

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА МАНСУРОВНА

**БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА БУРУН-ҲАЛҚУМ ҲАВФЛИ
ЎСМАЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ (КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ)**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Каримова Наргиза Мансуровна

Болалар ва ўсмирлар бурун-халқум ҳавфли
ўсмаларини ташхислаш ва даволашни
такомиллаштириш (клиник-иммунологик
ва молекуляр-генетик жихатлари).....

3

Каримова Наргиза Мансуровна

Совершенствование диагностики и лечения
злокачественных опухолей носоглотки
у детей и подростков (клинико-иммунологические
и молекулярно-генетические аспекты).....

24

Karimova Nargiza Mansurovna

Nasopharyngeal malignant tumor
diagnostics and treatment improvement
(clinic-immunologic and molecular-genetic issues).....

44

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

47

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА МАНСУРОВНА

**БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА БУРУН-ҲАЛҚУМ ҲАВФЛИ
ЎСМАЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ (КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ)**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib932 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Полатова Джамила Шагайратовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Мухамедаминов Шухрат Каримджанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Махамадаминова Шоира Абдувалиевна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

П.А. Герцен номидаги Москва илмий тадқиқот онкология институти (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz, cancercenter.uz, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 246-05-13; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М. Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А. А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М. Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда «...болалардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари болалик ёшидаги барча хавфли ўсмаларнинг 1-3%ини ва бош ҳамда бўйиндаги хавфли ўсмаларнинг 10-12%ини ташкил этади....»¹. Ташқи жойлашишига қарамасдан «...95% беморлар касалхонага касалликни III-IV босқичида хавфли ўсмани тарқалиш жараёни билан келиб тушадилар, бу ўтказиладиган даволаш натижаларига салбий таъсир кўрсатади....»². Болалардаги томоқ ҳалқум хавфли ўсмаси тажоввузкор кечиши билан тавсифланади ва лимфа тугунлари, ўпка, жигар, суякларни шикастланишига олиб келади. Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини жуда кам учраши билан боғлиқ ҳолда бу тоифа беморларини ташхислаш ва даволашга ягона ёндошув ишлаб чиқилмаган. Иммуни статусни бузилиши ва уни коррекцияси, шунингдек, Эпштейн-Барр вирусини (ЭБВ) касалликни клиник кечишига, ўтказилаётган даволаш самарадорлигига, шунингдек, болалик ёшида бурун-ҳалқум хавфли ўсмаси билан хасталанган беморларда башоратлашга кўрсатадиган таъсирига оид масалалар жуда кам миқдорда ўрганилганлиги бугунги кунда ҳал қилиниш зарур бўлган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда болалар ва ўсмирларда бурун ҳалқум хавфли ўсмаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш (клиник-имунологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари баҳолаш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларда организмнинг иммуни тизимидаги ўзгаришларни асослашдан иборат. Бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари ташхисланган болалар ва ўсмирларда Эпштейн-Барр вирусининг экспрессияси, шунингдек, касалликни клиник кечиши ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион алоқадорлиги ҳамда бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари билан ассоцирланган Эпштейн-Барр вирусини комбинациялашган вирусга қарши даволашдаги ўрни ва аҳамиятини асослашдан иборат. Эпштейн-Барр вирус экспрессиясини даражаси ва организмнинг иммунологик статуси кўрсаткичларини ҳисобга олиб болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини нурли даволаш тартибини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар ва ўсмирлар орасида юзага келадиган турли ўсма касалликларни олдини олиш борасида бир қатор ишлар амалга оширилмоқда «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом

¹ Stewart, B.W. and Wild, C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

²Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларнинг бажарилиши болалар ва ўсмирларда бурун халқум хавфли ўсмаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилиш даражаси. БХЎни лимфоген ва гемотаген тарқалишига бўлган юқори мойиллиги шунга олиб келадикки, даволаш тугагандан сўнг дастлабки биринчи йилда хавфли ўсма жараёнини генерализацияси ҳатто касалликни энг эрта даврларида ҳам беморларнинг учдан бир қисмида ташхисланади. Турли манбаларга мос ҳолда, даволаш самарадорлиги кимёвий воситалар билан даволашнинг мос схемаларини йўллаш билан ҳам, фракционлаш ва модификаторлар режимида нурлантиришнинг оптималлаштирилган дастурларини қўллаш билан ҳам аниқланади. Кимёвий-нурли даволашдан сўнг бевосита хавфли ўсмани тўлиқ олиб ташлаш 70%дан кўп ҳолатларда кузатилади, бироқ захарли стандарт кимёвий усул билан даволаш маҳаллий ва умумий нурли реакцияларни оғирлаштиради (Тео Р.М, Ма В.В, Chan А.Т., 2004). Бунда, нурли даволашни қўллаш, нурлантиришнинг оптимал миқдори, унинг ритми, хавфли ўсма қисмларини жарроҳлик йўли билан бирламчи олиб ташлашнинг бевосита натижаларига таъсири, даволашнинг узок оқибатлари (нурланиш асоратлари, касалликни қайтланиши) ушбу барча масалалар халигача муҳокама доирасида қолмоқда.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

