуден кейін сәулелену аймағында жұмсақ тіндердің ісінуі пайда болды, ол 24-48 сағат бойы сақталды. Оның пайда болуы ФДТ кезінде ісіктің фотодинамикалық зақымдалуына табиғи реакция ретінде қарастырылды. Эрозиялық беті бар 3 (10%) пациентте емдеуден кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде сұйықтықтың бөлінуі байқалды. Некроз емделуден кейін 1-3 күннен кейін сәулеленген беттің мөлшеріне байланысты қалпына келе бастады. Орташа алғанда, оны қалыптастыру мерзімі $2,01 \pm 0,22$ күнді құрады. Некроздың бөліктері жаралы беттерде қара түсті тығыз қотыр ретінде қалпына (31-сурет).



а – ФДТ дейін терінің жағдайы; ә – емдеуден кейін 2 аптадан кейін бақылау кезінде фибрин қабықтарының және некротикалық қабыршақтың пайда болуы байқалды; б – ФДТ кейінгі бір айдан және 1,5 айдан кейінгі жағдай

Сурет 27– Сүт безі қатерлі ісігінің метастаздары бар науқастарда фотодинамикалық терапиядан кейінгі некроздың пайда болуы

Некторикалық қабыршақтың түсуі сәулелену өрісінің мөлшеріне байланысты емдеуден кейін 2-8 аптадан кейін пайда болды. Қабыршақтанудың орташа мерзімі $4,45 \pm 0,27$ аптаны құрады. Тері зақымдалмаған кезде барлық пациенттерде ФДТ аймағында тері астындағы тіндерде тығыздалу пайда болды, мөлшері біртіндеп азаяды және ісік толық регрессия жағдайында пальпация кезінде жоғалады.

НТ (n=29) тері метастаздарының ауданын бастапқы бағалау зерттеудің басында орта есеппен $244,3 \pm 336$ құрады. Бұл көрсеткіш НТ 3 айда $155,8 \pm 280$, 6 айда– $115,4 \pm 219$, 9 айда– $85,8 \pm 172$, 12 айда– $51,8 \pm 131$ құрады. 21-кестеде НТ-тағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын салыстыру деректері: 3 айда ($p < 0,001$); 6 айда ($p < 0,001$); 9 айда ($p < 0,001$); 12 айда ($p < 0,001$) сәйкес келді. НТ-та СБҚІ ($p < 0,001$) тері метастаздары ауданының статистикалық маңызды төмендеуіне көз жеткізуге болады (19-кесте).

Кесте 19– Негізгі топтағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданын емдеудің 3, 6, 9 және 12 айларына салыстыруды бағалау (n=29)

Кезең		t-test	Орташа айырмашылығы	SE орташа айырмашылығы	95% СИ орташа айырмашылығы	p-мағынасы
Бастама	3ай. кейін	5,85	88,6	15,15	57.5 – 119.6	$p < 0,001$
3 ай. кейін	6 ай. кейін	3,51	40,4	11,49	16.8 – 63.9	$p < 0,001$
6 ай. кейін	9 ай. кейін	3,33	29,6	8,88	11.4 – 47.7	$p < 0,001$
9 ай. кейін	12 ай. кейін	3,54	34,1	9,61	14.4 – 53.8	$p < 0,001$

28-суретте негізгі топтың Г (n=10) және Д (n=19) кіші топтарындағы тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдамада 3 айда ($p=0,17$), 6 айда ($p=0,17$), 9 айда ($p=0,17$) және 12 айда ($p=0,07$) Г (n=10) және Д В(n=19) кіші топтарының арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ.



Сурет 28– Негізгі тобының Г және Д кіші топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары ауданының динамикасы

Емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау Г және Д кіші топтары арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ (20-кесте).

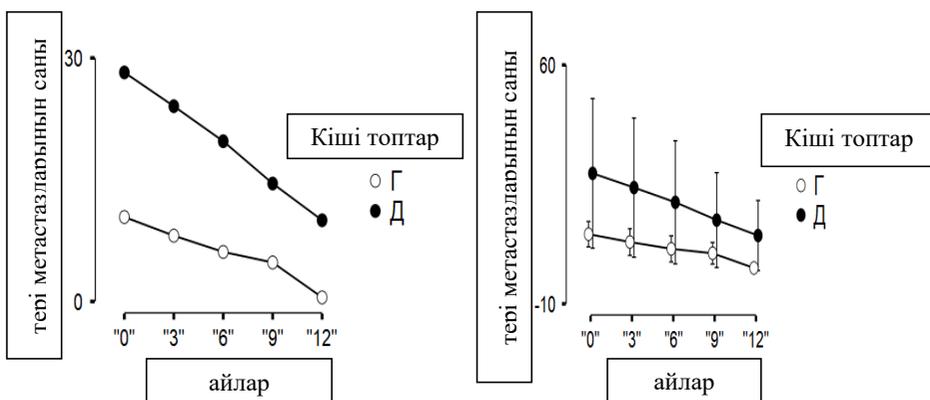
Кесте 20 – 3, 6, 9 және 12 айдан кейін негізгі топтың кіші топтарда сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданын салыстырмалы талдау

Кезең	Кіші топтар	Мұм	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
3 айдан кейін	Г (n=10)	80,1Ү18,7	43,4-116,8	1,41	p=0,17
	Д (n=19)	195,6Ү79,9	39,0-352,2		
6 айдан кейін	Г (n=10)	55,2Ү15,7	24,5-85,9	1,43	p=0,17
	Д (n=19)	147,1Ү62,5	24,7-269,5		
9 айдан кейін	Г (n=10)	38,7Ү12,4	14,3-63,1	1,41	p=0,17
	Д (n=19)	110,6Ү49,3	14,0-207,2		
12 айдан кейін	Г (n=10)	5,7Ү2,7	0,5-10,9	1,89	p=0,07
	Д (n=19)	76,0Ү37,0	3,5-148,5		

СБҚІ НТ тері метастаздарының санын бастапқы бағалау зерттеудің басында орта есеппен $22,07 \pm 37,6$ құрады. Бұл көрсеткіш НТ-да 3 айға $18,55 \pm 34,9$, 6 айға – $15,03 \pm 30,9$, 9 айға – $11,17 \pm 23,7$, 12 айға – $6,72 \pm 17,7$ құрады. 23-кестеде емдеудің 3, 6, 9 және 12 айларындағы НТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының санын салыстыру деректері берілген. НТ-да тері метастаздары санының айтарлықтай төмендеуі байқалады ($p < 0,05$). 6 және 9 айдан кейін және 9 және 12 айдан кейін тері метастазов СБҚІ НТ санын кіші топтардың арасында салыстыру кезінде алынған аз сенімді нәтижені НТ пациенттерінің көпшілігі 6, 9 және 12 айларда жүргізілген терапиядан толық жауап алғандығымен түсіндіруге болады, сондықтан мұндай пациенттердегі тері метастаздарының саны 0-ге тең болды.

Кесте 21 – Емдеу басында 3, 6, 9, және 12 айларда негізгі тобында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздар санын салыстыру бағалау

Кезең		t-test	Орташа айырмашылығы	SE орташа айырмашылығы	95% СИ орташа айырмашылығы	p-мағынасы
Бастама	Зайдан кейін	6,04	3,52	0,582	2.33 – 4.71	p<0,001
Зайдан кейін	6 айдан кейін	4,27	3,52	0,824	1.83 – 5.20	p<0,004
6 айдан кейін	9 айдан кейін	2,67	3,86	1,447	0.90 – 6.83	p=0,012
9 айдан кейін	12 айдан кейін	3,47	4,45	1,281	1.82 – 7.07	p=0,002



Сурет 29 – Негізгі топтың Г және Д кіші топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары санының динамикасы

29-суретте негізгі топтың Г (n=10) және Д (n=19) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздары санның динамикасы көрсетілген. 24-кестеде салыстыру деректері берілген негізгі топтың Г (n=10) және Д (n=19) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының саны мыналарға сәйкес келді: басында (p=0,231); 3 айда (p=0,231); 6 айда (p=0,266); 9 айда (p = 0,266)=0,302); 12 айда (p=0,174). Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау Г және Д кіші топтары арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ (24-кесте).

Кесте 22 – 3, 6, 9 және 12 айдан кейін негізгі топтың кіші топтарда сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының санын салыстырмалы талдау

Кезең	Кіші топтар	МҰSD	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
Бастама	Г (n=10)	10,4Ұ5,19	7.20 – 13.33	1,22	p=0,231
	Д (n=19)	28,2Ұ45,5	11.34 – 50.62		
3 айдан кейін	Г (n=10)	8,1Ұ5,45	4.63 – 11.30	1,18	p=0,249
	Д (n=19)	24,1Ұ42,3	8.43 – 44.62		
6 айдан кейін	Г (n=10)	6,1Ұ5,34	2.71 – 9.20	1,14	p=0,266
	Д (n=19)	19,7Ұ37,4	6.00 – 37.72		
9 айдан кейін	Г (n=10)	4,8Ұ4,42	2.00 – 7.40	1,05	p=0,302
	Д (n=19)	14,5Ұ28,8	4.00 – 28.43		
12 айдан кейін	Г (n=10)	0,5Ұ1,58	0 – 1.67	1,40	p=0,174
	Д (n=19)	10,0Ұ21,3	2.00 – 20.19		

Кесте 23– Негізгі топта сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері (n=29)

Емдік тиімділік	Науқастар саны	
	n	%
Толық әсер	17	60
Ішінара әсер	9	30
Аурудың тұрақтануы	2	6,67
Аурудың үдеуі	1	3,33
Барлығы	29	100

23-кестеде НТ-та СБҚІ тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері 17 (60%) пациентте толық әсер, 9 (30%) пациентте ішінара әсер, 2 (6,67%) пациентте тұрақтандыру байқалғанын, НТ пациенттерінің арасында тек 1 (333%) пациентте прогрессия яғни аурудың өршуі байқалғанын анықтады. НТ-та Г және Д кіші топтарындағы емдік әсерді талдау 26-кестеде келтірілген және топтары арасында емдік әсерде сенімді айырмашылықтар табылған жоқ ($p=0,197$).

Кесте 24– Г және Д кіші топтарында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері (n=29)

Емдік тиімділік	НТ кіші топтары		p-мағынасы
	Гn	Дn	
Толық әсер	4	13	p=0,197
Ішінара әсер	4	5	
Аурудың тұрақтануы	2	0	
Аурудың үдеуі	0	1	

Сонымен қатар, алынған деректерді талдау кезінде СБҚІ тері метастатикалық ісіктердің мөлшеріне байланысты нәтижелерде айырмашылық анықталды (24-кесте).

Осы кестеден СБҚІ тері метастаздарының ФДТ - ның максималды емдік әсеріне ісіктердің мөлшері 1 см-ден аспайтын, ал ісіктердің мөлшері 2 см-ден асатын болса, қол жеткізілгені жөн, тиісінше, метастатикалық ісіктердің мөлшері әртүрлі пациенттерде объективті және емдік әсерлердің жиілігі де әртүрлі болды (25-кесте).

Зерттеу нәтижесінде алынған ең тән белгілер: строма фиброзына ауысатын ісіктердің ортасындағы айқын некроздар, жеке жасушалар және патоморфоздан 2-3 дәрежеге дейін айқын дистрофиялық өзгерістері бар қатерлі ісік жасушаларының топтары.

Кесте 25– Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын мөлшеріне байланысты негізгі топта емдеудің тікелей тиімділігін салыстыру

Емдік тиімділік	Науқастың үлес салмағы				
	1 см дейін	1,1-1,5 см	1,6-2 см	2,1-2,5 см	2,5 см жоғары
Толық әсер	83,33%*	62,11%**	50,14%	43,18%	44,12%
Ішінара әсер	16,67%*	37,89%	49,86%#	40,64%	33,60%
Аурудың тұрақтануы	0	0	0	16,18%	0
Аурудың үдеуі	0	0	0	0	22,28%
Барлығы	100,00%	100,00%	100,00%		

* – қалған нұсқалармен шынайы айырмашылықтар ($p < 0,05$);

** – 1,5 см - ден асатын нұсқалармен шынайы айырмашылықтар ($p < 0,05$);

– 1,6 см-ден кем және 2,5 см-ден астам нұсқалармен шынайы айырмашылықтар ($p < 0,05$)

Метастазды кеуде қабырғасына біріктіріп емдегеннен кейін, химиялық-сәулелік емдеуден кейінгі жағдай, прогрессия. ФДТ-дан кейінгі жағдай. Ісік қалдықтары және СБҚІ метастаз некрозының шеті, 3-дәрежелі патоморфоз, ісік элементтерінің болмауы, тромбоз және ісік пен оның шеткері аймағындағы ұсақ тамырлардың облитерациясы, тіндердің қабыну инфильтрациясы, ісік шеткері бойымен лимфоплазмоцитарлық инфильтрат.

Метастазды кеуде қабырғасына біріктіріп емдегеннен кейін, химиялық-гормондық терапиядан кейінгі жағдай, прогрессия. ИФДТ-дан кейінгі жағдай. СБҚІ метастазының, эритроциттердің стазасының айналасындағы ісіну және тамырлы реакция.

Емдеудің жанама әсерлері ешқандай жағдайда анықталған жоқ.

Демек, жоғарыда сипатталған деректер СБҚІ тері метастаздарын емдеудегі ФДТ-ның жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы қорытындыға келуге мүмкіндік береді.

СБҚІ бар науқаста тері метастаздарын емдеуде ФДТ мүмкіндіктерін көрсететін клиникалық мысал келтірейік.

№1 клиникалық мысал. Науқас К., 69 жаста, 2015 жылғы қазанда сол жақ сүт безінің қатерлі ісігі диагнозы қойылған. T2N3M0. ІІС кезеңі. Кешенді емдеу жүргізілді: НАПХТ 3 курсы + радикалды мастэктомия көлемінде жедел көмек + 30гр қашықтықтан сәулелік терапия + АПХТ 4 курсы. Гистологиялық қорытынды: емдік патоморфозы бар инфильтрациялық карцинома 2 дәр., аймақтық лимфа түйіндерінің метастаздары (21-ден 19).

2018 жылдың қазан айында процестің прогрессиясы анықталды. Диагнозды тексергеннен кейін (инфильтрациялық карцинома G2. РЭ-4

балл; РП-4 балл; Her 2 neu 3+, Ki67 - 20%) паллиативтік гормондық және таргеттік терапия тағайындалды. 2019 жылғы қарашаға дейін жүргізілген емдеу аясында процестің прогрессиясы байқалады: тері метастаздарының тұрақты өсуі, өкпеде метастатикалық ошақтардың пайда болуы (КТ деректері бойынша). Жүргізілген емнің тиімсіздігін, жалпы жай-күйінің нашарлауын, қатар жүретін патологияның ауырлығын ескере отырып, науқаске ісікке қарсы ем жүргізу тоқтатылды. 2020 жылғы ақпанға дейін науқас паллиативті көмек бөлімінде бірнеше рет демеуші ем алды.

2020 жылдың наурыз айында науқас ҚР ПІБ МОА жанындағы фотодинамикалық терапия орталығына жүгінді. Жергілікті деңгей: кеуде қуысының және іш қуысының алдыңғы қабырғасында қан аққан беті, тығыз консистенциясы бар, қозғалмайтын, орташа ауыр өспелер, тері деңгейінен 0,5-тен 2,5 см-ге дейін айқын емес шекаралары бар. Зақымдану аймағы -1400 см² (30-сурет). Терінің көлемді метастатикалық зақымдануын ескере отырып, паллиативті көп сатылы ФДТ ұсынылды.

ФДТ сеансы үшін фотолон фотосенсибилизаторы қолданылды. Фотосенсибилизатор натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісінде 1,5 мг/кг дозада көктамыр ішіне енгізілді. 3 сағаттан кейін қанды лазермен сәулелендіру «Лахта-Милон» аппаратында 0,1 Вт шығу қуатымен және экспозиция уақыты 30 минут жүргізілді (31-сурет). ФДТ сеансының алдында флуоресценттік диагностика жүргізілді (32-сурет), онда терінің зақымдану ошақтары көрінбеді. ФДТ жүргізу үшін «Лахта-Милон» аппараты және «ЛАТУС-Т-ФАРА» жарықдиодты медициналық аппараты қолданылды. Зардап шеккен аймақтарды полипозиялық өңдеу жүргізілді, сәулеленудің бір позициясының энергия тығыздығы 150 Дж/см² болды. Лазер сәулесінің қуат тығыздығы – 200мВт/см². Лазерлік экспозицияның жалпы уақыты-100 минут (33-сурет).

ФДТ кезінде науқас стероид емес қабынуға қарсы препараттарды енгізу арқылы тоқтатылған орташа ауырсынуды атап өтті. ФДТ сеансы аяқталғаннан кейін бірден түзілімдердің түсінің қара күлгінге өзгеруі, қан кетудің тоқтауы байқалды (34-сурет). Науқас ФДТ сеансын қанағаттанарлық түрде өткізді.

Емдеуден кейін 2 аптадан кейін тексергенде фибрин қабықтары мен некротикалық қабыршақтардың пайда болғаны байқалды (35-сурет).

Бір айдан кейін және 1,5 айдан кейін терінің ісік зақымдануының аймағының да, көлемінің де төмендегені айқын байқалды (36, 37-сурет). Емдеу нәтижесінде ісіктің ішінара регрессиясы алынады. Тексеру кезінде: бозғылт қызғылт түсті ФДТ жүргізу саласындағы тыртық, тыртықтың алдыңғы шеті бойымен инфильтрацияның жекелеген учаскелерінде ісіктің жалғасқан өсуі анықталады. Субъективті түрде, науқас әлауқаттың, ұйқының және тәбеттің айтарлықтай жақсарғанын атап өтеді.



а



ә

а – оң жақ сүт безіндегі СБҚІ тері метастаздарының көлемі; ә – құрсақ бөлігіндегі СБҚІ тері метастаздарының көлемі

Сурет 30– ФДТ-ға дейінгі жағдай

QOL-CS сауалнамасы арқылы емдеуге дейін және одан кейінгі өмір сүру сапасын бағалау физикалық және психикалық әл-ауқаттың жақсарғанын растайды. ФДТ-ны жалғастыру жоспарлануда.



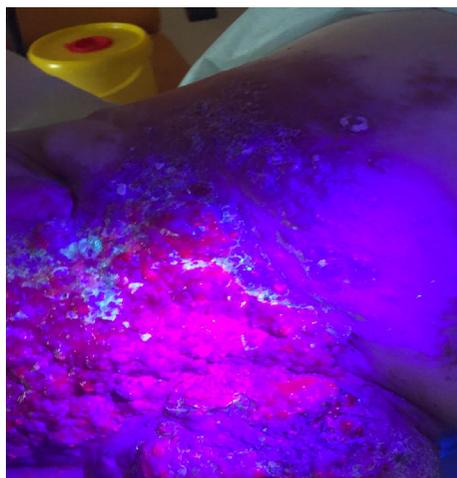
а



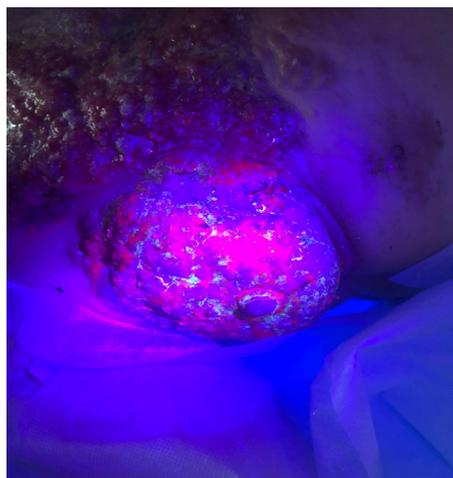
ә

а – Лахта-Милон құрылғысының көрсеткіштері; ә – көктамырға КИВЛ-01 жарық бағыттағышын қою

Сурет 31 – Қанның көктамыр ішіне лазерлік сәулеленуі



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің флуоресценттік диагностикасы; ә – оң жақ сүт безіндегі флуоресценттік диагностикасы

Сурет 32– Флуоресценттік диагностика



а



ә

а – Латус-Фара құрылғысымен оң жақ сүт безінің ФДТ; ә – кешенді ФДТ

Сурет 33– ФДТ сеансы



а



ә

а – оң жақ сүт безінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурект 34– Тікелей ФДТ-дан кейін



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – оң жақ сүт безінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурет 35– ФДТ-дан кейін 2 аптадан кейінгі жағдай:
некротикалық топтар ісік аймағында



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – сол жақ бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурет 36– ФДТ-дан кейін бір айдан кейінгі жағдай



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – сол жақ бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурет 37– ФДТ-дан кейін 1,5 айдан кейінгі жағдай

Осылайша, келтірілген клиникалық мысал СБҚІ бар науқастерде тері метастаздарын емдеу үшін ФДТ қолдану мүмкіндігін көрсетеді. Бұл әдіс өте тиімді және сонымен бірге қауіпсіз болып шықты.

№2 клиникалық мысал. Науқас К., 44 жаста, 2019 жылғы қыркүйекте оң жақ сүт безінде түйінді пальпациялады. Алдын ала қойылған диагноз: оң сүт безіндегі өспе, трепан биопсия тағайындалды. Бірақ науқас қайта қабылдауға келмеді. Ол халық емшілерінің көмегіне жүгінді. 2020 жылдың шілдесінде ол өспенің айтарлықтай өсуін байқап, онкодиспансерге келді. Трепан биопсиясы жасалды (инвазивті ағынды карцинома). Қойылған диагноз: оң жақ сүт безінің қатерлі ісігі. T4N3M1, IV кезең, көптеген интрадермальды метастаздар және алдыңғы кеуде қабырғасының, жұмсақ тіндердің инфильтрациясы, сол жақ сүт безінің метастатикалық зақымдануы. НАПХТ 3 курсымен емделді. Гистологиялық қорытынды: инфильтрациялық карцинома.

2021 жылғы сәуірде науқас фотодинамикалық терапия орталығына жүгінді. Жергілікті деңгей: кеуде қуысының алдыңғы қабырғасында мойын және құрсақ аймағында тері деңгейінен 0,5-тен 2,5 см-ге дейін шығыңқы шекаралары бар, қозғалмайтын, тығыз консистенциялы, дұрыс емес пішінді көптеген тері метастаздары анықталды. Зақымдану аймағы 1230 см² құрайды (38 -сурет). Терінің көлемді метастатикалық зақымдануын ескере отырып, паллиативті көп сатылы ФДТ ұсынылды.



Сурет 38– ФДТ-ға дейінгі жағдай

ФС енгізгеннен кейін 2,5 сағаттан кейін қантамыр ішіне лазерлік сәулелендіру жүргізілді, «Лахта-Милон» аппаратында шығу қуаты 0,2 Вт және экспозиция уақыты 30 минут. ФД көмегімен зақымданудың нақты мөлшерін анықтау үшін жасырын метастаздар анықталды (39-сурет). Бақылау кезеңі лазерлік сәулеленудің дозалары мен өрістерін есептеу болды. Полипозициялық ФДТ «ЛАТУС-Т-ФАРА» жарық диодты медициналық аппаратымен жүргізілді. Лазерлік сәулеленудің шығу қуаты зақымданған учаскелерді медициналық өңдеуден өткізілді, сәулеленудің бір позициясының энергия тығыздығы - 150 Дж/см². Лазер сәулесінің қуат тығыздығы - 200мВт/см². Лазерлік экспозицияның жалпы уақыты - 200 минут (39-сурет).

ФДТ-ны науқас қанағаттанарлық жағдайда өткізді, ауырсынбады. ФДТ-да өспелердің түсінің қара күлгін түске өзгеруі байқалды, қан кетуі тоқтады (40-сурет).

Емдеуден кейін 2 аптадан кейінгі тексеруде фибрин қабықтарының пайда болуымен қатар некротикалық қабыршақ пайда болғаны байқалды (41-сурет).

Бір айдан кейін терінің ісік зақымдануының ауданы да, көлемі де азайғаны айқын көрінді (42-сурет). Емдеу нәтижесінде ісіктің ішінара регрессиясы алынды.

2021 жылғы мамырда ФДТ қайта жасалды. Науқастың көңіл-күйі жақсарды. Тексеру кезінде: ФДТ жасалған аймақта тыртық бозғылт-қызғылт түсті, терінің зақымдану мөлшерінің едәуір төмендеуі анықталды. ФДТ-ны жалғастыру жоспарлануда.

2021 жылдың мамыр айында ФДТ қайта жасалды. Қайта жүгінген кезде жалпы жағдайы қанағаттанарлық. Жергілікті деңгей: 1 сеанстан кейін бозғылт қызғылт түсті ФДТ аймағында тыртық пайда болады. Оң жақ сүт безі кішірейген, инфильтативті тінмен жабылған, сол жақ ісік сүт безінің ісіктік инфильтрациясы айтарлықтай азайған, гиперемияланған, инфильтрацияланған. Ісік инфильтрациясы алдыңғы кеуде аймағына толығымен жайылған. Кеуде қуысының алдыңғы қабырғасында мойын және құрсақ аймақтары тері деңгейінен 0,5-тен 1,1 см-ге дейін шығатын тері метастаздарын анықтайды, зақымдану аймағы 849 см² құрайды (43-сурет). Оң динамика байқалады: тері зақымдануының регрессиясы инфильтрация мөлшерінің едәуір төмендеуі 31% құрады. ФД 98 см² анықталмаған тері зақымдануы анықталған кезде (44-сурет) пациент әлауқаттың жақсарғанын атап өтеді. Емделуді жүргізер алдында пациент QOL-CS сауалнамасы бойынша жауап берді, қайта сауалнамаға жүгінген кезде физикалық және психологиялық денсаулық шкаласы бойынша ($p < 0,050$) статистикалық маңызды өзгерістар болғанын байқадық.



а



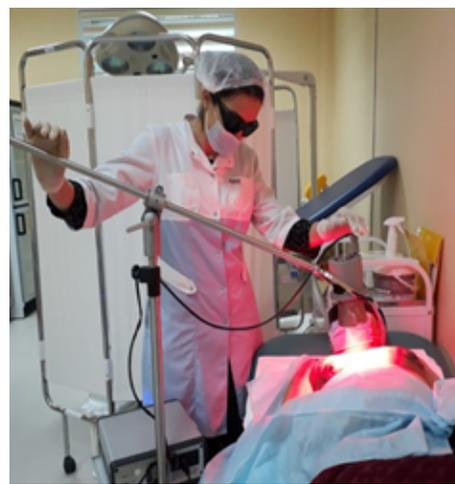
ә

а – сол жақ бөлігінің ФД; ә – алдыңғы кеуде бөлігінің ФД

Сурет 39– Флуоресценттік диагностика



а



ә

а – Латус-Фара құрылғысымен оң жақ сүт безінің ФДТ; ә – кешенді ФДТ

Сурет 40– ФДТ жүргізу кезінде



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – оң жақ кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурет 41– ФДТ-дан кейін 2 аптадан кейінгі жағдай: ісік аймағындағы некротикалық қабыршақтар



а



ә

а – алдыңғы кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы; ә – оң жақ кеуде бөлігінің ФДТ кейінгі жағдайы

Сурет 42 – ФДТ-дан кейін бір айдан кейінгі жағдай



а



ә



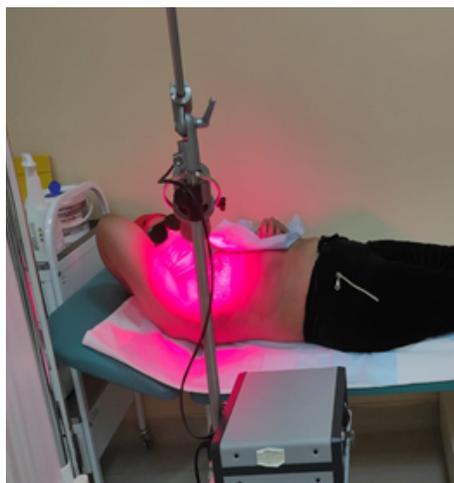
б



в

а – арқа бөлігінің ФД; ә – оң жақ бүйір бөлігінің ФД; б- алдыңғы кеуде бөлігінің ФД; в- оң жақ сүт безінің ФД

Сурет 43– Қатерлі ісіктік инфильтрацияның ФДТ 1 сеансынан кейінгі өзгеру динамикасы



а



ә

а – Латус-Фара құрылғысымен оң жақ сүт безінің ФДТ; ә – кешенді ФДТ

Сурет 44 – ФДТ



а



ә

а – ФДТ кейінгі жағдайы; ә – ФДТ соң 1 айдан кейінгі жағдайы; б – 6 айдан кейінгі жағдайы; в – 9 айдан кейінгі жағдай

Сурет 45 – СБҚІ тері метастаздарының ФДТ 1 жылдан кейінгі динамикасы

Қанды көктамыр ішіне фотомодификациялағаннан кейін 2,5 сағаттан кейін кеуде қуысы мен құрсақ қуысының алдыңғы қабырғасының барлық зақымданған аймағы 7 зонадан тұратын «ЛАТУС-Т-ФАРА» аппаратымен лазерлік сәулеленуге жасадық, шығу қуаты 0,25 ватт. Лазерлік экспозицияның жалпы уақыты 210 минут (48-сурет). Процедура қанағаттанарлық түрде өтті. Науқас емдеуді жалғастырады.

СБҚІ тері метастаздары кезінде ФДТ қолдануын ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК медициналық ұйымда №16 жаңа технологияны актісіенгізілді (Қосымша В) және осы тақырыпта 2020 жылы 17 қарашада №13259 авторлық құқық ғылыми туындысы қорғалды (Қосымша А).

«Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы» атты әдістемелік нұсқаулар 2021 жылы жарық көрді (ҚосымшаБ).

«Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының паллиативті еміндігі фотодинамикалық терапия тәсілі» аттыөнертабысқа Қазақстан Республикасының патентін беруге өтінім№2020/1154.2 22.12.2020 берілді (Қосымша В).

Осылайша, НТ (n=29) пациенттерін емдеу нәтижелеріне жүргізілген талдау мынадай қорытындыға келді:

1. НТ-дағы СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы (n=29) 3 айда (p<0,001); 6 айда (p<0,001); 9 айда (p<0,001); 12 айда (p<0,001) құрады.

2. Г (n=10) және Д(n=19)кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын салыстыру бақылау тобы 3 айға (p=0,57); 6 айға (p=0,57); 9 айға (p=0,57); 12 айға (p=0,007) құрады.

3. Динамикада НТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының саны статистикалық маңызды мәндерді көрсетті; емдеудің 3 (p<0,001), 6 (p<0,004), 9 (p=0,012) және 12 (p=0,002) айларында.

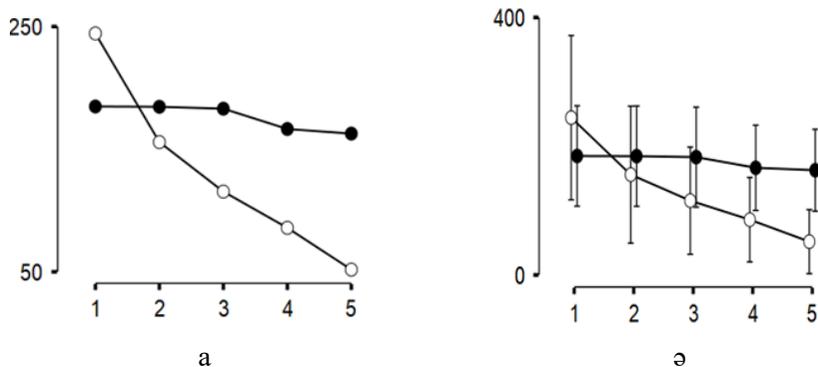
4.Емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау басында (p=0,231) Г (n=10) және Д(n=19) кіші топтарының арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ; 3 айда (p=0,231); 6 айда (p=0,266), 9 айда (p=0,302), және 12 ай (p=0,174).

5.RECIST критерийі бойынша НТ-та (n=29) пациенттер 17 (60%) толық әсер етті, 9 (30%) – ішінара жауап, 2 (6,67%) тұрақтанды, 1 (3,33%) пациенттерде аурудың өршуі байқалды.

6. НТ-та Г (n=10) және Д (n=19) кіші топтарында СБҚІ тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ (p=0,197).

7.Емдік тиімділікті дәлелдейтін клиникалық мысалдар келтірілген.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын дәстүрлі әдістермен және фотодинамикалық терапияны қолдану арқылы емдеу нәтижелерін салыстырмалы түрде бағалау. СБҚІ тері метастаздарын дәстүрлі



а – негізгі топ; ә – бақылау тобы

Сурет 46– Зерттеу топтарындағы сүт безі қатерлі ісінің тері метастаздары ауданының динамикасы

әдістермен және ФДТ қолданумен емдеудің салыстырмалы нәтижелерін талдау барлық әйелдерде бағаланды (N-68).

46-суретте НТ (n=29) және БТ (n=38) топтарындағы тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. СБКІ тері метастаздары ауданының динамикасы 3 айда НТ $155,8 \pm 52,9$, БТ $185 \pm 39,0$ ($p=0,66$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $115,4 \pm 41,4$, БТ $183 \pm 38,8$ ($p=0,24$); 9 айға – НТ $85,8 \pm 32,5$, БТ $166 \pm 33,2$ ($p=0,09$); 12 айға – НТ $51,8 \pm 24,8$, БТ $163 \pm 31,9$ ($p=0,008$) құрады. Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау емдеудің 9 және 12 айларындағы топтар арасындағы сенімді айырмашылықтар анықталмады (26-кесте).

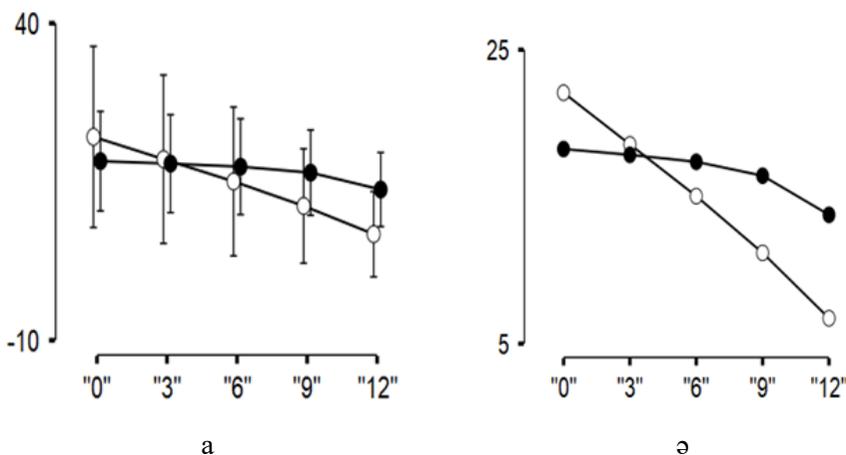
Кесте 26 – 3, 6, 9 және 12 айдан кейін негізгі және бақылау топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданын салыстырмалы талдау

Кезең	Кіші топтар	M±m	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
3 айдан кейін	НТ(n=29)	155,8±52,9	52,1-259,5	0,44	p=0,66
	БТ (n=38)	185±39,0	108,6-261,4		
6 айдан кейін	НТ(n=29)	115,4±41,4	34,3-196,5	1,19	p=0,24
	БТ (n=38)	183±38,8	107,0-259,0		
9 айдан кейін	НТ(n=29)	85,8±32,5	22,1-149,5	1,73	p=0,09
	БТ (n=38)	166±33,2	100,9-231,1		
12 айдан кейін	НТ(n=29)	51,8±24,8	3,3-100,3	2,75	p=0,008
	БТ (n=38)	163±31,9	100,5-225,5		

3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТ (n=29) және БТ (n=38) топтарындағы СБҚІ тері метастаздары ауданының орташа төмендеу қарқыны БТ (n=38) динамика дәрежесі тек 4,2%-дан 18,5%-ға дейін жеткен кезде НТ (n=29) 39,2%-дан 66,9%-ға дейін өзгергенін көрсетті (27-кесте).

Кесте 27– 3, 6, 9 және 12 айдан кейіннегізгі және бақылау топтарындағысүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары ауданының орташа төмендеу қарқыны

Зерттелінетін топ	3 айдан кейін	6 айдан кейін 3 аймен салыстырмалы	9 айдан кейін 6 аймен салыстырмалы	12 айдан кейін 9 аймен салыстырмалы
НТ (n=29)	56,5%	42,3%	39,2%	66,9%
БТ (n=38)	4,5%	6,2%	18,4%	18,5%



а – негізгі топ; ә – бақылау тобы

Сурет 47– 3, 6, 9 және 12 ай емнен кейінгінегізгі және бақылау топтарындағысүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары санының динамикасы

47-суретте НТ (n=29) және БТ (n=38) топтарындағы тері метастаздары саныныңдинамикасыкөрсетілген. Бастапқыбағалаутері метастаздарының саны орта есеппен НТ $22,1 \pm 7,1$ құрады, БТ $18,2 \pm 3,9$ ($p=0,63$) 3 айда СБҚІ тері метастаздары санының динамикасы НТ $18,6 \pm 6,6$, БТ $17,8 \pm 3,9$ ($p=0,92$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $15,0 \pm 5,8$, БТ $17,2 \pm 3,7$ ($p=0,75$); 9 айға – НТ $11,2 \pm 4,5$, БТ $16,4 \pm 3,4$ ($p=0,36$); 12 айға – НТ $6,7 \pm 3,3$, БТ $13,8 \pm 2,9$ ($p=0,049$) құрады. Төмдеудің 12 айында тері метастаздары санының анық төмендеуі байқалады (28-кесте).

Кесте 28 – 3, 6, 9 және 12 айдан кейін негізгі және бақылау топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының санын салыстырмалы талдау

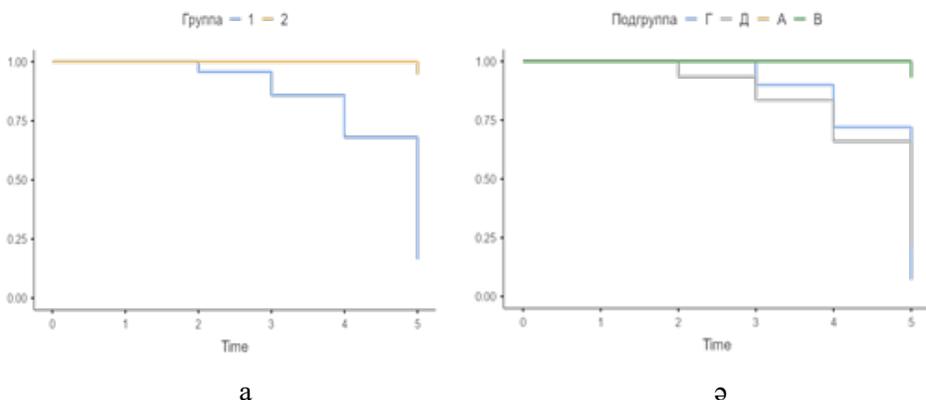
Кезең	Кіші топтар	Мұм	СИ 95%	t-test	p-мағынасы
Бастамасы	НТ(n=29)	22,1ү7,1	8,2-36,0	0,48	p=0,63
	БТ (n=38)	18,2ү3,9	10,5-25,9		
3 айдан кейін	НТ(n=29)	18,6ү6,6	5,6-31,5	0,10	p=0,92
	БТ (n=38)	17,8ү3,9	10,2-25,4		
6 айдан кейін	НТ(n=29)	15,0ү5,8	3,6-26,5	0,32	p=0,75
	БТ (n=38)	17,2ү3,7	9,9-24,5		
9 айдан кейін	НТ(n=29)	11,2ү4,5	2,4-19,9	0,92	p=0,36
	БТ (n=38)	16,4ү3,4	9,8-23,0		
12 айдан кейін	НТ(n=29)	6,7ү3,3	0.83 – 12.5	1,9021	p=0,049
	БТ (n=38)	13,8ү2,9	8.78 – 19.97		

Модельдерді нөлдік модельге қатысты салыстыру талдауы (әсер жоқ) 29-кестеде келтірілген. Жоғарыда келтірілген талдаулардан тері метастаздарының ауданын азайту мүмкіндігі уақытқа қатысты топтың әсерінен және уақыт пен топтың жеке уақыт пен топтың әсеріне қатысты аралас әсерінен жоғары болады.

Кесте 29 – Уақыт эффектісі мен топ модельдерін салыстыру

Модельдер	P (M)	BF ₀₁	Қателік %
Нөлдік модель	0,200	1,00	
Уақыт	0,200	1,99	0,000382
Топтар	0,200	4,02	0,0000237
Топтар+ Уақыт	0,200	7,66	4,39
Топтар + Уақыт + Топтар * Уақыт	0,200	114,66	1,10

Тері метастаздарының төмендеуін бағалау үшін тіршілік ету талдауы НТ мен БТ арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады: НТ-та тері метастаздары санының азаюының оң динамикасы БТ-мен салыстырғанда (Log-rank $\chi^2=70,4$, Tarone-Ware $\chi^2=50,8$, $p<0,001$) бұрын жеткен. Тері метастаздарының санын азайтудың тиімділігі (өмір сүру) қисығы 52-суретте көрсетілген (топтар мен кіші топтар арасында).



а –зерттелетін топтар арасындағы тиімділік ; ә –кіші топтар арасындағы тиімділік.

Сурет 48–СБҚІ тері метастаздарына шалдыққан науқастарға қолданылған әртүрлі емдік тәсілдерге қатысты өмір сүру (тиімділік) қисығы

Тиісінше, НТ объективті және терапиялық нәтижелердің жоғары жиілігі. Диаграммада келтірілген мәліметтерге сәйкес,сараптамалық топта объективті және емдік нәтижелерге қол жеткізу жиілігі бақылау тобына қарағанда ($p < 0,05$) сенімді жоғары екенін көруге болады.

Зерттеу топтарындағы толық және ішінара әсері бар ремиссия ұзақтығын салыстырмалы талдау нәтижелері суретте көрсетілген.47-ші диаграмма деректеріне сәйкес ремиссияның орташа ұзақтығы толық және ішінара нәтижеге қол жеткізген кезде сараптамалық топта ұзағырақ болғанын көруге болады. Деректерді статистикалық өңдеуден кейін осы белгі бойынша топтар арасындағы анықталған айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан дұрыс екені анықталды ($p < 0,05$).