Ҳозирги кунда Ўзбекистон Республикасида бош ва бўйин хавфли ўсмаларини ташхислаш ва даволаш соҳасида қатор илмий-тадқиқот ишлари бажарилган: юқори жағ, бурун коваги ва бурун олди бўшлиқлари хавфли ўсмаларини маҳаллий тарқалишини мажмуавий даволашни такомиллаштириш (А.И. Хасанов, 2012), бурун-ҳалқумнинг ангиофибриномаларини ташхислаш ва даволашнинг клиник-патогенетик ўзига хосликлари (О.Б. Абдурахманов 2016), бироқ, бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини ташхислаш ва даволашнинг иммунологик ҳамда молекуляр-генетик жиҳатлари ўрганилмаган.

Яна шуни ҳам таъкидлаш лозимки, болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини Эпштейн-Барр вируси билан ўзаро алоқасини тадқиқ қилиш, серологик, хавфли ўсманинг морфологик вариантлари, касалликни клиник кечиши ва башоратлашни ўзига хосликларини, бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини самарали ташхислаш ва даволаш муаммоларини ўрганишда истиқболли илмий асосланган йўналишни ташкил этади. Бундан ташқари, адабиёт маълумотларига мос ҳолда бурун-ҳалқум хавфли ўсмаларида иммун тизим сезиларли ўзгаришларга учрайди, у йирингли-яллиғланиш асоратларини ривожланишини белгилаб беради. Бироқ бизлар оммавий адабиёт манбаларида айнан бурун-ҳалқум хавфли ўсмаси билан хасталанган беморларда иммун статусни ўзгаришига бағишланган илмий ишларни топмадик.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ССВ-АД 058 «Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини ташхислаш ва даволашга мажмуавий қиёсий ёндошувни ишлаб чиқиш (клиник-молекуляр-генетик аспектлар)» мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган ((2014–2018)).

Тадқиқотнинг мақсасади иммунологик ўзгаришлар ва Эпштейн-Барр вирус экспрессияси даражасини ҳисобга олиш билан болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини мажмуавий ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш учун таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқаришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларда организмнинг иммун тизимидаги ўзгаришларни баҳолаш;

бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари бўлган болалар ва ўсмирларда Эпштейн-Барр вирусининг экспрессияси, шунингдек, касалликни клиник кечиши ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион алоқадорлигини баҳолаш;

болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари билан ассоцирланган Эпштейн-Барр вирусини комбинациялашган даволашда вирусга қарши даволашдаги ўрни ва аҳамиятини баҳолаш;

Эпштейн-Барр вирус экспрессиясини даражаси ва организмнинг иммунологик статуси кўрсаткичларини ҳисобга олиш билан болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини нурли даволаш усулини такомиллаштириш;

Эпштейн-Барр вирус экспрессиясини даражаси ва организмнинг иммунологик статуси кўрсаткичларини ҳисобга олиш билан болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларни ташхислаш ва даволаш алгоритмларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2000 йилдан 2019 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида мажмуавий текшириш ва даволашда бўлган 140 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети клиник-лаборатор, лимфа тугунларининг ҳолати ва ўсмианинг тарқалиш жараёни, хужайра ва гуморал иммунитет, CD23+, CD25+, CD38+, CD95+ ва Эпштейн-Барр вирус таъсир материаллари ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда нурли, патогистологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гуморал бўғиннинг мос бўлмаган фаоллашиши, турли фракциядаги иммуноглобулинларнинг депрессияси, шунингдек, иммун бошқарув индексини пасайиши ҳисобига хужайра иммунитет мувозанатини бузилиши билан намоён бўлувчи бурун ҳалқум хавфли ўсмалари бўлган болалар ва ўсмирлардаги иммунитет ўзгаришларини IgG концентрациясининг ўсишини специфик ўзига хосликлари асосланган;

бурун ҳалқумнинг хавфли ўсмалари бўлган болалар ва ўсмирларда Эпштейн-Барр вирусининг юқори экспрессияси, тажаввузкор клиник кечиш ва нохуш башоратлаш ўртасида тўғри юқори RR+12,3 корреляцион алоқадорлиги исботланган;