Тері метастаздарын емдеудің қауіпсіздік профиліне келетін болсақ, жоғарыда айтылғандай, олар хирургиялық емдеудің кіші тобында және 13,79% химиотерапиямен ауыратын науқастардың көпшілігінде байқалды. Сонымен қатар, ФДТ қолданғаннан кейін жанама әсерлер анықталмады.

НТ ($n=29$) және БТ ($n=38$) салыстырудан алынған нәтижелерді талдау келесі қорытындыларды белгілеуге мүмкіндік берді:

– НТ ($n=29$) және БТ ($n=38$) топтарындағы тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы 3 айда НТ $155,8 \pm 52,9$, БТ $185 \pm 39,0$ ($p=0,66$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $115,4 \pm 41,4$, БТ $183 \pm 38,8$ ($p=0,24$); 9 айға – НТ $85,8 \pm 32,5$, БТ $166 \pm 33,2$ ($p=0,09$); 12 айға – НТ $51,8 \pm 24,8$, БТ $163 \pm 31,9$ ($p=0,008$) құрады. Алайда,

емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау емдеудің 9 және 12 айларындағы топтар арасындағы сенімді айырмашылықтар анықталмады;

– НТ (n=29) және БТ (n=38) топтарындағы тері метастаздары санының динамикасы көрсетілген. Бастапқы бағалау тері метастаздарының саны орта есеппен НТ $22,1 \pm 7,1$ құрады, БТ $18,2 \pm 3,9$ ($p=0,63$) 3 айда СБҚІ тері метастаздары санының динамикасы НТ $18,6 \pm 6,6$, БТ $17,8 \pm 3,9$ ($p=0,92$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $15,0 \pm 5,8$, БТ $17,2 \pm 3,7$ ($p=0,75$); 9 айға – НТ $11,2 \pm 4,5$, БТ $16,4 \pm 3,4$ ($p=0,36$); 12 айға – НТ $6,7 \pm 3,3$, БТ $13,8 \pm 2,9$ ($p=0,049$) құрады. Төмдеудің 12 айында тері метастаздары санының анық төмендеуі байқалады;

– ФДТ тиімділігін бағалау үшін тіршілік ету талдауы НТ мен БТ арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады: тері метастаздары ауданының төмендеуінің оң динамикасы БТ-мен салыстырғанда НТ бұрын жеткен (Log-rank $\chi^2 = 98,0$, Tarone-Ware $\chi^2 = 78,5$, $p < 0,001$);

– толық емдік әсері НТ анық жиірек кездескен, ал БТ ішінара әсер ($p < 0,001$) жиірек байқалған.

Осылайша, паллиативтік мақсатта СБҚІ тері метастаздары бар науқастарда ФДТ қолдану терінің ісік зақымдануының мөлшерін азайтуға мүмкіндік береді.

IV-ТАРАУ

Зерттеу топтарындағы QOL-CS сауалнамасының деректері бойынша өмір сапасын бағалау

Өмір сапасын (ӨС) зерттеу – денсаулықпен байланысты пәнаралық ұғым, қазіргі медицинада белгілі бір сатыға ие бола отырып, прогрессивті дамуды жалғастыруда. Алғаш рет науқастың ӨС түсінігі Index Medicus-та 1977 жылы пайда болды. 1982 жылы R.D. Kaplan және J.B. Bush «health-related quality of life» – HRQOL (денсаулыққа байланысты өмір сапасы) терминін ұсынды.

1985 жылы АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмекті бақылау басқармасы (FDA) клиникалық зерттеулерге ӨС бағасын емдеу тиімділігінің негізгі немесе қосымша критерийі ретінде енгізуді ұсынды. 1990 жылы АҚШ Ұлттық онкология институтының (NCI) және Американдық клиникалық онкология қоғамының (ASCO) конференциясында өмір сүру сапасы жалпы өмір сүруден кейінгі емдеу нәтижелерін бағалаудың екінші маңызды критерийі, сондай-ақ объективті жауаптан гөрі маңызды болды. Әртүрлі елдердің медициналық топтарында ӨС анықтау мен түсінуде кейбір ерекшеліктер бар екендігі туралы айта кету керек. Сонымен, Қазақстанда, сондай-ақ Еуропада, ӨС деп науқастың субъективті қабылдауына негізделген оның физикалық, психологиялық, эмоционалды және әлеуметтік қызметінің интегралды сипаттамасын атайды; американдық зерттеушілер ӨС-ті адамның физикалық, эмоционалды, әлеуметтік, қаржылық және рухани әл-ауқаты ретінде қабылдайды.

ӨС-тің негізгі компоненттері: ауырсыну; жалпы өмір сүру сапасы; жалпы денсаулық; өміршеңдік; әлеуметтік жұмыс; рөлдік эмоционалды жұмыс (шектеулі өмірдегі эмоционалды проблемалардың рөлі), психикалық денсаулық, жыныстық жұмыс, аурудың әртүрлі белгілерінің көріну дәрежесі (шаршау, әлсіздік, лимфа ісінуі); физикалық жұмыс .

Химиялық және сәулелік терапияның заманауи жетістіктері науқастардың сауығу мүмкіндігін едәуір арттырады. Алайда, жалпы өмір сүру және рецидивсіз кезеңнің ұзақтығы сияқты емдеу тиімділігінің критерийлерін бағалау әрдайым мамандарды қанағаттандырмайды. Өмір сүру мерзімі 5 жылдан асқан кезде науқастардың жағдайын, емдеу тиімділігін анықтайтын негізгі критерийлердің бірі – ӨС. Өмірдің сапалық сипаттамалары тек ісікке қарсы емдеудің заманауи әдістерін қолданумен ғана шектелмейді, қосымша әсер ету әдістерін қолдану қажет.

Барлығымызға мәлім, кез келген медициналық араласудың негізгі мақсаты – ӨС жақсарту. ӨС бойынша зерттеу нәтижелерін объективті талдау үшін ғылыми қоғамдастық алдында бірыңғай әдістемелік тәсілді құру туралы мәселе туындады. ӨС бағалау бойынша көптеген құралдардың

қызу талқылауы осы күнге дейін жалғасуда. Құралды дұрыс таңдау адам денсаулығының негізгі құрамдас бөліктері: физикалық, психологиялық және әлеуметтік қызметті өлшеудің бірегей мүмкіндіктерін ашатын ӨС зерттеу әдістемесінің негізі екенін атап өткен жөн.

Арнайы сауалнамалар өмірдің бұзылуы мен әлеуметтік шектеулердің дәрежесін өлшеу және бағалау құралы ретінде қызмет етеді. Оларға бірқатар талаптар қойылады, тек осы сауалнаманың көмегімен алынған нәтижелерді байыпты қарастыруға болады. Сауалнама-бұл зерттеушінің зерттелетін мәселенің мазмұнын көрсететін сұрақтармен адамдардың белгілі бір топтарына жазбаша түрде қамтитын әлеуметтік зерттеуде ақпарат жинау әдісі.

Қазіргі уақытта әлемде ӨС зерттеу әдістерін әзірлеумен айналысатын 50-ден астам ғылыми топтар мен институттар бар. ӨС зерттеу саласында мамандардың білімі мен бірыңғай тәсілдерін қалыптастыруда Халықаралық өмір сапасын зерттеу қоғамы – International Society for Quality of Life Research – ISOQOL үлкен рөл атқарады, олардың өкілдіктері бүкіл әлемді қамтиды. Бұл ұйым жұмысының негізгі бағыттары - онкологиялық науқастың ӨС зерттеу, сондай-ақ оны бағалау әдістерін әзірлеу және жетілдіру. ӨС зерттеу бойынша қызметті жүйелеу мақсатында 1995 жылы Францияда MAPI Research Institute құрылды, ол осы саладағы зерттеулерді үйлестіреді, әзірленген сауалнамаларды бекітеді және оларды қолдануға ұсынады. 1992 жылдан бастап «Өмір сүру сапасын зерттеу журналының» («Quality of Life Research Journal») арнайы басылымы шығады.

ӨС жеке мониторингін емдеу басталғанға дейін, емдеу барысында, сондай-ақ ерте және кеш оңалту кезеңдерінде жүргізу қажет. Мұнда ӨС бағалау нәтижелерінің болжамдық мәні орын алады. Емдеуден бұрын алынған нәтижелер белгілі бір емдеу әдісін қолданған кезде аурудың мүмкін болатын нәтижесі туралы құнды ақпарат береді және осылайша науқасты дұрыс басқару тактикасын таңдауға көмектеседі. ӨС бағалау дәрігерге ауру барысында тұрақты бақылау жүргізуге және қажет болған жағдайда терапияны түзетуге мүмкіндік береді. Клиникалық зерттеулерде ол бір дәрілік препараттың екіншісінен, бір емдеу әдісінің екіншісінен артықшылықтарын анықтауға мүмкіндік береді. Оның көмегімен жаңа дәрілік препаратты енгізу мүмкіндігі немесе қандай да бір емдеу әдісінің тиімділігі бағаланатын бірқатар жағдайларда ӨС негізгі критерий болып табылады. Сондай-ақ, емдеудің әртүрлі тәсілдерін қолдану нәтижелерін салыстыруға болады. Сонымен, ӨС бағалау қолданылатын қазіргі заманғы медицинаның негізгі бағыттары: науқастың жағдайын сапалы жеке мониторингі; аурудың ағымы мен нәтижесінің болжамдық модельдерін әзірлеу; паллиативтік медицинаның іргелі қағидаттарын әзірлеу; оңалту

бағдарламаларын әзірлеу; емдеудің жаңа әдістерін сараптау; емдеу әдістерін стандарттау; қауіп топтарын бөліп көрсету арқылы әлеуметтік-медициналық популяциялық зерттеулер жүргізу; қауіп топтарын динамикалық бақылауды қамтамасыз ету және профилактикалық бағдарламалардың тиімділігін бағалау; жаңа дәрілік препараттарды сараптау сапасын арттыру; «баға – сапа», «күн – тиімділік» көрсеткіштерін ескере отырып, емдеу әдістерінің экономикалық негіздемесі.

Онкологиядағы ӨС зерттеудің жаңа әдістемелік тәсілдерін әзірлеу бірқатар жаңа көрсеткіштерді ұсынуға мүмкіндік берді, оларды қолдану клиникалық тәжірибеде науқастың жағдайын бағалау мүмкіндігін айтарлықтай кеңейтеді. Осы параметрлердің бірі өмір сапасының интегралды көрсеткіші болып табылады [142]. Оның мәні әртүрлі сауалнамалар арқылы алынған деректерді талдау кезінде кездесетін көпөлшемді мәселені шешуге мүмкіндік берді. Өмір сүру сапасының жеке көрсеткіші-сауалнаманың барлық шкалаларының мәндерін біріктіретін көрсеткіш. Ол интегралды бейіндер әдісімен анықталады және өлшемі 0-ден 1-ге дейін. Жеке көрсеткіштің мәні неғұрлым жоғары болса, науқастың ӨС соғұрлым жақсы болады.

ӨС бағалау үшін сауалнамаларды қолданудағы қиындықтар да барабар сауалнаманы таңдау, зерттеу нүктелерін дұрыс таңдау және, әрине, деректерді жинау, талдау және түсіндіру болып табылады. Ресей ғалымдары В.А. Горбунова, В.В. Бредер, Н.С. Бесова (2000), А. Горбунова, В.В. Бредер, Н.С. Бесова (2006) өз еңбектерінде науқастарды бағалау кезінде олардың ӨС аурудың ағымының ерекшеліктері мен жеке мінез-құлық белгілері әсер ететінін атап өтті.

Науқаске онкологиялық көмек көрсету жүйесінің басты мақсаты бірнеше бағытта зерттелетін денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасын қалпына келтіру болып табылады: аурумен де, емдеумен де байланысты белгілерді бақылау; болжамы нашар қатерлі ауруларды емдеу кезінде; өмір сүру деңгейі бірдей режимдерді зерделеу кезінде; демеуші емнің әсерін зерделеу кезінде; өмір сүру болжамын бағалау үшін.

Бүгінгі таңда әлемде әзірленген 400-ге жуық ӨС сауалнамалары туралы белгілі. ӨС сауалнамалары клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылады, олар аурудан ең көп зардап шеккен салаларды анықтауға мүмкіндік береді, осылайша патологияның әр алуан түрлері бар науқастардың жағдайын сипаттайды. Олар жалпы және арнайы болып бөлінеді, ал жалпы нозологияға, аурудың ауырлығына және емдеу түріне қарамастан ӨС-ті бағалауға арналған.

Онкологиялық тәжірибеде көп жағдайда келесі арнайы сауалнамалар қолданылады: EORTC QLQ-C30; Functional Assessment of Cancer Therapy(FACT-G); Rotterdam Symptom Checklist (RSC);Functional Living

Index – Cancer (FLIC); Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS); Rehabilitation Evaluation System (CARES).

Кейбір жағдайларда физикалық жағдайды, симптомдардың ауырсынуын бағалау үшін шкалалар қолданылады: Karnovsky Performance Index (KPI); McGill Pain Questionnaire (MPQ); Symptom Distress Scale (SDS), сондай-ақ Spitzer Quality of Life Index (SQLI); Linear Analogue Self-Assessment Scale (LASA); quality of Life Tool (QOLT); Breast-Q.

Алайда, бүгінгі таңда ең көп тарағандары: американдық FACT-G сауалнамасы (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) және еуропалық EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) және QOL-CS (Quality of Life Patient/Cancer Survivor).

Бұл сауалнамалар мынадай талаптарға жауап береді: 1) науқастың сауалнаманы өзінің толтыру мүмкіндігі; 2) көп өлшемділік (ӨС сипаттайтын бірнеше шкаланың болуы); 3) қатерлі ісіктің ерекшелігі; 4) әртүрлі этникалық топтарға қолданылуы. ӨС бағалау үшін бір өлшемді сауалнамаларды пайдаланған кезде бұл ұғым жалпы соматикалық мәртебені немесе психологиялық саулықты бағалауға дейін қысқарады.

Алайда, бұл құралдар науқастер қатерлі ісік ауруын емдеуді аяқтағаннан кейін пайда болатын жаңа белгілер мен проблемаларды анықтамайды. Кейбір зерттеулерде жалпы көрсеткіштер қолданылады, мысалы, 36 тармақтың денсаулық жағдайының қысқаша мазмұны [148], алайда бұл сауалнамада шектеулер бар, өйткені ол қатерлі ісік ауруынан кейін ұзақ өмір сүретін науқастардың белгілі бір проблемаларына назар аудармайды. Одан басқа, зерттеулер көрсеткендей, бұл санаттағы науқастер, сонымен қатар, жарақаттан кейінгі өсу және өмір сүру деңгейінің жоғарылауы сияқты онкологиялық аурулармен байланысты оң өзгерістерді бастан кешіреді, көптеген құралдар онкологиядан кейінгі оң әсерлерді бағаламайды.

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, онкологиялық науқастардың ӨС-ін бағалау үшін QOL-CS сауалнамасы әзірленді. Ол онкологиялық науқастерде ӨС бағалаудың барлық жақтарын көрсететін бірнеше құралдардың бірі болып табылады және әртүрлі елдерде сынақтан өтті.

QOL-CS АҚШ-тың Калифорниядағы Хоуп қ. Ұлттық медициналық орталығының зерттеушілері қатерлі ісіктен аман қалғандардың ӨС-ін өлшеу үшін жасаған. QOL-CS QOL-ге тән төрт саланы (физикалық, әлеуметтік, психологиялық және рухани әл-ауқат) білдіретін 41 элементті камтиды. Әр домен үшін жиынтық ұпайлар нәтиженің көрсеткіші ретінде пайдаланылады, ал жоғары ұпайлар өмір сүру сапасының жақсылығын көрсетеді.

QOL-CS сауалнама ӨС өлшеулерінің дұрыстығын сипаттайтын негізгі сипаттамаларға жауап береді – сенімділік, сезімталдық және

жарамдылық. Сенімділік басқа параметрлердің теңдігі жағдайында, яғни кездейсоқ қателіктерден оның еркіндік дәрежесі болған жағдайда, қайта өлшеу кезінде бірдей нәтиже алу ықтималдығын көрсетеді. Сезімталдық бұл әдістің болып жатқан өзгерістерді сенімді түрде көрсету мүмкіндігі. Жарамдылық дегеніміз басқа нәрсеөлшеу емес, өлшенуі керек нәрсені көрсететін дәрежені білдіреді.

ӨС-пен байланысты емге жауапты анықтау үшін емдеу басталғанға дейін және ол аяқталғаннан кейін немесе емдеудің клиникалық әсері күтілетін кезеңде науқастың жалпы және психологиялық жай-күйі субъективті бағаланады.

Осы құралдың көмегімен онкологиялық науқастарда ӨС анықтау үшін сауалнаманың бірегейлігін дәлелдейтін ғылыми зерттеулер жүргізілді.

Даниялық ғалымдар QOL-CS құралын қолдана отырып, қатерлі ісікке шалдыққан 165 әйелді зерттеді. Физикалық, психологиялық, әлеуметтік және рухани салауаттылық шкаласы бойынша науқастер емделуден кейін 3 және 9 айдан кейін бағаланды. Әйелдер екі топқа бөлінді, олардың бірінші тобы дәстүрлі ем қабылдады, ал екінші топ дәстүрлі әдіспен емделді және қосымша психологтың көмегі көрсетілді. Зерттеу нәтижесінде сауалнамадан психологиялық бейімделуді алған әйелдер тобы физикалық әл-ауқаттың жалпы шкаласы бойынша QOL-CS ($P=0,02$) және кіші шкаласы бойынша QOL-CS ($P=0,01$) 9 айдан кейін жоғары және жоғары физикалық әл-ауқат көрсетті деген қорытындыға келді. Зерттеушілер науқастардың осал тобына психологиялық көмек көрсету қажет екенін дәлелдеді.

Американдық онкологтар QOL-CS сауалнамасын қолдану арқылы онкологиялық науқастардың ӨС зерттеді. 686 респонденттерде жүргізілген психометриялық талдау кіші шкаламен физикалық $r=0,88$, психологиялық $r=0,88$, әлеуметтік $r=0,81$ және рухани $r=0,90$ болатын QOL-CS құралын тестілеу мен қайта тестілеудің жалпы сенімділігі 0,89 құрады. Қосымша сенімділік шаралары сенімділік көрсеткіштерінің корреляциясын, QOL-CS құралының жеке элементтерінің корреляциясын, факторлық талдауды және сенімділікті құруды қамтыды. Зерттеулер көрсеткендей, QOL-CS және оның кіші шкалалары онкологиялық науқастардың ӨС-ін барабар өлшеді.

Корей ғалымдары зерттеуге қатысудан 24 ай бұрын онкологиялық аурулар диагнозы қойылған 257 науқасқа ғылыми зерттеулер жүргізді. Зерттеуге қатысушылардың орташа жасы 52,2 жасты, диагноз қойылған сәттен бастап орташа уақыт $4,0 \pm 1,6$ жылды құрады. Барлық респонденттерге QOL-CS және EORTC QLQ-C30 екі құралы қолданылды, сәйкесінше зерттеудің мақсаты сауалнамалардың салыстырмалы сипаттамасы болды. Нәтижелер көрсеткендей, екі құрылғының салыстырмалы

кіші шкалалары арасында орташа корреляциялар табылды: QOL-CS физикалық жағдайы, жалпы денсаулық жағдайы EORTC QLQ-C30 ($r=0,51$, $p<0,01$) және физикалық қызметі ($r=0,53$, $p<0,01$); психологиялық QOL-CS-K эмоционалды денсаулығының кіші шкаласы EORTC QLQ-C30 ($r=0,55$, $p<0,01$); әлеуметтік QOL-CS EORTC әлеуметтік қызмет етуінің кіші сыныбымен QLQ-C30 ($r=0,54$, $p<0,01$); және әрбір EORTC QLQ-C30 ($r=0,38-0,60$, $p<0,01$) кіші шкалаға арналған баллы бар QOL-CS-K жалпы баллы. Алайда, QOL-CS-K рухани әл-ауқатының кіші шкаласы мен EORTC QLQ-C30 (-0,08-ден 0,16-ға дейін) кез келген кіші шкаласы арасында айтарлықтай байланыс табылған жоқ. Бұл зерттеуде QOL-CSO Нарасында сенімді және айқын ӨС өлшемі болды.

Жоғарыда баяндалған ғылыми зерттеулерді ескере отырып, біз ӨС бағалауға арналған QOL-CS құралы науқасты динамикада тереңірек бақылауды қамтамасыз етеді, жүргізілген терапияның тиімділігін анықтауға, емдеу-оңалту бағдарламасын түзету қажеттілігін бағалауға, сондай-ақ аурудың болжамын анықтауға мүмкіндік береді деген қорытындыға келдік.

Осылайша, онкологиялық зерттеулерде науқастың ӨС деңгейі емдеу тиімділігін бағалаудың маңызды критерийі болып табылады және болжам жасайтын мәнге ие: ӨС бағалау дәрігерге симптоматикалық терапияны жекелендіруге және клиникалық зерттеулерде зерттеудің сапасын жақсартуға отырып, сырқатты болжау үшін маңызды ақпарат алуға көмектеседі. Бұдан басқа, ӨС деректері онкологиялық науқастарға арналған оңалту бағдарламаларын әзірлеудің негізі бола алады және медицинаның «ауруды емес, науқасты емдеу» негізгі қағидаты ӨС-ті бағалау арқылы жүзеге асырылуы мүмкін.

QOL-CS сауалнамасы. СБҚІ-нің тері метастаздары бар науқастардың өмір сүру сапасын, сондай-ақ емдеуден кейінгі динамикасын бағалау үшін біз QOL-CS сауалнамасы (Қосымша Е) қолданылды. Бұл тест әдісі АҚШ-тың Ұлттық медициналық орталығында жасалды және оған 4 негізгі шкаланы білдіретін 41 сұрақ кіреді:

- 1) физикалық денсаулық;
- 2) психологиялық денсаулық;
- 3). әлеуметтік денсаулық;
- 4) рухани денсаулық.

QOL-CS сауалнамасы арқылы өмір сүру сапасын бағалау кезінде науқастен сұрақты оқып, жауаппен келісетін-келіспейтіндігі туралы шешімін айту өтініледі. Респонденттен әр шкаланың соңында кілтке сәйкес оның келісу немесе келіспеу дәрежесін көрсететін санды белгілеуді сұралады.

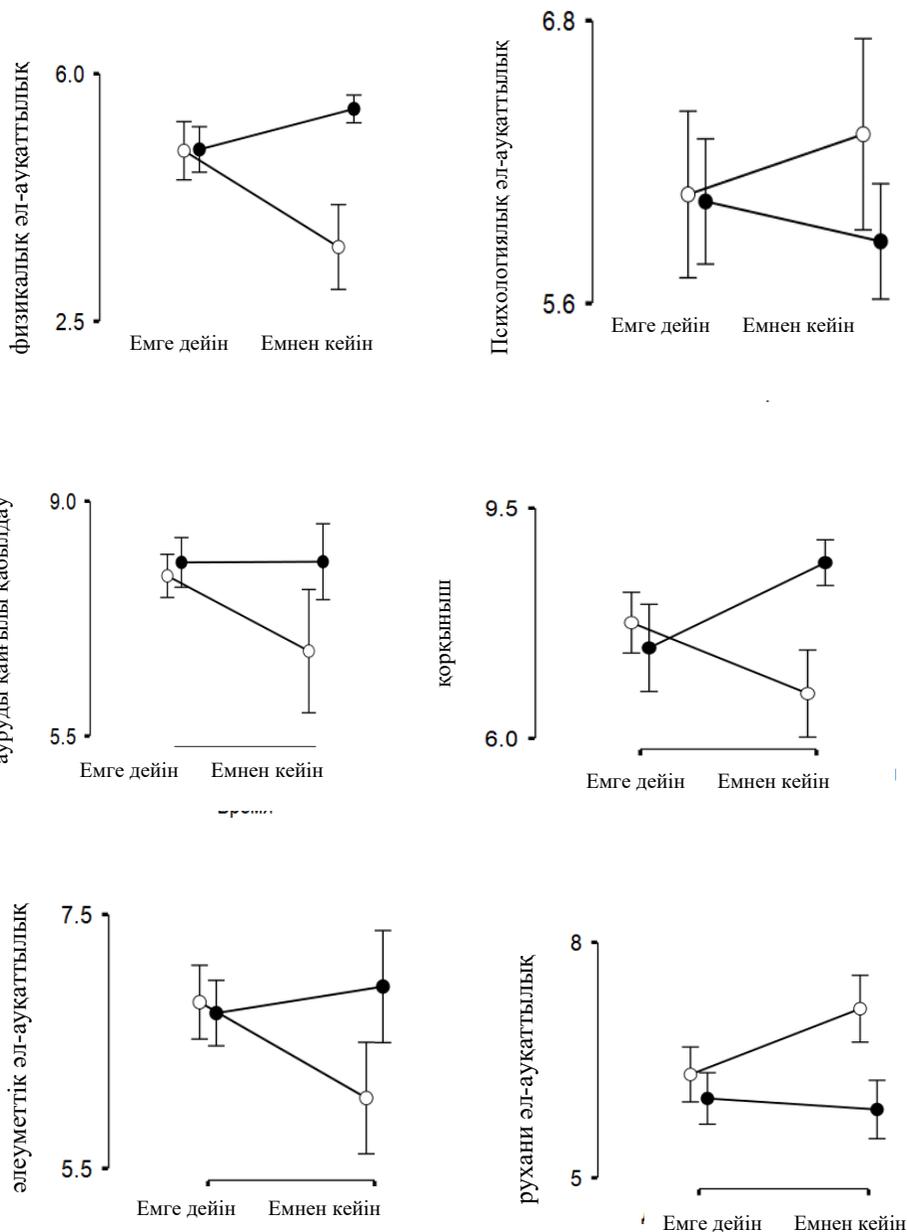
Ұпайлар шкала бойынша қабылданады: 0-ең нашар көрсеткіш, 10-ең жақсы көрсеткіш. Кейбір сұрақтарда (1-7, 9, 16-27, 29-34, 38) кері кілттер болады.

Зерттеу топтарындағы QOL-CS сауалнамасының деректері бойынша өмір сапасын бағалау нәтижелері. Емдеу алдында зерттелген топтардағы өмір сүру сапасын бағалау нәтижелерінің талдауы көрсеткендей, СБКІ тері метастаздары бар әйелдерде психологиялық денсаулық компоненті ең көп зардап шеккенін анықтауға мүмкіндік берді. СБКІ тері метастаздарының ауыр соматикалық симптомдармен бірге жүрмейтіндігі заңдылыққа сәйкес деп ойлаймыз. Алайда, науқастардың көпшілігі диагностикалық және емдік процедуралардан (олардың жанама әсерлерінен), сондай-ақ өз болашағының белгісіздігінен (ісіктің қайталануы немесе одан әрі метастаздануым үмкіндігі) қорқады (49-сурет).

1-кестеде QOL-CS сауалнамасы арқылы емдеу алдында және одан кейін НТ және БТ науқастарынан алынған деректер көрсетілген. Бұл сауалнама физикалық, психологиялық, әлеуметтік және рухани саулықты, емдеу мен ауру мен қорқынышты қайғылы қабылдау деңгейлерін бағалайтын 6 субшкаладан тұрады. Емдеуге дейін 6 субшкаладан алынған орташа мәндердің сенімді айырмашылығы байқалған жоқ ($p > 0,05$).

НТ ($4,91 \pm 1,08$) және БТ ($4,93 \pm 0,98$) емдеуге дейін физикалық әлауқаттылық бірдей деңгейде болды ($p = 0,944$). Емдеуден кейін негізгі топтағы науқастар арасында ($3,55 \pm 1,57$) БТ ($5,50 \pm 0,60$) науқастырма салыстырғанда аурудың және емдеудің теріс салдарларының деңгейі төмен болды, $p < 0,001$. Сонымен қатар, БТ науқастары емдеуден кейін физикалық әлауқатының нашарлауын белгіледі ($5,50 \pm 0,60$ және $4,93 \pm 0,98$), ал НТ-та оң динамика байқалды ($3,55 \pm 1,57$ және $4,91 \pm 1,08$), $p < 0,001$ (30-кесте).

Емдеу алдында салыстырудың екі тобындағы психологиялық әлауқат деңгейінің (НТ- $6,06 = 0,93$, БТ- $6,03 = 0,81$) сенімді айырмашылығы байқалған жоқ ($p = 0,889$). Емдеу алдында және одан кейін психологиялық әлауқаттылық деңгейінің нәтижелерін салыстыра отырып, НТ-та жақсару байқалды (емдеуден кейін - $6,32 \pm 1,07$, $p < 0,001$), ал БТ-да бұл көрсеткіш нашарлады (емдеуден кейін - $5,86 \pm 0,75$, $p < 0,001$). Сонымен қатар, емдеуден кейінгі психологиялық әлауқаттылық деңгейі СТ-пен салыстырғанда НТ-та жоғары болды ($p < 0,05$) (30-кесте).



Сурет 49 – СБҚІ тері метастаздары бар науқастарға қолданылған әртүрлі емдік шараларға байланысты өмірсүру (тиімділік) қисығы

Бастапқы кезеңде ауруды қайғылы қабылдау және емдеуекі салыстыру тобында шамамен бір деңгейде болды (НТ - $7,89 \pm 0,84$, БТ - $8,09 \pm 1,12$, $p=0,425$). Емдеуден кейін бұл көрсеткіш БТ-та ($8,10 \pm 1,72$) НТ-пен ($6,77 \pm 2,41$) салыстырғанда сенімділігі жоғары болды, $p < 0,05$. Сонымен қатар ФДТ емдеуден кейін қайғылы қабылдау деңгейі ($6,77 \pm 2,41$) бастапқы деңгеймен салыстырғанда ($7,89 \pm 0,84$), $p < 0,001$ төмен болды, ал БТ-да бұл көрсеткіш өзгеріссіз қалды ($p=0,958$)(30-кесте).

Кесте 30 – Емдеу алдында және одан кейін негізгі және бақылау топтарындағы науқастардың өмір сапасы

Өмір сапасы	Топ	Кезең		p-мәні
		емдеуге дейін	емдеуден кейін	
Физикалық әл-ауқаттылығы	НТ(n=29)	4,91 \pm 1,08	3,55 \pm 1,57	<0,001
	БТ (n=38)	4,93 \pm 0,98	5,50 \pm 0,60	<0,001
	p-мәні	0,944	<0,001	
Психологиялық әл-ауқаттылығы	НТ(n=29)	6,06 \pm 0,93	6,32 \pm 1,07	<0,001
	БТ (n=38)	6,03 \pm 0,81	5,86 \pm 0,75	<0,001
	p-мәні	0,889	0,044	
Ауру және емдеу кәсіреті	НТ(n=29)	7,89 \pm 0,84	6,77 \pm 2,41	0,004
	БТ (n=38)	8,09 \pm 1,12	8,10 \pm 1,72	0,958
	p-мәні	0,425	0,010	
Қорқыныш	НТ(n=29)	7,76 \pm 1,21	6,68 \pm 1,74	<0,001
	БТ (n=38)	7,38 \pm 2,02	8,67 \pm 1,06	<0,001
	p-мәні	0,368	<0,001	
Әлеуметтік әл-ауқаттылық	НТ(n=29)	6,81 \pm 0,77	6,05 \pm 1,15	<0,001
	БТ (n=38)	6,72 \pm 0,79	6,93 \pm 1,34	0,249
	p-мәні	0,654	0,006	
Рухани әл-ауқаттылық	НТ(n=29)	6,32 \pm 0,92	7,15 \pm 1,12	<0,001
	БТ (n=38)	6,01 \pm 0,99	5,87 \pm 1,13	0,066
	p-мәні	0,203	<0,001	

НТ ($7,76 \pm 1,21$) және БТ ($7,38 \pm 2,02$) топтарында емделуге дейінгі қорқыныш деңгейінің сенімді айырмашылықтары болған жоқ ($p=0,368$). Екі топта емдеу алдында және одан кейінгі нәтижелерді салыстыра отырып, осы көрсеткіштің НТ-та ($6,68 \pm 1,74$) төмендеуін байқауға болады, ал БТ-да қорқыныш деңгейі артты ($8,67 \pm 1,06$), $p < 0,001$) (30-кесте).

Екі топта әлеуметтік әл-ауқаттылық бірдей көрсеткішке ие болды (НТ- $6,81 \pm 0,77$, БТ- $6,72 \pm 0,79$, $p=0,654$). Сонымен қатар БТ-да ($p=0,249$)

емдеу алдында және одан кейін (6,93±1,34) әлеуметтік әл-ауқаттылық деңгейінде өзгерістер байқалған жоқ. НТ науқастары ФДТ ем алғаннан кейін әлеуметтік әл-ауқаттылығының жақсарғанын атап өтті (6,05±1,15, $p < 0,001$). Екі топта емдеуден кейінгі нәтижелерді салыстырғанда БТ-ға қарағанда ($p < 0,05$) НТ-да әлеуметтік әл-ауқаттылық жоғары болды.

Емдеудің алдында екі топта рухани әл-ауқаттылық деңгейі шамамен бірдей көрсеткішке ие болды (НТ-6,32=0,92, БТ-6,01=0,99), $p = 0,203$. БТ науқастарында емделу алдында және одан кейін рухани мәнінің деңгейінде (5,87±1,13), $p = 0,066$ анық айырмашылық байқалған жоқ. Алайда, НТ-та ФДТ терапиясынан кейін рухани әл-ауқаттылықтың өсуі байқалды ($p < 0,001$) (31-кесте).

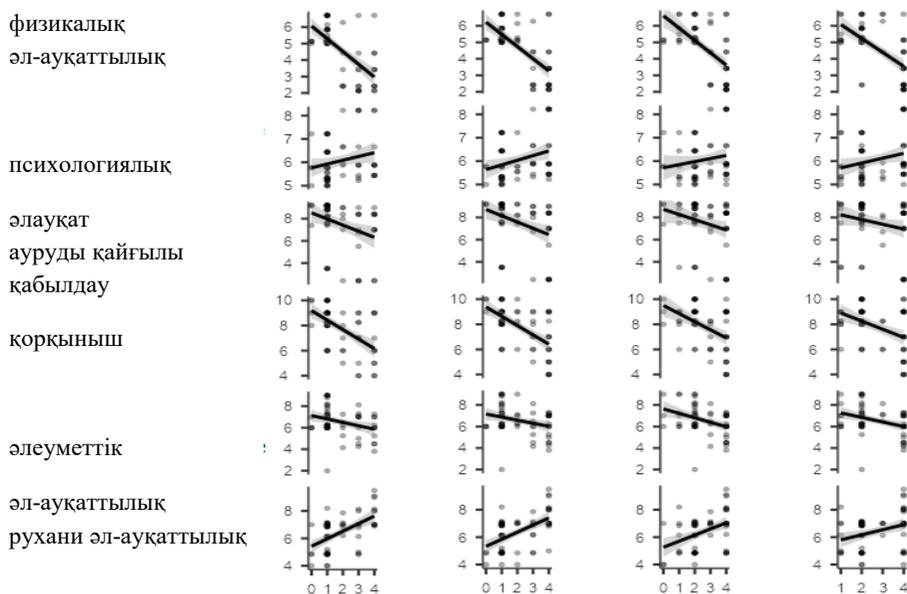
Кесте 31 – Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау ($n = 67$)

QOL-CS сауалнамасының субшкалалары	Әр түрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі			
	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Емдеуден кейінгі өмір сапасы				
Физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,655**	-0,681**	-0,602**	-0,628**
Психологиялық әл-ауқаттылық	0,220	0,296*	0,171	0,247*
Қайғылы қабылдау	-0,325*	-0,362*	-0,261*	-0,220
Қорқыныш	-0,557**	-0,595**	-0,453**	-0,421**
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,298*	-0,294*	-0,371*	-0,351*
Рухани әл-ауқаттылық	0,538**	0,550**	0,414**	0,317*

* – $p < 0,05$

** – $p < 0,001$

Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау 54-суретте келтірілген. Зерттеу тобына қарамастан, 3 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r = -0,655$), қорқыныш деңгейі ($r = -0,557$), рухани қабылдауы позитивті түрде жоғары ($r = 0,538$) және ауруды/емдеуді қайғылы қабылдау ($r = -0,325$) және әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r = -0,298$) көрсеткіштерін қабылдады.



3 айдан кейін 6 айдан кейін 9 айдан кейін 12 айдан кейін

Сурет 50– Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау (n=67)

Зерттеу тобына қарамастан, 6 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды яғни физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,681$), қорқыныш деңгейі ($r=-0,595$), рухани қабылдауы жоғары ($r=0,550$), ауруды/емдеуді қайғылы қабылдауы орташа ($r=-0,362$), әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,294$) және психологиялық салауаттылық деңгейі орташа оң ($r=0,296$) мәндерді қабылдады.

Зерттеу тобына қарамастан, 9 айдан кейін емдеудің тиімділігі жалпы жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,602$), әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,371$) қорқыныш деңгейі ($r=-0,453$) және рухани әл-ауқаттылық деңгейі ($r=0,414$) орташа оң корреляция мәнін қабылдады.

Зерттеу тобына қарамастан, 12 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттың нашарлауы ($r=-0,628$), қорқыныш деңгейі ($r=-0,421$), әлеуметтік әл-ауқаттың нашарлауы ($r=-0,351$) және рухани әл-ауқаттылық деңгейі ($r=0,317$) орташа оң корреляцияны, ал психологиялық әлауқаттылық деңгейі ($r=0,247$) оңкөрсеткіштерді қабылдады.

32-кестеде әр түрлі уақытта БТ емдеудің тиімділігі мен науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы байланыс туралы мәліметтер келтірілген. БТ-да 3, 6 және 9 айдан кейін емдеудің тиімділігі науқастардың өмір сүру деңгейіне байланысты болған жоқ. Сонымен қатар, 12 айдан кейін емдеудің тиімділігі қорқыныш деңгейіне байланысты болды ($p < 0,05$).

Кесте 32 – Бақылау тлобындағы әртүрлі уақыт кезеңінде (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау ($n=38$)

QOL-CS сауалнамасының субшкалалары	БТ-да әртүрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі			
	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Емдеуден кейінгі өмір сапасы				
Физикалықәл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,264	0,041	0,020	0,021
Психологиялық әл-ауқаттылық	0,024	0,122	0,118	0,033
Қайғылы қабылдау	0,166	0,293	0,118	0,237
Қорқыныш	0,174	0,132	0,172	0,358*
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,287	0,216	0,179	-0,104
Рухани әл-ауқаттылық	0,204	0,217	0,009	0,210

* – $p < 0,05$

33-кесте 3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТнауқастары бойынша өмір сүру сапасы мен емдеу тиімділігі арасындағы байланыс туралы мәліметтерді ұсынады. НТ-да 3 және 6 айдан кейін емдеудің тиімділігі рухани әл-ауқаттылықтың деңгейімен оң байланысты болды ($p < 0,05$). 12 айдан кейін НТнауқастары арасында емдеу тиімділігі психологиялық әл-ауқаттылықтың деңгейіне және физикалық әл-ауқаттылықтың теріс деңгейіне ($p < 0,05$) ие болды.

Кесте 33– Негізгі топтағы әртүрлі уақыт кезеңінде (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау ($n=29$)

QOL-CS сауалнамасының субшкалалары	НТ-да әртүрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі			
	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Емдеуден кейінгі өмір сапасы				
Физикалықәл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,184	0,194	0,334*	0,400*

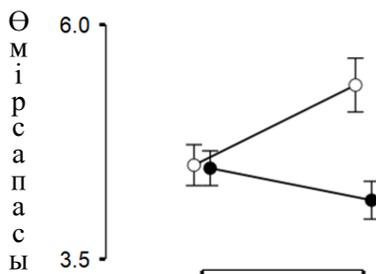
Психологиялық әл-ауқаттылық	0,067	0,087	0,047	0,343*
Қайғылы қабылдау	0,081	0,212	0,056	0,002
Қорқыныш	0,124	0,224	0,019	0,154
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,174	0,096	0,190	0,261
Рухани әл-ауқаттылық	0,358*	0,399*	0,114	0,168

* – $p < 0,05$

Кесте 34– Негізгі және бақылау топтарыбойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасы ($n=67$)

Топ	Емдеуге дейін	Емдеуден кейін	p-мәні
НТ	4,50 \pm 0,573	5,35 \pm 0,754	<0,001
БТ	4,47 \pm 0,563	4,13 \pm 0,613	<0,001
p-мәні	0,493	<0,001	

34-кестеде НТ және БТ бойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасы бойынша талдау келтірілген. Емдеуге дейін салыстырудың екі тобындағы өмір сүру сапасының нақты айырмашылықтары байқалған жоқ (НТ-4,50 \pm 0,573, БТ-4,47 \pm 0,563), $p=0,493$. Алайда, НТ-да емделгеннен кейін (5,35 \pm 0,754) өмір сапасы БТ-мен (4,13 \pm 0,613) салыстырғанда сенімділік мәні жоғары мәнге ие $p < 0,001$ болды. Сонымен қатар, БТнауқастарының арасында емдеуден кейінгі өмір сапасының төмендеуі байқалды ($p < 0,001$), ал НТ-да емдеуден кейінгі өмір сапасы емделуге дейінгі бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда сенімділік мәні ($p < 0,001$) өсті. 51-сурет салыстырудың екі тобында емдеу алдында және одан кейін өмір сапасының динамикасы туралы мәліметтерді ұсынады.



Сурет 51– Негізгі және бақылау топтарындағыбойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасының динамикасы

«Оценка качество жизни у пациентов с кожными метастазами рака молочной железы» атты әдістемелік нұсқаулар 2021 жылы жарық көрді (Қосымша Б).

Сонымен, QOL-CS сауалнамасына сәйкес зерттелген топтардағы өмір сүру сапасын талдау келесі тұжырымдарға қол жеткізуге мүмкіндік берді:

– *физикалық әл-ауқаттылық* емдеу алдында НТ-да ($4,91 \pm 1,08$) және БТ-да ($4,93 \pm 0,98$) бірдей деңгейде болды ($p=0,944$). Емдеуден кейін НТ-да ($3,55 \pm 1,57$), БТ-да ($5,50 \pm 0,60$), $p < 0,001$;

– *психологиялық әл-ауқаттылық* салыстырудың екі тобында (НТ - $6,06 \pm 0,93$, БТ - $6,03 \pm 0,81$) сенімді айырмашылықтарға ие болған жоқ ($p=0,889$). Ал емдеуден кейін НТ-да жақсару байқалды (емдеуден кейін - $6,32 \pm 1,07$, $p < 0,001$;

– *ауруды қайғылы қабылдау және емдеу бастапқы кезеңде салыстырудың* екі тобында шамамен бірдей деңгейде болды (НТ - $7,89 \pm 0,84$, БТ - $8,09 \pm 1,12$, $p=0,425$). Емдеуден кейін аталған көрсеткіш сенімді түрде НТ-ға қарағанда ($6,77 \pm 2,41$) БТ-да жоғары болды, $p < 0,05$;

– *қорқыныш деңгейі* емделуге дейін НТ ($7,76 \pm 1,21$) және БТ-да ($7,38 \pm 2,02$) сенімді айырмашылықтары болған жоқ ($p=0,368$). Екітоптаемдеу алдында және одан кейінгі нәтижелерді салыстыра отырып, осы көрсеткіштің НТ-да төмендеуін ($6,68 \pm 1,74$), ал БТ-да қорқыныштың артқанын ($8,67 \pm 1,06$), байқауға болады $p < 0,001$;

– *әлеуметтік әл-ауқаттылық* екі топта шамамен бірдей болды (НТ - $6,81 \pm 0,77$, БТ - $6,72 \pm 0,79$, $p=0,654$). НТ науқастары ФДТ емделуден кейін әлеуметтік әл-ауқаттылықтың жақсарғанын атап өтті ($6,05 \pm 1,15$, $p < 0,001$). Сонымен қатар, екітоптаемдеуден кейінгі нәтижелерді қарастыратын болсақ, НТ-да БТ-мен салыстырғанда әлеуметтік әл-ауқаттылық жоғары болды ($p < 0,05$);

– *руханиал-ауқаттылық* деңгейі екі салыстыру тобында емдеуге дейін шамамен бірдей болды (НТ - $6,32 \pm 0,92$, БТ - $6,01 \pm 0,99$), $p=0,203$. НТ-да ФДТ терапиясынан кейін рухани әл-ауқаттылықтың өсуі байқалды ($p < 0,001$);

– НТ - $4,50 \pm 0,573$ және БТ - $4,47 \pm 0,563$ $p=0,493$ топтарында емделуге дейінгі *өмір сапасының деңгейі* айырмашылықтарға ие болды, емдеуден кейін БТ-мен $4,13 \pm 0,613$ салыстырғанда НТ науқастарының арасында өмір сапасы сенімді жоғары болды ($5,35 \pm 0,754$) ($p < 0,001$).

Осылайша, онкологиялық зерттеулерде науқастың ӨС деңгейі емдеу тиімділігін бағалаудың маңызды критерийі болып табылады және болжамды мәнге ие: ӨС бағалау дәрігерге симптоматикалық терапияны жекелендіруге және клиникалық зерттеулерде зерттеудің сапасын жоғарлата отырып, ауруды болжау үшін маңызды ақпарат алуға көмектеседі.

ҚОРЫТЫНДЫ

Сүт безі қатерлі ісігі онкологияның маңызды мәселелерінің бірі болып саналады. ДДСҰ мәліметтері бойынша, ол әйелдерде ауру мен өлім құрылымында жетекші орын алады.

Қатерлі өспелерді ерте кезеңде анықтау, онкологиялық процестің таралуын бағалау және емдеу нәтижелерінің тиімділігін болжау қазіргі онкологиядағы өзекті мәселе болып қалауда. СБҚІ III-IV сатысының үлес салмағы әйелдер арасындағы барлық қатерлі ісіктерден жоғары. Тиісінше, СБҚІ емдеудегі маңызды мәселелердің бірі - метастаздарға әсер ету. Сонымен бірге, бұл локализацияның қатерлі ісігі жиі метастазбен сипатталады, негізінен теріге.

Қазіргі онкологияның үлкен жетістіктеріне қарамастан, сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарды емдеу мәселелері әлі аяқталған жоқ. Егер аурудың бастапқы кезеңдерінде емдеу сәтті болуы мүмкін болса, онда өтискен түрде тәуелсіз және аралас дәстүрлі әдістер көбінесе қажетті нәтиже бермейді. Бұл әсіресе аурудың қайталануы бар науқастарға және СБҚІ тері метастаздарына қатысты.

Клиникалық онкологияға прогрессивті технологияларды дамыту және енгізу, сондай-ақ дәстүрлі әдістермен емдеу нәтижелеріне қанағаттанбау, әсіресе соматикалық ауыр науқастар тобында зерттеушілерге химия, биология, физика жетістіктеріне негізделген түбегейлі жаңа тәсілдерді іздеу міндетін қояды. Соңғы онжылдықта Ресейде де, бірқатар шет елдердің клиникаларында да қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың ФДТ әдісі кеңінен қолданылады.

ФДТ әдісі белгілі бір толқын ұзындығының лазерлік сәулеленуінің ФС бар ісікке өзара әрекеттесуі кезіндегі фотохимиялық реакциялар нәтижесінде қатерлі ісіктердің жойылуына негізделген. ФДТ дәстүрлі емдеу әдістерінен ісіктердің зақымдануының селективтілігімен, көп сатылы емдеу мүмкіндігімен, уытты реакциялардың болмауымен, иммуносупрессивті әсерімен, жергілікті және жүйелік асқинулармен, амбулаториялық жағдайда емдеу мүмкіндігімен ерекшеленеді. Бұл әдістің негізгі артықшылықтары: процедураның амбулаториялық сипаты, ауырсынудың төмен деңгейі, жақсы косметикалық нәтижелер, қолданудың қарапайымдылығы, ФС шектеулі дозалары мен жарық әсерінің болмауы, емшараны бірнеше рет қайталау және басқа емдеу әдістерімен біріктіру мүмкіндігі. ФДТ кемшіліктері терапиялық әсердің төмен тереңдігін, әсер ету режимдерін таңдаудың эмпирикалық сипатын және терапия нәтижелерінің қанмен қамтамасыз етілуіне және ісіктің оксигенация дәрежесіне тәуелділігін қамтуы керек.

Шетелдік әдебиеттерді талдау ФД және ФДТ клиникалық практикада СБҚІ кезінде тері метастаздарын диагностикалау және емдеу үшін кеңінен қолданылатынын көрсетті. Жоғарыда айтылғандардың бәрі осы жұмысты жүргізуге негіз болды.

Осы жұмыстың бірінші тарауында ФД және ФДТ дамуының негізгі тенденциялары талданды, ФД параметрлерінің өзара байланысын және СБҚІ тері метастаздарындағы ФДТ тиімділігін зерттеудің маңыздылығы анықталды. Жоғарыда айтылғандар осы зерттеудің өзектілігін көрсетті, оның мақсаты СБҚІ кезінде тері метастаздарын диагностикалау мен емдеудегі ФД және ФДТ рөлін анықтау болды.

Екінші тарау материалдар мен зерттеу әдістеріне арналған. Зерттеуге қосу және алып тастау критерийлерін таңдау СБҚІ тері метастаздарындағы ФДТ тиімділігіне әртүрлі факторлардың әсеріне арналған әдебиет деректерін талдауға негізделген.

Зерттеудің клиникалық материалы СБҚІ кезінде тері метастаздары бар 69 науқасті динамикалық бақылау болды, 2018 жылдан бастап 2021 жылға дейінгі кезеңде 29 әйелде «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК негізінде фотодинамикалық терапия орталығында ФДТ әдістемелерін пайдалана отырып емдеу жүргізілді.

Зерттеу науқастерінің жасы 24-тен 85 жасқа дейін болды. Науқастардың орташа жасы $52,73 \pm 12,1$ ж:

1. НТ-ФДТ-мен үйлесімде дәстүрлі кешенді ем алған СБҚІ тері метастаздары бар 29 науқас кірді.

2. БТ - дәстүрлі кешенді ем алған СБҚІ тері метастаздары бар 38 науқас кірді.

Дизайн бұл жұмысты зерттеу СБҚІ тері метастаздары бар науқастерде ФД және ФДТ қолдану туралы салыстырмалы сипаттама беру болды.

СБҚІ тері метастаздары бар науқастерде ФД және ФДТ жүргізу әдістемесі көрсетілген. ФД және ФДТ жүргізуге арналған жабдық: 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы; «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлік электрондық-спекторальді қондырғы; «Лахта-Милон» аппараты; «Латус-Фара» аппараты болды. ФС ретінде ҚР-да тіркелген фотолон қолданылды.

Науқастардың ФД ФС енгізілгеннен кейін ФДТ басталар алдында, кейіннен динамикалық бақылау барысында және ФДТ аяқталғаннан кейін жүргізіледі. ФД-нің негізгі міндеті - ФДТ дұрыс жоспарлауға және ұйымдастыруға көмектесетін СБҚІ кезінде жасырын тері метастаздарын анықтау.

СБҚІ кезінде тері метастаздары бар науқастерде емдеудің тиімділігі

үшін ФДТ жүргізу алдында терапияның негізгі буыны болып саналатын параметрлер есептелінеді.

Бұл науқастардың өмір сүру сапасы сипаттамаларына QOL-CS сауалнамасы жүргізілді, оған 41 сұрақ кіреді және 4 негізгі шкаланы ұсынады: физикалық денсаулық; психологиялық денсаулық; әлеуметтік денсаулық; рухани денсаулық.

Статистикалық талдау R statistics (Compare Groups r packages) бағдарламасында жүргізіледі.

Осылайша, зерттеу топтарының негізгі сипаттамаларын талдау келесі тұжырымдарға қол жеткізуге мүмкіндік берді:

– зерттеу топтары диспансерлік бақылаудың жас құрамы және науқастардың орташа жас көрсеткіші бойынша салыстырмалы болды, себебі, НТ-да әйелдердің орташа жасы $60,1 \pm 2,1$ (95% ДИ=56,-64,2) жыл құраса, ал БТ – $55,2 \pm 2,0$ (95% ДИ=51,2-59,2) жыл ($p=0,096$) сәйкесінше;

– зерттеу нәтижелерін нақтылау үшін топтар дәстүрлі емдеу түріне байланысты тиісінше А,В,Г,Д кіші топтарына бөлінді, бұл өз кезегінде ғылыми зерттеу талдамаларын статистикалық тұжырымда нақты болуына көмектесті;

– СБҚІ тері метастаздарының орналасу жиілігін зерттегенде алдыңғы кеуде қабырғасында локализациялану жарты жағдайға сәкес келді (НТ – 44,8%; БТ – 39,5%) ($p>0,05$):

1. СБҚІ тері метастаздарының ісіктердің гистологиялық зерттеу нәтижелерін талдауда инфильтративті өзекті қатерлі ісігі (42,4%); инфильтративті лобулярлы (39,4%); аденокарцинома (18,2%) ($p>0,05$) жиілікте кездесті.

2. СБҚІ тері метастаздарының қатерлі ісіктердің мөлшері зерттеу топтарында оның НТ– дағы орташа мөлшері $1,81 \pm 0,11$ см, ал БТ-да- $1,28 \pm 0,21$ см болатындығы анықталды.

3. Зерттеу топтарында созылмалы қатар жүретін ауруларды анықтау жиілігін салыстырмалы ($p>0,05$) бірдей болды.

Зерттеу топтарының негізгі сипаттамаларын салыстырмалы талдау жоғарыда аталған барлық параметрлер бойынша маңызды айырмашылықтарды анықтаған жоқ ($p>0,05$). Бұл өз кезегінде зерттеу топтарының клиникалық гетерогенділігін, зерттеу барысында алынған нәтижелерге әсерін болдырмауға мүмкіндік береді.

Зерттеу топтарының негізгі сипаттамаларын салыстырмалы талдау жоғарыда аталған барлық параметрлер бойынша маңызды айырмашылықтарды анықтаған жоқ ($p>0,05$). Бұл өз кезегінде зерттеу топтарының клиникалық гетерогенділігін, зерттеу барысында алынған нәтижелерге әсерін болдырмауға мүмкіндік береді.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын тексеру кезінде флуоресцентті диагностиканың мүмкіншіліктерін бағалау келесілерді анықтады:

- тері метастаздарының ауданын бастапқы визуалды $187 \pm 12,9$ сәйкес болды. Бұл көрсеткіштер топтарға байланысты НТ (187 ± 250) және БТ (185 ± 237) тең болып, сәйкесінше $p=0.97$ -де нақты айырмашылықтары болған жоқ;

- ФД әдісімен анықталған тері метастаздарының ауданы $244 \pm 14,7$ болды, бұл визуалды бағалау әдісімен алынған бастапқы нәтижелерден айтарлықтай жоғары ($p = 0,005$);

- ФД әдісі бойынша орташа есеппен $57,8 \pm 89,9$ см² жасырын тері метастаздары анықталды;

- сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтауда ФД мүмкіншіліктерін бағалау кезінде барлық емделушілер препараттың терінің және шырышты қабығындағы құрамынан кем дегенде 2,2-3,4 есе асып кететін емдік жинақталуын көрсетті;

- клиникалық мысалдар арқылы терінің жасырын метастаздарын анықтауда флуоресцентті диагностикалау мүмкіншіліктерін көрсетті.

Осылайша, БТ ($n=38$) пациенттерін жергілікті емдеу нәтижелеріне жүргізілген талдау мынадай қорытындыларға келді:

1. БТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын бастапқы бағалау зерттеудің басында орта есеппен $0,24 \pm 0,03$ құрады. Бұл көрсеткіш 3 айға БТ – да $1,57 \pm 0,05$, 6 айға – $16,57 \pm 2,55$, 9 айға – $3,76 \pm 0,34$, 12 айға – $162,7 \pm 194$ құрады.

2. А және В кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын салыстыру бақылау тобы 3 айға ($p=0,69$); 6 айға ($p=0,69$); 9 айға ($p=0,56$); 12 айға ($p=0,56$) құрады.

3. Төмендеу динамикасы БТ-да СБҚІ тері метастаздарының саны ($n=38$) сәйкес келді: 3 айда ($p<0,001$); 6 айда ($p=0,004$); 9 айда ($p=0,249$); 12 айда ($p=0,002$).

4. А ($n=9$) және В ($n=29$) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының санын салыстырғанда: басында ($p=0,69$); 3 айда ($p=0,68$); 6 айда ($p=0,69$); 9 айда ($p=0,45$); 12 айда ($p=0,55$) бақылау тобы сәйкес келді.

5. RECIST критерийі бойынша БТ-да ($n=38$) 2 (5,3%) емделушілер толық әсер етті, 21 (55%) - ішінара жауап, 5 (13,16%) тұрақтанды, 10 (26,58%) емделушілерде аурудың өршуі байқалды.

6. А және В кіші топтары арасында тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалауда емдік әсерде табылған жоқ ($p=0,101$).

НТ ($n=29$) пациенттерін емдеу нәтижелеріне жүргізілген талдау мынадай қорытындыға келді:

1. НТ-дағы СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы ($n=29$) 3

айда ($p < 0,001$); 6 айда ($p < 0,001$); 9 айда ($p < 0,001$); 12 айда ($p < 0,001$) құрады.

2. Г ($n=10$) және Д($n=19$) кіші топтарындағы СБҚІ тері метастаздарының ауданын салыстыру бақылау тобы 3 айға ($p=0,57$); 6 айға ($p=0,57$); 9 айға ($p=0,57$); 12 айға ($p=0,007$) құрады.

3. Динамикада НТ-дағы СБҚІ тері метастаздарының саны статистикалық маңызды мәндерді көрсетті; емдеудің 3 ($p < 0,001$), 6 ($p < 0,004$), 9 ($p=0,012$) және 12 ($p=0,002$) айларында.

4. Емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау басында ($p=0,231$) Г ($n=10$) және Д($n=19$) кіші топтарының арасында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ; 3 айда ($p=0,231$); 6 айда ($p=0,266$), 9 айда ($p=0,302$), және 12 ай ($p=0,174$).

5. RECIST критерийі бойынша НТ-та ($n=29$) пациенттер 17 (60%) толық әсер етті, 9 (30%) – ішінара жауап, 2 (6,67%) тұрақтанды, 1 (3,33%) пациенттерде аурудың өршуі байқалды.

6. НТ-та Г ($n=10$) және Д ($n=19$) кіші топтарында СБҚІ тері метастаздарын емдеудің тікелей тиімділігін бағалау нәтижелері сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ ($p=0,197$).

7. Емдік тиімділікті дәлелдейтін клиникалық мысалдар келтірілген.

НТ ($n=29$) және БТ ($n=38$) салыстырудан алынған нәтижелерді талдау келесі қорытындыларды белгілеуге мүмкіндік берді:

1.– НТ ($n=29$) және БТ ($n=38$) топтарындағы тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы 3 айда НТ $155,8 \pm 52,9$, БТ $185 \pm 39,0$ ($p=0,66$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $115,4 \pm 41,4$, БТ $183 \pm 38,8$ ($p=0,24$); 9 айға – НТ $85,8 \pm 32,5$, БТ $166 \pm 33,2$ ($p=0,09$); 12 айға – НТ $51,8 \pm 24,8$, БТ $163 \pm 31,9$ ($p=0,008$) құрады. Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау емдеудің 9 және 12 айларындағы топтар арасындағы сенімді айырмашылықтар анықталмады;

– НТ ($n=29$) және БТ ($n=38$) топтарындағы тері метастаздары санының динамикасы көрсетілген. Бастапқы бағалау тері метастаздарының саны орта есеппен НТ $22,1 \pm 7,1$ құрады, БТ $18,2 \pm 3,9$ ($p=0,63$) 3 айда СБҚІ тері метастаздары санының динамикасы НТ $18,6 \pm 6,6$, БТ $17,8 \pm 3,9$ ($p=0,92$) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ $15,0 \pm 5,8$, БТ $17,2 \pm 3,7$ ($p=0,75$); 9 айға – НТ $11,2 \pm 4,5$, БТ $16,4 \pm 3,4$ ($p=0,36$); 12 айға – НТ $6,7 \pm 3,3$, БТ $13,8 \pm 2,9$ ($p=0,049$) құрады. Төмдеудің 12 айында тері метастаздары санының анық төмендеуі байқалады;

– ФДТ тиімділігін бағалау үшін тіршілік ету талдауы НТ мен БТ арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады: тері метастаздары ауданының төмендеуінің оң динамикасы БТ-мен салыстырғанда НТ бұрын жеткен (Log-rank $\chi^2 = 98,0$, Tarone-Ware $\chi^2 = 78,5$, $p < 0,001$);

– толық емдік әсері НТ анық жиірек кездескен, ал БТ ішінара әсер ($p < 0,001$) жиірек байқалған.

Толық емдік әсері НТ анық жиірек кездескен, ал БТ ішінара әсер ($p < 0,001$) жиірек байқалған.

Сонымен, QOL-CS сауалнамасына сәйкес зерттелген топтардағы өмір сүру сапасын талдау келесі тұжырымдарға қол жеткізуге мүмкіндік берді:

– *физикалық әл-ауқаттылық* емдеу алдында НТ-да ($4,91 \pm 1,08$) және БТ-да ($4,93 \pm 0,98$) бірдей деңгейде болды ($p = 0,944$). Емдеуден кейін НТ-да ($3,55 \pm 1,57$), БТ-да ($5,50 \pm 0,60$), $p < 0,001$;

– *психологиялық әл-ауқаттылық* салыстырудың екі тобында (НТ - $6,06 \pm 0,93$, БТ - $6,03 \pm 0,81$) сенімді айырмашылықтарға ие болған жоқ ($p = 0,889$). Ал емдеуден кейін НТ-да жақсару байқалды (емдеуден кейін - $6,32 \pm 1,07$, $p < 0,001$;

– *ауруды қайғылы қабылдау және емдеу* бастапқы кезеңде салыстырудың екі тобында шамамен бірдей деңгейде болды (НТ - $7,89 \pm 0,84$, БТ - $8,09 \pm 1,12$, $p = 0,425$). Емдеуден кейін аталған көрсеткіш сенімді түрде НТ-ға қарағанда ($6,77 \pm 2,41$) БТ-да жоғары болды, $p < 0,05$;

– *қорқыныш деңгейі* емделуге дейін НТ ($7,76 \pm 1,21$) және БТ-да ($7,38 \pm 2,02$) сенімді айырмашылықтары болған жоқ ($p = 0,368$). Екі топта емдеу алдында және одан кейінгі нәтижелерді салыстыра отырып, осы көрсеткіштің НТ-да төмендеуін ($6,68 \pm 1,74$), ал БТ-да қорқыныштың артқанын ($8,67 \pm 1,06$), байқауға болады $p < 0,001$;

– *әлеуметтік әл-ауқаттылық* екі топта шамамен бірдей болды (НТ - $6,81 \pm 0,77$, БТ - $6,72 \pm 0,79$, $p = 0,654$). НТ науқастары ФДТ емделуден кейін әлеуметтік әл-ауқаттылықтың жақсарғанын атап өтті ($6,05 \pm 1,15$, $p < 0,001$). Сонымен қатар, екі топта емдеуден кейінгі нәтижелерді қарастыратын болсақ, НТ-да БТ-мен салыстырғанда әлеуметтік әл-ауқаттылық жоғары болды ($p < 0,05$);

– *рухани әл-ауқаттылық* деңгейі екі салыстыру тобында емдеуге дейін шамамен бірдей болды (НТ - $6,32 \pm 0,92$, БТ - $6,01 \pm 0,99$), $p = 0,203$. НТ-да ФДТ терапиясынан кейін рухани әл-ауқаттылықтың өсуі байқалды ($p < 0,001$);

– НТ - $4,50 \pm 0,573$ және БТ - $4,47 \pm 0,563$ $p = 0,493$ топтарында емделуге дейінгі өмір сапасының деңгейі айырмашылықтарға ие болды, емдеуден кейін БТ-мен $4,13 \pm 0,613$ салыстырғанда НТ науқастарының арасында өмір сапасы сенімді жоғары болды ($5,35 \pm 0,754$) ($p < 0,001$).

Осылайша, әдебиет деректерін ескере отырып, зерттеу мәліметтеріне сүйене отырып, СБҚІ тері метастаздары бар науқастардағы ФД және ФДТ әдістері өте тиімді және онкологиялық профильдегі емдеу мекемелерінде ұсынылуы мүмкін деп қорытынды жасауға болады.

Зерттеу нәтижелерін талдауы келесі қорытындыларды тұжырымдауға мүмкіндік береді:

1. Сүт безі қатерлі ісігі кезінде жасырын тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресценттік диагностиканың диагностикалық мүмкіндігі анықталды. НТ (n=29) сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы, флуоресценттік диагностика әдісімен анықталған, бұл көзбен бағалау әдісімен алынған бастапқы нәтижелерден ($p=0,005$) статистикалық сенімді жоғары.
2. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясын кешенді емдеудің тиімділігі анықталды, 90,1% жағдайда регрестеу түрінде объективті емдік жауап алуға мүмкіндік берді, 6,6% - тұрақтандыру және тек 3,3% - прогрессия.
3. Сүт безі қатерлі ісігі кезінде тері метастаздары бар науқастарда фотодинамикалық терапияны қолдану емделуден кейінгі өмір сапасын жақсартуға мүмкіндік бергені анықталды ($p<0,001$).

Практикалық ұсыныстар:

1. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары бар науқастарды емдеу кезінде терінің зақымдануын анықтау үшін флуоресцентті диагнозды қолдану, сондай-ақ фотосенсибилизатордың «күйіп кетуін» бақылау ұсынылады.
2. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары үшін фотодинамикалық терапияны қолдану ұсынылады.
3. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары үшін фотодинамикалық терапияны дербес және басқа емдеу әдістерімен бірге қолдану ұсынылады.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Абдрахманова Ж.С., Канафина М.М., Биболова А.Г. и др. The role of additional modes of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer: compression sonoelastography mode and Micropure // Лучеваядиагностикаитерапия. – 2018. – № 1. – С. 106-107.
2. Бебякин В.Г. Ошибки в диагностике злокачественных опухолей мягких тканей // В кн.: Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения. – Екатеринбург, 1996. – С.20-21.
3. Бейсебаев Е.Н. Оценка роли социальных детерминантов в скрининговых исследованиях и 5-летней выживаемости женщин с заболеванием рака молочной железы: дис. док. PhD: 6D110200. – Алматы: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2015. – 89 с.
4. Бармина Н.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и некоторых других стран СНГ в 1996 г. // В кн.: Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. – М.: ОНЦ РАМН, 1997. – С. 5-7.
5. Вакуловская Е.Г., Летягин В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 57–60.
6. Воробьев П.А. Сидорова Л.В., Кулигина Ю.А. и др. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 8. – С. 20–25.
7. Вакуловская Е.Г., Летягин В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 57–60.
8. Вейзе Д.Л. Ультразвуковое исследование в диагностике рецидивов опухолей мягких тканей // Актуальные проблемы организации и повышения качества ультразвуковой диагностики опухолей: матер. всесоюз. науч. конф. М.: ВОБЦ АМН СССР, 1990. –90 с.
9. Гельфонд М.Л., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. Неoadьювантная, интраоперационная и адьювантная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении некоторых нозологических форм злокачественных новообразований // Актуальные проблемы лазерной медицины: сб. науч. тр. – СПб., 2016. – С. 81-95.
10. Гельфонд М.Л., Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю. и др. Неoadьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований // Biomedical Photonics. –

2013. – Т. 4, №33. – С. 74–75.
11. Гурылева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 761–763.
 12. Горанская Е.В., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу // Радиация и риск: бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2014. – Т. 2. – С. 43–46.
 13. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // Вестник МЦ УД ПРК. – 2017. – Vol. 3, № 68. – С. 10–
 14. Горанская Е.В., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу // Радиация и риск: Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2014. – Т. 23, № 3. – С. 34–42.
 15. Горанская Е.В., Рагулин Ю.А., Капинус В.Н. и др. Непосредственные результаты фотодинамической терапии внутрикожных метастазов рака молочной железы // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 21–22.
 16. Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. – СПб.: Литерра, 2006. – 182 с.
 17. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. - Москва: КМК, 2006. - 266 с.
 18. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев А.З. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 74–75.
 19. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев А.З. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом аласенс // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3, №4. – С. 13–17.
 20. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев, П.И. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3–S1. – С. 74–75.
 21. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Балацкая Л.Н. и др. Качество жизни больных местно-распространенными формами рака молочной железы как критерий оценки комплексного лечения с применением быстрых нейтронов 6,3 мэв // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 36–43.

22. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А. и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 10-120.
23. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. – 2000. – Т. 2, №1–2. – С. 25–28.
24. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Ультразвуковая маммография: учеб. атлас. – М., 2010. – 102 с.
25. Золотков А.Г., Аминов Г.Г., Рагулин Ю.А. и др. Сравнительный анализ результатов комплексного лечения местнораспространённого рака молочной железы с использованием ускоренного и конвенционального режимов облучения // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 3. – Р. 20–24.
26. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) // под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
27. Заридзе Д.Г. Профилактика рака: руков.– М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.– 224с.
28. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
29. Касянова М.Н. Оценка качества жизни больных после хирургического лечения по поводу рака молочной железы: дис. канд. мед. наук: 14.01.17. – СПб., 2015. – 144 с.
30. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. – М., 1998. – Т. 5. – 360 с.
31. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей: руков. для врачей. – М., 1996. – 460 с.
32. Капан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск: бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115-123.
33. Костякова Л.А., Синюков П.А. Возможности ультразвуковой томографии и доплерографии в диагностике новообразований мягких тканей конечностей и туловища // Тез. докл. 4 съезда Российской ассоциации специалистов УЗД в медицине. – М., 2003. – 272 с.
34. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Григорьева Т.А. Современные подходы к лечению больных первично-операбельным раком молочной. // Российский онкологический журнал – 2013. – № 6. – С. 39–47.

35. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 3–16.
36. Лукьянченко А.Б., Синюкова Г.Т. Комплексная диагностика опухолей мягких тканей туловища и конечностей // Вестник ВОИЦ АМН. – 1998. – № 1. – С. 56-59.
37. Лукьянченко А.Б., Соколовский В.А. Компьютерная томография в оценке местного распространения опухолей мягких тканей // Вопросы онкологии. – 1991. – № 3. – С. 316–321.
38. Магниттік-резонанстық томография // Семейный доктор URL: https://www.fdoctor.ru/diagnostika/magnitno_rezonansnaya_tomografiya_mrt/ (дата обращения: 25.06.2020).
39. Михеева О.Ю. Метастатическое поражение кожи при наиболее распространенных злокачественных новообразованиях: автореф.канд. мед. наук: 14.01.10. – М., 2011. – 305 с.
40. Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 128-134.
41. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – Изд. 2-е. – М., 2007. – 313 с.
42. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с.
43. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год: статистические и аналитические материалы: сб. // КазНИИОиР. – Алматы, 2018. – 97 с.
44. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год: статистические и аналитические материалы: сб. // КазНИИОиР. – Алматы, 2020. – 230 с.
45. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год: статистические и аналитические материалы: сб. // КазНИИОиР. – Алматы, 2019. – 214 с.
46. Решетников А.В., Присяжная Н.В., Соболев К.Э. Медико-социологическая оценка качества жизни онкологических больных, получающих терапию отечественными цитокинами // Социология медицины. – 2016. – №15(1). – С. 52-57.
47. Романов К.С. Лазерная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в маммологии: автореф. канд. мед. наук: 14.00.27. – М., 2005. – 24 с.
48. Саралиев Г.Х. Флуоресцентная диагностика полипвидных

- новообразований толстой кишки: дис. канд. мед. наук: 14.00.27. – М., 2008. – 128 с.
49. Тришкин В.А., Веснин А.Г. Столяров В.И. и др. Сравнительный анализ современных методов амбулаторной диагностики опухолей мягких тканей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1994.– Т. 152, № 1–2.–С. 93–98.
 50. Тришкина Е.А. Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дис. канд. мед. наук: 14.00.14. – СПб., 2009. – 116 с.
 51. Терновой С.К., Шишмарева Н.Ф., Стрельцова Г.П. Магниторезонансная томография с применением парамагнитных контрастных средств в диагностике заболеваний молочных желез// В кн.: Клиническое применение МРТ с контрастным усилением. Опыт использования парамагнитного средства «Магневист». – М.: Видар, 1996. – С. 63-66.
 52. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г. и др. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // Онкология: журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 3. – С. 52-54.
 53. Хмелевский Е.В., Паныпин Г.А. Возрастные особенности ранних лучевых реакций кожи у больных раком молочной железы: корреляция темпов нарастания и интенсивности// Маммология.– 1994.– № 1–2.–С. 66–68.
 54. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация: практич. руковод. – М., 2000. – 151 с.
 55. Цель Е.А. Комплексная диагностика злокачественных опухолей мягких тканей // Вопросы онкологии.–1986. – Т. 32, № 10. – С. 68–71.
 56. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы.– М.: Медицина,1997.– 332 с.
 57. Цыб А.Ф., Каплан М.А, Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 192 с.
 58. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Изд-во науч. литер-ры. Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
 59. Шипуло М.Г. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Высшая школа, 1995. – 237 с.
 60. Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лощенов М.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака // Biomedical Photonics. – 2016. – Т.5, №4. – С.15–24.

61. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика: матер. 6-й всеросс. конф. с междунар. уч. (Biomedicalphotonics. – 2017). – Р-на-Д., 2017. – С. 37-38.
62. Шевченко Ю.Л. и др. Метод интегральных профилей в изучении качества жизни больных ревматоидным артритом // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 5–10.
63. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Annals of surgical oncology. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 1118-1127.
64. Adams S., Diamond J.R., Hamilton E. et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial // JAMA oncology. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 334-342.
65. Adams S., Kozhaya L., Martiniuk F. et al. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, № 24. – P. 6748-6757.
66. Allison R.R. Photodynamic therapy: oncologic horizons // Future oncology. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 123-124.
67. Anand S., Bullock T. et al. Non-toxic approach for treatment of breast cancer and its cutaneous metastasis: Capecitabine (Xeloda) enhanced photodynamic therapy in a murine tumor model // Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy: proced. – San Francisco, 2018. – P. 24-1-24-12.
68. Arden-Close E., Pacey A., Eiser C. Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique // Leukemia & lymphoma. – 2010. – Vol. 51. – P. 628-640
69. Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study // The Lancet. Oncology. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 790-801.
70. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M., et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 1759-1768
71. Bandieramonte G., Marchesini R., Melloni E. et al. Laser phototherapy following HpD administration in superficial neoplastic lesions // Tumori. – 1984. – Vol. 70. – P. 327-334.
72. Clive S., Gardiner J., Leonard R.C. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 1999. – Vol. 44. – P. S29-S30.

73. Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation // *Oncology*. – 1996. – Vol. 11. – P. 223-246.
74. Chen Q., Tian S., Zhu J., et al. Exploring a Novel Target Treatment on Breast Cancer: Aloe-emodin Mediated Photodynamic Therapy Induced Cell Apoptosis and Inhibited Cell Metastasis // *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 763-770.
75. Cancer fact sheets: Breast // *Globocan 2020*. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (дата обращения: 24.07.2019).
76. Cancer fact sheets: Breast, Source: Globocan 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed 24 July 2019.
77. Chen Y.J., Jiang H.T., Cao J.Y. Influence of Photodynamic Therapy on Apoptosis and Invasion of Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cell Line // *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 252-259.
78. Fox J.G. Inflammation, atrophy, and gastric cancer: Invited review // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117. – P. 60-69.
79. Da Costa Vieira R.A., Biller G., Uemura G. et al. Breast cancer screening in developing countries // *Clinics*. – 2017. – Vol.72, №4. – P. 244-253
80. Dewan M.Z., Vanpouille-Box C., Kawashima N. Synergy of topical toll-like receptor 7 agonist with radiation and low-dose cyclophosphamide in a mouse model of cutaneous breast cancer // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18, № 24. – P. 6668-6678.
81. Deng K., Li C., Huang S. et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy // *Small*. – 2017. – Vol. 13. – P. 1702299.
82. Easton D., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, Issue 3. – P. 312-318.
83. Easton D., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, Issue 3. – P. 312-318.
84. Escobar A., Trujillo-Martín Mdel M., Rueda A., et al. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Spanish version of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) questionnaire: application in a sample of short-term survivors // *Health and quality of life outcomes*. – 2015. – Vol. 13. – P. 182-1-182-14.
85. Fein M., Delorme S. Quantification of colour Doppler for evaluation of tissue vascularization // *Ultrasound in Med. and Biol.* – 1995. – Vol. 21, № 8. – P. 1013-1019.

86. Forbes J.F., Sestak I., Howell A. et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a doubleblind, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10021. – P. 866-873
87. Ferrell B.R., Dow K.H., Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors // *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. – 1995. – Vol. 4, № 6. – P. 523-531
88. Fujimori M., Kobayakawa M., Nakaya N. et al. Psychometric properties of the Japanese version of the Quality Of Life-Cancer Survivors Instrument // *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. – 2006. – Vol. 15. – P. 1633-1638.
89. Ferrell B.R., Dow K.H., Leigh S. et al. Quality of life in long-term cancer survivors // *Oncology Nursing Forum*. – 1995. – Vol. 22, № 6. – P. 915-922.
90. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. // *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. - 2019. – Vol.49, №6. - C. 1374-1403.
91. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *International journal of cancer*. – 2015. – Vol.136, №5. – P. E359-E386.
92. Fuchs R Hippokrates, *Samtliche Werke*. – Whitefish: Kessinger Publishing, 2009. – 616 p.
93. Fritz P., Hensley F.W., Berns C. et al. Long-term results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae // *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]*. – 2000. – Vol. 176, № 8. – P. 368-376.
94. Ghossaini, M., Fletcher, O., Michailidou, K. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nature genetics*. - 2012. - Vol.44, №3. - C. 312-318.
95. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 6. – P. 569-575.
96. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – №28. – P. 15-20.
97. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world // *Asian Pacific journal of cancer*

- prevention : APJCP. – 2016. –Vol.17, №S3. – P. 43-46.
98. Giovagnorio F., Andreoli C., De Cicco M.L. Colour Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue // J. Ultrasound in Medicine. – 1999. – Vol. 18, № 2. – P. 89-93.
 99. Hajian Tilaki K., Auladi S. Awareness, attitude, and practice of breast cancer screening women, and the associated socio-demographic characteristics, in northern Iran // Iranian journal of cancer prevention. – 2015. – Vol.8, №4. – P. e3429-1-e3429.
 100. Hossain M.S., Ferdous S., Karim-Kos H.E. Breast cancer in south Asia: a Bangladeshi perspective // Cancer epidemiology. – 2014. – Vol.38, №5. – P. 465-470.
 101. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 // National Cancer Institute. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/. 24.07.2019.
 102. Hashemi S.H., Karimi S., Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer, Electron // Physician. – 2014. – Vol.6, №3. – P. 894-905.
 103. Hamer J., Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health // CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. – 2017. – Vol.189, № 7. – P. E268-E274.
 104. Harland C.C., Kale S.G., Jackson P. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high- resolution ultrasound//The British journal of dermatology.–2000.–Vol. 143. – P. 281-289.
 105. Henriques L., Palumbo M., Guay M.P. et al. Imiquimod in the treatment of breast cancer skin metastasis. // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. e22-5
 106. Hu J., Tang Y., Elmenoufy A.H. et al. Nanocomposite-based photodynamic therapy strategies for deep tumor treatment // Small. – 2015. – Vol. 11. – P. 5860-5887.
 107. Hachisuka J., Doi K., Furue M. Combination cryosurgery with hyperthermia in the management of skin metastasis from breast cancer: A case report // International journal of surgery case reports. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 68-69.
 108. Hann D.M., Jacobsen P.B., Azzarello L.M., et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory // Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. – 1998. – Vol. 7, № 4. – P. 301-310.
 109. Jemal A., Ward E.M., Johnson C.J. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival // Journal of the National

- Cancer Institute. – 2017. –Vol.109, №9. – P. dx030-1-djx030-22.
110. Jackson V.P. The role of use in breast imaging // *Radiology*. – 1990. – Vol. 177. – P. 305-311.
 111. Johansen J., Bentzen S.M., Overgaard J., Overgaard M. Relationship between in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, teleangiectasia, and skin erythema after radiotherapy // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 1996. – Vol. 40. – P. 101-109
 112. Jatoi A., Suman V.J., Schaefer P. A phase II study of topical ceramides for cutaneous breast cancer // *Breast cancer research and treatment*. – 2003. – Vol. 80. – P. 99-104.
 113. Ji C., Gao Q., Dong X. et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2018. – Vol. 57. – P. 11384-11388.
 114. Jeon M., Yoo I.Y., Kim S., et al. Post-traumatic growth in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Psychooncology*. – 2015. – Vol. 24. – P. 871-877.
 115. Juhee Ch., Danbee K., Im R. et al. Validation of the Korean Version of the Quality of Life–Cancer Survivors (QOL-CS-K) Questionnaire in Lymphoma Survivors // *CancerResTreat*. – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 204-211.
 116. Jamovi //URL <https://www.jamovi.org/download.html>.(дата обращения 02.01.2021).
 117. Kaplan R.M., Bush J.W. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis // *Health Psychology*. – 1982. – Vol. 1. – P. 61-80.
 118. Khan S.A., Dougherty T.J., Mang T.S. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer // *European journal of cancer*. – 1993. – Vol. 29A, № 12. – P. 1686-1690.
 119. Kniebühler G., Pongratz T., Betz C.S. et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®) // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 220-228.
 120. Krishnasamy S.R., Almazan T.H., Suero-Abreu G.A., Jung J.Y. Successful treatment of cutaneous metastatic breast cancer with topical treatments that potentially synergize with systemic therapy: A case series // *JAAD case reports*. – 2018. – Vol. 4, № 7. – P. 711-715.
 121. Lagalla R., Iovane A., Caruso G. Colour Doppler ultraso- nography of soft-tissue masses // *Acta Radiológica*. – 1998. – Vol. 39, № 4. – P. 421-426.
 122. Lipson R.L., Gray M.J. et al. Hematoporphyrin derivative for detection and

- management of cancer // URL <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com>. (датаобращения 10.04.2020).
123. Li T., Yan L. Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy// Pharmaceuticals. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 133-1-133-23.
 124. Lapes M., Petera J., Jirsa M. Photodynamic therapy of cutaneous metastases of breast cancer after local application of meso-tetra-(parasulphophenyl)-porphyrin (TPPS4) // Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology. – 1996. – Vol. 36. – P. 205-207.
 125. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., et al. Modern Technologies for Timely Detection and Differential Diagnosis of Gastric Cancer. In book: New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis // <https://prod-com-bibliolabs-nuvique-app-content>. (дата обращения 15.05.2020).
 126. Li J., Shao Z. Mammography screening in less developed countries // Springer Plus. – 2015. – Vol.4, №615. – P. 2-15.
 127. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S. et al. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy // Anais da Academia Brasileira de Ciencias. – 2018. – Vol. 90. – P. 1101-1130.
 128. Moret F., Reddi E. Strategies for optimizing the delivery to tumors of macrocyclic photosensitizers used in photodynamic therapy (pdt) // J. Porphyr. Phthalocyanines. – 2017. – Vol. 21. – P. 239-256.
 129. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ // Practical radiation oncology. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 287-295.
 130. Mette L.O., Anne-Katrine D., Helena H. et al. A person-centered intervention targeting the psychosocial needs of gynecological cancer survivors: a randomized clinical trial // Journal of Cancer Survivorship. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 832-841.
 131. Mang T.S., Allison R., Hewson G. et al. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. // The cancer journal from Scientific American. – 1998. – Vol. 4, № 6. – P. 378-384.
 132. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines / American Society for Clinical Oncology // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1996. – Vol. 14, № 3. – P. 671-679.
 133. Pan W., Caifeng L., Xiaobing W. et al. Anti-metastatic and Pro-Apoptotic Effects Elicited by Combination Photodynamic Therapy With Sonodynamic

- Therapy on Breast Cancer Both in Vitro and in Vivo // *Ultrasonics sonochemistry*. – 2015. – Vol. 25. – P. 116-127.
134. Panelli M.C., Stashower M.E., Slade H.B. et al. Sequential gene profiling of basal cell carcinomas treated with imiquimod in a placebo-controlled study defines the requirements for tissue rejection // *Genome biology*. – 2007. – Vol. 8. – R8-1-R8-15.
 135. Parkin M. Global Cancer Statistics in the Year 2000 // *The Lancet. Oncology*. – 2001. – Vol. 2. – P. 533-554.
 136. Padhani A.R., Yarnold J.R., Regan J., Husband J.E. Magnetic resonance imaging of induration in the irradiated breast // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2002. – Vol. 64. – P.157-162.
 137. Pfeiffer R.M., Webb-Vargas Y., Wheeler W., Gail M.H. Proportion of U.S. Trends in Breast Cancer Incidence Attributable to Long-term Changes in Risk Factor Distributions. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. - 2018. – Vol.27, №10. - C. 1214-1222.
 138. Pierga J.Y., Fumoleau P., Brewer Y., et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program // *Breast cancer research and treatment*. – 2004. – Vol. 88. – P. 117-29.
 139. Photodynamic Therapy in a Murine Breast Tumor Model // <https://pdfs.semanticscholar.org>. (датаобращения 04.05.2020).
 140. Reichardt P., Von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therap. // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 1227-1233.
 141. Rollakanti K.R., Anand S., Maytin E.V. Vitamin D enhances the efficacy of photodynamic therapy in a murine model of breast cancer // *Cancer medicine*. – 2015. –Vol. 4, № 5. – P. 633-642.
 142. Sigfússon B., Andersson I., Aspegren K., Janzon L., Linell F., Ljungberg O. Clustered breast calcifications // *Acta radiologica: diagnosis*. – 1983. – Vol. 24. – P. 273-281.
 143. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2020. –Vol.70, №1. – P. 7-30.
 144. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Qiao Y. Managing the changing burden of cancer in Asia // *BMC medicine*. – 2014. – Vol.12. – P. 3-11.
 145. Solikhah S., Nurdjannah S. Assessment of the risk of developing breast

- cancer using the Gail model in Asian females: A systematic review // *Heliyon*. – 2020. – Vol.6, №4. – P. e03794-1-e03794-6.
146. Struikmans H., Scheijmans L.J.E. Laterisation and depth of the internal mammary chain determined by scintigraphy and by ultrasonography : a comparative study in 124 primary breast cancer patients // *Radiother. and Oncol.* – 2002. – Vol. 62. – P. 159-162.
 147. Schon M.P., Schon M. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27. – P. 190-199.
 148. Salazar L.G., LuH., Reichow J.L. et al. Topical Imiquimod Plus Nabpaclitaxel for Breast Cancer Cutaneous Metastases: A Phase 2 Clinical Trial // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 969-973.
 149. Schuh M., Nseyo U.O., Potter W.R., Dao T.L., Dougherty T.J. Photodynamic therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1987. – Vol. 5. – P. 1766-1770.
 150. Sanjay A., Anton Y., Taylor B. et al. A Non-Toxic Approach for Treatment of Breast Cancer and Its Metastases: Capecitabine Enhanced Photodynamic Therapy in a Murine Breast Tumor Model // <https://pdfs.semanticscholar.org>. (дата обращения 04.05.2020).
 151. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein [Breast cancer epidemiology] // *Presse medicale (Paris, France)*: 1983). - 2019. – Vol.48, №10. - С. 1076-1084.
 152. Santoro S., Loreti A., Cavaliere F. et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. // *Breast*. – 2015. – Vol. 24, № 5. – P. 661-666.
 153. The R Project for Statistical Computing // URL <https://www.R-project.org/>. (датаобращения02.01.2021).
 154. Warszawski A., Rottinger E.M. 20 MHz ultrasonic imaging for quantitative assessment and documentation of early and late postradiation skin reactions in breast cancer // *Radiother. and Oncol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 241-247.
 155. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A. et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar NonresectableCholangiocarcinoma // *Gut and liver*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 470-475.
 156. Wapnir I.L., Dignam J.J., Fisher B. et al. Long-term outcome of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2011. – Vol. 103, № 6. – P. 478-488.
 157. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D. et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer

- // International journal of cancer. – 2001. – Vol. 93. – P. 720-724.
158. Wang X., Hu J., Wang P. et al. Analysis of the In Vivo and In Vitro Effects of Photodynamic Therapy on Breast Cancer by Using a Sensitizer, Sinoporphyrin Sodium // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5, № 7. – P. 772-786.
159. Ware J.E. et al. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. – Boston, MA: The Health Institute, 1993. – 316 p.
160. van Dis F.W., Mols F., Vingerhoets A.J., Ferrell B., van de Poll-Franse L.V. A validation study of the Dutch version of the Quality of Life-Cancer Survivor (QOL-CS) questionnaire in a group of prostate cancer survivors // *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. – 2006. – Vol. 15, № 10. – P. 1607-1612.