Эпштейн-Барр вирус титрини пасайиши, умумий яшовчанлик ва қайталанишларсиз яхшиланиш билан акс этган болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари бўлган вирус-ассоциацияланган беморларда вирусларга қарши даволашда вирус юкламаларнинг прогресси-ясиз ҳамда умумий яшовчанлик даражаси исботланган;

лимфаоқимнинг тарқалиш соҳалари ва бирламчи хавфли ўсмага бир вақтида таъсир этишда 6-соатлик фарқ билан ҳар куни икки марта нурлантиришдан иборат бўлган мультифракцион тартибни қўллаш билан нурли даволаш тартиби такомиллаштирилган;

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат:

вирусларга қарши даволашни қўллаш билан утказиладиган биргаликдаги даволаш тартибига бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаси бўлган болалар ва ўсмирларни даволашни узоқ ва яқин натижаларини ижобий баҳолаган;

мультифракциялаш тартибини қўллаш билан ишлаб чиқилган нурли даволаш усули, ҳавфли ўсма тўқимасига энг юқори таъсир ва атрофни ўраб турган меъерий тўқималарга энг кичик таъсир билан нурлантиришни конформлиги баҳолаган;

ташхислаш ва даволашни ишлаб чиқилган алгоритми Эпштейн вируси экспрессияси даражаси ва организмнинг иммунологик статуси натижалари асосида даволаш усулларини танлаб олиш ҳамда эрта ташхислаш тартиби татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи нурли, патогистологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида болалар ва ўсмирларда бурун ҳалқум ҳавфли ўсмаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, унинг натижалари ва ҳулосалари болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқум ҳавфли ўсмаларини ташхислаш ва даволаш мажмуаси муаммосини ўрганишга ўзининг салмоқли хиссасини қўшади. Бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаларида нурли даволашнинг таклиф этилган усули ва вирусларга қарши даволашни қўллаш самарадорлиги исботланди. Бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмалари билан оғриган болалар ва ўсмирларда Эпштейн -Барр вирусини башоратлаш ва предиктив ўрини исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти иммунологик статусни, шунингдек Эпштейн-Барр вируси ва экспрессиясини аниқлаш усулини амалиётга жорий этишдан иборат бўлиб, бу беморларни тўғри юритиш тактикасини танлаб олиш ва уларни башоратини аниқлаш, вирусларга қарши даволашни қўллаш билан ишлаб чиқилган биргаликда даволаш схемаси бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмалари билан хасталанган беморларни даволашни яқин ва узоқ натижаларини яхшилаш, ишлаб чиқилган нурли даволаш усули, нурланиш рекациялари ва асоратларини энг кам бўлиши билан нурланишнинг энг юқори конформлигига эришиш, ташхислаш ва даволаш алгоритм беморларни юритишни ташхислаш ва даволаш босқичларини оптималлаштиришга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болалар ва ўсмирларда бурун ҳалқум ҳавфли ўсмаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларини клиник-иммунологик жиҳатлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 4 октябрдаги 8н-д/203-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларини клиник-иммунологик жиҳатларини ўзига хос хусусиятлари баҳолаш, ташхислашнинг самарадорлигини ошириш, касалликларни ўз вақтида самарали даволаш тартибини тизимли ташкиллаштириш, даволашнинг умумий давомийлигини кискартириш, асоратлар ва ўлим даражасининг сонини камайтириш имконини берган;

Болалар ва ўсмирларда бурун халқум хавфли ўсмаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш асосида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Бухоро ва Самарқанд вилояти филиалининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 январдаги 8н–з/23–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари билан ассоцирланган Эпштейн-Барр вируси, манфий хавфли ўсма Эпштейн-Барр вируси билан солиштирилганда нохуш башоратлаш, юқори вирус юкламали вирусга қарши даволашни қўлланилиши 1, 3 ва 5 йиллик яшовчанлик даражасини узайиши тартибини жорий қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот

натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини ташхислаш ва даволаш, клиник кечишини ўзига хосликлари**» деб номланган биринчи боби тўртта кичик бобдан ташкил топган адабиётлар тахлилига бағишланган, унда болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларини ташхислаш, даволаш ва башоратлаш эпидемиологияси тўғрисидаги хорижий илмий адабиётларининг маълумотлари тахлил қилинган. Адабиётлар тахлилида Эпштейн-Барр вирусини (ЭБВ) даволаш ва башоратлаш кам ўрганилганлиги, болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсма нурли даволашнинг янги усулларини излаш зарурияти келтирилган. Даволашнинг янги усулларини илмий жихатдан излаш долзарблиги, юқори конформликка эга бўлган нурли даволашни такомиллаштириш тўғрисидаги хулосалар берилган.