ҚОСЫМШАЛАР

АВТОРЛЫҚ КУӘЛІКТЕР

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК
2020 жылғы «17» қараша № 13259

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ШАНАЗАРОВ НАСРУЛЛА АБДУЛЛАЕВИЧ, БЕНБЕРИН ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, РАХИМЖАНОВА
РАУШАН ПЕЖАНОВНА, ТУРЖАНОВА ДИНАРА ЕРТАНОВНА, СЕЙІТДИН НАЗАР ҚАРИМОВИЧ,
ЖАШПАРОВ ЕРБОЛ ИСМАНОВИЧ, ТАШМУЛТАТОВ ТОХИРЖАН БАХАДИРОВИЧ, МАХМУТОВА
АЙШУРА НЫГМАТУЛЛОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении кожных
метастазов рака молочной железы**

Объектіні жасаған күні: **13.11.2020**





Құжат түзудің саясатын <https://www.kazpatent.kz/ru/sloyniy.html>
"Авторлық құқық" бөлімінде сәйкестендіріңіз: <https://copyright.kazpatent.kz>

Полнота документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://copyright.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды Оспанов Е.К.



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2021 жылғы «3» маусым № 18351

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландырағын құжатта көрсетілсе):

**БЕНЬЕРИН ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, Гюлов Хапахмет
Ибрагимович, Зинченко Сергей Викторович, Туржанова Динара Ерлановна**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНЫ**

Объектінің атауы: **ПРЕИМУЩЕСТВА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

Объектіні жасаған күні: **02.06.2021**



Қазақ тіліндегі нұсқаның <http://www.kazpatent.kz/ru/saytymyz/>
"Авторлық құқық" бөлімінде тіркелген. Сілтеме: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Оспанов Е.К.

ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯНЫ ЕНГІЗУ АКТІЛЕРІ



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ПРЕЗИДЕНТІНІҢ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ
АУРУХАНАСЫ

№ 9 ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯНЫ ЕНГІЗУ АКТІСІ

Технология атауы: Сүт безі обыры тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы

Қолдану аймағы бойынша жіктелуі: медициналық (диагностикалық)

*Орындаушылар: Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И.,
Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б.*

Толтырылған күні: «01» шілде 2021 ж.

Директор



Бенберин В.В.



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ
АУРУХАНАСЫ

№ 16 ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯНЫ ЕНГІЗУ АКТІСІ

*Технология атауы: Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының
фотодинамикалық терапиясы*

Қолдану аймағы бойынша жіктелуі: медициналық (емдеу)

Орындаушылар: ШАНАЗАРОВ Н.А., РАХИМЖАНОВА Р.И., ТАШПУЛАТОВ Т.Б., ТУРЖАНОВА Д.Е.

Толтырылған күні: «15» қазан 2020 г.

Директор

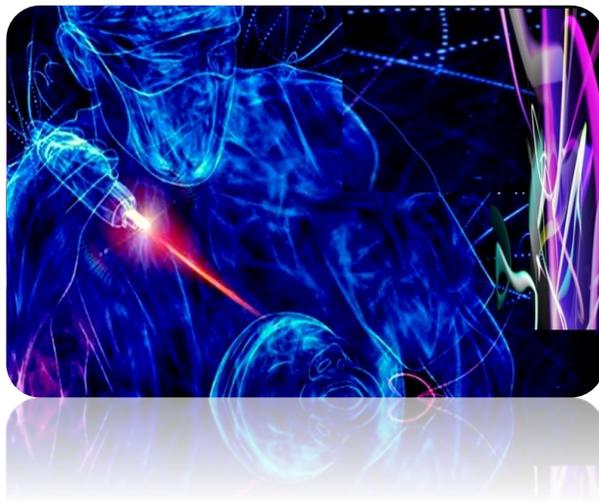


Бенберин В.В.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫНЫҢ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ

Р.И. Рахимжанова, В.В.Бенберин, Н.А. Шаназаров, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРОЦЕНТТІ
ДИАГНОСТИКАСЫ
(Әдістемелік нұсқаулық)



Нұр-Сұлтан
2022ж.

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ
ІС БАСҚАРМАСЫНЫҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ**

Р.И. Рахимжанова, В.В.Бенберин, Н.А. Шаназаров,
Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУОРОЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ
(Әдістемелік нұсқаулық)**

Нұр-Сұлтан

2022ж.

УДК 618.19-006.6-073

ББК 55.691.3

С 90

Рецензенттер:

1. Тайлаков Б. Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары
2. Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Авторлар:

Р.И. Рахимжанова - м.ғ.д., профессор, ҚР еңбек сіңірген қайраткер, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

В.В. Бенберин - м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директоры

Н.А. Шаназаров - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының профессоры.

Х.Я.Гюлов - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері.

Д.Е.Туржанова – «Медицина ғылымдарының» магистрі, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті.

Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы: Әдістемелік нұсқаулық / Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 31б.

ISBN 978-601-305-485-8



Бұл әдістемелік нұсқаулық PhD диссертациялық жұмысы аясында орындалған жұмыстың нәтижесі болып табылады. Мұнда сүт безі қатерлі ісігінің көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностикасының ерекшелігін анықтайды. Әдістемелік нұсқаулықты медициналық жоғары оқу орындарының жоғары курс студенттеріне, дәрігер-интерндерге, «Сәулелік диагностика» мамандығының резиденттеріне қолдануға арналған.

ҚР ПБ МО ауруханасының ғылыми клиникалық Кеңесінің баспаханалық жарияланымға шығаруына рұқсат етілген және бекітілген (ҚР ПБ МО ауруханасының ҒҮК отырысының 2022 жылғы «30» маусымдағы № 3 хаттамасы).

© Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. 2022 ж.

МАЗМҰНЫ

Қысқартулар, шартты белгілер және таңбалар	4
Кіріс	5
Негізгі бөлім	6
1 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы	6
2 Зерттеу материалдары мен әдістері	8
2.1 Зерттеу дизайны	8
2.3 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының флуоресцентті диагностика жүргізу әдістемесі	8
2.4 Статистикалық өңдеу әдісі	11
3 Жеке зерттеу нәтижелері	12
3.1 Зерттеу материалдары	12
3.2 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау	13
Қорытынды	22
Қолданылған әдебиеттер тізімі	23
Қосымшалар	24

ҚЫСҚАРТУЛАР, ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ТАҢБАЛАР

ФДТ – фотодинамикалық терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ҚТЛС–қан тамырлық лазерлік сәулелену

ҚӨ – қатерлі өспе

СБҚІ–сүт безінің қатерлі ісігі

ЛЭСА–лазерлі электрондық-спекторальды құрылғы

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі. Сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ) бүкіл әлемдегі әйелдер арасында қатерлі өспе (ҚӨ) ауруының құрылымы бойынша бірінші орында. Әйелдер арасында СБҚІ өлім құрылымы бойынша жетекші орындардың бірін алады. Диагностикалық әдістердің тиімділігіне қарамастан, СБҚІ III-IV сатысында диагноз қойылған науқастардың саны айтарлықтай көп. СБҚІ бар науқастарда тері арасындағы және тері астындағы метастаздардың диагностикасы маңызды болып табылады. Онкологтардың арсеналында заманауи СБҚІ тері метастаздарын диагностикалаудың жаңа әдісі пайда болды - флуоресцентті диагностика (ФД).

Соңғы жылдары кәсіби баспасөз беттерінде әр түрлі жағдайда шоғырланған қатерлі ісікті анықтауда ФС тиімділігіне баға беруге арналған жарияланымдар көбірек пайда болды.

ФДТ әдістерін СБҚІ асқынған сатыларын кешенді емдеуде қолдану диагностикалық және емдік тиімділігін арттырып, осы топтағы пациенттердің өмір сүру сапасы мен ұзақтығын жақсартады.

Ғылыми маңыздылығы: Қазақстанда алғаш рет сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарын флуоресценттік диагностикалау арқылы мүмкіншілігі зерттелді.

Зерттеу мақсаты. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын флуоресценттік диагностикалаудың мүмкіншіліктеріне баға беру.

Зерттеу міндеттері

Аталған мақсатқа қол жеткізу келесі нақты міндеттерді дәйекті шешу арқылы жүзеге асырылды:

1. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасының мүмкіншіліктерін анықтау.

2. Сүт безі қатерлі ісігінің көзге көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностикалауға салыстырмалы баға беру.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

Алғаш ретеліміздің шарттарында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын флуоресценттік диагностикасының мүмкіншіліктері зерттелді.

Практикалық маңыздылығы:

Сүт безі қатерлі ісігінің көзге көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностиканы диагностика стандартына қосу ұсынылады.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтауда флуоресценттік диагностикасы

СБҚІ бар науқастардың терішіндегі және тері астындағы аймақтық метастаздардың анықтауда ФД ең тиімді әдістерінің бірі болып саналады. Бұл ісіктің шекарасын және патологиялық процестің жасырын ошақтарын анықтауға мүмкіндік беретін визуализацияға байланысты. Бұл әдіс ісік жасушаларының фотосенсибилизаторлар (ФС) деп аталатын белгілі бір заттардың селективті жинақталу қабілетіне негізделген. Аталған заттар ісік жасушаларында бірнеше сағат ішінде жиналады, ал қол жеткізілген ФС деңгейі 1 күн бойы сақталады. Сонымен қатар, сау жасушаларда ФС фотонеактивті гемге айналу арқылы тез жойылады. Нәтижесінде, ісік пен қоршаған тіндердің арасында әртүрлі ісіктер үшін 10-15 есе шамаға жететін жоғары флуоресцентті контраст пайда болады. Бұл ФД жүргізген кезде неоплазманың шекараларын визуализациялаудың маңызды факторы болып табылады [1,2]. Сонымен бірге бір мезгілде флуоресценцияланатын аймақтардың визуалды бейнесін алу арқылы арнайы аппараттардың көмегімен флуоресценция деңгейі бойынша ФС жинақталу деңгейін өлшеуге болады [3-8].

Соңғы жылдары кәсіби баспа беттерінде әртүрлі лшоғырланған ҚӨ анықтау кезінде ФС тиімділігін бағалауға арналған жарияланымдар көбеюде. Өз кезегінде, С.В. Евстифеева аласенс препаратының көмегімен терінің қатерлі ісігіне фотодинамикалық терапия (ФДТ) сеанстарын жоспарлауда диагностиканың аталған әдісінің жоғары тиімділігін көрсетті [9]. Автордың айтуынша, аласенсті қолданғаннан кейін 6 сағаттан соң ісік ошақтарының орталығындағы флуоресценцияның қарқындылығы сау терідегі деңгейден 5 есе жоғары болды.

СБҚІ диагностикасындағы ФД тиімділігі. К.С. Романовтың диссертациялық зерттеуінде СБҚІ-не байланысты радикалды резекция жасаған кезде интраоперациялық ФД 97,3% жағдайда алыстағы макропрепараттың шеттерінде қатерлі ісік фокусын анықтауға мүмкіндік беретіні анықталды [10,11]. Автор бұл әдісті қатерлі ісік ауруын анықтау үшін сүт безінде ағзаны сақтау операцияларын жасау кезінде де қолдануды ұсынады және интраоперациялық диагностика препараты 0,5 г дозада ауыздан немесе көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 16-18 сағаттан кейін жүргізілуі тиіс. Шұғыл гистологиялық зерттеу мақсатында флуоресценцияның барлық аймақтарынан биоптаттарды міндетті түрде алу қажет.

СБҚІ тері метастаздарын анықтауда диагностиканың осы әдісі жоғары ақпараттылықты көрсетті. С.В. Евстифеевтің зерттеуі сау теріге ФС

енгізгенге дейін флуоресценция коэффициенті 13,2, ал метастатикалық ошақтардың үстінде 14,2 салыстырмалы бірлікті көрсетті яғни айырмашылығы өте аз [12]. Ал диагностикалық контраст коэффициенті тек 1,07 болды. ФС фотосенс енгізілгеннен кейін бір тәуліктен соң сау терідегі флуоресценция коэффициенті 59,8 салыстырмалыбірлікке дейін өсті, клиникалық анықталатын метастаздардың үстінде - 136,9 салыстырмалы бірлік, клиникалық анықталмайтындардан - 107,3 салыстырмалы бірлікті құрады. Диагностикалық контраст коэффициенті сәйкесінше 2,3 және 1,8 көрсеткіштерін қабылдады. Тиісінше, ФД әдісін қолдану клиникалық анықталған СБҚІ тері метастаздарының шекараларын нақтылауға ғана емес, сонымен қатар барлық тіркелгендердің 12%-ын құрайтын клиникалық анықталмаған метастаздарды анықтауға мүмкіндік берді. Алынған мәліметтер негізінде авторлар келесі қорытындыға келді: «Фотосенс» препаратымен ФД тері астындағы және тері ішіндегі СБҚІ метастаздарын диагностикалау - жоғары ақпараттық әдіс болып табылады деген қорытындыға келді. Бұл ісік метастатикалық зақымдануының шекараларын, субклиникалық метастатикалық ошақтарды анықтауға және емдеудің тиімділігін объективті бағалауға мүмкіндік береді.Бұл оптикалық биопсия ретінде сипатталады.

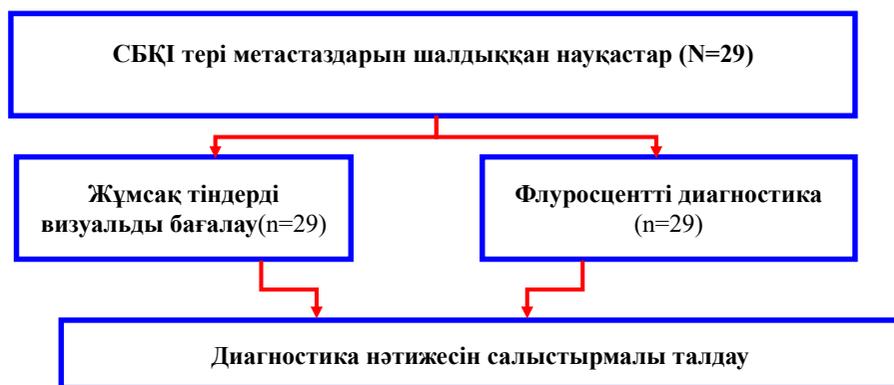
Сонымен, СБҚІ бар науқастардың теріішіндегі және тері астындағы аймақтық метастаздардының шынайы көлемін анықтауда ФД перспективті әдіс болып саналады, ол өз кезеңінде дұрыс ем тактикасын таңдауына көмектеседі.

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

Жұмыс 2016-2021 жылдар аралығында ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК, ШЖҚ «Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің көпбейінді медициналық орталығы» МКК негізіндегі фотодинамикалық терапия орталығында орындалды (А қосымшасы). Зерттеуді «Астана Медицина Университеті» АҚ жергілікті биоэтикалық комитеті мақұлдады (В қосымшасы). Зерттеу алдында барлық пациенттер ақпараттандырылған келісім (С қосымшасы) берді. Емдеу хаттамаға (Д қосымшасы) сәйкес жүргізілді.

2.2 Зерттеу дизайны

1-суретте зерттеу дизайны көрсетілген.



1 сурет- Зерттеу дизайні

2.3 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарына флуоресцентті диагностика жүргізу әдістемесі

Флуоресценттік диагностика жүргізу үшін фотосенсибилизатор; 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы; «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлі электронды-спектрлі қондырғы қажет.

Диагностикалық рәсімдерді өткізу келесі кезеңдерден тұрады:

- фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу;
- флуоресценттік диагностика;
- динамикадағы флуоресценттік диагностика.

I кезең фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу. ФС - спектрдің көрінетін немесе ультракүлгін немесе инфрақызыл жақын аймағында жарық сіңіру арқылы жарық энергиясын өзгерту мүмкіндігі бар табиғи немесе синтетикалық заттар. Фотолон ФС ретінде қолданылды. Фотолонның бір құтысында: белсенді зат - хлорлы Е6 (үш хлорлы тұз



2-сурет. Фотолон

түрінде)-100 мг, көмекші зат - төмен молекулалы медициналық поливинилпирролидон 12600 ± 2700 (повидон), Е6 хлоринінің үш натрий тұзы натрий гидроксидін қосу және ерітіндінің рН шамасын 7,8-9,0 мәніне хлорсутек қышқылымен келтіру арқылы технологиялық процесс барысында түзіледі. (2-сурет).

Фотолонның таңдалуы ФС зерттеуде ФС-ге қойылған барлық талаптарға сай келетіндігімен түсіндіріледі:

- терапевтік дозалардың қараңғылығы мен ашықтылығы азияндылығы;

- КӨ тіндерінде жинақталудың жоғары селективтілігі және тері мен эпителий ұлпасынан ФС-тің тез шығарылуы;

- биологиялық тіндердің өткізгіштігі жоғары болатын спектрлік диапазонда сіңірудің күштілігі (қызыл және ИҚ-ға жақын диапазондар);

- флуоресценция кванттық шығымымен конверсия аралық квант шығымы шамаларының арасындағы оңтайлы сәйкестік. Шамалардың екіншісі ФС-тің синглетті оттекті генерациялау қабілетін анықтайды. Сонымен бірге ФС-тің флуоресценцияға қабілеттілігі оның диагностикалық мүмкіндіктерін анықтайды және жинақталуы мен тіндерден шығуын бақылауды жеңілдетеді;

- *in vivo* жағдайында синглетті оттегі түзілуінің жоғары кванттық шығымы;

- алу немесе синтездің қолжетімділігі, біртекті химиялық құрамы;

- көктамыр ішіне енгізуге рұқсат етілген суда немесе сұйықтықта және қан алмастырғыштарда жақсы ерігіштік;

- жарық әсер ету кезінде және сақтау кезінде тұрақтылық.

Фотолонның көктамыр ішіне енгізгеннен кейінгі әсер ету механизмі, ісікке препараттың максималды мөлшері енгізілген сәттен бастап 2,5-3 сағат ішінде тіркеледі. Содан кейін белсенді зат концентрациясы баяу төмендей бастайды. Қан тамырлары эндотелийінің жасушаларында препараттың максималды мөлшері инфузия басталғаннан кейін 10-15 минуттан соң табылады. Фотолонды көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 24 сағаттан соң қанда препараттың аз мөлшері анықталады. Фотолон тіндік және жасушалық тосқауылдар арқылы жақсы өтеді, тимуста, теріде, ми

мен сүйек кемігінде, көкбауырда, аналық бездерде, бүйрекүсті бездерінде, жүрек, ұйқы безі, асқазан, бүйрек, бауыр, өкпеде кездеседі.

Фотолонпатологиялықтіндердетандамалы түрдежинақталады(негізінен неоваскуляризациямен сипатталатын әртүрлі шығу тегіменшоғырлануы бар қатерсіз және қатерлі өспелері) және толқын ұзындығы 660-670 нм жарықтың жергілікті әсерінен фотосенсибилизациялайтын әсер береді, бұл ісік тінінің зақымдалуына әкеп соқтырады. Фотолон спектрофлуоресценттік зерттеулердің диагностикалық құралы да болып табылады.

Препаратты жартылай көлеңкелі бөлмеде көктамырға тамшылатып, науқастың дене салмағының 2,5-3,0 мг/кг бір реттік дозасында енгізеді. Есептелген фотолон дозасы 200 мл физиологиялық ерітіндіде ерітіліп, 30 минут ішінде тамшылатып енгізілді.

Берілген ФС-тің сіңіру максимумына сәйкес келетін белгілі бір толқын ұзындығы сәулесінің әсерінен сәулеленген ісікте өтеулы фотодинамикалық реакция дамып, қатерлі ісік жасушаларының зақымдануына әкеледі. Сонымен бірге, жанындағы сау жасушалар өзгеріссіз қалады. Жарық фотондары жұтылған кезде ФС атомдары негізгі күйден қозған күйге өтеді. Алынған энергияның ФС атомымен кейінгі жоғалуы бірнеше жолмен жүзеге асырылуы мүмкін.

Мүмкін болатын тәсілдердің бірі, инертті күйге кері көшу - жарықтың сәулесімен яғни флуоресценция арқылы жүреді. ФС-ті белгілі бір толқын ұзындығы бойынша жарықтың әсерінен флуоресцирлеу қабілеті ФС-ті қатерлі тіндердің маркеріне айналдырып, ісік қабатын көрсетуге және ісік процесінің таралуын анықтауға көмектеседі [13].

II кезең - науқастардың флуоресценттік диагностикасы ФС енгізілгеннен кейін және ФДТ басталғанға дейін, кейінгі бақылау кезінде және ФДТ аяқталғаннан кейін жүргізіледі.

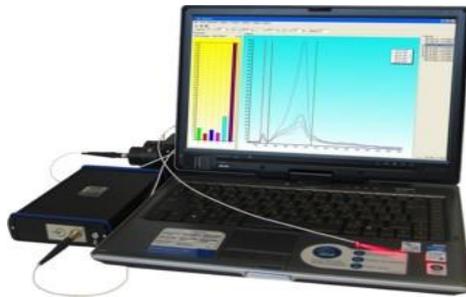
ФД іріктелетін жинақталатын ФС молекулаларының концентрациясының жоғарылауынан туындаған флуоресценттік қарқындылығы жоғары аймақтарды анықтауға негізделген.

ФД көзі ретінде диагностикада, флуоресценция қарқындылық спектрлерін тіркеуде және ісік шекараларын анықтауда 12UVLed диагностикалық ультрафиолет фонарь (3-сурет) және LESA-01-Biospec лазерлік электрондық спектрлік құрылғы (4-сурет) қолданылады.

12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы терінің зақымдану шекараларын анықтау мақсатында қолданылады. Ақ жарықта тексерілгеннен кейін терінің беті флуоресценция режимінде зерттеледі, оның мақсаты - лазерлік сәулеленудің оңтайлы жерлері мен шеттерін қалыптастыру үшін ісіктің нақты шекараларын анықтау. Бұл әдісті



3 - сурет. 12UVLed диагностикалық ультрақұлгін жарықша



4-сурет. «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлік электронды-спектрлік қондырғы

қолдану - ісіктің көрінбейтін инфильтративті компоненті болған жағдайда аса маңызды.

Ісікте және флуоресценция ошақтарында ФС жинақталу деңгейін анықтау үшін оны «ЛЭСА-01-Биоспек» аппаратурасының көмегімен тіркейді. Бұл қондырғыға мыналар кіреді: лазерлік сәуле шығаруға арналған талшықты-оптикалық құрылғы, спектрограф; көпарналы сызықтық фотоқабылдағыш, IBM PC AT, флуоресценцияны қоздыруға арналған лазерлік сәулелену көздері.

Диагностикалық емшараға келесі сатылар кіреді:

1. Препаратты енгізгеннен соң 2-3 сағаттан кейін ісік пен қоршаған тіндердегі ФС флуоресценциясының орташа мәнін анықтау.

2. ФДТ кезінде және одан кейін науқасты қарау:

- сәулеленудің 2, 3 және келесі сеанстарына дейін ісік пен қоршаған тіндердегі ФС флуоресценциясының қарқындылығын анықтау.

- науқастардың жарық режимін түзету үшін ФДТ аяқталғаннан кейін терінің ФС флуоресценциясының қарқындылығын анықтау.

ІІІ кезең - динамикадағы флуоресценттік диагностика патологиялық фокустағы ФС күйіп кету дәрежесін бақылау және ФДТ уақытын түзету мақсатында жүргізіледі. ФС толық жанып кеткен жағдайда ФДТ одан әрі қолдану ұсынылмайды.

2.4 Статистикалық өңдеу әдістері

Статистикалық талдау SPSS Statistics 22 (Statistical Package for the Social Science) және Jamovi 1.6.23 бағдарламаларының көмегімен келесі шарттарды сақтай отырып жүргізілді:

1. Көрсеткіштер айырмашылығының статистикалық маңыздылық деңгейі ретінде $p < 0,05$ мәні алынды.

2. Сандық қатарлар дисперсияларының теңдігі туралы гипотезаны растау Фишер, ал таратудың қалыпты жағдайы – Шапиро-Уилк бойынша жүргізілді. Топтар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы гипотезаны тексеру үшін t Стьюдент критерийін қолдана отырып, сандық қатарлардағы орташа мәндерді салыстыру арқылы, жұптасқан мәндер үшін - жұптасқан үлгілері арқылы t Стьюдент критерийі арқылы жүзеге асырылды. Топтық салыстыру үшін (2-ден көп) бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA) қолданылды

3. Жұптық салыстыру post-Hoc test әдісімен жүргізіліп, жалпы дисперсия маңызды көрсеткіштерге ие болды, $p < 0,05$. Параметрлік талдауды қолдану кезінде шектеулер орын алған жағдайда Манн-Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды.

4. Жиілік көрсеткіштерін салыстыру үшін χ^2 Пирсон критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін $p < 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

5. Корреляциялық талдау Спирманның параметрлік емес дәрежелік корреляциясы негізінде жүргізілді

6. Араласу әдістерінің тиімділігін бағалау мақсатында Каплан-Мейер әдісі бойынша тірі қалуды талдау арқылы өмір сүру кисықтары құрылды. Оларды Tagone-Ware критерийімен салыстыру бойынша Логранг критерийін қолдану арқылы жүргізілді. Салыстырылатын айнымалылар арасындағы айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде сенімді деп саналды.

3 Жеке зерттеу нәтижелері

3.1 Зерттеу материалдары

СБҚІ тері метастазымен ем алған пациенттердің медициналық құжаттары: ауру тарихы, операция хаттамалары, амбулаториялық карталар.

Пациенттерді зерттеуге қосу критерийлері:

- СБҚІ тері метастаздары бар науқастар;
- төзбеушіліктің болмауы;
- қол қойылған ақпараттық келісім.

Науқастарды зерттеуден алып тастау критерийлері:

- СБҚІ тері метастаздары жоқ пациенттер;
- декомпенсация сатысында қатар жүретін ауыр патология;
- препаратқа төзбеушілік немесе аллергиялық реакция;
- қол қойылған ақпараттық келісімнің болмауы;
- порфириялар.

Зерттеу әдістері:

- статистикалық талдаудың ақпараттық-аналитикалық, сандық және сапалық әдістері;

- фотосенсибилизатормен бірге қолданылатын фотодинамикалық терапия.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

Қазақстанда алғаш рет сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарын флуоресценттік диагностикасының мүмкіншіліктерін зерттелді.

3.2 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресценттік диагностиканың мүмкіншіліктерін бағалау

ФД ісікте ФС жинақталуының селективтілігін бағалауға мүмкіндік береді және ФДТ-ны жоспарлаудың әлеуетті маңызды көрсеткіші болып табылады. ФДТ емшарасының тиімділігі ісіктегі ФС концентрациясымен байланысты, өйткені бұл негізгі ісікке қарсы агент болып табылатын синглетті оттегінің жеткілікті шығуын қамтамасыз етеді. Ісік тініне қатысты селективті қасиеттер патологиялық және сау тіндер арасындағы флуоресценттік контрасты (ісіктегі флуоресценция/қалыпты тіндегі флуоресценция) қамтамасыз етеді.

ФС енгізілгеннен кейін 2,5-3 сағаттан кейін ФД сеансы өткізілді.

ФД-ның бірінші кезеңі - науқастың терісін ақ түсте тексеру, метастатикалық зақымдану аймағын медициналық маркермен немесе фломастермен белгіленеді. Зақымдану аймағының ауданын есептеу жүргізіледі.

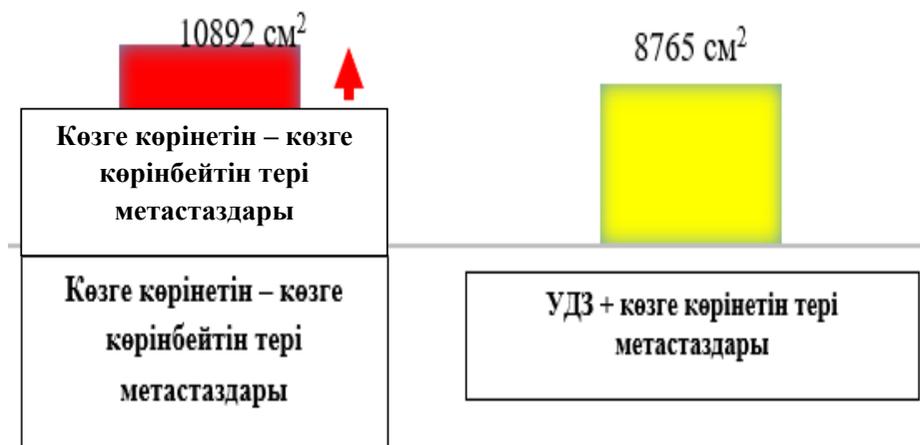


5-сурет. Сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарын визуалды бағалау

ФД тексерудің екінші кезеңі 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен флуоресценция режимінде өтеді. Бұл диагностикалық емшара жасырын тері метастаздарын диагностикалауға және терінің зақымдануын анықтауға мүмкіндік береді, осылайша ФДТ жоспарлауға көмектеседі.

ФД үшінші кезеңі - «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлік электронды-спекторальді қондырғысы бар жергілікті флуоресценттік спектроскопия.

Барлық науқастарға (n-29) жоғарыда жазылған алгоритм бойынша ФД жүргізілді.

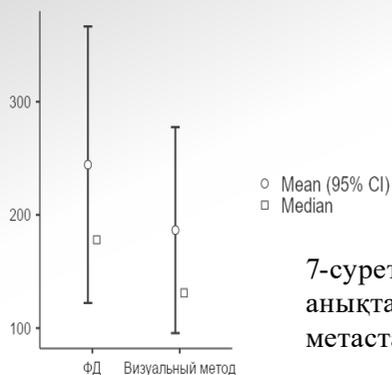


6 - сурет. СБҚІ кезінде көзге көрінетін және көрінбейтін тері метастаздарының таралуы

Зерттеу нәтижесінде (6-сурет) көзге көрінетін тері метастаздарының жалпы ауданы 8765 см², ал көрінбейтін тері зақымдануларының ауданы 2127 см² болды. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы ақ жарықта теріні тексеруден гөрі терінің зақымдануын 24% анықтады. СБҚІ кезіндегі тері зақымдануының шынайы ауданы 10 892 см² құрады.

1-кесте. Флуоресцентті диагностика әдісімен анықталған сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы

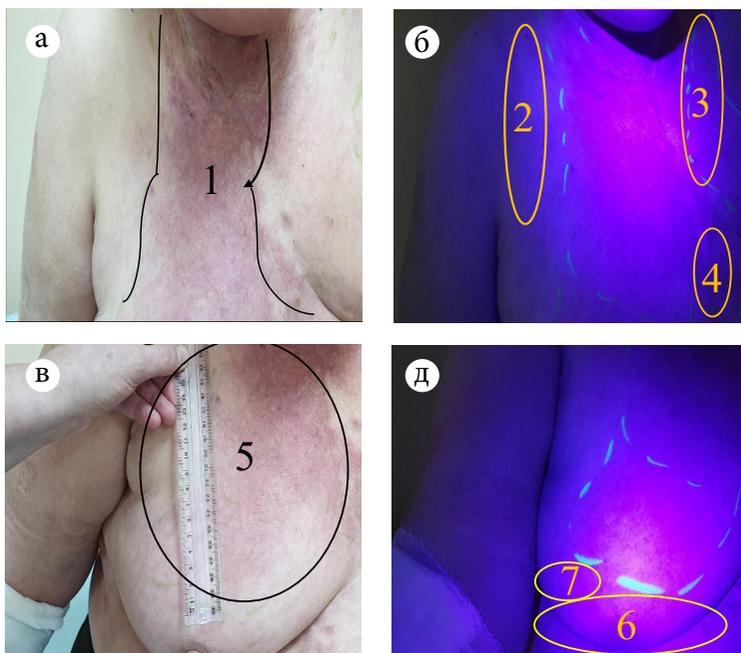
Негізгі топ(n=29)	Визуальды бағалау	Флуоресцентті диагностика	Paired t-test, p
Тері метастаздарының ауданы (см ²)	187 (250)	244 (336)	3.46, p=0.002



7-сурет. Флуоресцентті диагностика әдісімен анықталған сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданы (n=29).

СБКІ тері метастаздарының визуальды және ФД әдістері арқылы анықталған аудандарын салыстыру нәтижелері 7-суретте келтірілген, ал бұл айырмашылық статистикалық маңызды болды ($p = 0,002$) (1-кесте).

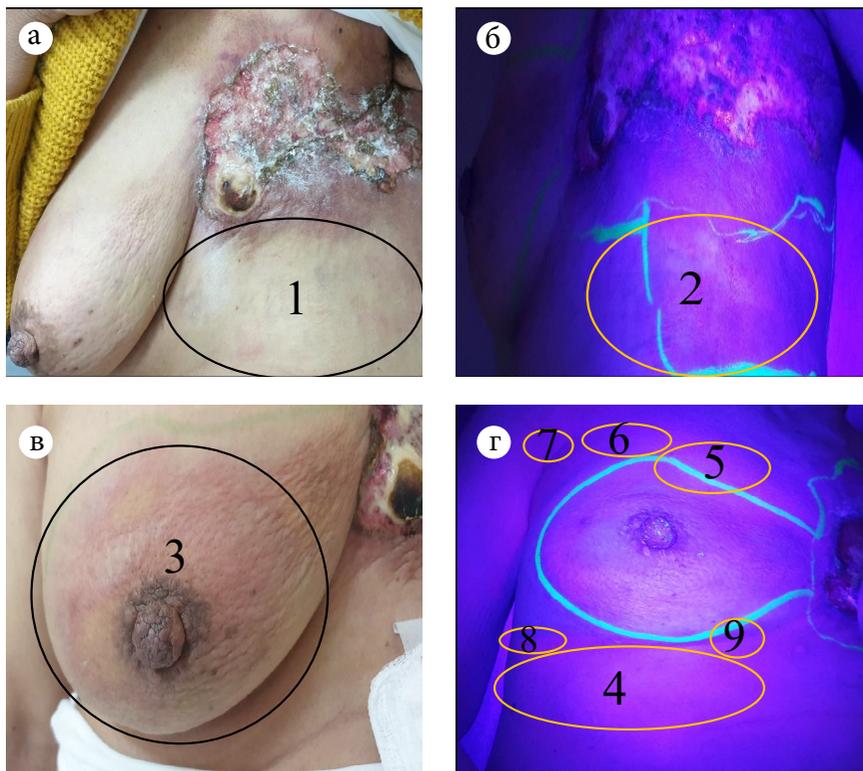
Жасырын тері метастаздарын анықтау кезінде ФД мүмкіндігін көрсету үшін 8, 9, 10-суреттерде мысалдар келтірілген.



8-сурет. Науқас А. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен жасырын тері метастаздарын анықтау

а, в - ақ жарықта тексеру; б, д - флуоресценция режимінде тексеру.

Науқас А.-ның оң жақ сүт безі, мойын, супраклавикулярлы, субклавиялық (8а1, 8в5-сурет) аймағында ақ жарықта тексеру кезінде терінің метастатикалық зақымдануы анықталды, ол 435 см² аумақты көрсетті, фломастермен белгіленді (ФД кезінде жарқырайды). Флуоресценция режимінде тексергенде ауданы 93 см², барлық аймақтарда ақ жарықпен салыстырғанда 21%-ға жоғары қосымша зақымдану ошақтары анықталады (8б2, 8б3, 8б4, 8дб, 8д7-сурет). Лазер сәулесінің нақты ауданы 528 см² болды.

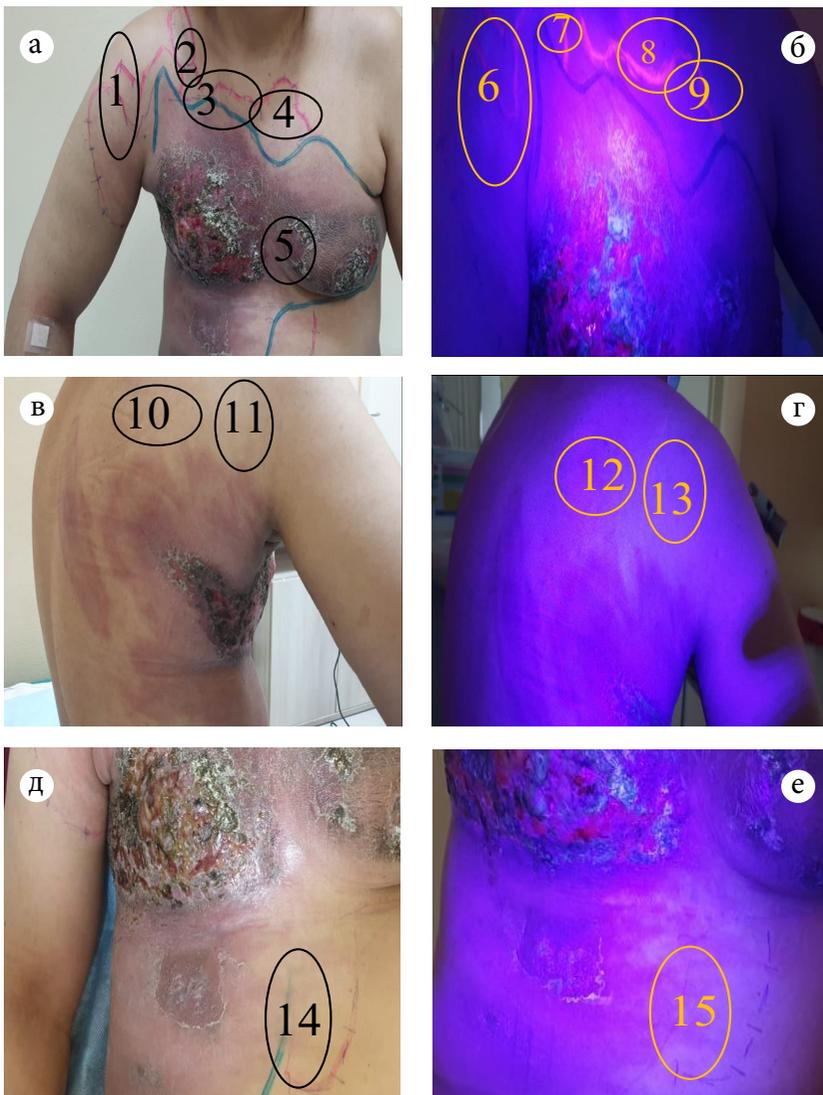


9-сурет. Науқас X. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін шамымен жасырын тері метастаздарын анықтау

а, в - ақ жарықта тексеру; б, д - флуоресценция режимінде тексеру

Науқас X.-ға ФД жүргізер алдында дененің терісінде табиғи жарық (оң жақ сүт безі, сол жақ сүт безінің проекциясы, сол жақтағы кеуде асты аймағы) (9а1, 9в3-сурет) СБҚІ кезінде метастатикалық зақымданулар анықталады. Ақ жарықта тері метастаздарының ауданы - 637 см², фломастермен белгіленді. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін

жарықшамымен тексергенде барлық аймағында ауданы 239 см², 38%-ға табиғи жарықтандыруға карағанда жоғарыжасырын тері метастаздары анықталды (9б2, 9г4, 9г5, 9г6, 9г7, 9г8, 9г9-сурет). Терінің зақымдануының нақты ауданы 876 см² сәйкес келді.



10-сурет. Науқас К. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамымен жасырын тері метастаздарын көрсету

а, в, д - ақ жарықта қарау; б, г, е - ФД кезінде тері ішіндегі метастаздаудың жаңа ошақтары

Науқас К.-де оң жақ сүт безі, сол жақ сүт безі аймақтарында табиғи жарық болған кезде, оң жақтағы кеудеасты аймағы, оң жақтағы іш, мойын, оң жақтағы бұғанаүсті, бұғанаасты (10a1, 10a2, 10a3, 10a4, 10a5, 10b10, 10b11, 10d14-суреттер) СБКІ кезінде көлемді метастатикалық зақымданулар анықталды. Ақ жарықта тері метастаздарының ауданы 783 см^2 болды, фломастермен белгіленді. Жоғарыда аталған барлық аймақтардағы 12UVLed диагностикалық ультракүлгін шамымен тексеру кезінде терінің зақымдану мөлшері ісіктің клиникалық анықталған шекарасынан 2-3 см-ге едәуір асып кетті, сонымен қатар флуоресценцияның қосымша аймақтары анықталды (1066, 1067, 1068, 1069, 10r12, 10r13, 10e15-суреттер).

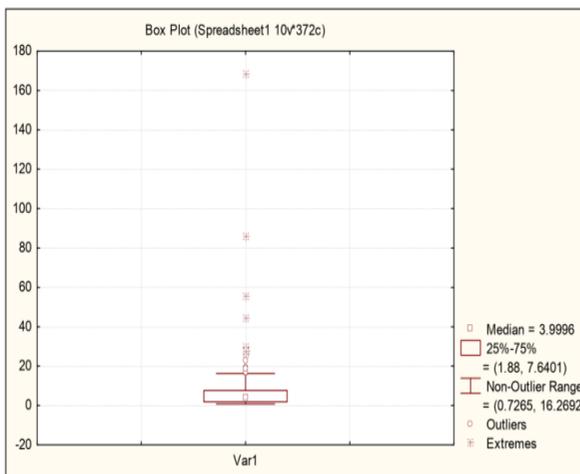
Осылайша, ФД 12UVLed ультракүлгін шамымен ісік зақымдануының шекараларын анықтап қана қоймай, ерте қатерлі ісіктің жасырын ошағын анықтауға мүмкіндік берді, кейіннен бұл аймақ ФДТ кезінде лазерлік сәулелену аймағына қосылды.

ФД келесі кезеңі - ЛЭСА-01-БИОСПЕК құрылғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісі арқылы флуоресценттік спектроскопия. Нүктелік тіркеуші - бұл ЛЭСА-01-БИОСПЕК қондырғысы, ол науқастің талшықты-оптикалық зондқа қолжетімді кез келген мүшелерінде ФС жинақталу дәрежесін жергілікті анықтауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бағдарламалық жасақтама зардап шеккен органдардағы препараттың жинақталу дәрежесін стандартпен немесе сау тінмен салыстыруға септігін тигізеді.

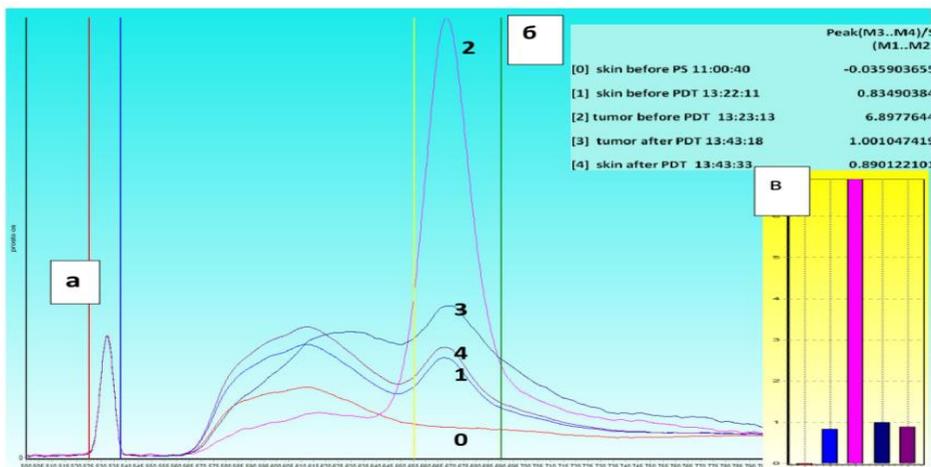
Қондырғы ФС қоздыру үшін лазерлік көзден және флуоресценттік сигналды тіркеуге және талдауға арналған миниатюралық эмбебап спектрометрден тұрады. Нүктелік спектрофлуорометрия зондтың тінмен тікелей байланысын қамтиды. Бұл тәсілдің бірнеше артықшылығы бар, атап айтқанда:

- неғұрлым сезімтал өлшеу әдісі;
- сигналға тіндердің біртектілігі және сыртқы жағдайлар аз әсер етеді (сыртқы жарықтандыру).

ЛЭСА-01-Биоспек аспабындағы лазерлі электрондық спектроскопия әдісімен 30 науқасте бағаланған ФС көрсеткіштері 0,73 (min) бастап 168,3 (max) дейінгі мәндер аралығында орналасты; $Me(25\%;75\%) = 3,99 (1,88; 7,6)$ (11-сурет).



11-сурет. ЛЭСА-01-Биоспек құрылғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісімен фотосенсибилизатордың динамикасы



12-сурет. ФС (ЛЭСА) деңгейіне байланысты спектрлік бейнелердің мысалдары

а - наукас К. алдыңғы кеуде қабырғасында СБҚІ тері метастаздары бар. Спектр 0 - қалыпты тері, флуоресценция деңгейі (көздің кері шашырау шыңына нормаланған флуоресценция шыңының көрсеткіші), 1 – қалыпты тері ФС енгізгеннен соң 2 сағаттан кейін, флуоресценция деңгейі = 2,0 с.б., спектр 2 - ФС енгізгеннен соң 2 сағаттан кейінгі ісік, флуоресценция.

3 - ісік, ФДТ -дан кейін бірден (доза тығыздығы - 200 Дж/см², қуат тығыздығы - 0,31 Вт/см²); 4 - ФДТ -ден кейінгі қалыпты тері; б - көздің артқы шашырауына нормаланған ерікті бірліктердегі флуоресценция интенсивтілігінің мәні; в - өлшенген флуоресценция интенсивтілігінің графикалық бейнесі.

2-кесте.Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарында фотосенсибилизатор динамикасы

ФД көрсеткіштері	ФС енгізгенге дейін	ФС енгізгеннен кейін 3 сағаттан соң
dFCmin	0,65±2,5	10,8±1,4*
dFCmax	1,33±3,1	163±3,8**

*p<0,05 **p<0,01

Барлық емделушілерде сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтау барысында флуоресцентті диагностиканың мүмкіндіктерін бағалау кезінде препараттың терінің және шырышты қабықтың құрамынан кем дегенде 2,2-3,4 есе асатын емдік жинақталуы байқалды. Ісіктегі препараттың мазмұны барлық жағдайларда емдік минимумнан асып кетті, бұл ФДТ сеансын жүргізуге мүмкіндік берді (2 -кесте).

3-кесте.Қабыну процесімен салыстырғанда сүт безі обырының тері метастаздарындағы фотосенсибилизатордың динамикасы

ФД көрсеткіштері	Қабыну процесі кезіндегі ФС (әдеби деректерге сәйкес)	Қатерлі процеске байланысты
dFCmin	1,1±1,7	10,8±1,4*
dFCmax	2,2±2,8	163±3,8**

ФД қолдану бойынша әдеби шолуды зерттей келе, ФС қабыну жасушаларында да жиналатыны белгілі. Сүт безі қатерлі ісігінің терідегі жасырын метастаздарын бағалау кезінде бізде гистологиялық тексеруді салыстыруға мүмкіндік болмады. Бұл мәселені шешу үшін біз қабыну көріністерінен дифференциалды диагноз қою үшін әдеби деректерге сүйенуді шештік және алынған нәтижелерді салыстырдық (3 -кесте).

ФДТ-дан кейін қайталанатын ФД сәулелену аймағындағы флуоресценция қарқындылығының айтарлықтай төмендеуін және фотосенсибилизаторды фотобағарлауды (ФДТ -тен кейін бірден) орнатуға мүмкіндік берді. Сонымен қатар, ФДТ аймағында эрозиясы бар науқастарда спектрдің пішіні некротикалық болып өзгергені байқалды.

ЛЭСА-01-Биоспек қондырғысында лазерлік электронды спектроскопия әдісін қолдана отырып, беттік флуоресцентті бейнелеу арқылы фотоберуді бағалаудың қайталанатын ФЛ процедурасы терапиялық жарық әсері аяқталғаннан кейін дереу жүзеге асырылды. Осы мақсатта фотобличингті зерттеу мақсатында ісіктегі флуоресценцияның орташа қарқындылығы және қоршаған қалыпты ұлпадағы флуоресценцияның орташа қарқындылығы анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын тексеру кезінде флуоресцентті диагностиканың мүмкіншіліктерін бағалау келесілерді анықтады:

- тері метастаздары аймағының бастапқы визуалды бағасы $186,3 \pm 241$ болды.

- ФД әдісімен анықталған тері метастаздарының ауданы 244 ± 336 болды, бұл визуалды бағалау әдісімен алынған бастапқы нәтижелерден айтарлықтай жоғары ($p = 0,002$)

- ФД әдісі бойынша орташа есеппен $57,8 \pm 89,9$ см² жасырын тері метастаздары анықталды.

- сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын анықтауда ФД мүмкіншіліктерін бағалау кезінде барлық емделушілер препараттың терінің және шырышты қабығындағы құрамынан кем дегенде 2,2-3,4 есе асып кететін емдік жинақталуын көрсетті.

- клиникалық мысалдар арқылы терінің жасырын метастаздарын анықтауда флуоресцентті диагностикалау мүмкіншіліктерін көрсетті.

Осылайша, сүт безі қатерлі ісігінің терінің метастаздарын флуоресцентті бейнесін талдау мен спектрометриялық зерттеудің тіркесімі диагностикалық нәтижелерді айтарлықтай объективті түрде анықтайды, себебі спектрометрия флуоресценция белсенділігінің сандық сипаттамаларын алуға септігін тигізеді, ал ФД қалыпты жарықта көрінбейтін зақымдануды визуализациялауға мүмкіндік береді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Вакуловская Е.Г., Летягин В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы//Российский биотерапевтический журнал. -2003- Т. 4, № 2. – С.57-60.
- 2 Лукьянец Е.А. Поисковых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
- 3 Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Изд-во науч. литер-ры. Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
- 4 Chen Y.J., Jiang H.T., Cao J.Y. Influence of Photodynamic Therapy on Apoptosis and Invasion of Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cell Line // Chin. Med. Sci. J. – 2015. – Vol. 30(4). – P. 252-9.
- 5 Kniebühler G.I., Pongratz T., Betz C.S., et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®) // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2013. – Vol. 10(3). – P. 220-8.
- 6 Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., et al. Modern Technologies for Timely Detection and Differential Diagnosis of Gastric Cancer / New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis, Dmitry Bulgin (Ed.). – InTech, 2016.
- 7 Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A. et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma // Gut Liver. – 2016. – Vol. 10(3). – P. 470-5.
- 8 Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лощенов М.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 15–24
- 9 Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев А.З. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом аласенс // Biomedical photonics. – 2014. – Т. 3, №;. – С. 13-17
- 10 Романов К.С. Лазерная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в маммологии: автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
- 11 Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, №2. – С. 128-134
- 12 Евстифеев С. В., Кулаев М. Т., Альмяшев А. З. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, №4. – С. 74-75



«АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АҚ
Локальды Биоэтикалық
комитеті



АО «МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
Локальный Биоэтический
комитет

Выписка из протокола № 4
заседания Локального Биоэтического комитета
АО «Медицинский университет Астана»

от 20 декабря 2018 года
Астана, АО «Медицинский университет Астана»

Присутствовали: Председатель Комитета д.м.н., проф. Тажибаева Д.С., секретарь – Бекбергенова Ж.Б., члены – к.м.н., проф. Хамчиев К.М., к.м.н. Аканов А.Б., к.м.н., доц. Базарова А.В., к.м.н., доц. Дербисалина Г.А., д.м.н., проф. Латыпова Н.А., к.м.н., доц. Колос Е.Н., д.м.н., проф. Мамбетпаева Б.С., к.м.н., доц. Жусупова Г.Д.

Кворум – есть.

Повестка заседания:

- Рассмотрение этических документов научного исследования докторанта Туржановой Д.Е. на тему «Сәуелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау». Руководитель исследования: д.м.н., проф. Рахимажанова Р.И.
- Разное.

Обсуждение:

Были рассмотрены документы на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального биоэтического комитета на тему «Сәуелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» и вынесено решение.

Принятое решение:

Одобрить с рекомендациями и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению научного исследования «Сәуелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание через 12 месяцев по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК.

Председатель

Секретарь



Д.С. Тажибаева

Ж.Б. Бекбергенова

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА на проведение процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства

Я (мой подопечный),
 _____, дата рождения _____,
 проживающий (ая) находился в отделении (для стационарных пациентов)
 находился на амбулаторном лечении у врача-специалиста _____
 в РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики
 Казахстан» на ПХВ (далее - Больница),
 1. Даю добровольное согласие на проведение мне процедуры высокого риска или
 инвазивного вмешательства:

(наименование процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства)

2. Я информирован (а), что согласно статье 139 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» порядок проведения хирургического вмешательства, применения инвазивных методов диагностики требует письменного согласия пациента, либо его законного представителя (если пациент страдает психическими расстройствами, признан в суде недееспособным). Согласие может быть отозвано, за исключением тех случаев, когда медицинские работники по жизненным показаниям уже приступили к хирургическому вмешательству и его прекращение невозможно в связи с угрозой для жизни и здоровья пациента. В случаях, когда промедление выполнения хирургического вмешательства, переливания крови и ее компонентов, инвазивных методов диагностики угрожает жизни больного, а получить согласие больного или его законных представителей не представляется возможным, решение принимает врач или консилиум с последующим информированием больного или его законных представителей о принятых мерах.

3. Я информирован (а) о необходимости, целях, характере, преимуществах проведения данной процедуры. Мне объяснены ожидаемые результаты предстоящей процедуры.

4. Я информирован (а) о возможных альтернативных методах и вариантах проведения процедуры, а также о последствиях не выполнения или несвоевременного выполнения данной процедуры.

5. Я предупрежден (а), что во время проведения процедуры могут возникнуть непредвиденные обстоятельства, экстренные случаи, когда я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий. В таких ситуациях врачи, непосредственно занятые в тот период времени моим лечением, будут принимать решение о дальнейшей тактике самостоятельно или консилиумом.

6. Я понимаю, что проведение процедуры может быть сопряжено как с общими рисками и осложнениями, которые могут включать, но не ограничиваться нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной и других систем жизнедеятельности организма; непреднамеренным причинением вреда здоровью, неблагоприятным исходом; так и со специфическими рисками, связанными с профилем данной процедуры: _____. В таком случае, я согласен (на) на то, что вид и тактика лечения может быть изменена врачами по их усмотрению.

7. Я знаю, что в целях обеспечения максимальной эффективности и безопасности проводимой процедуры, я обязан (а) поставить в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, о наследственности, аллергиях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами.

8. Я предупрежден (а) о режиме поведения после процедуры и возможных последствиях при его нарушении, а также о возможных болевых ощущениях и методах обезболивания.

9. Я поставлен (а) в известность и даю согласие на то, что Больница обеспечит проведение процедуры квалифицированным специалистом.

10. Я имел (а) возможность задавать любые вопросы медицинскому персоналу и на все вопросы получил (а) исчерпывающие ответы.

11. Я ознакомлен (а) со всеми пунктами настоящего документа и согласен (а) с ними.

Ф.И.О., подпись _____

(Фамилия, инициалы и подпись пациента, или Ф.И.О. (возрастные), дата рождения и подпись законного представителя пациента, если отозвание не пациенту)

Дата заполнения: Время заполнения: _____

Врач, проводящий процедуру: _____

Подпись: _____

Примечание: Ответственность за правильность заполнения заявления несет заполняющий пациент/ законный представитель.

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения

«РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», «РАК ШЕЙКИ МАТКИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ», «РАК ПИЩЕВОДА», «РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ», «РАК КОЖИ», «РАК ГУБЫ», «МЕЛАНОМА КОЖИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ РОТОГЛОТКИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ, КЛЕТКИ РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ», «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАРУЖНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ И ПОЛОСТНЫХ ОРГАНОВ

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

I. Код(ы) МКБ-10:

- C00 – Злокачественное новообразование губы
- C01 – Злокачественные новообразования основания языка. Верхней поверхности основания языка Неподвижной части языка БДУ Задней трети языка
- C02 – Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка
- C04 – Злокачественное новообразование дна полости рта
- C05 – Злокачественное новообразование неба
- C06 – Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта
- C10 – Злокачественное новообразование ротоглотки
- C14 – Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки
- C15 – Злокачественное новообразование пищевода
- C20 – Злокачественное новообразование прямой кишки. Ампулы прямой кишки
- C21 – Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
- C22 – Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
- C32 – Злокачественное новообразование гортани
- C33 – Злокачественное новообразование трахеи
- C34 – Злокачественное новообразование бронхов и легкого
- C43 – Злокачественная меланома кожи
- C44 – Другие злокачественные новообразования кожи

АВТОРЛАР ЖӘНЕ РЕЦЕНЗЕНТТЕР ТУРАЛЫ АҚПАРАТ

ҒӘН тақырыбы: «Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы»

Әзірлеуші ұйым: «ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы»

Авторлар туралы ақпарат:

№	Т.А.Ә.	Ғылыми/академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Рахимжанова Р.И.	м.ғ.д., профессор	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.	Rakhimzhanova01@rambler.ru	+77012288058
2	В.В.Бенберин	ҚР ҰҒА академигі м.ғ.д., профессор	«ҚР ПБ МОА» директоры	kense@bmc.mcupd.kz	+7(7172)708090
3	Н.А. Шаназаров	м.ғ.д., профессор	«ҚР ПБ МОА» директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары	nasrulla@inbox.ru	+77017321113
4	Х.Я.Гюлов	м.ғ.д., профессор	АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері	aagulov@mail.ru	+79191142228
	Туржанова Д.Е.	«Медицина ғылымдарының» магистрі	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының ассистенті	dinara.turzhanov@mail.ru	+77711618986

Рецензенттер туралы ақпарат

№	Т.А.Ә.	Ғылыми/академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Тайлаков Б. Б.	м.ғ.д., профессор	Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары	bbtailakov@mail.ru	87012218303
2	Бимбетов Б.Р.	м.ғ.д., профессор	ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.	bimbetov2010@mail.ru	87013836072

Р.И. Рахимжанова, В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров,
Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛЮОРОЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ**
(Әдістемелік нұсқаулық)

Тапсырыс берушінің материалдарынан басылды

ҚР ПІБ МОА баспаханасы

Мекен-жайы: Нұр-Сұлтан қ., Есіл ауданы, Е – 495 кө ш., №2

Байланыстар: +7 (7172) 70 79 12

Басылымға қол қойылды «__» _____ 2022

Фотобасылым

Офсеттік қағаз

Тиражы 500 дана

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫНЫҢ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ**

Н.А. Шаназаров, В.В. Бенберин, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,

Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов.

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**

(Әдістемелік нұсқаулық)



Нұр-Сұлтан
2022ж.

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ
ІС БАСҚАРМАСЫНЫҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ**

Н.А. Шаназаров, В.В. Бенберин, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**
(Әдістемелік нұсқаулық)

Нұр-Сұлтан
2022 ж.

УДК 618.19-006.6-085

ББК 55.691.3я73

С 90

Рецензенттер:

1. Тайлаков Б. Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары
2. Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Авторлар:

Н.А. Шаназаров - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының профессоры.

В.В. Бенберин - м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директоры

Р.И. Рахимжанова - м.ғ.д., профессор, ҚР еңбек сіңірген қайраткер, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

Х.Я.Гюлов - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері.

Д.Е.Туржанова – «Медицина ғылымдарының» магистрі, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті.

Е.И. Жаппаров - Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» диспансер бөлімінің меңгерушісі, онколог маммолог.

Т.Б. Ташпулатов - ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы, КТ және МРТ дәрігері.

Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы: Өдістемелік нұсқаулық/ Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 39б.



Бүләдістемелік нұсқаулық PhD диссертациялық жұмысы аясында орындалған жұмыстың нәтижесі болып табылады. Мұнда сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің дәстүрлі әдістерімен үйлесімде фотодинамикалық терапия әдісі көрсетілген. Өдістемелік нұсқаулық медициналық жоғары оқу орындарының жоғары курс студенттеріне, дәрігер-интерндерге, «Сәулелік терапия» мамандығының резиденттеріне қолдануға арналған.

ҚР ПБ МО ауруханасының ғылыми клиникалық Кеңесінің баспаханалық жарияланымға шығаруына рұқсат етілген және бекітілген (ҚР ПБ МО ауруханасының ҒҮК отырысының 2022 жылғы «30» маусымдағы № 3 хаттамасы).

© Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов 2021 ж.

МАЗМҰНЫ

Қысқартулар, шартты белгілер және таңбалар	4
Кіріс	5
Негізгі бөлім	7
1 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудегі фотодинамикалық терапия	7
2 Зерттеу материалдары мен әдістері	14
2.1 Зерттеу дизайны	14
2.3 Фотодинамикалық терапияның жүргізу әдістемесі	14
2.4 Статистикалық өңдеу әдісі	21
3 Жеке зерттеулердің нәтижелері	22
3.1 Зерттеу материалдары	22
3.2 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын дәстүрлі әдістермен қатар және фотодинамикалық терапияны қолдану арқылы емдеу нәтижелерін салыстырмалы бағалау	22
Қорытынды	27
Қолданылған әдебиеттер тізімі	28
Қосымшалар	31

ҚЫСҚАРТУЛАР, ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ТАҢБАЛАР

ФДТ – фотодинамикалық терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ҚТЛУ – қан тамырлық лазерлік сәулелену

ҚӨ – қатерлі өспе

СБҚІ – сүт безінің қатерлі ісігі

RECIST – response evaluation criteria in solid tumours (Қатерлі ісіктердің жауабын бағалау критерийлері)

HrD – гематопорфирин

TPPS4 - мезо-тетра-(пара-сульфобензил)-порфин

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі. Әлемде жыл сайын шамамен 1 млн.200 мың әйелге, оның ішінде Ресей Федерациясында 52 мыңнан астам және біздің елімізде 4 мыңнан астам адамға әсер ететін сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ) сырқаттанудың өсуіне және пациенттердің өлім-жітімінің жоғары деңгейіне байланысты мамандардың жіті назарын аударуда. 2012-2017 жылдар аралығында Қазақстан Республикасында СБҚІ ауруы 100 мың тұрғынға шаққанда 21,3-тен 24,5-ке дейін өскен. Сонымен қатар, халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігі мамандарының болжамына сәйкес, келесі екі онжылдықта СБҚІ диагнозы бар пациенттердің саны екі есе артуы мүмкін.

Фотодинамикалық терапияны (ФДТ) қолдану - басым бағыттардың бірі болып табылады. Қазіргі уақытта ФДТ қатерлі ісіктерді емдеудің тиімді әдістерінің бірі.

ФДТ-ны қолданудың әлемдік тәжірибесі әртүрлі жағдайда шоғырланған қатерлі ісіктерді радикалды және паллиативті емдеуде өзінің тиімділігін көрсетті. ФДТ әдісін дербес, сонымен қатар хирургиялық және сәулелі емдеу әдісімен біріктіру арқылы қолдануға болады. Кейбір жағдайларда пациенттер хирургиялық емдеуден бас тартқан кезде немесе операцияға қарсы көрсеткіштер болса, ісікке әсер етудің жалғыз әдісі - ФДТ.

ФДТ әдістері сүт безінің бастапқы ісігінде, сондай-ақ тері астындағы және тері ішіндегі метастаздарда жоғары клиникалық тиімділікті көрсетуде.

ФДТ әдістерін СБҚІ асқынған сатыларын кешенді емдеуде қолдану сырқаттың диагностикалық және емдік тиімділігін арттырады, сонымен қатар аталған топтағы науқастардың өмір сүру сапасы мен ұзақтығын жақсартады.

Ғылыми маңыздылығы: Қазақстанда алғаш рет сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарын фотодинамикалық емдеудің тиімділігі зерттелді.

Зерттеу мақсаты. Фотодинамикалық терапия әдісімен сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің тиімділігін бағалау

Зерттеу міндеттері

Аталған мақсатты іске асыру мынадай нақты міндеттерді дәйекті түрде шешу арқылы жүзеге асырылды:

1. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын фотодинамикалық емдеу мүмкіндіктерін зерттеу.

2. Дәстүрлі әдістерді (аралас, кешенді) қолдану кезінде және оны фотодинамикалық терапиямен ұштастыра отырып, сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеу нәтижелеріне салыстырмалы баға беру.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

Алғаш ретеліміздің шарттарында сүт безі обырының тері метастаздарын фотодинамикалық әдіспен емдеудің тиімділігі зерттелді.

Практикалық маңыздылығы:

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары үшін емдеу стандартына фотодинамикалық терапияны қосу ұсынылады.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын фотодинамикалық әдіспен емдеу

Әртүрлі дәрі-дәрмектердің фотохимиялық қасиеттеріне негізделген диагностикалық және емдік әдістердің даму тарихы бір ғасырдан астам уақытты құрайды. Олардың пайда болу тарихы ерте заманнан бастау алады. Күн сәулесі Ежелгі Египетте, Үндістанда, Қытайда белгілі бір ауруларды емдеуде өз септігін тигізді. Ежелгі деректерге сүйенсек, 6 мың жыл бұрын Ежелгі Египетте өсімдіктер жарық сіңіретін дәрілер ретінде қолданылған, олардың көмегімен тіндерде қажетті реакцияға қол жеткізілді. Гелиотерапияға оң көзқарасты өз уақытында Геродот, Гиппократ, Гален білдірген болатын. Адам ағзасына күн сәулесінің фотохимиялық әсері Гиппократтың еңбектерінде сипатталған болатын [1].

Алайда, фотодинамикалық терапия әдісін (ФДТ) қолдану ХХ ғасырдың басында ғана танылды. 1903 жылы Нильс Риберг Финсен осы әдісті қолдану арқылы туберкулез жегін емдегені үшін медицина және физиология бойынша Нобель сыйлығына ие болды [2]. СБҚІ кезінде ФДТ әдісін алғашқы клиникалық қолдануды Р.Л. Липсон әріптестерінің қатысуымен жүзеге асырды. Олар гематопорфирин (HrD) бар ісіктерді оның фотодинамикалық қасиеттерін пайдалану арқылы селективті жоюдың әлеуетті мүмкіндіктерін пайдаланды. Науқастың қайталанатын СБҚІ-нің кең ауқымды жарасына бірнеше рет HrD енгізілді. Сонымен қатар, ксенон шамынан сүзілген ісіктің жергілікті экспозициясы қолданылды. Алғаш рет флуоресценттік диагностиканы (ФД) және ФДТ қолданудың тәжірибесі 1966 жылы Токиода өткен ІХ Халықаралық қатерлі ісікке қарсы конгресте ұсынылған болатын[3].

Соңғы жылдары ФД және ФДТ мамандардың, соның ішінде онкологтардың назарын аударуда. Атап айтқанда, СБҚІ бар науқастарды емдеудің ең күрделі мәселелерінің бірі - операциядан кейінгі кезеңде тері ішіндегі және тері астындағы аймақтық метастаздардың пайда болуы болып табылады. Оларды емдеу өте күрделі, өйткені бұл ошақтар одан әрі метастаздың негізі бола алады. Метастаздарды және СБҚІ қайталануын сәтті емдеу үшін терідегі жасырын метастаздарды уақтылы диагностикалаудың маңызы зор.

Онкологиялық тәжірибеде ФС қолданудың терапиялық мүмкіндіктері. Қазіргі онкологияның өзекті бағыттарының бірі - ФДТ СБҚІ бар науқастарда қолдану болып табылады, ал ол ҚӨ емдеудің тиімді әдістерінің бірі [4]. Бұл үш бөлек компоненттің – жарыққа белсенді ФС, нақты жарық көзі және молекулалық оттегінің комбинациясы жағдайында жұмыс істей бастайтын

терапиялық емшара [5-8]. Бұл әдіс ісік жасушалары сау тіндерге қарағанда белгілі бір ФС-ны іріктеп жинауға қабілетті екендігіне негізделген [9]. Болашақта ФС сіңірудің спектрлік құрамына сәйкес келетін спектр жарықпен сәулелендірілген кезде ісік жасушаларында фотохимиялық реакция жүреді. Нәтижесінде, цитотоксикалық белсенділігі бар заттар пайда болатындықтан, олардың әрекеті ісік некрозына алып келеді [10, 11].

Қазіргі кезеңде ФДТ әдісінөздігіненхирургиялықжәне сәулелік емдеумен қатар паллиативті мақсатта қолдану әбден мүмкін. ФДТ артықшылығы - ісік жасушаларының зақымдануының жоғары селективтілігі, ауыр жанама әсерлердің болмауы, емдеу курстарын қайталау мүмкіндігі және диагностикалық және емдік нұсқалардың бір емшарада үйлесуі. ФДТ-нің қосымша артықшылығы - салыстырмалы түрде ауыртпалықсыз және амбулаториялық жағдайда қайта курстар өткізу мүмкіндігі.

СБҚІ-ні, оның ішінде тері метастаздарын емдеудегі ФДТ тиімділігі бірқатар зерттеулерде расталған. Мәселен, Bandieramontec 7 пациенттің материалында СБҚІ кезінде тері метастаздарының ФДТ нәтижелерін көрсетті [12]. Зерттеу барысында фотофринді (HPD туындысы) 3 мг/кг дозада қабылдап, содан кейін науқастар 60-120 Дж/см² дозада лазерлік емдеуден өтті. Нәтижесінде, терапияның оң нәтижесі 75% жағдайда тіркелген болатын. Автор оңтайлы терапиялық әсердің жалпы жарық дозасына және ісік инфильтрациясының сипатына байланысты болатынын анықтады. Фототерапиялық әдіс ісік зақымдануының кейбір жағдайларында нәтижелі болды, әсіресе дәстүрлі ем-шараларын көтере алмайтын жағдай кезінде тиімділігі анықталды.

M. Schuh өз кезегінде 14 әйелде мастэктомиядан кейін кеуде қабырғасында жергілікті қайталанатын СБҚІ кезінде ФДТ тиімді қолданудың клиникалық зерттеу нәтижелерін жариялады [13]. Емдеу кезінде сол ФС (фотофрин) дозасын 2 мг/кг дейін төмендету арқылы сәуле дозаларын 36-дан 350 Дж/см² дейін қолданды. Барлық пациенттер дәстүрлі әдістермен қатар қарқынды алдын ала емдеуден өтті. Жалпы курс 30 ФДТ сеанстан тұрады. Нәтижесінде, 7% жағдайда толық оңтайлы жауап алынды, 73% әйелдерде жартылай емдік әсерге қол жеткізілді, ал 20% жағдайда емнен нәтиже болмады.

S.A. Khan зерттеуінде мүлдем басқа нәтижелер алынды [14]. Ол дәл сол препаратты (фотофрин) 37 пациентте СБҚІ тері метастаздарының ФДТ-на қолданды. Нәтижесінде жүргізілген емге толық жауап пациенттердің 13,5% қол жеткізілді, 35,1% жағдайда ішінара жауап алынды, ал 51,4%-да емдеу әсері болмады. Сонымен бірге, авторлар кішкентай түйіндер терапияны жақсы қабылдағанын атап өтті. Бір қызығы, фотофрин дозасын 0,75 мг/кг-ға дейін азайтып, сәуле дозасын 182 Дж/см²-ге дейін көтеру кезінде емдеу тиімділігін төмендетпеді.

Сонымен қатар, R. R. Allison фотофринді СБҚІ метастаздары үшін ФДТ тиімділігін анықтауға арналған зерттеулер жүргізді [15]. Зақымдану мөлшері 0,57-ден 9 см-ге дейін өзгерген болатын, емдеу жоспарына фотофринді көктамыр ішіне енгізіп (0,8 мг/кг), содан кейін 630 нм (сәуле дозасы 135-170 Дж/см²) 48 сағаттық лазерлік сәуле енгізілді. Автор 6 ай ішінде жүргізілген емдеуден алынған нәтижелерді жариялады. Зерттеу нәтижесі 89%-да толық реакцияны көрсетіп, зақымдану көлемінің азаюы 8%-да, ал емнің нәтижесіз болуы тек 3% жағдайда байқалды. Басқаша айтқанда, жоғарыда аталған зерттеулермен салыстырғанда ФДТ тиімділігі әлдеқайда жоғары болды.

Алайда, фотофрин СБҚІ бар пациенттерде тері метастаздарын емдеуде қолдануға болатын жалғыз ФС емес. Мысалы, T.S. Mangs және басқа зерттеушілер этилэтиопурпуринді ФС ретінде пациенттердің осы санатында қолданылған ФДТ тиімділігін көрсетті [16]. 8 науқаста 86 метастатикалық тері ошақтары (орташа диаметрі 2,4 см) емделген болатын. Олардың әрқайсысы бір рет ФДТ сеансынан өтті, оның барысында 1,2 мг/кг этил этиопурпурин (Пурлитин) препараты енгізілді, содан кейін 24 сағаттық лазерлік сәулелену 660 +/- 3 нм (200 Дж/см² жиынтық сәуле дозасы үшін 150 мВт/см²) жүргізілді. Нәтижесінде, 92% жағдайда толық жауап алынды, ал ішінара жауап пациенттердің 8%-да тіркелді. Сонымен қатар, барлық жағдайда мөлшері 0,5 см-ден аспайтын ошақтар толық жауап ретінде әрекет етті. Тиісінше, бұл ФС тиімділігі фотофринге қарағанда айтарлықтай жоғары. Сонымен қатар, авторлар этилэтиопурпуринді қолданған кезде жарыққа сезімталдық реакциясының болмауына назар аударады, бұл оның пайдасына тағы бір дәлел.

Басқа зерттеуде СБҚІ тері метастаздары бар 9 пациент мезо-тетра-(пара-сульфофенил)-порфин (TPPS4) көмегімен ФДТ-мен емделді. Бұл ФС зақымдану ошағына тікелей 0,15-0,3 мг дозада жергілікті түрде қолданылды. Жарық көзі 630 Нм аргон бояуы бар лазер болды, ол 312-680 мВт/см² 150 Дж/см² жылдамдықпен жарық шығарады. Нәтижесінде регрессия 30,0% жағдайда байқалды, ісік мөлшерінің 50%-дан астамға төмендеуі пациенттердің 22,22%-да, ал әйелдердің 22,22%-да регрессияның болмауы байқалды. Зерттеушілер СБҚІ-нің тері метастаздарын емдеуде, оныңөте жоғары тиімділігінен басқа артықшылығын атап өтті яғни ісікте ФС концентрациясының көп болуы, сәулеленудің өте төмен дозасы және жанама әсерлердің (жергілікті және жүйелік) болмауы [17].

Ресей ғалымдары да СБҚІ тері метастаздарымен ауыратын науқастарды емдеуде ФДТ-ны қолдануға үлкен назар аударуда. Сонымен, М.А.Каплан және бірлескен авторлар теріге фотолонды қолдану арқылы қатерлі ісік метастаздарын емдеуде ФДТ тиімділігіне жоғары баға берді [18]. Емдеу

нәтижелері бойынша 46 науқастың 54,3%-да тек тері ішіндегі метастаздар анықталды, ал қалғандарында ағзалық метастаздар (лимфа түйіндері, сүйектер, бауыр, өкпе тіндері, екінші сүт безі) болды, 33,6%-да толық регрессия байқалды, 39,4%-да ішінара регрессия, 22,6%-да тұрақтану және 4,4% жағдайда прогрессия байқалды. Объективті жауап 73,0% жағдайда, емдеу – 95,6%-да алынды.

Тағы бір зерттеуде фотолон одан да жоғары тиімділікті көрсетті яғни емдік әсерге 85% жағдайда қол жеткізілді. Бұл жағдайда толық регрессия 46% және ішінара регрессия – 39% жағдайда байқалды. Зерттеушілер ФДТ-ны жанама әсерлері аз болған жағдайда жақсы нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік беретін әдіс деп тануға болатынын белгіледі, осылайша, оны медициналық мекемелерде қолдануға кеңес берді [19]. Тағы бір зерттеудің авторлары одан да оптимистік нәтижелерге қол жеткізді: ФС көмегімен ФДТ СБҚІ интрадермальды метастаздарын емдеу кезінде 97% жағдайда емдік әсерге қол жеткізді. Сонымен бірге, зерттеушілер ісік тінінің зақымдануына қатысты әдістің жоғары селективтілігін, ауыр жергілікті және жүйелік асқинулардың болмауын, сондай-ақ емдеу шараларын қайталау мүмкіндігін атап өтті. Сонымен қатар, олар ФДТ-ны паллиативтік мақсатта қолдану мүмкіндігіне назар аударуда. Бұл әдіс ісік көлемін азайтуға, СБҚІ тері метастаздары бар пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді [20].

С.В. Евстифеев және басқалар зерттеуде 22 әйелдің қатысуымен «Фотосенс» препаратын қолдану арқылы СБҚІ тері ішіндегі метастаздарына ФДТ тиімділігін бағалаған болатын [21]. Сонымен бірге, өзге зерттеулермен салыстырғанда мүлдем басқа нәтижелер алынды: пациенттердің тек 22,7% -да ғана толық нәтижеге қол жеткізді, ішінара - 27,3%-да, процестің тұрақтануы 31,8% жағдайда тіркелді, ал жаңа метастатикалық ошақтардың пайда болуымен сипатталатын аурудың даму жиілігі 18,2% жетті. Бұл зерттеуде фотосенсіді ФС ретінде қолдану жоғарыда аталған зерттеулермен салыстырғанда ФДТ тиімділігіне кері әсер еткені анық.

Авторлардың тағы бір тобы дәстүрлі емге төзімділігі бар пациенттердің қатысуымен зерттеу жүргізді. Тері ішіндегі метастаздары бар бұл санаттағы науқастарға фотосенстен тұратын ФДТ қолданылды. Зерттеу 6 айға созылды. Нәтижесінде келесі қорытындылар алынды: 8 (38%) науқаста барлық метастатикалық түйіндердің толық регрессиясы, ішінара регрессия (ісік түйіндерінің 50%-дан астамының жойылуы) - 11-де (52,4%), тұрақтану (бастапқы ісік мөлшерінің 50% -дан аз резорбциясы) - 2 (9,6%) науқаста байқалды. 21 пациенттің 55 ісік түйінін (48,2%) толығымен жоюға, 47-де ішінара (41,2%) және 12 пациенттің ісік түйіндерін тұрақтандыруға мүмкіндік болды [22]. Бұл зерттеудің нәтижелері алдыңғыға қарағанда

біршама жақсырақ, бірақ фотолонды қолданған кездегі деңгейге жетпейтіні анық.

Сонымен қатар, Е.Г. Вакуловская және басқа зерттеушілер фотосенсенсмен аласенстің көмегімен ФД тиімділігі СБҚІ кезінде бағаланды [23]. Нәтижесінде, барлық жағдайда ісік флуоресценциясы алынды, оның ауданының 71,3%-да клиникалық анықталғаннан асып түсті. Пациенттердің көпшілігінде операция алдындағы емдеу әдісі ретінде ФДТ қолдану емдік патоморфоздың дамуымен ісіктің ішінара регрессиясына қол жеткізді. ФДТ-дан кейін 2 ай өткен соң, қайталанатын СБҚІ бар науқастарда ісікке қарсы жалпы әсер 86,9%-ды құрады, ал 51,5%-да толық, ал 36,3% -да жартылай әсер алынды. Сонымен қатар, ФДТ СБҚІ-нің шектеулі қайталануы бар науқастарда ең тиімді болды - бұл кіші топта 91,2% жағдайда толық әсерге қол жеткізілді. Сәтті фотодинамикалық терапиядан бір жыл өткен соң, науқастардың 36,6%-ы толық әсерін сақтап қалды. Өкпенің және сүйектердің зақымдануымен СБҚІ прогрессиясы 40,4%-да, жергілікті қайталану - 23,1%-да анықталды [24].

Зерттеушілер қол жеткізген нәтижелермен шектеліп қоймай, ФДТ әдісін үнемі жетілдіріп отыратынын атап өткен жөн. Сонымен, тері метастаздарын емдеудегі ФДТ жанама әсерлерінің бірі - сәулелену орнындағы тері некрозы. Бұл асқынуды барынша азайту үшін зерттеушілер ФДТ-ны ұзақ уақыт бойы төмен дозалық қуатпен үздіксіз жүргізуге кеңес береді. Шынында да, Р. Wyss және басқа зерттеушілер екі түрлі ФДТ хаттамаларының тиімділігін салыстырды [24]. Бірінші хаттамаға ФС мета-тетра (гидроксифенил) хлорын 0,10 мг/кг дозада енгізу, содан кейін 5 Дж/см² дозада сәулелену, ал екінші хаттамаға ФС дозасы 0,15 мг/кг және сәулеленудің 10 Дж/см² дозасы кірді. Терідегі метастаздарды емдеу уақыты 8-ден 10 аптаға дейін созылды. Толық клиникалық әсер екі хаттамада да байқалды. Авторлар ең аз шорлардан тұратын жақсы косметикалық нәтижені атап өтті.

K.R.Rollakanti және бірлескен авторлардың айтуы бойынша тері метастаздары үшін ФДТ тиімділігін 5-аминолевулинатты қолданумен ФДТ-ға дейін 1α, 25-дигидроксивитамин D3 (кальцитриол) алдын ала енгізу арқылы арттыруға болады [25]. Авторлар бұл пікірді жануарлар моделіндегі СБҚІ-нің тері метастаздарын емдеу нәтижелеріне негіздейді. Тышқандар АЛК қабылдағанға дейін 3 күн ішінде D3 дәруменін (1 мкг / кг) жүйелі түрде алды. Нәтижесінде D дәруменін қосқанда протопорфирин IX-нің интратуморальды жинақталуы тек АЛК алатын тышқандармен салыстырғанда $3,3 \pm 0,5$ есе арттырғаны анықталды. In vivo биолюминесценцияны бейнелеу және иммуногистохимиялық бояу ALA-ФДТ-дан кейін ісікке тән жасуша өлімі бұрын D3 дәруменімен емделген жануарлар тобында анағұрлым айқын болғанын растады.

Авторлар D3 дәрумені ісік жасушаларында көбеюді ($10,7 \pm 2,8$ есе) және дифференциацияны ($9,62 \pm 1,7$ есе) ынталандырғанын көрсетті, бұл ALA-ФДТ-ға жасушалық сезімталдықтың жоғарылауына негізделген.

ФДТ емдік әсерін оны емдеудің басқа әдістерімен үйлесу арқылы да арттыруға болады. Мысал ретінде СБҚІ емдеудегі сонодинамикалық терапия мен ФДТ тіркесімін келтіруге болады. Зерттеулердің нәтижелерін *in vitro* және *in vivo* (тышқан модельдерінде) талдау көрсеткендей, СБҚІ жасушаларының (MDA-MB-231, MCF-7 және 4T1) өміршеңдігін жоғалтуды сонодинамикалық терапиямен және ФДТ-мен салыстырғанда едәуір арттырды [26].

A. Sanjaу және бірлескен авторлар зерттеуінде аминолевулинат негізінде химиотерапияны (капецитабин) және ФДТ қолданатын аралас тәсілдің нәтижелері көрсетілген [27]. Жануарлар моделін зерттеу нәтижелері ісік жасушаларының қарқынды өлімін және метастатикалық жасушалардың регрессиясын көрсетті.

ФДТ тиімділігін арттыру мақсатында жаңа ФС іздеу жалғасуда. Сонымен, Ch.Qing және басқа ғалымдардың зерттеуінде алоэ-эмодин жаңа тиімді ФС екендігі анықталды [28]. Авторлар СБҚІ-нің жасушаларында MCF-7 фотоцитотоксикалықтығы мен индукциялану механизмдерін зерттеді. Жасушалардың көбеюін талдау көрсеткендей, ФДТ алоэ-эмодин мен жеңіл дозалардың бірқатар концентрацияларын қолданғаннан кейін қатерлі ісік жасушаларының қарқынды өлімі байқалды. Нәтижесінде авторлар алоэ-эмодинмен ФДТ MCF-7 жасушаларында қатерлі ісіктің дамуын тиімді түрде тежейді деген қорытындыға келді, бұл ФС-ты өте перспективалы және СБҚІ емдеудің жаңа әдісін ұсынуға қабілетті деп санауға мүмкіндік береді.

X.Wang бірлескен авторлар алған нәтижелер де қызығушылық тудырады. [29]. Зерттеушілер жоғары метастатикалық 4T1 жасуша желісі мен тышқанның ксенографты моделінде синопорфиринді натриймен қозғалатын ФДТ-нің ісік жасушаларының көбеюіне және метастазға әсерін бағалады. Нәтижесінде, бұл тәсіл СБҚІ бар тышқандардың өмір сүру ұзақтығын едәуір арттырғаны, сондай-ақ ісіктің өзі мен оның метастаздарының өсуін тежейтіні анықталды, бұл *in vitro* тәжірибесінің нәтижелерімен сәйкес келеді. Сонымен қатар, авторлар аталған препаратпен ФДТ бұрын тіркелген ФС фотофринмен терапияға қарағанда тиімдірек болғанын атап өтті. Алдын ала токсикологиялық нәтижелер натрий синопорфиринінің салыстырмалы түрде қауіпсіз екенін көрсетеді. Бұл деректерді осы фотосенсибилизаторды қолданудың перспективалық дәлелі деп санауға болады, тек ол үшін қосымша зерттеу қажет.

Өз кезегінде S.Anand және т.б. зерттеушілер СБҚІ кезіндегі ФДТ тиімділігін арттыру мақсатында аминолевулинатпен ФДТ-ға дейін

неоадьювант (5-фторурацил) қолдануды ұсынды [30]. Бұл тәсіл ФДТ тиімділігін арттырды, дегенмен 5-фторурацилдің ауыр уытты әсері байқалды. Оны төмендету үшін зерттеушілер 5-фторурацил капецитабиннің уытты емес прекурсорын біріктірілген ФДТ режимінде қолдануды ұсынды. Нәтижесінде жануарлар моделіндегі ісік жасушаларының дифференциациясының айтарлықтай артуы, сонымен қатар олардың өлімі байқалды, бақылау тобындағы деңгейден 5 есе асып түсті. Нәтижесінде авторлар метастатикалық ошақтармен қатар ісік өсуінің тоқтауын атап өтті.

Пациенттердің аталған контингентінде ФДТ тиімділігін арттыру жолдарын іздеу сәуле шығаратын беттің өзгермелі геометриясымен жартылай өткізгіш диодтар негізінде матрицалық эмитенттің дамуына әкелді. Оның артықшылықтары:

- кеуде қабырғасы терісінің метастатикалық зақымдануының үлкен көлеміне бір уақытта әсер ету мүмкіндігі;
- сеанстың ыңғайлылығын арттыра отырып, ұзақтығын қысқарту;
- жарық сәулесінің төмен қуат тығыздығына байланысты сәулеленген тіндердің ауыр некротикалық фототоксикалық реакцияларының даму жиілігінің төмендеуі;
- амбулаториялық жағдайда клиникалық көрсеткіштер болған кезде ФДТ сеансын жедел қайталау мүмкіндігі;
- дәл дозиметрия;
- сәуленің ашық диодтардан жоғары шамалы алшақтығы, өйткені аппараттың сәулеленетін беті кеуде қабырғасының сәулеленген бетіне сәйкес келеді;
- ФС флуоресценция әдісін қолданып сәулелену өрістерін оңтайлы қалыптастыру;
- жүйелі емдеусіз жергілікті процесті бақылау мүмкіндігі, бұл наукастардың өмір сүру сапасын едәуір жақсартады [3].

М.Л. Гельфонд және т.б. зерттеушілердің еңбектерінде III деңгейдегі және одан жоғары СБҚІ-мен ауыратын 8 пациенттің материалында үш жағдайда матрицалық эмитентті қолданатын ФДТ терідегі метастатикалық түзілімдердің толық регрессиясына әкеліп соқтырғаны анықталды [31]. Пациенттің төртеуінде ішінара регрессия байқалды, бұл қайталанатын сеанстарды қажет етті, ал бір әйелде кеуде қабырғасы тіндерінің зақымдалған аймақтарында кең некроз өрістері пайда болғандықтан, ол бақылаудан шығып кетті. Рецидивсіз өмір сүру медианасы 1,2 ж болды. Авторлардың пікірі бойынша, бұл тәжірибе фокустайтын саптамадан тұратын жарық өткізгіштің көмегімен терідегі әрбір метастазды сәулелендіруден бұрын осы техниканың артықшылықтарын көрсетеді. Бұл технология зақымдалған тіндердің салыстырмалы түрде үлкен

аудандарын бір уақытта сәулелендіруге және уақыт бірлігіне қуат тығыздығының фотохимиялық реакциясын қоздыру үшін жеткілікті болатын жарық энергиясының жоспарланған дозасын алуға мүмкіндік береді. Бір жағынан, бұл сәулеленудің жалпы уақытын едәуір қысқартады, екінші жағынан, әдістің тиімділігін төмендетпей пациенттерге қолайлы жағдай жасайды.

Сонымен қатар, қазіргі уақытта мақсатты жасушаларға бағытталған ФС жеткізу үшін вирустарды қолдану бойынша зерттеулер жүргізілуде. Бұл әдістің мәні - ФДТ-де фототоксикалықты қамтамасыз ететін, құрамына ФС бар көбеюге қабілетсіз вирустық бөлшектерді қолдануға негізделген. Бұл бөлшектердің бетінде тек қатерлі ісік жасушаларының плазмалық мембранасында болатын антигендерге тән антиденелер бар, бұл әсер ету бағытын қамтамасыз етеді [15]. Алайда, қазіргі кезде қатерлі ісіктің кез келген түрінде өзіндік антиген белгілі еместігін және оны тексеру әрекеттері үлкен қиындықтарға соқтыратынын атап өткен жөн. Соған қарамастан, бұл әдіс өте келешекті болып көрінеді, дегенмен ол кең клиникалық тәжірибеге енгізілгенге дейін нақтылау үшін көп күш жұмсауды қажет етеді.

Осылайша, ФД және ФДТ СБҚІ кезінде тері метастаздарын емдеуде болашақта үміт күттіретін әдістердің бірі екені айқын. Бүгінгі күнге дейін СБҚІ бар науқастарда тері метастаздарын анықтау және емдеу үшін оларды қолданудың белгілі бір тәжірибесі жинақталған. Дегенмен зерттеу нәтижелері әрдайым салыстыруға келе бермейді.

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

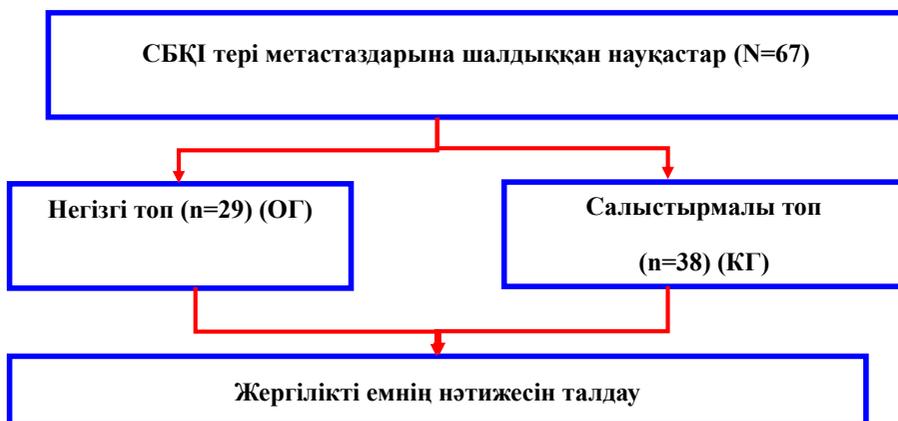
Жұмыс 2016-2021 жылдар аралығында ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК, ШЖҚ «Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің көпбейінді медициналық орталығы» МКК негізіндегі фотодинамикалық терапия орталығында орындалды (А қосымшасы). Зерттеуді «Астана Медицина Университеті» АҚ жергілікті биоэтикалық комитеті мақұлдады (В қосымшасы). Зерттеу алдында барлық пациенттер ақпараттандырылған келісім (С қосымшасы) берді. Емдеу хаттамаға (Д қосымшасы) сәйкес жүргізілді

2.2 Зерттеу дизайны

Дизайн бойынша зерттеу сараптамалық бақыланатын рандомизацияланбаған зерттеуге сәйкес келді (1 сурет).

2.3 Фотодинамикалық терапия жүргізу әдістемесі

Фотодинамикалық терапия жүргізу үшін фотосенсибилизатор; лазерлі электронды-спектрлі қондырғы; «Лахта-Милон» аппараты; «Латус-Фара» аппараты қажет.



1 сурет- Зерттеу дизайні

Фотодинамикалық терапия жүргізу келесі кезеңнен тұрады:

- фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу;
- көктамыр іші қанының лазерлік сәулеленуі;
- фотодинамикалық терапия көрсеткіштерін есептеу;
- тікелей фотодинамикалық терапия жүргізу;

I кезең Фотосенсибилизаторды көктамыр ішіне енгізу. ФС - бұл спектрдің көрінетін немесе ультракүлгін немесе инфрақызыл сәулесіне жақын аймағында жарық сіңіру арқылы жарық энергиясын өзгерту мүмкіндігі бар табиғи немесе синтетикалық заттар. Фотолон ФС ретінде қолданылған. (2 сурет).



2 сурет – Фотолон

Фотолонның таңдалуы – аталған ФС зерттеуде ФС-ге қойылған барлық талаптарға сай келетіндігімен түсіндіріледі.

Фотолонның көктамыр ішіне енгізгеннен кейінгі әсер ету механизмі, ісікке препараттың максималды мөлшері енгізілген сәттен бастап 2,5-3 сағат ішінде тіркеледі. Содан кейін белсенді зат концентрациясы баяу төмендей бастайды. Қан тамырлары эндотелийінің жасушаларында препараттың максималды мөлшері инфузия басталғаннан кейін 10-15 минуттан соң анықталады.

Фотолонды көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 24 сағаттан соң қанда препараттың аз мөлшері байқалады. Фотолон тіндік және жасушалық тосқауылдар арқылы жақсы өтеді, тимуста, теріде, ми мен сүйек кемігінде, көкбауырда, аналық бездерде, бүйрекүсті бездерінде, жүрек, ұйқы безі, асқазан, бүйрек, бауыр, өкпеде кездеседі.

Препарат жартылай көлеңкелі бөлмеде көктамырға тамшылатып, науқастың дене салмағының 2,5-3,0 мг/кг бір реттік дозасында енгізілді. Есептелген фотолон дозасы 200 мл физиологиялық ерітіндіде ерітіліп, 30 минут ішінде тамшылатып енгізілді.

II кезең. Қан тамырларының лазерлік сәулеленуі (ҚТЛС). ФС енгізілгеннен кейін 2,5-3 сағат ішінде (ФС механизмімен байланысты) ҚТЛС жүргізілді (Зсурет).



3 сурет - Көктамыр ішінде қанның лазерлік сәулеленуі

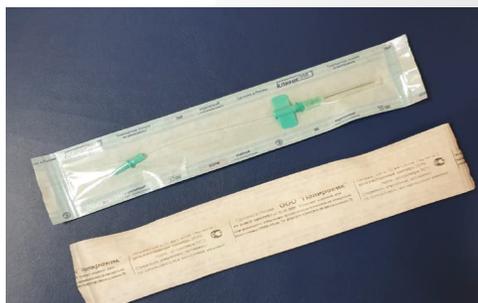
Көктамыр ішінде қанның лазерлік сәулеленуі - кванттық энергияның қан тамырларында тікелей қанға әсер етуіне негізделген ағзаның иммунитетін және қалпына келтіру қабілетін жүйелі түрде арттыруға мүмкіндік беретін жарық терапиясының әдістерінің бірі. Ол ауырсынуды басатын, иммуностимуляциялық, деконгестант, биостимуляциялық, бактерияға қарсы әсерге ие. Сонымен қатар, ем кезінде тамырлы спазмдар жойылады.

Көктамыр ішіндегі лазерлік терапия нәтижесінде қан тамырлары кеңейіп, қан ағымының жылдамдығы арта бастайды және де зақымдалған жерлерде (миокард, ми, аяқтар және т.б.) қан айналымы жақсарады. Нәтижесінде, тіндердегі оттегі жетіспеушілік төмендейді.

ҚТЛС емшарасын жүргізу. Жарық бағыттағышынан тұратын ине венопунктура арқылы шынтақ тамырға енгізіледі. Стерильді қаптамада шығарылатын бір реттік жарық бағыттағыштар қолданылады.

ҚТЛС емшарасының кезектілігі:

1. Пациент арқасында жатқан күйінде қалады.
2. Шығаратын басын манжетамен (немесе жабыстырғыштың көмегімен негізгі жарық бағыттағышпен) пациенттің білегіне бекіту.
3. Құрылғыға емшараның қажетті уақытын орнату.
4. Тамырішілік емшараға кубитальды венаны дайындау.
5. Қаптаманы ашып, КИВЛ-01 бір реттік стерильді жарық бағыттағышты алу (4сурет)
6. Инеден қорғаныс қақпағын алу.
7. Инені «көбелектен» 2-3 мм-ге жылжыту (жарық бағыттағыштың ұшы инеге түсетін етіп).
8. Инемен тамырдың пункциясын жасау.
9. Тесікте қан пайда болғаннан кейін, инені тоқтағанша «көбелекке» салып, қолдағы «көбелекті» жабыстырғышпен бекіту.
10. Бұрауды шешіп алу.
11. Жарық бағыттағыштың ұшын сәуле шығаратын бастың ысырма қосқышына (немесе негізгі жарық бағыттағышқа) тоқтағанша салу.
12. Лахта-Милонда «Қосу» батырмасын басу.
13. Емшара аяқталғаннан кейін құрылғы автоматты түрде сөніп, дыбыстық сигнал береді.
14. Катетерді тамырдан алу. Тесілген жерді өңдеу.
15. Сәулеленетін басын алу. Емшара аяқталды.
16. Жарық бағыттағышты ысырма қосқыштан ажыратып алу және пайдаға асыру.



4 сурет -КИВЛ-01 жарық бағыттағышы

Диаметрі 500 мкм және ұзындығы 20 см КИВЛ-01 жарық бағыттағышы сәулеленудің бастапқы поляризациясын сақтай отырып, тұрақты экспозициялық параметрлерді қамтамасыз етуге мүмкіндік береді, бұл максималды емдік әсерді қамтамасыз етеді.

III кезең. ФДТ жүргізу алдында келесі параметрлер есептеледі: қуаттылықтың радиациялық тығыздығы, экспозиция уақытын есептеу, цилиндрлік диффузордың жарық шығаруы, цилиндрлік диффузордың сәулелену уақыты.

P_s сәулелік қуат тығыздығы ($Вт/см^2$) ісіктің фотодинамикалық зақымдануының шешуші параметрі болып табылады және P_b талшығының шығуындағы сәулелену қуатын S сәулелену өрісінің, яғни жарық нүктесінің ауданына бөлу арқылы есептеледі.

$$P_s = P_b / S$$

Мұндағы P_s - сәулелену қуатының тығыздығы, $Вт / см^2$;

P_b – жарық бағыттағыштың шығуындағы лазерлік сәулеленудің қуаты, $Вт$;

S -жарық нүктесінің ауданы, $см^2$.

Сәулелену уақытын есептеу. Сәулеленудің ұзақтығы терінің зақымдану көлеміне байланысты. Егер жергілікті ауырсыну пайда болса, бірнеше минут үзіліс жасалады, яғни сәулелену фракциялық түрде жүргізіледі.

Сәулеленудің ұзақтығы T (с) ісікке берілетін E энергиясының дозасын есептелген P_s қуат тығыздығына бөлу арқылы анықталады:

$$T = E / P_s$$

D ($Дж/см^2$) лазерлік сәулеленудің энергия тығыздығын есептеу кезінде келесі формула қолданылды:

$$D = P_b * t / S$$

Мұндағы D - лазерлік сәулеленудің энергия тығыздығы, $Дж / см^2$;

P_b - шығудағы сәулелену қуаты, $Вт$;

t - лазерлік сәулелену экспозициясы, сек;

S - сәулеленген бетіндегі лазерлік сәулелену нүктесінің ауданы, см².

Лазерлік сәулелену нүктесінің ауданы мына формула бойынша есептеледі:

$$S = \pi r^2$$

мұндағы r - лазерлік сәулелену нүктесінің радиусы.

Дозаның тығыздығын анықтау үшін 1,2-ге дейін қалыпқа келтірілген қуат тығыздығының орташа мәні қолданды. Жарықтың әсер ету уақыты келесі формула бойынша анықталды:

$$T = D/P$$

Мұндағы, T - жарықтың әсер ету уақыты (с);

D - қажетті энергия тығыздығы (Дж/см²);

P - қуат тығыздығы (Вт/см²).

Көздің шығыс қуатын әр сәулелену сеансына дейін, сеанс барысында және одан кейін қондырылған дозиметр немесе сыртқы өлшеуіш көмегімен бақыланды. Сәулеленген бетке қуат тығыздығының таралуы лазердің немесе жарық бағыттағыштың әр реттелуінен кейін және толқын өткізгішті өзгерткеннен кейін тексерілді. Лазерлік сәулелену икемді моноталшықты жарық бағыттағыштың көмегімен жүргізілді. Ісіктің орналасуына және көлеміне байланысты зақымдалған аймаққа лазерлік сәулеленуді жеткізудің үш әдісі қолданылды:

- беткейлік сәулелену;
- тінге арнайы енгізе отырып, ісік ішін сәулелендіру
- құрастырмалы диффузор арқылы;
- матаға имплантацияланатын интрамуральды сәулелену
- жобаланған диффузормен;
- аралас сәулелену, яғни дәйекті немесе бір мезгілде жүзеге асырылатын (жалпы, негізінен экзофиттік ісіктерді емдеу кезінде) беткейлік және тінші сәулеленудің тіркесімі.

Цилиндрлік диффузордан тұратын жарық бағыттағышты қолданған кезде өткізгіштің қуаттылығы P_д диффузор ұзындығының l см-ге есептеледі (Вт/см)

$$P_d = P_{\text{вн}} / d$$

мұндағы P_{вн} – жарық бағыттағыштың соңындағы интегралдық қуат, Вт (P_{вн} қуатын интегралды өлшеу үшін дозиметр болмаған жағдайда, сәулелену көзінің шығыс қуаты, 10-15% -ға азайтылған); d-диффузордың ұзындығы, см.

Цилиндрлік диффузордың сәулелену уақыты T (с) келесі формула бойынша анықталады:

$$T=E/P_d$$

Мұндағы E - берілген энергия дозасы, $\text{Вт}/\text{см}^2$; P_d - диффузор ұзындығының 1 см -ге шаққандағы жарық қуатының шамасы, $\text{Вт}/\text{см}$.

Сәулелену кезінде ісіктің айналасындағы сау теріні және науқастың көзін қорғау үшін қою қара қағаздан жасалған арнайы қорғаныс экрандары қолданылды.

Мұнда СБКІ тері метастаздарының әсер ету уақытын есептеудің мысалы келтірілген.

Пациенттерге көзілдірік, қолғап киіп, жарық режимін қатаң сақтау қажеттілігі (тікелей күн сәулесінің әсерін, теледидар бағдарламаларын қарауды және т.б. қоспағанда) туралы алдын ала нұсқаулар беріледі.

IV кезең.Тікелей фотодинамикалық терапия жүргізу. ФДТ әсер ету механизмі, шартты қоздырылған ФС молекуласы айналасындағы химиялық заттармен әрекеттесіп, бос радикалдар түзеді – бұл Фентон I (оттегінің қатысуынсыз) реакциясы деп аталады. Клиникалық фотодинамикалық әсерді жүзеге асыру үшін ең маңыздысы - Фентон II реакциясы (оттегінің қатысуымен) бойынша ФС оттегімен өзара әрекеттеседі, нәтижесінде белсенді синглеттік оттегі формасы шығады [13]. Ісік пен оны қоректендіретін тамырлардың жойылуындағы басты рөлді жалғыз оттегі атқарады. Биологиялық жүйелердегі синглетті оттегінің өмір сүру уақыты $0,04 \text{ мс}$ -ден аз, ал цитотоксикалық әсер ету радиусы шамамен 20 нм құрайды [14]. Қалыпты жасушалармен салыстырғанда ісік жасушаларының көп мөлшерде ФС жинай алу қабілеті және жергілікті сәулелену мүмкіндігі ісік жасушаларының селективті өлімге келуіне мүмкіндік береді. ФДТ кезінде ісіктің жойылуына әкелетін жасуша өлімінің бірнеше әдісі бар: бағдарламаланған жасушалық «суицид» (апоптоз) және кейіннен некроз дамыған жасушаның бағдарламаланбайтын өлімі [15, 16].

ФДТ жүргізу үшін қолданған құрылғылар

1. «Лахта-Милон» (5 сурет) сәуле толқынының ұзындығы, $635\text{-}675 \text{ нм}$, мақсатты лазер қуаты, мВт (тегіс реттеу) $0\text{-}1,0$. «Лахта-Милон» - ФДТ-ға арналған лазер. Жарық бағыттағыштары: радиалды, қапталдық. Тері лазерлік коагуляцияға арналған фокустер, лазерлік сәулелену жоғары коагуляциялаушы және зарарсыздандырғыш қасиеттерге ие. Қуат параметрлерінің дәлдігі, импульстің ұзақтығы мен кідірісі, импульсті және аралас жұмыс режимдерінің болуы операцияларды қоршаған тіндерге минималды термиялық зақымданумен жүргізуге мүмкіндік береді. «Лахта-Милон» диодты лазерлік қондырғылар әртүрлі фотосенсибилизаторлармен жұмыс жасау үшін (фотодинамикалық терапия) лазерлік сәулеленудің $635\text{-}тен\ 675 \text{ мкм}$ -ге дейінгі және $0,6\text{-}дан\ 4 \text{ Вт}$ -қа дейінгі толқын ұзындығымен жасалады. Құрылғының сыртқы түрі 4 суретте көрсетілген.



5сурет - «Лахта-Милон» аппаратыныңсыртқыкөрінісі

Зерттеу барысында келесі артықшылықтарға байланысты толқын ұзындығы 662 нм фотодинамикалық терапия үшін Лахта-Милон аппараты қолданылды:

- Клиникалық тәжірибеде отандық және шетелдік көндірістің кентаралған фотосенсибилизаторларын қолдану
- Амбулаториялық жағдайда қолдану
- Әсердің жоғары дәлдігі
- Үздіксіз режимде 6 сағатқа дейін жұмыс істейді
- Клиникалық қолдануға қолайлы және ыңғайлы

Толқын ұзындығы 662 нм «Лахта-Милон» аппаратында фотодинамикалық терапия жүргізу:

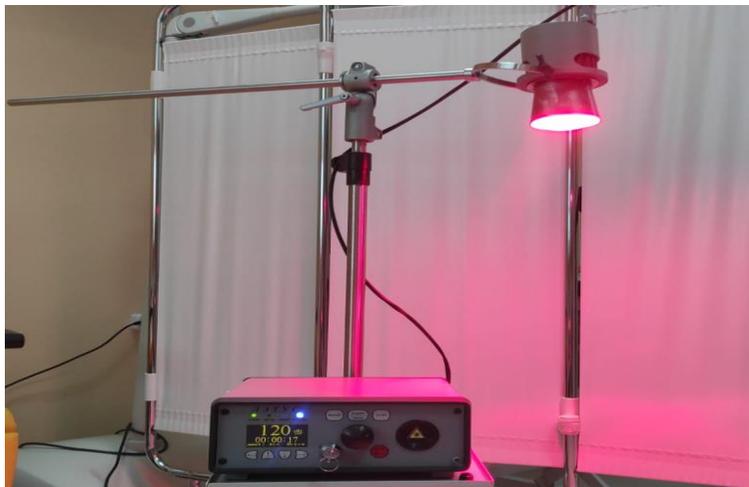
- Эндоскопиялық жабдықты қолдана отырып, жарық бағыттағышталшықтарды енгізуге
- Сәуленген жерге жарық бағыттағыш қондырмалармен сәулені жүргізуге
- Жылдам сауығуға
- Тіндердің құрылымын сақтауға
- Зақымданған кеңошақтарға тиімді әсеретуге
- Патологиялық тіндердің жойылу орнын датиртықтың болмауы
- Егд жастағы науқастарда және қатар жүретін аурулардың үлкен тізімінде терапия жүргізуге мүмкіндік береді.

«Латус-Фара» (6сурет) (шығу қуаты 1, 2 немесе 5 Вт және толқын ұзындығы 661 ± 5 нм. хлорлы Е-6 негізінде іскке қарсы фотосенсибилизаторларды қолдану арқылы фотодинамикалық терапия жүргізу әдісі мен қатерлі ісікауруын

және басқа дәбір қатар ауруларды емдеуге арналған).

Құрылғының техникалық сипаттамалары:

- қуаттығыздығы - 100-150 мВт/см²
- жарық түсіру аймағы - 40-50 см²
- сәулелену қуаты (W) - ~ 8 Вт
- толқын ұзындығы (λ) - 665 ± 10 нм
- сәулелену өлшемдері - 108x180 мм
- сәулелену көзі - өте жарқын жарық диодтары
- салқын датужүйесі - мәжбүрлі, ауа.



6 сурет - «Латус-Фара» құрылғысының сыртқы көрінісі

Жұмыста полипозициялық сәулелендіру әдісі қолданылды, бір сәулелену позициясының энергиятығыздығы 150 Дж/см². Лазерлік сәулеленудің қуаттығыздығы 200 мВт/см² құрайды. Эर्फокустың сәулелену уақыты 3-тен 10 минутқа дейін болды. Лазерлік әсеретудің жалпы уақыты 100 минутқа дейін.

Тері зақымдануларына байланысты (терінің метастатикалық зақымдануы: көлемі, саны, сатысы, жекесі паттамалары және т.б.), дәрі қабылдағаннан кейін 2-3 сағаттан соң, толқын ұзындығы 660-670 нм болатын сәулелешіғаратын лазерлік қондырғыларды (Лахта-Милон, Латус-Фара) қолдану арқылы сеанс жергілікті ісік сәулелендіру сеансы 100-600 Дж / см² дозадораындалады.

2.4 Статистикалық өңдеу әдістері

Статистикалық талдау SPSS Statistics 22 (Statistical Package for the Social Science) және Jamovi 1.6.23 бағдарламаларының көмегімен келесі шарттарды сақтай отырып жүргізілді:

1. Көрсеткіштер айырмашылығының статистикалық маңыздылық деңгейі ретінде $p < 0,05$ мәні алынды.

2. Фишер бойынша сандық қатарлардың дисперсияларының теңдігі туралы гипотезаны растау жүргізілді, ал бөлу қалыптылығы – Шапиро-Вилк бойынша іске асырылды. Гипотезаны тексеру үшін топтар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы Стьюдент t критерийін қолдана отырып, сандық қатарлардағы орташа мәндерді салыстыру арқылы жүзеге асырылды, ал жұптық мәндер үшін жұптық үлгілер арқылы Стьюдент t критерийінің көмегімен есептеледі. Топтық салыстыру үшін (2-ден көп) бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA) қолданылды.

3. Жұптық салыстыру post-Hoc test әдісімен орындалды, онда жалпы дисперсия маңызды көрсеткіштерге ие болды, $p < 0,05$. Параметрлік талдау кезінде шектеулер болған кезде Манн-Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды.

4. Жиілік көрсеткіштерін салыстыру үшін χ^2 Пирсон критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін $p < 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

5. Корреляциялық талдау Спирманның параметрлік емес дәрежелік корреляциясы негізінде жүргізілді.

6. Араласу әдістерінің тиімділігін бағалау үшін Каплан-Мейер әдісі бойынша тірі қалуды талдау арқылы өмір сүру қисықтары құрылды, оларды салыстыру Tarone-Ware критерийімен салыстырғанда логранг критерийін қолдану арқылы жүргізілді. Салыстырылатын айнымалылар арасындағы айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде сенімді деп саналды.

3 Жеке зерттеу нәтижелері

3.1 Зерттеу материалдары

1. СБҚІ тері метастазымен ем алған пациенттердің медициналық құжаттары: ауру тарихы, операция хаттамалары, амбулаториялық карталар.

Пациенттерді зерттеуге қосу критерийлері:

- Дәстүрлі кешенді ем алатын СБҚІ тері метастаздары бар пациенттер (n=38).

- Дәстүрлі кешенді ем және ФДТ (n=29) алатын СБҚІ тері метастаздары бар пациенттер.

Пациенттерді зерттеуден алып тастау критерийлері:

- Декомпенсация сатысында ауыр қатар жүретін патология.

- Препаратқа төзбеушілік немесе аллергиялық реакция.

Зерттеу әдістері:

- Статистикалық талдаудың ақпараттық-аналитикалық, сандық және сапалық әдістері.

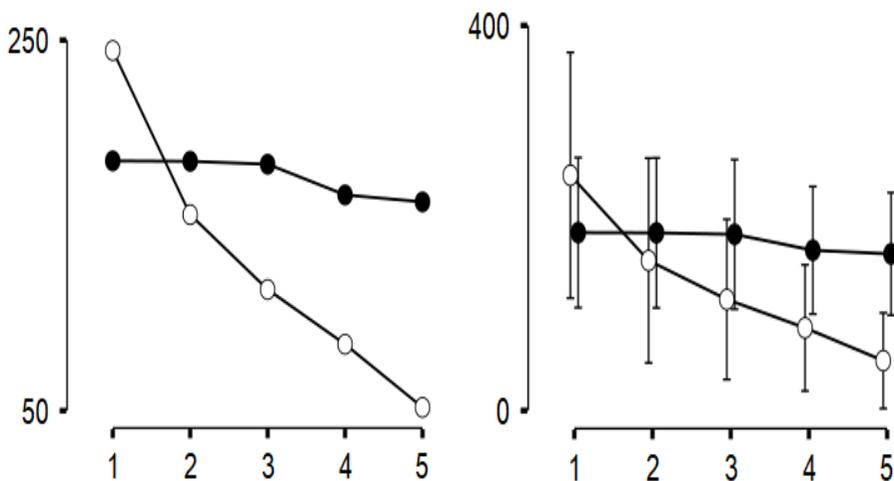
- Фотосенсибилизатормен бірге фотодинамикалық терапия.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

Қазақстанда алғаш рет СБҚІ тері метастаздары бар пациенттерде кешенді емдеу кезінде ФДТ қолданылатын болады.

3.2 Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын дәстүрлі әдістермен және фотодинамикалық терапияны қолдану арқылы емдеу нәтижелерін салыстырмалы бағалау СБҚІ тері метастаздарын дәстүрлі әдістермен және ФДТ қолданумен емдеудің салыстырмалы нәтижелерін талдау барлық әйелдерде бағаланды (N-68).

7-суретте НТ (негізгі топ) (n=29) және СТ (салыстырмалы топ) (n=38) топтарындағы тері метастаздары ауданының динамикасы көрсетілген. СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы 3 айда НТ 155,8±280, СТ 185±237 (p=0,650) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ115,4±219, СТ183±236 (p=0,235); 9 айға – НТ 85,8±172, СТ 166±202 (p=0,048); 12 айға – НТ 51,8±131, СТ 163±194 (p=0,235) құрады. НТтері метастаздары санының айтарлықтай төмендеуі байқалады (p<0,05). Алайда, емдеудің әртүрлі айларында жүргізілген салыстырмалы талдау емдеудің 9 және 12 айларындағы топтар арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады (1-кесте).



7 сурет - зерттеу топтарындағы сүт безі қатерлі ісінің тері метастаздары ауданының динамикасы

1 кесте-3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТжәне СТ-ғы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының ауданын салыстырмалы талдау

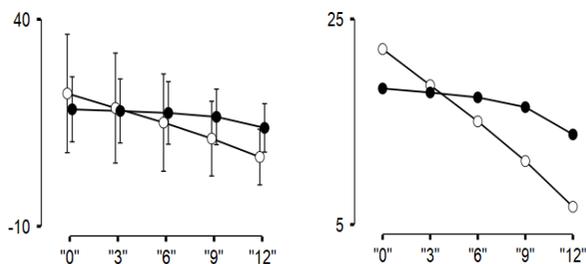
Мерзімі	Тобы	МүSD	t-test	p-мағынасы
3 айдан кейін	НТ(n=29)	155,8ү280	0,456	p=0,650
	СТ (n=38)	185ү237		
6 айдан кейін	НТ (n=29)	115,4ү219	1,197	p=0,235
	СТ (n=38)	183ү236		
9 айдан кейін	НТ (n=29)	85,8ү172	1,928	p=0,048
	СТ (n=38)	166ү202		
12 айдан кейін	НТ (n=29)	51,8ү131	2,656	p=0,010
	СТ (n=38)	163ү194		

3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТ (n=29) және СТ (n=38) топтарындағы сүт безі обырының тері метастаздары ауданының орташа төмендеу қарқыны СТ(n=38) динамика дәрежесі тек 4,2% - дан 18,5% - ға дейін жеткен кезде НТ (n=29) 39,2% - дан 66,9% - ға дейін өзгергенін көрсетті (2-кесте).

2 кесте - 3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТ және СТ топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары ауданының орташа төмендеу қарқыны

Зерттелі- нетін топ	3 айдан кейін	6 айдан кейін 3 аймен салыстырмалы	9 айдан кейін 6 аймен салыстырмалы	12 айдан кейін 9 аймен салыстырмалы
НТ (n=29)	56,5%	42,3%	39,2%	66,9%
СТ (n=38)	4,5%	6,2%	18,4%	18,5%

8-суретте НТ (n=29) және СТ (n=38) топтарындағы тері метастаздары санының динамикасы көрсетілген. Бастапқы бағалау тері метастаздарының саны орта есеппен НТ 22,07±37,6 құрады, СТ 18,2±23,9 (p=0,613) 3 айда СБҚІ тері метастаздары санының динамикасы НТ 18,55±34,9, СТ 17,8±23,5 (p=0,921) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ 15,03±30,9, СТ 17,2±22,6 (p=0,562); 9 айға – НТ 11,17±23,7, СТ 16,4±20,5 (p=0,271); 12 айға – НТ 6,72±17,7, СТ 13,8±17,8 (p=0,049) құрады. НТ емдеудің 12 айында тері метастаздары санының анық төмендеуі байқалады (p<0,05) (3-кесте).



8 сурет - 3, 6, 9 және 12 ай емнен кейінгі HT және CT топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары санының динамикасы

3 кесте - 3, 6, 9 және 12 айдан кейін HT және CT топтарындағы сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының санын салыстырмалы талдау

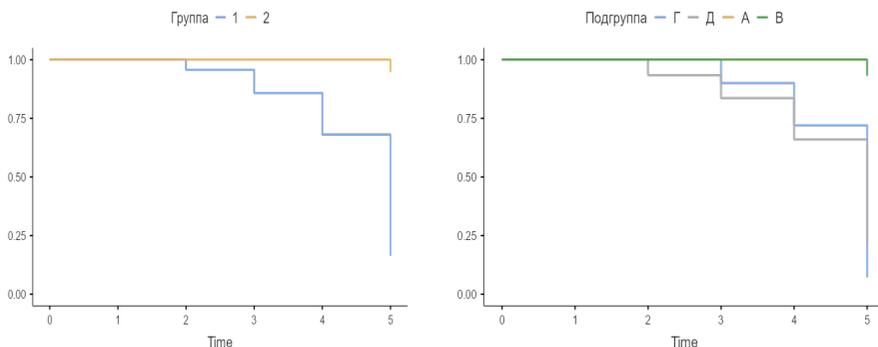
Мерзімі	Тобы	М _ү SD	t-test	p-мағынасы
Бастамасы	HT (n=29)	22,07 _ү 37,6	0,5088	p=0,613
	CT (n=38)	18,2 _ү 23,9		
3 айдан кейін	HT (n=29)	18,55 _ү 34,9	0,0993	p=0,921
	CT (n=38)	17,8 _ү 23,5		
6 айдан кейін	HT (n=29)	15,03 _ү 30,9	0,3334	p=0,562
	CT (n=38)	17,2 _ү 22,6		
9 айдан кейін	HT (n=29)	11,17 _ү 23,7	0,8085	p=0,271
	CT (n=38)	16,4 _ү 20,5		
12 айдан кейін	HT (n=29)	6,72 _ү 17,7	1,9021	p=0,049
	CT (n=38)	13,8 _ү 17,8		

Модельдерді нөлдік модельге қатысты салыстыру талдауы (әсер жок) 4-кестеде келтірілген. Жоғарыда келтірілген талдаулардан тері метастаздарының ауданын азайту мүмкіндігі уақытқа қатысты топтың әсерінен және уақыт пен топтың жеке уақыт пен топтың әсеріне қатысты аралас әсерінен жоғары болады.

4 кесте - уақыт эффектісі мен топ модельдерін салыстыру

Модельдер	P (M)	B _F ₀₁	Қателік %
Нөлдік модель	0,200	1,00	
Уақыт	0,200	1,99	0,000382
Топтар	0,200	4,02	0,0000237
Топтар+ Уақыт	0,200	7,66	4,39
Топтар + Уақыт + Топтар * Уақыт	0,200	114,66	1,10

Тері метастаздарының төмендеуін бағалау үшін тіршілік ету талдауы НТ мен СТ арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады: НТ-та тері метастаздары санының азаюының оң динамикасы СТ-мен салыстырғанда (Log-rank $\chi^2=70,4$, Tarone-Ware $\chi^2=50,8$, $p<0,001$) бұрын жеткен. Тері метастаздарының санын азайтудың тиімділігі (өмір сүру) қисығы 9-суретте көрсетілген (топтар мен кіші топтар арасында).



9сурет–СБКІ тері метастаздарына шалдыққан науқастарға қолданылған әртүрлі емдік тәсілдерге қатысты өмір сүру (тиімділік) қисығы.

Тиісінше, НТ объективті және терапиялық нәтижелердің жоғары жиілігі. Диаграммада келтірілген мәліметтерге сәйкес, сараптамалық топта объективті және емдік нәтижелерге қол жеткізу жиілігі бақылау тобына қарағанда ($p<0,05$) сенімді жоғары екенін көруге болады.

Зерттеу топтарындағы толық және ішінара әсері бар ремиссия ұзақтығын салыстырмалы талдау нәтижелері суретте көрсетілген. 47-ші диаграмма деректеріне сәйкес ремиссияның орташа ұзақтығы толық және ішінара нәтижеге қол жеткізген кезде сараптамалық топта ұзағырақ болғанын көруге болады. Деректерді статистикалық өңдеуден кейін осы белгі бойынша топтар арасындағы анықталған айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан дұрыс екені анықталды ($p<0,05$).

Тері метастаздарын емдеудің қауіпсіздік профиліне келетін болсақ, жоғарыда айтылғандай, олар хирургиялық емдеудің кіші тобында және 13,79% химиотерапиямен ауыратын науқастардың көпшілігінде байқалды. Сонымен қатар, ФДТ қолданғаннан кейін жанама әсерлер анықталмады.

ҚОРЫТЫНДЫ

НТ (n=29) және СТ (n=38) салыстырудан алынған нәтижелерді талдау келесі қорытындыларды белгілеуге мүмкіндік берді:

– СБҚІ тері метастаздары ауданының динамикасы 3 айда НТ 155,8±280, СТ 185±237 (p=0,650) құрады; 6 айда НТ 115,4±219, СТ 183±236 (p=0,235) құрады; 9 айда – НТ 85,8±172, СТ 166±202 (p=0,048) құрады; 12 айда- НТ 115,4±219, СТ 183±236 (p=0,235); НТ 51,8 ± 131, СТ 163 ± 194 (p = 0,235). НТ-та емдеудің 9 және 12 айында тері метастаздары санының (p<0,05) сенімді төмендеуі байқалады.

- 3 айда СБҚІ тері метастаздары санының динамикасы НТ 18,55±34,9, СТ 17,8±23,5 (p=0,921) құрады. Бұл көрсеткіш 6 айға НТ 15,03±30,9, СТ 17,2±22,6 (p=0,562); 9 айға – НТ 11,17±23,7, СТ 16,4±20,5 (p=0,271); 12 айға – НТ 6,72±17,7, СТ 13,8±17,8 (p=0,049) құрады. НТ емдеудің 12 айында тері метастаздары санының айтарлықтай төмендеуі байқалады (p<0,05).

- ФДТ тиімділігін бағалау үшін тіршілік ету талдауы НТ мен СТ арасындағы сенімді айырмашылықты анықтады: тері метастаздары ауданының төмендеуінің оң динамикасы СТ-мен салыстырғанда НТ бұрын жеткен (Log-rank $\chi^2 = 98,0$, Tarone-Ware $\chi^2 = 78,5$, p< 0,001)

- толық емдік әсері НТ анық жиірек кездескен, ал СТ ішінара әсер (p<0,001) жиірек байқалған.

Осылайша, паллиативтік мақсатта СБҚІ тері метастаздары бар науқастарда ФДТ қолдану терінің ісік зақымдануының мөлшерін азайтуға мүмкіндік береді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Hippokrates. In: Fuchs R (Hrsg). *Samtliche Werke*. Munchen, 1895-1900. D. 2. Pp. 354-355
- 2 Саралиев Г. Х. Флуоресцентная диагностика полиповидных новообразований толстой кишки: дис. канд. мед.наук. М., 2008.
- 3 Lipson RL, Gray MJ, Baldes EJ: Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. *Proc 9-th International Cancer Congress*, Tokyo, Japan, 1966, p.393
- 4 Li T., Yan L. *Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy// Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11(4). – P. 133.
- 5 Deng K., Li C., Huang S. et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy. // *Small*. – 2017. – Vol. 13. – P.1702299.
- 6 Hu J., Tang Y., Elmenoufy A.H. et al. Nanocomposite-based photodynamic therapy strategies for deep tumor treatment. // *Small*. – 2015. – Vol.11. – P. 5860–5887
- 7 Ji C., Gao Q., Dong X. et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. – Vol. 57. – P. 11384–11388.
- 8 Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S. et al. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy.// *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2018. – Vol. 90. – P. 1101–1130.
- 9 Moret F., Reddi E. Strategies for optimizing the delivery to tumors of macrocyclic photosensitizers used in photodynamic therapy (pdt) J. // *Porphyr. Phthalocyanines*. – 2017. – Vol. 21. – P. 239–256
- 10 Гюлов Х. Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // *Вестник МЦ УД ПРК №3(68)*. - 2017. - с.10-12
- 11 Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // *Biomedical photonics*. – 2017. – Специальный выпуск: Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Ростов на Дону 14-16 сентября 2017. – . С.37-38.
- 12 Bandieramonte G, Marchesini R, Melloni E, et al. Laser phototherapy following HpD administration in superficial neoplastic lesions. *Tumori* 1984;70:327–34
- 13 Schuh M, Nseyo UO, Potter WR, et al. Photodynamic therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1766–70
- 14 Khan S.A., Dougherty T.J., Mang T.S. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. // *Eur J Cancer*. – 1993. Vol. 29A(12). – P. 1686-90

- 15 Allison R.R. Photodynamic therapy: oncologic horizons. // Future Oncol. – 2014. – Vol.10(1). – P. 123-4.
- 16 Mang T.S., Allison R., Hewson G. et al. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. // Cancer J Sci Am. – 1998. –Vol. 4(6). – P. 378—84.
- 17 Lapes M, Petera J, Jirsa M, et al. Photodynamic therapy of cutaneous metastases of breast cancer after local application of meso-tetra-(parasulphophenyl)-porphyrin (TPPS4). J Photochem Photobiol B 1996;36:205–7.
- 18 Капан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и соавт. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2013. –Т. 22, № 3. – С. 115-123.
- 19 Горанская Е.В., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). - 2014. – Т. 23, № 3. – С.34-42
- 20 Горанская Е.В., Рагулин Ю.А., Капинус В.Н. и соавт. Непосредственные результаты фотодинамической терапии внутрикожных метастазов рака молочной железы // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 21-22.
- 21 Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев, П. И. и соавт. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-S1. – С. 75
- 22 Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г., Яникова А.Г. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. –№ 3. – С. 52-54
- 23 Вакуловская Е.Г., Летягин В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы//Российский биотерапевтический журнал. -2003- Т. 4, № 2. – С.57-60.
- 24 Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D. et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer // Int. J. Cancer. – 2001. – Vol. 93. – P. 720–724
- 25 Rollakanti K.R., Anand S., Maytin E.V. Vitamin D enhances the efficacy of photodynamic therapy in a murine model of breast cancer // Cancer Med. – 2015. –Vol. 4(5). – P. 633-42
- 26 Pan W., Caifeng L., Xiaobing W. et al. Anti-metastatic and Pro-Apoptotic Effects Elicited by Combination Photodynamic Therapy With Sonodynamic

- Therapy on Breast Cancer Both in Vitro and in Vivo//Ultrason Sonochem-2015-Vol.25.-P. 116
- 27 Sanjay A., Anton Y., Taylor B., Mukul G., Edward V. A Non-Toxic Approach for Treatment of Breast Cancer and Its Metastases: Capecitabine Enhanced Photodynamic Therapy in a Murine Breast Tumor Model// J Cancer Metastasis Treat-2019
 - 28 Qing Ch., Si T., Jing Zh., Kai-Ting L., et al. Exploring a Novel Target Treatment on Breast Cancer: Aloe-emodin Mediated Photodynamic Therapy Induced Cell Apoptosis and Inhibited Cell Metastasis// Anticancer Agents Med Chem-2016-Vol.16 (6).-P. 763-70
 - 29 Wang X., Hu J., Wang P. et al. Analysis of the In Vivo and In Vitro Effects of Photodynamic Therapy on Breast Cancer by Using a Sensitizer, Sinoporphyrin Sodium //Theranostics. – 2015. – Vol. 5(7). – P. 772-786.
 - 30 Anand S., Denisyuk A., Bullock T. et al. Non-toxic approach for treatment of breast cancer and its cutaneous metastasis: Capecitabine (Xeloda) enhanced photodynamic therapy in a murine tumor model // Proc. SPIE 10476: Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy. – 2018. – Vol. XXVII. – 104760P
 - 31 Гельфонд М.Л., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. Неoadьювантная, интраоперационная и адьювантная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении некоторых нозологических форм злокачественных новообразований // Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов. / под ред. Н. Н. Петрищева. - Спб., 2016. - С. 81-95.

ҚОСЫМШАЛАР

А қосымшасы



«АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АҚ
Локальды Биоэтикалық
комитеті



АО «МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
Локальный Биоэтический
комитет

Выписка из протокола № 4
заседания Локального Биоэтического комитета
АО «Медицинский университет Астана»

от 20 декабря 2018 года
Астана, АО «Медицинский университет Астана»

Присутствовали: Председатель Комитета д.м.н., проф. Тажибаева Д.С., секретарь – Бекбергенова Ж.В., члены – к.м.н., проф. Хамчиев К.М., к.м.н. Аканов А.Б., к.м.н., доц. Базарова А.В., к.м.н., доц. Дербисалина Г.А., д.м.н., проф. Латыпова Н.А., к.м.н., доц. Колос Е.Н., д.м.н., проф. Мамбетпаева Б.С., к.м.н., доц. Жусупова Г.Д.

Кворум – есть.

Повестка заседания:

- Рассмотрение этических документов научного исследования докторанта Туржановой Д.Е. на тему «Сәулетік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау». Руководитель исследования: д.м.н., проф. Рахимажанова Р.И.
- Разное.

Обсуждение:

Были рассмотрены документы на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального биоэтического комитета на тему «Сәулетік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» и вынесено решение.

Принятое решение:

Одобрить с рекомендациями и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению научного исследования «Сәулетік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание через 12 месяцев по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК.

Председатель

Секретарь



**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА
 на проведение процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства**

Я (мой подопечный),
 _____, дата рождения, _____,
 _____, проживающий (ая) [] находясь в отделении (для стационарных пациентов)
 [] находясь на амбулаторном лечении у врача-специалиста _____
 в РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики
 Казахстан» на ПХВ (далее - Больница),

1. Даю добровольное согласие на проведение мне процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства:

(наименование процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства)

2. Я информирован (а), что согласно статье 139 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года №193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» порядок проведения хирургического вмешательства, применения инвазивных методов диагностики требует письменного согласия пациента, либо его законного представителя (если пациент страдает психическими расстройствами, признан в суде недееспособным). Согласие может быть отозвано, за исключением тех случаев, когда медицинские работники по жизненным показаниям уже приступили к хирургическому вмешательству и его прекращение невозможно в связи с угрозой для жизни и здоровья пациента. В случаях, когда промедление выполнения хирургического вмешательства, переливания крови и ее компонентов, инвазивных методов диагностики угрожает жизни больного, а получить согласие больного или его законных представителей не представляется возможным, решение принимает врач или консилиум с последующим информированием больного или его законных представителей о принятых мерах.

3. Я информирован (а) о необходимости, целях, характере, преимуществах проведения данной процедуры. Мне объяснены ожидаемые результаты предстоящей процедуры.

4. Я информирован (а) о возможных альтернативных методах и вариантах проведения процедуры, а также о последствиях не выполнения или несвоевременного выполнения данной процедуры.

5. Я предупрежден (а), что во время проведения процедуры могут возникнуть непредвиденные обстоятельства, экстренные случаи, когда я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий. В таких ситуациях врачи, непосредственно занятые в тот период времени моим лечением, будут принимать решение о дальнейшей тактике самостоятельно или консилиумом.

6. Я понимаю, что проведение процедуры может быть сопряжено как с общими рисками и осложнениями, которые могут включать, но не ограничиваться нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной и других систем жизнедеятельности организма; непреднамеренным причинением вреда здоровью, неблагоприятным исходом; так и со специфическими рисками, связанными с профилем данной процедуры: _____. В таком случае, я согласен (на) на то, что вид и тактика лечения может быть изменена врачами по их усмотрению.

7. Я знаю, что в целях обеспечения максимальной эффективности и безопасности проводимой процедуры, я обязан (а) поставить в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, о наследственности, аллергиях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами.

8. Я предупрежден (а) о режиме поведения после процедуры и возможных последствиях при его нарушении, а также о возможных болевых ощущениях и методах обезболивания.

9. Я поставлен (а) в известность и даю согласие на то, что Больница обеспечит проведение процедуры квалифицированным специалистом.

10. Я имел (а) возможность задавать любые вопросы медицинскому персоналу и на все вопросы получил (а) исчерпывающие ответы.

11. Я ознакомлен (а) со всеми пунктами настоящего документа и согласен (а) с ними.

Ф.И.О., подпись _____

(фамилия, имя и отчество пациента, или ФИО (полностью), дата рождения и подпись законного представителя пациента, его отношение к пациенту)

Дата заполнения: Время заполнения: _____

Врач, проводящий процедуру: _____

Подпись: _____

Примечание: Ответственность за правильность заполнения заявления несет заполняющий пациент/ законный представитель.

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения

«РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», «РАК ШЕЙКИ МАТКИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ», «РАК ПИЩЕВОДА», «РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ», «РАК КОЖИ», «РАК ГУБЫ», «МЕЛАНОМА КОЖИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ РОТОГЛОТКИ», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА», «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ, КЛЕТКИ РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ», «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»

**ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАРУЖНЫХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ И ПОЛОСТНЫХ ОРГАНОВ**

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

I. Код(ы) МКБ-10:

- C00 – Злокачественное новообразование губы
- C01 – Злокачественные новообразования основания языка. Верхней поверхности основания языка Неподвижной части языка БДУ Задней трети языка
- C02 – Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка
- C04 – Злокачественное новообразование дна полости рта
- C05 – Злокачественное новообразование неба
- C06 – Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта
- C10 – Злокачественное новообразование ротоглотки
- C14 – Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки
- C15 – Злокачественное новообразование пищевода
- C20 – Злокачественное новообразование прямой кишки. Ампулы прямой кишки
- C21 – Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
- C22 – Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
- C32 – Злокачественное новообразование гортани
- C33 – Злокачественное новообразование трахеи
- C34 – Злокачественное новообразование бронхов и легкого
- C43 – Злокачественная меланома кожи
- C44 – Другие злокачественные новообразования кожи

АВТОРЛАР ЖӘНЕ РЕЦЕНЗЕНТТЕР ТҰРАЛЫ АҚПАРАТ

ҒӘН тақырыбы: «Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы»

Әзірлеуші ұйым: «ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы»

Авторлар туралы ақпарат:

№	Т.А.Ә.	Ғылыми/ академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Н.А. Шаназаров	м.ғ.д., профессор	«ҚР ПІБ МОА» директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары	nasrulla@inbox.ru	+77017321113
2	В.В.Бәйберин	м.ғ.д., профессор	«ҚР ПІБ МОА» директоры	kense@bmc.mcupd.kz	+7(7172)708090
3	Рахимжанова Р.И.	м.ғ.д., профессор	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі менгерушісі.	Rakhimzhanova01@rambler.ru	+77012288058
4	Х.Я.Гюлов	м.ғ.д., профессор	АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері	aagulov@mail.ru	+79191142228
5	Туржанова Д.Е.	«Медицина» ғылымдарының магистрі	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының ассистенті	dinara.turzhanov@mail.ru	+77711618986
6	Жаппаров Е.И.		Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» диспансер бөлімінің менгерушісі, онколог маммолог	erbol_astana@mail.ru	+77079775577
7	Ташпулатов Т.Б.		ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы, КТ және МРТ дәрігері.	tashpulatov_t@inbox.ru	+77787892039

Рецензенттер туралы ақпарат

№	Т.А.Ә.	Ғылыми /академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Бимбетов Б.Р.	м.ғ.д., профессор	ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.	bimbetov2010@mail.ru	87013836072
2	Тайлаков Б. Б.	м.ғ.д., профессор	Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары	bbtaylor@mail.ru	87012218303

Н.А. Шаназаров, В.В. Бенберин, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**
(Әдістемелік нұсқаулық)

Тапсырыс берушінің материалдарынан басылды
ҚР ПИБ МОА баспаханасы
Мекен-жайы: Нұр-Сұлтан қ., Есіл ауданы, Е – 495 кө ш., №2
Байланыстар: +7 (7172) 70 79 12

Басылымға қол қойылды «__» _____ 2022

Фотобасылым

Офсеттік қағаз

Тиражы 500 дана

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫАУРУХАНАСЫ**

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова,
Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНАШАЛДЫҚҚАН
НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫН БАҒАЛАУ**
(Әдістемелік нұсқаулық)



Нұр-Сұлтан
2022ж.

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫАУРУХАНАСЫ**

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,

Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНАШАЛДЫҚҚАН
НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫН БАҒАЛАУ**
(Әдістемелік нұсқаулық)

Нұр-Сұлтан
2022ж.

УДК 618.19-006.6-085

ББК 55.691.3я73

С 90

Рецензенттер:

1. Тайлаков Б. Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары

2. Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

В.В. Бенберин - м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директоры

Н.А. Шаназаров - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының профессоры.

Р.И. Рахимжанова - м.ғ.д., профессор, ҚР еңбек сіңірген қайраткер, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

Х.Я.Гюлов - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері.

Д.Е.Туржанова – «Медицина ғылымдарының» магистрі, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті.

Е.И. Жаппаров - Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» диспансер бөлімінің меңгерушісі, онколог маммолог.

Р.К. Кумисбекова - Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» онкологы.

Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасын бағалау: Әдістемелік нұсқаулық / Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2022.- 316.

ISBN 978-601-305-484-1



9|786013|054841

Бұл әдістемелік нұсқаулық медициналық жоғары оқу орындарының жоғары курс студенттеріне, дәрігер-интерндерге, резиденттерге, сондай-ақ жалпы практика дәрігерлеріне, учаскелік дәрігерлерге, онкологтарға, хирургтарға, терапевтерге, медициналық психологтарға және өз жұмысында онкологиялық аурулармен ауыратын науқастарға медициналық көмек көрсету мәселелеріне тап болатын басқа да мамандарға арналған.

ҚР ПІБ МО ауруханасының ғылыми клиникалық Кеңесінің баспаханалық жарияланымға шығаруына рұқсат етілген және бекітілген (ҚР ПІБ МО ауруханасының ҒҮК отырысының 2022 жылғы "30" маусымдағы № 3 хаттамасы).

© Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. 2022 ж.

МАЗМҰНЫ

Қысқартулар, шарттыбелгілер және таңбалар	4
Кіріспе	5
Негізгі бөлім	6
1 Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасы	6
2 Зерттеу материалдары мен әдістері	12
2.1 Зерттеу дизайны	12
2.2 QOL-CS сауалнамасы	12
2.3 Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу	14
3 Жеке зерттеу нәтижелері	14
3.1 Зерттеу материалдары	14
3.2 Қолданылатын емге байланысты сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасын бағалау	14
Қорытынды	21
Қолданылған әдебиеттер тізімі	22
Қосымшалар	25

ҚЫСҚАРТУЛАР, ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ТАҢБАЛАР

ӨС – өмір сапасы

ФДТ – фотодинамикалық терапия

ФС – Фотосенсибилизатор

ҚӨ – қатерлі өспе

СБКІ - сүт безінің қатерлі ісігі

ISOQOL - International Society for Quality of Life Research (Өмір сапасын зерттеудің халықаралық қоғамы)

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy (Қатерлі ісік терапиясын функционалды бағалау)

RSC - Rotterdam Symptom Checklist (Роттердам белгілерінің бақылау тізімі)

FLIC - Functional Living Index – Cancer (Функционалды өмір индексі-қатерлі ісік)

CIPS - Cancer Inventory of Problem Situations (Мәселелік жағдайлардың онкологиялық тізімі)

CARES - Rehabilitation Evaluation System (Оңалтуды бағалау жүйесі)

QOL-CS - Quality of Life Patient/Cancer Survivor (Қатерлі ісіктен аман қалған науқастың өмір сапасы)

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі. Сүт безінің қатерлі ісігіне (СБҚІ) байланысты түбегейлі ем қабылдаған әйелдердің өмір сапасының (ӨС) мәселесі он жылдан астам уақыт бойы өзекті болып келеді.

Заманауи медицинада науқастардың өмірлік белсенділігі емдеудің тиімділігін бағалаудың жетекші критерийлерінің біріне айналуға, бұл критерий қатерлі ісіктерді диагностикалау мен емдеуде жаңа әдістер мен ғылыми әзірлемелерді іздеуге ынталандырады.

Фотодинамикалық терапияны (ФДТ) қолдану - басым бағыттардың бірі болып табылады. Қазіргі уақытта ФДТ қатерлі ісіктерді емдеудің тиімді әдістерінің бірі.

ФДТ-ны қолданудың әлемдік тәжірибесі әртүрлі жағдайда шоғырланған қатерлі ісіктерді радикалды және паллиативті емдеуде өзінің тиімділігін көрсетті. ФДТ әдісін дербес, сонымен қатар хирургиялық және сәулелі емдеу әдісімен біріктіру арқылы қолдануға болады. Кейбір жағдайларда пациенттер хирургиялық емдеуден бас тартқан кезде немесе операцияға қарсы көрсеткіштер болса, ісікке әсер етудің жалғыз әдісі - ФДТ.

ФДТ әдістері сүт безінің бастапқы ісігінде, сондай-ақ тері астындағы және тері ішіндегі метастаздарда жоғары клиникалық тиімділікті көрсетуде.

ФДТ әдістерін СБҚІ асқынған сатыларын кешенді емдеуде қолдану сырқаттың диагностикалық және емдік тиімділігін арттырады, сонымен қатар аталған топтағы науқастардың өмір сүру сапасы мен ұзақтығын жақсартады.

Ғылыми маңыздылығы. Қазақстанда алғаш рет сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасы зерттелді.

Зерттеу мақсаты-қолданылатын емге байланысты сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасын бағалау.

Практикалық маңыздылығы. Қолданылатын емдік процедуралардың тиімділігін бағалау мақсатында сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарына арналған ӨС сауалнамасын қолдану ұсынылады.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасы

Өмір сапасын (ӨС) зерттеу – денсаулықпен байланысты пәнаралық ұғым, қазіргі медицинада белгілі бір сатыға ие бола отырып, прогрессивті дамуды жалғастыруда. Алғаш рет науқастың ӨС түсінігі Index Medicus-та 1977 жылы пайда болды [1]. 1982 жылы R.D. Kaplan және J.V. Bush «health-related quality of life» – HRQOL (денсаулыққа байланысты өмір сапасы) терминін ұсынды [2].

1985 жылы АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмекті бақылау басқармасы (FDA) клиникалық зерттеулерге ӨС бағасын емдеу тиімділігінің негізгі немесе қосымша критерийі ретінде енгізуді ұсынды. 1990 жылы АҚШ Ұлттық онкология институтының (NCI) және Американдық клиникалық онкология қоғамының (ASCO) конференциясында өмір сүру сапасы жалпы өмір сүруден кейінгі емдеу нәтижелерін бағалаудың екінші маңызды критерийі, сондай-ақ объективті жауаптан гөрі маңызды болды [3]. Әртүрлі елдердің медициналық топтарында ӨС анықтау мен түсінуде кейбір ерекшеліктер бар екендігі туралы айта кету керек. Сонымен, Қазақстанда, сондай-ақ Еуропада, ӨС деп науқастың субъективті қабылдауына негізделген оның физикалық, психологиялық, эмоционалды және әлеуметтік қызметінің интегралды сипаттамасын атайды [4]; американдық зерттеушілер ӨС-ті адамның физикалық, эмоционалды, әлеуметтік, қаржылық және рухани әл-ауқаты ретінде қабылдайды [5].

ӨС-тің негізгі компоненттері: ауырсыну; жалпы өмір сүру сапасы; жалпы денсаулық; өміршеңдік; әлеуметтік жұмыс; рөлдік эмоционалды жұмыс (шектеулі өмірдегі эмоционалды проблемалардың рөлі), психикалық денсаулық, жыныстық жұмыс, аурудың әртүрлі белгілерінің көріну дәрежесі (шаршау, әлсіздік, лимфа ісінуі); физикалық жұмыс [6-7].

Химиялық және сәулелік терапияның заманауи жетістіктері науқастардың сауығу мүмкіндігін едәуір арттырады. Алайда, жалпы өмір сүру және рецидивсіз кезеңнің ұзақтығы сияқты емдеу тиімділігінің критерийлерін бағалау әрдайым мамандарды қанағаттандырмайды. Өмір сүру мерзімі 5 жылдан асқан кезде науқастардың жағдайын, емдеу тиімділігін анықтайтын негізгі критерийлердің бірі – ӨС. Өмірдің сапалық сипаттамалары тек ісікке қарсы емдеудің заманауи әдістерін қолданумен ғана шектелмейді, қосымша әсер ету әдістерін қолдану қажет [8-9].

Барлығымызға мәлім, кез келген медициналық араласудың негізгі мақсаты – ӨС жақсарту. ӨС бойынша зерттеу нәтижелерін объективті талдау үшін ғылыми қоғамдастық алдында бірыңғай әдістемелік тәсілді құру туралы мәселе туындады. ӨС бағалау бойынша көптеген құралдардың

қызу талқылауы осы күнге дейін жалғасуда. Құралды дұрыс таңдау адам денсаулығының негізгі құрамдас бөліктері: физикалық, психологиялық және әлеуметтік қызметті өлшеудің бірегей мүмкіндіктерін ашатын ӨС зерттеу әдістемесінің негізі екенін атап өткен жөн.

Арнайы сауалнамалар өмірдің бұзылуы мен әлеуметтік шектеулердің дәрежесін өлшеу және бағалау құралы ретінде қызмет етеді. Оларға бірқатар талаптар қойылады, тек осы сауалнаманың көмегімен алынған нәтижелерді байыпты қарастыруға болады. Сауалнама-бұл зерттеушінің зерттелетін мәселенің мазмұнын көрсететін сұрақтармен адамдардың белгілі бір топтарына жазбаша түрде қамтитын әлеуметтік зерттеуде ақпарат жинау әдісі [10].

Қазіргі уақытта әлемде ӨС зерттеу әдістерін әзірлеумен айналысатын 50-ден астам ғылыми топтар мен институттар бар. ӨС зерттеу саласында мамандардың білімі мен бірыңғай тәсілдерін қалыптастыруда Халықаралық өмір сапасын зерттеу қоғамы – International Society for Quality of Life Research – ISOQOL үлкен рөл атқарады, олардың өкілдіктері бүкіл әлемді қамтиды. Бұл ұйым жұмысының негізгі бағыттары - онкологиялық науқастың ӨС зерттеу, сондай-ақ оны бағалау әдістерін әзірлеу және жетілдіру. ӨС зерттеу бойынша қызметті жүйелеу мақсатында 1995 жылы Францияда MAPI Research Institute құрылды, ол осы саладағы зерттеулерді үйлестіреді, әзірленген сауалнамаларды бекітеді және оларды қолдануға ұсынады. 1992 жылдан бастап «Өмір сүру сапасын зерттеу журналының» («Quality of Life Research Journal») арнайы басылымы шығады [11].

ӨС жеке мониторингін емдеу басталғанға дейін, емдеу барысында, сондай-ақ ерте және кеш оңалту кезеңдерінде жүргізу қажет. Мұнда ӨС бағалау нәтижелерінің болжамдық мәні орын алады. Емдеуден бұрын алынған нәтижелер белгілі бір емдеу әдісін қолданған кезде аурудың мүмкін болатын нәтижесі туралы құнды ақпарат береді және осылайша науқасты дұрыс басқару тактикасын таңдауға көмектеседі. ӨС бағалау дәрігерге ауру барысында тұрақты бақылау жүргізуге және қажет болған жағдайда терапияны түзетуге мүмкіндік береді. Клиникалық зерттеулерде ол бір дәрілік препараттың екіншісінен, бір емдеу әдісінің екіншісінен артықшылықтарын анықтауға мүмкіндік береді. Оның көмегімен жаңа дәрілік препаратты енгізу мүмкіндігі немесе қандай да бір емдеу әдісінің тиімділігі бағаланатын бірқатар жағдайларда ӨС негізгі критерий болып табылады. Сондай-ақ, емдеудің әртүрлі тәсілдерін қолдану нәтижелерін салыстыруға болады. Сонымен, ӨС бағалау қолданылатын қазіргі заманғы медицинаның негізгі бағыттары: науқастың жағдайын сапалы жеке мониторингі; аурудың ағымы мен нәтижесінің болжамдық модельдерін

эзірлеу; паллиативтік медицинаның іргелі қағидаттарын эзірлеу; оңалту бағдарламаларын эзірлеу; емдеудің жаңа әдістерін сараптау; емдеу әдістерін стандарттау; қауіп топтарын бөліп көрсету арқылы әлеуметтік-медициналық популяциялық зерттеулер жүргізу; қауіп топтарын динамикалық бақылауды қамтамасыз ету және профилактикалық бағдарламалардың тиімділігін бағалау; жаңа дәрілік препараттарды сараптау сапасын арттыру; «баға – сапа», «күн – тиімділік» көрсеткіштерін ескере отырып, емдеу әдістерінің экономикалық негіздемесі [1,6,12].

Онкологиядағы ӨС зерттеудің жаңа әдістемелік тәсілдерін эзірлеу бірқатар жаңа көрсеткіштерді ұсынуға мүмкіндік берді, оларды қолдану клиникалық тәжірибеде науқастың жағдайын бағалау мүмкіндігін айтарлықтай кеңейтеді. Осы параметрлердің бірі өмір сапасының интегралды көрсеткіші болып табылады [13]. Оның мәні әртүрлі сауалнамалар арқылы алынған деректерді талдау кезінде кездесетін көпөлшемді мәселені шешуге мүмкіндік берді. Өмір сүру сапасының жеке көрсеткіші-сауалнаманың барлық шкалаларының мәндерін біріктіретін көрсеткіш. Ол интегралды бейіндер әдісімен анықталады және өлшемі 0-ден 1-ге дейін. Жеке көрсеткіштің мәні неғұрлым жоғары болса, науқастың ӨС соғұрлым жақсы болады.

ӨС бағалау үшін сауалнамаларды қолданудағы қиындықтар да барабар сауалнаманы таңдау, зерттеу нүктелерін дұрыс таңдау және, әрине, деректерді жинау, талдау және түсіндіру болып табылады. Ресей ғалымдары В.А. Горбунова, В.В. Бредер, Н.С. Бесова (2000), А. Горбунова, В.В. Бредер, Н.С. Бесова (2006) өз еңбектерінде науқастарды бағалау кезінде олардың ӨС аурудың ағымының ерекшеліктері мен жеке мінез-құлық белгілері әсер ететінін атап өтті [14, 15].

Науқаске онкологиялық көмек көрсету жүйесінің басты мақсаты бірнеше бағытта зерттелетін денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасын қалпына келтіру болып табылады: аурумен де, емдеумен де байланысты белгілерді бақылау; болжамы нашар қатерлі ауруларды емдеу кезінде; өмір сүру деңгейі бірдей режимдерді зерделеу кезінде; демеуші емнің әсерін зерделеу кезінде; өмір сүру болжамын бағалау үшін.

Бүгінгі таңда әлемде эзірленген 400-ге жуық ӨС сауалнамалары туралы белгілі. ӨС сауалнамалары клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылады, олар аурудан ең көп зардап шеккен салаларды анықтауға мүмкіндік береді, осылайша патологияның әр алуан түрлері бар науқастардың жағдайын сипаттайды. Олар жалпы және арнайы болып бөлінеді, ал жалпы нозологияға, аурудың ауырлығына және емдеу түріне қарамастан ӨС-ті бағалауға арналған.

Онкологиялық тәжірибеде көп жағдайда келесі арнайы сауалнамалар

қолданылады: EORTC QLQ-C30; Functional Assessment of Cancer Therapy(FACT-G); Rotterdam Symptom Checklist (RSC); Functional Living Index – Cancer (FLIC); Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS); Rehabilitation Evaluation System (CARES).

Кейбір жағдайларда физикалық жағдайды, симптомдардың ауырсынуын бағалау үшін шкалалар қолданылады: Karnovsky Performance Index (KPI); McGill Pain Questionnaire (MPQ); Symptom Distress Scale (SDS), сондай-ақ Spitzer Quality of Life Index (SQLI); Linear Analogue Self-Assessment Scale (LASA); quality of Life Tool (QOLT); Breast-Q.

Алайда, бүгінгі таңда ең көп тарағандары: американдық FACT-G сауалнамасы (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) және еуропалық EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) және QOL-CS(Quality of Life Patient/Cancer Survivor) [16].

Бұл сауалнамалар мынадай талаптарға жауап береді: 1) науқастың сауалнаманы өзінің толтыру мүмкіндігі; 2) көп өлшемділік (ӨС сипаттайтын бірнеше шкаланың болуы); 3) қатерлі ісіктің ерекшелігі; 4) әртүрлі этникалық топтарға қолданылуы [17]. ӨС бағалау үшін бір өлшемді сауалнамаларды пайдаланған кезде бұл ұғым жалпы соматикалық мәртебені немесе психологиялық саулықты бағалауға дейін қысқарады.

Алайда, бұл құралдар науқастер қатерлі ісік ауруын емдеуді аяқтағаннан кейін пайда болатын жаңа белгілер мен проблемаларды анықтамайды [18]. Кейбір зерттеулерде жалпы көрсеткіштер қолданылады, мысалы, 36 тармақтың денсаулық жағдайының қысқаша мазмұны [19], алайда бұл сауалнамада шектеулер бар, өйткені ол қатерлі ісік ауруынан кейін ұзақ өмір сүретін науқастардың белгілі бір проблемаларына назар аудармайды [20]. Одан басқа, зерттеулер көрсеткендей, бұл санаттағы науқастер, сонымен қатар, жарақаттан кейінгі өсу және өмір сүру деңгейінің жоғарылауы сияқты онкологиялық аурулармен байланысты оң өзгерістерді бастан кешіреді [21], көптеген құралдар онкологиядан кейінгі оң әсерлерді бағаламайды.

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, онкологиялық науқастардың ӨС-ін бағалау үшін QOL-CS сауалнамасы әзірленді. Ол онкологиялық науқастерде ӨС бағалаудың барлық жақтарын көрсететін бірнеше құралдардың бірі болып табылады және әртүрлі елдерде сынақтан өтті [22-24].

QOL-CS АҚШ-тың Калифорниядағы Хоуп қ. Ұлттық медициналық орталығының зерттеушілері қатерлі ісіктен аман қалғандардың ӨС-ін өлшеу үшін жасаған [22]. QOL-CS QOL-ге тән төрт саланы (физикалық, әлеуметтік, психологиялық және рухани әл-ауқат) білдіретін 41 элементті

камтиды [22]. Әр домен үшін жиынтық ұпайлар нәтиженің көрсеткіші ретінде пайдаланылады, ал жоғары ұпайлар өмір сүру сапасының жақсылығын көрсетеді.

QOL-CS сауалнама ӨС өлшеулерінің дұрыстығын сипаттайтын негізгі сипаттамаларға жауап береді – сенімділік, сезімталдық және жарамдылық. Сенімділік басқа параметрлердің теңдігі жағдайында, яғни кездейсоқ қателіктерден оның еркіндік дәрежесі болған жағдайда, қайта өлшеу кезінде бірдей нәтиже алу ықтималдығын көрсетеді. Сезімталдық бұл әдістің болып жатқан өзгерістерді сенімді түрде көрсету мүмкіндігі. Жарамдылық дегеніміз басқа нәрсеөлшеу емес, өлшенуі керек нәрсені көрсететін дәрежені білдіреді [22].

ӨС-пен байланысты емге жауапты анықтау үшін емдеу басталғанға дейін және ол аяқталғаннан кейін немесе емдеудің клиникалық әсері күтілетін кезеңде науқастың жалпы және психологиялық жай-күйі субъективті бағаланады.

Осы құралдың көмегімен онкологиялық науқастарда ӨС анықтау үшін сауалнаманың бірегейлігін дәлелдейтін ғылыми зерттеулер жүргізілді.

Даниялық ғалымдар QOL-CS құралын қолдана отырып, қатерлі ісікке шалдыққан 165 әйелді зерттеді. Физикалық, психологиялық, әлеуметтік және рухани салауаттылық шкаласы бойынша науқастер емделуден кейін 3 және 9 айдан кейін бағаланды. Әйелдер екі топқа бөлінді, олардың бірінші тобы дәстүрлі ем қабылдады, ал екінші топ дәстүрлі әдіспен емделді және қосымша психологтың көмегі көрсетілді. Зерттеу нәтижесінде сауалнамадан психологиялық бейімделуді алған әйелдер тобы физикалық әл-ауқаттың жалпы шкаласы бойынша QOL-CS ($P=0,02$) және кіші шкаласы бойынша QOL-CS ($P=0,01$) 9 айдан кейін жоғары және жоғары физикалық әл-ауқат көрсетті деген қорытындыға келді. Зерттеушілер науқастардың осал тобына психологиялық көмек көрсету қажет екенін дәлелдеді [23].

Американдық онкологтар QOL-CS сауалнамасын қолдану арқылы онкологиялық науқастардың ӨС зерттеді. 686 респонденттерде жүргізілген психометриялық талдау кіші шкаламен физикалық $r=0,88$, психологиялық $r=0,88$, әлеуметтік $r=0,81$ және рухани $r=0,90$ болатын QOL-CS құралын тестілеу мен қайта тестілеудің жалпы сенімділігі 0,89 құрады. Қосымша сенімділік шаралары сенімділік көрсеткіштерінің корреляциясын, QOL-CS құралының жеке элементтерінің корреляциясын, факторлық талдауды және сенімділікті құруды қамтыды. Зерттеулер көрсеткендей, QOL-CS және оның кіші шкалалары онкологиялық науқастардың ӨС-інбарабар өлшеді [24].

Корей ғалымдары зерттеуге қатысудан 24 ай бұрын онкологиялық аурулар

диагнозы қойылған 257 науқасқа ғылыми зерттеулер жүргізді. Зерттеуге қатысушылардың орташа жасы 52,2 жасты, диагноз қойылған сәттен бастап орташа уақыт $4,0 \pm 1,6$ жылды құрады. Барлық респонденттерге QOL-CS және EORTC QLQ-C30 екі құралы қолданылды, сәйкесінше зерттеудің мақсаты сауалнамалардың салыстырмалы сипаттамасы болды. Нәтижелер көрсеткендей, екі құрылғының салыстырмалы кіші шкалалары арасында орташа корреляциялар табылды: QOL-CS физикалық жағдайы, жалпы денсаулық жағдайы EORTC QLQ-C30 ($r=0,51$, $p<0,01$) және физикалық қызметі ($r=0,53$, $p<0,01$); психологиялық QOL-CS-K эмоционалды денсаулығының кіші шкаласы EORTC QLQ-C30 ($r=0,55$, $p<0,01$); әлеуметтік QOL-CS EORTC әлеуметтік қызмет етуінің кіші сыныбымен QLQ-C30 ($r=0,54$, $p<0,01$); және әрбір EORTC QLQ-C30 ($r=0,38-0,60$, $p<0,01$) кіші шкалаға арналған баллы бар QOL-CS-K жалпы баллы. Алайда, QOL-CS-K рухани әл-ауқатының кіші шкаласы мен EORTC QLQ-C30 ($-0,08$ -ден $0,16$ -ға дейін) кез келген кішішкаласы арасында айтарлықтай байланыс табылған жоқ. Бұл зерттеуде QOL-CSO Нарасында сенімді және айқын ӨС өлшемі болды [25].

Жоғарыда баяндалған ғылыми зерттеулерді ескере отырып, біз ӨС бағалауға арналған QOL-CS құралы науқасты динамикада тереңірек бақылауды қамтамасыз етеді, жүргізілген терапияның тиімділігін анықтауға, емдеу-оңалту бағдарламасын түзету қажеттілігін бағалауға, сондай-ақ аурудың болжамын анықтауға мүмкіндік береді деген қорытындыға келдік.

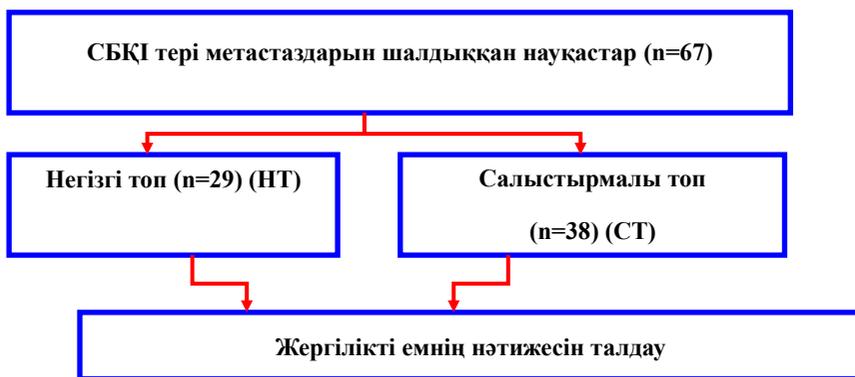
Осылайша, онкологиялық зерттеулерде науқастің ӨС деңгейі емдеу тиімділігін бағалаудың маңызды критерийі болып табылады және болжам жасайтын мәнге ие: ӨС бағалау дәрігерге симптоматикалық терапияны жекелендіруге және клиникалық зерттеулерде зерттеудің сапасын жақсартып отырып, сырқатты болжау үшін маңызды ақпарат алуға көмектеседі. Бұдан басқа, ӨС деректері онкологиялық науқастарға арналған оңалту бағдарламаларын әзірлеудің негізі бола алады және медицинаның «ауруды емес, науқасты емдеу» негізгі қағидаты ӨС-ті бағалау арқылы жүзеге асырылуы мүмкін [26].

2. Зерттеу материалдары мен әдістері

Жұмыс 2016-2021 жылдар аралығында ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК, ШЖҚ «Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің көпбейінді медициналық орталығы» МКК негізіндегі фотодинамикалық терапия орталығында орындалды (А қосымшасы). Зерттеуді «Астана Медицина Университеті» АҚ жергілікті биоэтикалық комитеті мақұлдады (В қосымшасы). Зерттеу алдында барлық пациенттер ақпараттандырылған келісім (С қосымшасы) берді.

2.2 Зерттеу дизайны

Жүргізілген зерттеудің сұлба түріндегі дизайны 1-суретте келтірілген.



1 сурет- зерттеу дизайны

2.3 QOL-CS сауалнамасы

СБҚІ тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасын, сонымен қатар оның динамикасын бағалау үшін емдеуден кейін жұмыс барысында QOL-CS сауалнамасы (қосымша) қолданылды. Бұл тестілік әдістеме АҚШ Ұлттық медициналық орталығында әзірленді және 4 негізгі шкаланы ұсынатын 41 сұрақты қамтиды:

1. Физикалық денсаулық,
2. Психологиялық денсаулық,
3. Әлеуметтік денсаулық,
4. Рухани денсаулық.

QOL-CS сауалнамасы арқылы өмір сүру сапасын бағалау кезінде науқасқа сұрақты оқып, оның пікірімен келісетіндігін шешу ұсынылды. Респонденттен әр шкаланың соңында кілтке сәйкес келісу немесе келіспеу дәрежесін көрсететін санды белгілеуді сұрады.

Баллдарды санау шкаланы бағалауға негізделген: 0 – ең нашар көрсеткіш, 10-ең жақсы көрсеткіш. Кейбір сұрақтар (1-7, 9, 16-27, 29-34,38) реверсті кілттерден тұрады.

2.4 Статистикалық өңдеу әдістері

Статистикалық талдау SPSS Statistics 22 (Statistical Package for the Social Science) және Jamovi 1.6.23 бағдарламаларының көмегімен келесі шарттарды сақтай отырып жүргізілді:

1. Көрсеткіштер айырмашылығының статистикалық маңыздылық деңгейі ретінде $p < 0,05$ шамасы алынды.

2. Сандық қатарлар дисперсияларының теңдігі туралы гипотезаны растау Фишер бойынша, таратудың қалыпты болуы – Шапиро-Уилк бойынша жүргізілді. Гипотезаны тексеру үшін топтар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы Стьюдент t критерийін қолдана отырып, сандық қатарлардағы орташа мәндерді салыстыру арқылы жүзеге асырылды, ал жұптық мәндер үшін-жұптық үлгілер бойынша Стьюдент t критерийі қолданылды. Топтық салыстыру үшін (2-ден астам) бір факторлы дисперсиялық талдау қолданылды (ANOVA).

3. Жұптық салыстыру Post-hoc test әдісімен жүргізілді, жалпы дисперсия маңызды көрсеткіштерге ие болды, $p < 0,05$. Параметрлік талдауды қолдану кезінде шектеулер болған жағдайда Манна-Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды.

4. Жиілік көрсеткіштерін салыстыру үшін χ^2 Пирсон критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін $p < 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

5. Корреляциялық талдау Спирманның параметрлік емес дәрежелік корреляциясы негізінде есептелді.

6. Араласу әдістерінің тиімділігін бағалау үшін Каплан-Мейер әдісі бойынша аман қалуды талдау арқылы өмір сүру қисықтары құрылды. Бұл әдіс Tarone-Ware критерийімен салыстыру арқылы логранг критерийі көмегімен орындалды. Салыстырылатын айнымалылар арасындағы айырмашылықтар $p < 0,05$ болған жағдайда сенімді деп саналды.

3. Жеке зерттеулер нәтижелері

3.1 Зерттеу материалдары.

1. СБҚІ тері метастазымен ем алған пациенттердің медициналық құжаттары: ауру тарихы, операция хаттамалары, амбулаториялық карталар.

Пациенттерді зерттеуге қосу критерийлері:

- СБҚІ тері метастаздары бар науқастар(морфологиялық түрде зерттелген);

- төзбеушіліктің болмауы;

- қол қойылған ақпараттық келісім.

Науқастарды зерттеуден алып тастау критерийлері:

-СБҚІ тері метастаздары жоқ пациенттер;

- декомпенсация сатысында қатар жүретін ауыр патология;

- препаратқатөзбеушілікнемесеаллергиялық реакция;

- қол қойылған ақпараттық келісімнің болмауы;

- порфириялар.

Зерттеу әдістері:

-статистикалық талдаудың ақпараттық-аналитикалық, сандық және сапалық әдістері.

-QOL-CS сауалнамасы.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы. Қазақстанда алғашрет қолданылатын емге қатысты сүт безінің қатерлі ісігінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасы зерттелді.

3.2 Қолданылатын емге байланысты сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасын бағалау

Емдеу алдында зерттелген топтардағы өмір сүру сапасын бағалау нәтижелерінің талдауы көрсеткендей, СБҚІ тері метастаздары бар әйелдерде психологиялық денсаулық компоненті ең көп зардап шеккенін анықтауға мүмкіндік берді. СБҚІ тері метастаздарының ауыр соматикалық симптомдармен бірге жүрмейтіндігі заңдылыққа сәйкес деп ойлаймыз. Алайда, науқастардың көпшілігі диагностикалық және емдік процедуралардан (олардың жанама әсерлерінен), сондай-ақ өз болашағының белгісіздігінен (ісіктің қайталануы немесе одан әрі метастаздануым үмкіндігі) қорқады.

1-кестеде QOL-CS сауалнамасы арқылы емдеу алдында және одан кейін НТ және БТ науқастарынан алынған деректер көрсетілген. Бұл сауалнама физикалық, психологиялық, әлеуметтік және рухани саулықты, емдеу мен ауру мен қорқынышты қайғылы қабылдау деңгейлерін бағалайтын 6 субшкаладан тұрады. Емдеуге дейін 6 субшкаладан алынған орташа мәндердің сенімді айырмашылығы байқалған жоқ ($p>0,05$).

1-кесте–Емдеу алдында және одан кейін НТ және СТ-ғы науқастардың өмір сапасы

Өмір сапасы	Топ	Кезең		р-мәні
		Емдеуге дейін	Емдеуден кейін	
Физикалық әл-ауқаттылығы	НТ(n=29)	4,91±1,08	3,55±1,57	<0,001
	СТ (n=38)	4,93±0,98	5,50±0,60	<0,001
	р-мәні	0,944	<0,001	
Психологиялық әл-ауқаттылығы	НТ(n=29)	6,06±0,93	6,32±1,07	<0,001
	СТ (n=38)	6,03±0,81	5,86±0,75	<0,001
	р-мәні	0,889	0,044	
Ауру және емдеу қасіреті	НТ(n=29)	7,89±0,84	6,77±2,41	0,004
	СТ (n=38)	8,09±1,12	8,10±1,72	0,958
	р-мәні	0,425	0,010	
Қорқыныш	НТ(n=29)	7,76±1,21	6,68±1,74	<0,001
	СТ (n=38)	7,38±2,02	8,67±1,06	<0,001
	р-мәні	0,368	<0,001	
Әлеуметтік әл-ауқаттылық	НТ(n=29)	6,81±0,77	6,05±1,15	<0,001
	СТ (n=38)	6,72±0,79	6,93±1,34	0,249
	р-мәні	0,654	0,006	
Рухани әл-ауқаттылық	НТ(n=29)	6,32±0,92	7,15±1,12	<0,001
	СТ (n=38)	6,01±0,99	5,87±1,13	0,066
	р-мәні	0,203	<0,001	

НТ (4,91±1,08) және СТ (4,93±0,98) емдеуге дейін физикалық әл-ауқаттылық бірдей деңгейде болды (p=0,944). Емдеуден кейін негізгі топтағы науқастар арасында (3,55±1,57) СТ (5,50±0,60) науқастымен салыстырғанда аурудың және емдеудің теріс салдарларының деңгейі төмен болды, p<0,001. Сонымен қатар, СТ науқастары емдеуден кейін физикалық әл-ауқатының нашарлауын белгіледі (5,50±0,60 және 4,93±0,98), ал НТ-та оң динамика байқалды (3,55±1,57 және 4,91±1,08), p<0,001.

Емдеу алдында салыстырудың екі тобындағы психологиялық әл-ауқат деңгейінің (НТ-6,06=0,93, СТ-6,03=0,81) сенімді айырмашылығы байқалған жоқ (p=0,889). Емдеу алдында және одан кейін психологиялық әл-ауқаттылық деңгейінің нәтижелерін салыстыра отырып, НТ-та жақсару байқалды (емдеуден кейін - 6,32±1,07, p<0,001), ал СТ-да бұл көрсеткіш нашарлады (емдеуден кейін-5,86±0,75, p<0,001). Сонымен қатар, емдеуден кейінгі психологиялық әл-ауқаттылық деңгейі СТ-пен салыстырғанда НТ-та жоғары болды (p<0,05).

Бастапқы кезеңде ауруды қайғылы қабылдау және емдеуекі салыстыру тобында шамамен бір деңгейде болды (НТ - $7,89 \pm 0,84$, СТ - $8,09 \pm 1,12$, $p=0,425$). Емдеуден кейін бұл көрсеткіш СТ-та ($8,10 \pm 1,72$) НТ-пен ($6,77 \pm 2,41$) салыстырғанда сенімділігі жоғары болды, $p < 0,05$. Сонымен қатар ФДТ емдеуден кейін қайғылы қабылдау деңгейі ($6,77 \pm 2,41$) бастапқы деңгеймен салыстырғанда ($7,89 \pm 0,84$), $p < 0,001$ төмен болды, ал СТ-да бұл көрсеткіш өзгеріссіз қалды ($p=0,958$).

НТ ($7,76 \pm 1,21$) және СТ ($7,38 \pm 2,02$) топтарында емделуге дейінгі қорқыныш деңгейінің сенімді айырмашылықтары болған жоқ ($p=0,368$). Екі топта емдеу алдында және одан кейінгі нәтижелерді салыстыра отырып, осы көрсеткіштің НТ-та ($6,68 \pm 1,74$) төмендеуін байқауға болады, ал СТ-да қорқыныш деңгейі артты ($8,67 \pm 1,06$), $p < 0,001$.

Екі топта әлеуметтік әл-ауқаттылық бірдей көрсеткішке ие болды (НТ- $6,81 \pm 0,77$, СТ- $6,72 \pm 0,79$, $p=0,654$). Сонымен қатар СТ-да ($p=0,249$) емдеу алдында және одан кейін ($6,93 \pm 1,34$) әлеуметтік әл-ауқаттылық деңгейінде өзгерістер байқалған жоқ. НТ науқастары ФДТ ем алғаннан кейін әлеуметтік әл-ауқаттылығының жақсарғанын атап өтті ($6,05 \pm 1,15$, $p < 0,001$). Екі топта емдеуден кейінгі нәтижелерді салыстырғанда СТ-ға қарағанда ($p < 0,05$) НТ-да әлеуметтік әл-ауқаттылық жоғары болды.

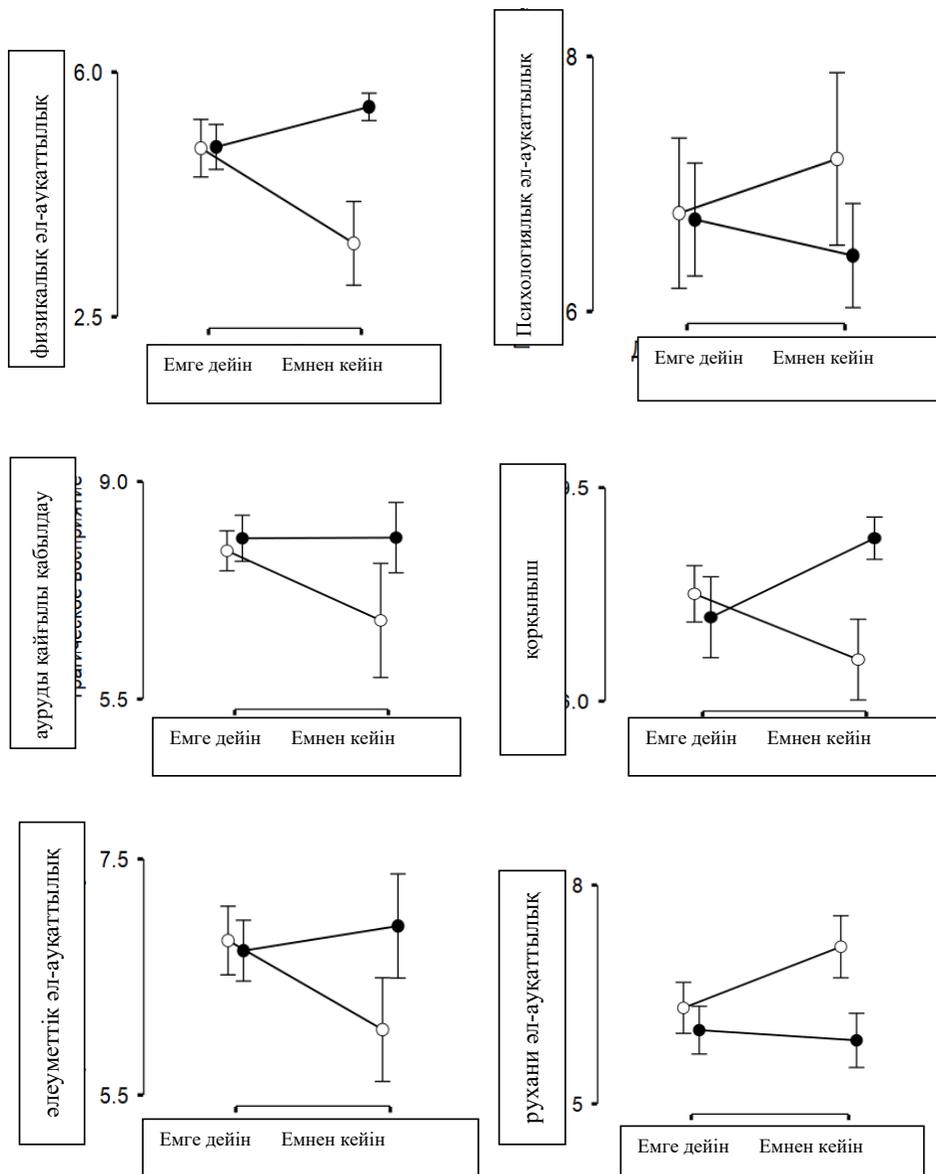
Емдеудің алдында екі топта рухани әл-ауқаттылық деңгейі шамамен бірдей көрсеткішке ие болды (НТ- $6,32 \pm 0,92$, СТ- $6,01 \pm 0,99$), $p=0,203$. СТ науқастарында емделу алдында және одан кейін рухани мәнінің деңгейінде ($5,87 \pm 1,13$), $p=0,066$ анық айырмашылық байқалған жоқ. Алайда, НТ-та ФДТ терапиясынан кейін рухани әл-ауқаттылықтың өсуі байқалды ($p < 0,001$).

2-кесте -Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау ($n=67$)

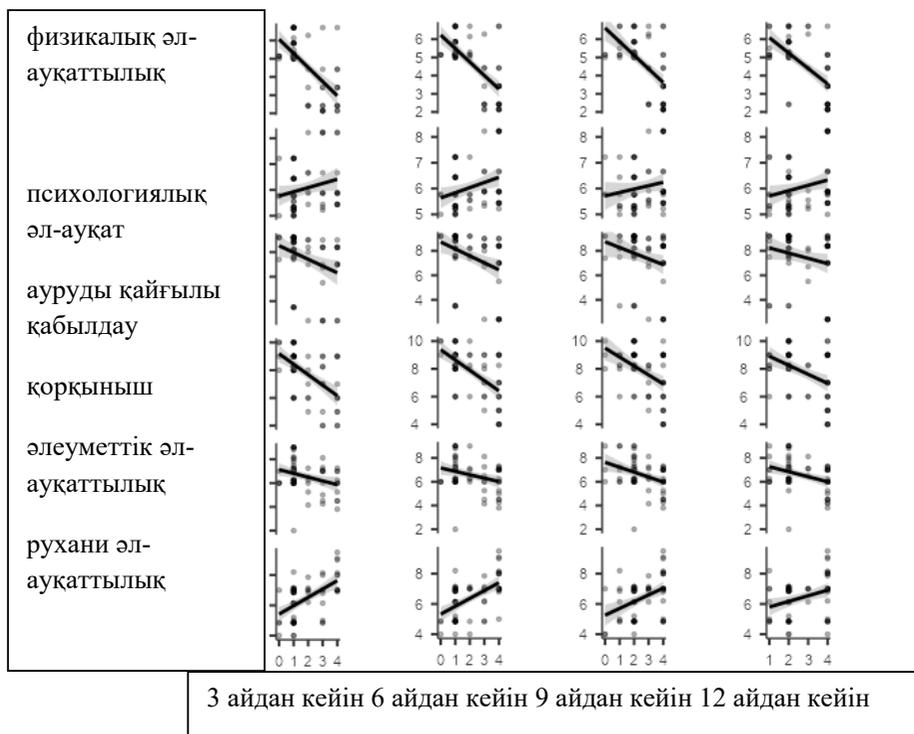
Әр түрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі				
Емдеуден кейінгі өмір сапасы	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,655**	-0,681**	-0,602**	-0,628**
Психологиялық әл-ауқаттылық	0,220	0,296*	0,171	0,247*
Қайғылы қабылдау	-0,325*	-0,362*	-0,261*	-0,220
Қорқыныш	-0,557**	-0,595**	-0,453**	-0,421**
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,298*	-0,294*	-0,371*	-0,351*
Рухани әл-ауқаттылық	0,538**	0,550**	0,414**	0,317*

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$



2-сурет—СБҚІ тері метастаздары бар науқастарға қолданылған әртүрлі емдік шараларға байланысты өмірсүру (тиімділік) қисығы



3-сурет - Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау (n=67)

Әр түрлі уақыт кезеңіндегі (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау 3-кестеде келтірілген. Зерттеу тобына қарамастан, 3 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,655$), қорқыныш деңгейі ($r=-0,557$), рухани қабылдауы позитивті түрде жоғары ($r=0,538$) және ауруды/емдеуді қайғылы қабылдау ($r=-0,325$) және әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,298$) көрсеткіштерін қабылдады.

Зерттеу тобына қарамастан, 6 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды яғни физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,681$), қорқыныш деңгейі ($r=-0,595$), рухани қабылдауы жоғары ($r=0,550$), ауруды/емдеуді қайғылы қабылдауы орташа ($r=-0,362$), әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,294$) және психологиялық салауаттылық деңгейі орташа оң ($r=0,296$) мәндерді қабылдады.

Зерттеу тобына қарамастан, 9 айдан кейін емдеудің тиімділігі жалпы

жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,602$), әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы ($r=-0,371$) қорқыныш деңгейі ($r=-0,453$) және рухани әл-ауқаттылық деңгейі ($r=0,414$) орташа оң корреляция мәнін қабылдады.

Зерттеу тобына қарамастан, 12 айдан кейін емдеудің тиімділігі жоғары теріс корреляцияға ие болды: физикалық әл-ауқаттың нашарлауы ($r=-0,628$), қорқыныш деңгейі ($r=-0,421$), әлеуметтік әл-ауқаттың нашарлауы ($r=-0,351$) және рухани әл-ауқаттылық деңгейі ($r=0,317$) орташа оң корреляцияны, ал психологиялық әлауқаттылық деңгейі ($r=0,247$) оң көрсеткіштерді қабылдады.

3-кестеде әр түрлі уақытта СТ емдеудің тиімділігі мен науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы байланыс туралы мәліметтер келтірілген. СТ-да 3, 6 және 9 айдан кейін емдеудің тиімділігі науқастардың өмір сүру деңгейіне байланысты болған жоқ. Сонымен қатар, 12 айдан кейін емдеудің тиімділігі қорқыныш деңгейіне байланысты болды ($p<0,05$).

3-кесте - НТ-да әртүрлі уақыт кезеңінде (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау ($n=38$)

	НТ-да әртүрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі			
Емдеуден кейінгі өмір сапасы	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Физикалық әл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,264	-0,041	0,020	-0,021
Психологиялық әл-ауқаттылық	-0,024	0,122	-0,118	-0,033
Қайғылы қабылдау	-0,166	-0,293	0,118	0,237
Қорқыныш	-0,174	-0,132	0,172	0,358*
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	0,287	0,216	-0,179	-0,104
Рухани әл-ауқаттылық	0,204	0,217	-0,009	-0,210

* $p<0,05$

4-кесте 3, 6, 9 және 12 айдан кейін НТ науқастары бойынша өмір сүру сапасы мен емдеу тиімділігі арасындағы байланыс туралы мәліметтерді ұсынады. НТ-да 3 және 6 айдан кейін емдеудің тиімділігі рухани әл-ауқаттылықтың деңгейімен оң байланысты болды ($p<0,05$). 12 айдан кейін НТ науқастары арасында емдеу тиімділігі психологиялық әл-ауқаттылықтың деңгейіне және физикалық әл-ауқаттылықтың теріс деңгейіне ($p<0,05$) ие болды.

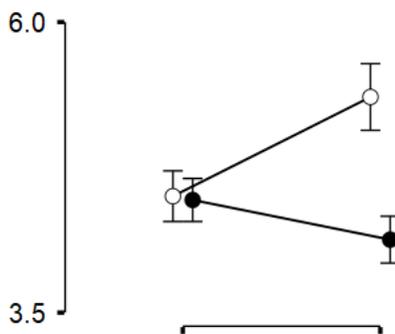
4-кесте - СТ-да әртүрлі уақыт кезеңінде (3, 6, 9 және 12 айдан кейін) емдеу тиімділігі мен емделуден кейінгі науқастардың өмір сүру сапасы арасындағы корреляциялық талдау (n=29)

Емдеуден кейінгі өмір сапасы	СТ-да әртүрлі уақыт кезеңіндегі емдеу тиімділігі			
	3 айдан кейін	6 айдан кейін	9 айдан кейін	12 айдан кейін
Физикалық-әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,184	-0,194	-0,334*	-0,400*
Психологиялық әл-ауқаттылық	-0,067	0,087	0,047	0,343*
Қайғылы қабылдау	-0,081	-0,212	-0,056	0,002
Қорқыныш	-0,124	-0,224	-0,019	-0,154
Әлеуметтік әл-ауқаттылықтың нашарлауы	-0,174	-0,096	-0,190	-0,261
Рухани әл-ауқаттылық	0,358*	0,399*	0,114	0,168

*p<0,05

5-кесте–НТ және СТ бойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасы (n=67).

Топ	Емдеуге дейін	Емдеуден кейін	p-мәні
НТ	4,50±0,573	5,35±0,754	<0,001
СТ	4,47±0,563	4,13±0,613	<0,001
p-мәні	0,493	<0,001	



4-сурет–НТ және СТ бойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасының динамикасы

5-кестеде НТ және СТ бойынша емдеу алдында және одан кейінгі өмір сапасы бойынша талдау келтірілген. Емдеуге дейін салыстырудың екі тобындағы өмір сүру сапасының нақты айырмашылықтары байқалған жоқ (НТ- $4,50 \pm 0,573$, СТ- $4,47 \pm 0,563$), $p=0,493$. Алайда, НТ-да емделгеннен кейін ($5,35 \pm 0,754$) өмір сапасы СТ-мен ($4,13 \pm 0,613$) салыстырғанда сенімділік мәні жоғары мәнге ие $p < 0,001$ болды. Сонымен қатар, СТ науқастарының арасында емдеуден кейінгі өмір сапасының төмендеуі байқалды ($p < 0,001$), ал НТ-да емдеуден кейінгі өмір сапасы емделуге дейінгі бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда сенімділік мәні ($p < 0,001$) өсті. 4-сурет салыстырудың екі тобында емдеу алдында және одан кейін өмір сапасының динамикасы туралы мәліметтерді ұсынады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Сонымен, QOL-CS сауалнамасына сәйкес зерттелген топтардағы өмір сүру сапасын талдау келесі тұжырымдарға қол жеткізуге мүмкіндік берді:

– физикалық әл-ауқаттылықкемдеу алдында НТ-да ($4,91 \pm 1,08$) және БТ-да ($4,93 \pm 0,98$) бірдей деңгейде болды ($p=0,944$). Емдеуден кейін НТ-да ($3,55 \pm 1,57$), БТ-да ($5,50 \pm 0,60$), $p < 0,001$;

– психологиялық әл-ауқаттылық салыстырудың екі тобында (НТ - $6,06 \pm 0,93$, БТ - $6,03 \pm 0,81$) сенімді айырмашылықтарға ие болған жоқ ($p=0,889$). Ал емдеуден кейін НТ-да жақсару байқалды (емдеуден кейін - $6,32 \pm 1,07$, $p < 0,001$;

– ауруды қайғылы қабылдау және емдеубастапқы кезеңде салыстырудың екі тобында шамамен бірдей деңгейде болды (НТ - $7,89 \pm 0,84$, БТ - $8,09 \pm 1,12$, $p=0,425$). Емдеуден кейін аталған көрсеткіш сенімді түрде НТ-ға қарағанда ($6,77 \pm 2,41$) БТ-да жоғары болды, $p < 0,05$;

– қорқыныш деңгейіемделуге дейін НТ ($7,76 \pm 1,21$) және БТ-да ($7,38 \pm 2,02$) сенімді айырмашылықтары болған жоқ ($p=0,368$). Екітоптаемдеу алдында және одан кейінгі нәтижелерді салыстыра отырып, осы көрсеткіштіңНТ-да төмендеуін ($6,68 \pm 1,74$), ал БТ-да қорқыныштың артқанын ($8,67 \pm 1,06$), байқауға болады $p < 0,001$;

– әлеуметтік әл-ауқаттылық екі топта шамамен бірдей болды (НТ - $6,81 \pm 0,77$, БТ - $6,72 \pm 0,79$, $p=0,654$). НТнауқастары ФДТ емделуден кейін әлеуметтік әл-ауқаттылықтың жақсарғанын атап өтті ($6,05 \pm 1,15$, $p < 0,001$). Сонымен қатар, екітоптаемдеуденкейінгінәтижелерді қарастыратын болсақ, НТ-да БТ-мен салыстырғанда әлеуметтік әл-ауқаттылық жоғары болды($p < 0,05$);

– руханиәл-ауқаттылық деңгейі екі салыстыру тобындаемдеуге дейін шамамен бірдей болды (НТ - $6,32 \pm 0,92$, БТ - $6,01 \pm 0,99$), $p=0,203$. НТ-да ФДТ терапиясынан кейін рухани әл-ауқаттылықтың өсуі байқалды ($p < 0,001$);

– НТ - $4,50 \pm 0,573$ және БТ - $4,47 \pm 0,563$ $p=0,493$ топтарында емделуге дейінгі өмір сапасының деңгейі айырмашылықтарға ие болды, емдеуден кейін БТ-мен $4,13 \pm 0,613$ салыстырғанда НТ науқастарының арасында өмір сапасы сенімді жоғарыболды ($5,35 \pm 0,754$) ($p < 0,001$).

Осылайша, онкологиялық зерттеулерде науқастың ӨС деңгейі емдеу тиімділігін бағалаудың маңызды критерийі болып табылады және болжамды мәнге ие: ӨС бағалау дәрігерге симптоматикалық терапияны жекелендіруге және клиникалық зерттеулерде зерттеудің сапасын жоғарлата отырып, ауруды болжау үшін маңызды ақпарат алуға көмектеседі.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 13 Ионова Т.И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология, 2000. – Т.2, № 1 – 2, с. 25 – 28.
- 14 Kaplan R.M., Bush J.W. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis // Health. Psychol. – 1982. Vol. 1. – P. 61-80.
- 15 American Society for Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. JCO 1996; 14 (3): 671–9
- 16 Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко– М.: Издательский Дом «ОлмаМедиагрупп», 2007. – 320 с.
- 17 Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation / D.F. Cella // Oncology. – 1996. – Vol. 11. – P. 223 – 246.
- 18 Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory / D.M. Hann [et all] // Qual. LifeRes. 1998. – Vol. 7, №4. – P. 301 – 310.
- 19 Жогина Ж.А. Качество жизни больных местно-распространенными формами рака молочной железы как критерий оценки комплексного лечения с применением быстрых нейтронов 6,3 мэВ / Ж.А. Жогина, Л.И. Мусабаева, Л.Н. Балацкая, Е.М. Слонимская // Сибирский онкологический журнал. 2007.в
- 20 Воробьев П. А. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем / П. А. Воробьев, Л. В. Сидорова, Ю. А. Кулигина, М. В. Авксентьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 8. – С. 20–25.
- 21 Гурьева М.Э. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / М.Э. Гурьева, М.В. Журавлева, Г.Н. Алеева // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – с. 761 – 763.
- 22 Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб. : Нева ; М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – С. 321.
- 23 Шевченко Ю.Л. Метод интегральных профилей в изучении качества жизни больных ревматоидным артритом / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Вестн. Межнационального центра исследования качества жизни. – 2004. – Т. 3 – 4, – с. 5 – 10.
- 24 Решетников А.В., Присяжная Н.В., Соболев К.Э. Медико-социологическая оценка качества жизни онкологических больных, получающих терапию отечественными цитокинами. Социология медицины. 2016; 15 (1): 52—57. DOI 10.1016/1728-2810-2016-15-1-52-57

- 25 Горбунова В.А. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака / В.А. Горбунова, Н.С. Бесова, В.В. Бредер, // СПб., издательство Литерра, – 2006. – 182 с.
- 26 Тришкина Е.А. Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук / Тришкина Е.А. // СПб, – 2009. – 114 с.
- 27 Касянова М.Н. Оценка качества жизни больных после хирургического лечения по поводу рака молочной железы: дис. канд. мед. наук / Касянова М.Н. // СПб, – 2015. – 15 с.
- 28 Escobar A, Trujillo-Martin Mdel M, Rueda A, Perez-Ruiz E, Avis NE, Bilbao A. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Spanish version of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) questionnaire: application in a sample of short-term survivors. *HealthQualLifeOutcomes*. 2015;13:182.
- 29 Ware JE, Jr, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston, MA: TheHealthInstitute, NewEnglandMedicalCenter; 1993
- 30 Arden-Close E, Pacey A, Eiser C. Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:628–40.
- 31 Jeon M, Yoo IY, Kim S, Lee J. Post-traumatic growth in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2015; 24: 871–7.
- 32 Ferrell BR, Dow KH, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *QualLife Res*. 1995; 4: 523–31
- 33 Fujimori M, Kobayakawa M, Nakaya N, Nagai K, Nishiwaki Y, Inagaki M, etal. Psychometric properties of the Japanese version of the Quality Of Life-Cancer Survivors Instrument. *QualLifeRes*. 2006; 15:1633–8.
- 34 van Dis FW, Mols F, Vingerhoets AJ, Ferrell B, van de Poll-Franse LV. A validation study of the Dutch version of the Quality of Life-Cancer Survivor (QOL-CS) questionnaire in a group of prostate cancer survivors. *QualLifeRes*. 2006; 15:1607–12.
- 35 Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И.А., Конради А.О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3438. doi:10.15829/1560-4071-2019-3438
- 36 Mette L. O., Anne-Katrine D., Helena H., Bent O., Klaus K. A., Vibeke Z. A person-centered intervention targeting the psychosocial needs of gynecological cancer survivors: a randomized clinical trial. *JournalofCancerSurvivorship*. 2016 feb; 10(1): 832–841

- 37 Ferrell BR, Dow KH, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. Quality of life in long-term cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 01 Jul 1995, 22(6):915-922 PMID: 7567610
- 38 JuheeCh, DanbeeK, Im R, Won S, Betty F, Seok J, Validation of the Korean Version of the Quality of Life–Cancer Survivors (QOL-CS-K) Questionnaire in Lymphoma Survivors. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan; 50(1): 204–211. doi:10.4143/crt.2017.091

ҚОСЫМШАЛАР

А қосымшасы

«АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АҚ
Локальды Биоэтикалық
комитеті



АО «МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
Локальный Биоэтический
комитет

Выписка из протокола № 4
заседания Локального Биоэтического комитета
АО «Медицинский университет Астана»

от 20 декабря 2018 года
Астана, АО «Медицинский университет Астана»

Присутствовали: Председатель Комитета д.м.н., проф. Тажибаева Д.С., секретарь – Бекбергенова Ж.Б., члены – к.м.н., проф. Хамчиев К.М., к.м.н. Аканов А.Б., к.м.н., доц. Базарова А.В., к.м.н., доц. Дербисалина Г.А., д.м.н., проф. Латыпова Н.А., к.м.н., доц. Колос Е.Н., д.м.н., проф. Мамбетпаева Б.С., к.м.н., доц. Жусупова Г.Д.
Кворум – есть.

Повестка заседания:

- Рассмотрение этических документов научного исследования докторанта Туржановой Д.Е. на тему «Сәулелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау». Руководитель исследования: д.м.н., проф. Рахимажанова Р.И.
- Разное.

Обсуждение:

Были рассмотрены документы на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального биоэтического комитета на тему «Сәулелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» и вынесено решение.

Принятое решение:

Одобрить с рекомендациями и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению научного исследования «Сәулелік диагностика әдістерімен сүтбез катерлі ісігі емінде фотодинамикалық терапияны кешенді қолдануын бағалау» с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание через 12 месяцев по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК.

Председатель

Секретарь



**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА
 на проведение процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства**

Я (мой подопечный),

дата рождения,

проживающий (ая) [] находясь в отделении (для стационарных пациентов)

[] находясь на амбулаторном лечении у врача-специалиста _____

в РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ (далее - Больница),

1. Даю добровольное согласие на проведение мне процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства:

(наименование процедуры высокого риска или инвазивного вмешательства)

2. Я информирован (а), что согласно статье 139 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» порядок проведения хирургического вмешательства, применения инвазивных методов диагностики требует письменного согласия пациента, либо его законного представителя (если пациент страдает психическими расстройствами, признан в суде недееспособным). Согласие может быть отозвано, за исключением тех случаев, когда медицинские работники по жизненным показаниям уже приступили к хирургическому вмешательству и его прекращение невозможно в связи с угрозой для жизни и здоровья пациента. В случаях, когда промедление выполнения хирургического вмешательства, переливания крови и ее компонентов, инвазивных методов диагностики угрожает жизни больного, а получить согласие больного или его законных представителей не представляется возможным, решение принимает врач или консилиум с последующим информированием больного или его законных представителей о принятых мерах.

3. Я информирован (а) о необходимости, целях, характере, преимуществах проведения данной процедуры. Мне объяснены ожидаемые результаты предстоящей процедуры.

4. Я информирован (а) о возможных альтернативных методах и вариантах проведения процедуры, а также о последствиях не выполнения или несвоевременного выполнения данной процедуры.

5. Я предупрежден (а), что во время проведения процедуры могут возникнуть непредвиденные обстоятельства, экстренные случаи, когда я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий. В таких ситуациях врачи, непосредственно занятые в тот период времени моим лечением, будут принимать решение о дальнейшей тактике самостоятельно или консилиумом.

6. Я понимаю, что проведение процедуры может быть сопряжено как с общими рисками и осложнениями, которые могут включать, но не ограничиваться нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной и других систем жизнедеятельности организма; непреднамеренным причинением вреда здоровью, неблагоприятным исходом; так и со специфическими рисками, связанными с профилем данной процедуры: _____. В таком случае, я согласен (на) на то, что вид и тактика лечения может быть изменена врачами по их усмотрению.

7. Я знаю, что в целях обеспечения максимальной эффективности и безопасности проводимой процедуры, я обязан (а) поставить в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, о наследственности, аллергиях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами.

8. Я предупрежден (а) о режиме поведения после процедуры и возможных последствиях при его нарушении, а также о возможных болевых ощущениях и методах обезболивания.

9. Я поставлен (а) в известность и даю согласие на то, что Больница обеспечит проведение процедуры квалифицированным специалистом.

10. Я имел (а) возможность задавать любые вопросы медицинскому персоналу и на все вопросы получил (а) исчерпывающие ответы.

11. Я ознакомлен (а) со всеми пунктами настоящего документа и согласен (а) с ними.

Ф.И.О., подпись _____

(фамилия, имя и отчество пациента, или Ф.И.О. законного представителя, дата рождения и подпись законного представителя пациента, его отнoсительного к пациенту)

Дата заполнения: Время заполнения: _____

Врач, проводящий процедуру: _____

Подпись: _____

Примечание: Ответственность за правильность заполнения заявления несет заполняющий пациент/ законный представитель.

Шкала определения качества жизни
онкологического больного «QOL-CS»

РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Ф.И.О. дата _____

Просим Вас, принять участие на опрос, целью которого является определения качества жизни в процессе лечения.

Пожалуйста, ответьте на все нижеследующие вопросы, основываясь на Вашем самочувствии в настоящее время.

Пожалуйста, обведите цифру от 0-10, которая, лучше всего описывает Ваше состояние:

Физическое благополучие

Испытываете ли Вы, следующие проблемы:

1. Усталость
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
2. Отсутствие аппетита
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
3. Хроническая боль или острая боль
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
4. Нарушение сна
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
5. Запоры
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
6. Тошнота, рвота
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
7. Менструальные изменения или фертильность
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
8. Как Вы оцениваете свое самочувствие?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная

Психологическое благополучие

9. Насколько тяжело Вам справиться с вашим заболеванием и лечением?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
10. Как Вы оцениваете в настоящий момент качество Вашей жизни?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
11. Насколько счастливым Вы себя чувствуете?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
12. Чувствуете ли Вы, реальность происходящих с Вами событий?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
13. Насколько Вы удовлетворены своей жизнью?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
14. Насколько Вы способны к концентрации внимания или запоминания?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
15. Насколько полезным Вы себя ощущаете?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная
16. Привело ли заболевание или лечение к изменениям в вашей внешности?
не ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная

17. Привело ли ваше заболевание или лечение к изменению в понимании (принятии) самого себя (как вы понимаете себя, отношении к себе)?
на ощущаю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 выраженная

Насколько трагичными были следующие аспекты Вашего заболевания и лечения?

18. Установление первоначального диагноза
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
19. Необходимость лечения (химиотерапия, лучевая терапия или операция)
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
20. Время, прошедшее после завершения лечения, было
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
21. Испытываете ли Вы чувство тревоги, боязни, страха?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
22. Испытываете ли Вы чувство депрессии?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно

Испытываете ли Вы чувство страха

23. Перед диагностическими процедурами
нет страха 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
24. При риске выявления опухоли другого органа
нет страха 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
25. Рецидив опухоли (возврат заболевания)
нет страха 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно
26. Распространения опухоли (метастазирования) вашего заболевания
нет страха 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильно

Социальные проблемы

27. Насколько трагично было ваше заболевание, для вашей семьи?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
28. Достаточно ли поддержка ваших близких для удовлетворения ваших потребностей?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
29. Мешает ли вашим личным взаимоотношениям продолжительность обследования, лечения?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
30. Ваша болезнь повлияла на вашу сексуальность?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
31. В какой степени ваша болезнь и лечение помешали Вашей работе?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
32. Как повлияло Ваше заболевание и лечение на бытовые дела?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
33. Насколько Вы чувствуете себя уединенным (изолированным) по причине вашего заболевания или лечения?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень
34. Имели ли Вы финансовые затруднения из-за вашего заболевания или лечения?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень

Духовное благополучие

35. Насколько важно для Вас, участие в религиозных мероприятиях (молитвы, посещение мечети, церкви)?
несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично

36. Насколько важны для Вас, другие духовные мероприятия, такие как медитация?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично
37. Изменилась ли Ваша духовная жизнь в результате заболевания?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично
38. Испытываете ли Вы чувство неопределённости, когда думаете о своем будущем?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично
39. Принесло ли Ваше, заболевание положительные изменения в вашей жизни?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично
40. Имеете ли Вы цель/миссию вашей жизни или причину быть здоровым/живым?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично
41. Насколько оптимистично Вы себя чувствуете?
 несколько 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень оптимистично

АВТОРЛАР ЖӘНЕ РЕЦЕНЗЕНТТЕР ТУРАЛЫ АҚПАРАТ

ҒӘН тақырыбы: «Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы»

Әзірлеуші ұйым: «ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы»

Авторлар туралы ақпарат:

№	Т.А.Ә.	Ғылыми/академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Н.А. Шаназаров	м.ғ.д., профессор	«ҚР ПІБ МОА» директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары	nasrulla@inbox.ru	+77017321113
2	В.В. Бенберин	м.ғ.д., профессор	«ҚР ПІБ МОА» директоры	kense@bmc.mcupd.kz	+7(7172)708090
3	Рахимжанова Р.И.	м.ғ.д., профессор	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзаев атындағы радиология кафедрасының меңгерушісі.	Rakhimzhanova01@ Rambler.ru	+77012288058
4	Х.Я. Гюлов	м.ғ.д., профессор	АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері	aagulov@mail.ru	+79191142228
5	Туржанова Д.Е.	«Медицина ғылымдарының» магистрі	АеҚ «МУА» академик Ж.Х. Хамзаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті	dinara.turzhanov@mail.ru	+77711618986
6	Жаппаров Е.И.		Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» диспансер бөлімінің меңгерушісі, онколог маммолог	erbol_astana@mail.ru	+77079775577
7	Кумисбекова Р.К.		Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» онкологы.	Kumisbekova.raushan@mail.ru	+77018119888

Рецензенттер туралы ақпарат:

№	Т.А.Ә.	Ғылыми/академиялық дәрежесі, ғылыми атағы	Қызметі, жұмыс орны	Электронды адресі	Байланыс телефоны
1	Бимбетов Б.Р.	м.ғ.д., профессор	ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.	bimbetov2010@mail.ru	87013836072
2	Тайлаков Б. Б.	м.ғ.д., профессор	Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары	bbtailakov@mail.ru	87012218303

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢТЕРІ
МЕТАСТАЗДАРЫНАШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР
САПАСЫН БАҒАЛАУ
(Әдістемелік нұсқаулық)**

Тапсырыс берушінің материалдарынан басылды
ҚР ПІБ МОА баспаханасы
Мекен-жайы: Нұр-Сұлтан қ., Есіл ауданы, Е – 495 кө ш., №2
Байланыстар: +7 (7172) 70 79 12

Басылымға қол қойылды «__» _____ 2022
Фотобасылым
Офсеттік қағаз
Тиражы 500 дана

Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д. Е.

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ
ТЕРАПИЯСЫ**

Тапсырыс берушінің материалдарынан басылды
ҚР ПІБ МОА баспаханасы
Мекен-жайы: Астана қ., Есіл ауданы, Е – 495 көш., №2
Байланыстар: +7 (7172) 70 79 12

Басылымға қол қойылды *«12» желтоқсан 2022ж*
Фотобасылым
Офсеттік қағаз
Тиражы 200 дана