Диссертациянинг «**Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари билан хасталанган болалар ва ўсмирларни ташхислаш ҳамда даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларни тавсифлаш, тадқиқотда қўлланилган усуллар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Бизнинг тадқиқотларимиз 2000 йилдан 2019 йиллар орасида РИО ва РИАТМ шароитида комбинациялашган даволанишда бурун-ҳалқумида хавфли ўсмаси бўлган, 140 нафар беморлар устида олиб борилган клиник кузатишларга асослангандир. Улар орасида ўғил болалар -104 (74,3%), қизлар- 36 (25,7%) ни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши $14,5 \pm 2,4$ ни ташкил этди. Бурун-ҳалқумининг хавфли ўсмаси энг кўп 11 ёшдан 14 ёшгача бўлган болаларда (39,3%) ва ўсмирларда (43,6%) кузатилди. Бурун-ҳалқумида хавфли ўсмали 92 нафар беморларда (65,7%) касаллик давомийлиги 10 ойдан кўпни ташкил этди, 32 нафарида (22,86%) бир ойгачани, 16 нафарида эса (11,4%) 3 ойгачани ташкил этди.

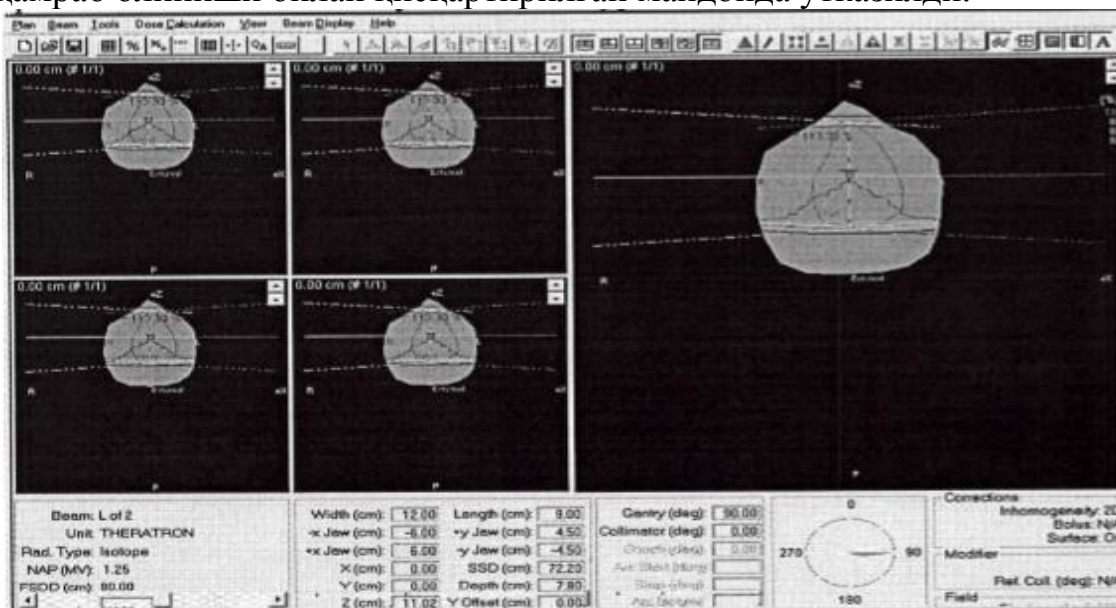
Болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларидан энг кўп дифференциялашмаган хавфли ўсма (65%) учраса, эстеziонейробластома энг кам (8,6%) ҳолатда учрайди. Бу ерда жойлашган ўсмани юқори хавфлилиги ва инфилтратив тавсифи, жараёни кўшни орган ва тўқима тузилмаларига тарқалишга сабаб бўлади, бу эса бизнинг маълумотларимиз бўйича беморларининг деярли кўпида (42,1%) кузатилади.

Кўпинча хавфли ўсма жараёнини бурун бўшлиғига (15%) ва оғиз-ҳалқумга (18,6%) тарқалиши кузатилади.

Беморлар қўлланилган даволаш усулига боғлиқ ҳолда 4 гуруҳга тақсимланди. Тадқиқотнинг мос бўлган натижаларини олиш мақсадида хавфли ўсмани жойлашган ўрни, беморларнинг ёши ва касаллик босқичи ўзаро қиёсий бўлган беморлар гуруҳида текширишлар ўтказилди: 1 гуруҳда 22 нафар беморларда стандарт усулда нурли терапия+VACM схемаси бўйича кимё терапияси ўтказилган; 2 гуруҳ-бизлар томонимиздан махсус бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларини даволаш учун ишлаб чиқилган нурли даволаш усули+VCAp+P схемаси бўйича кимёвий даволаш усули

қўлланилган 28 нафар беморлар; 3 гуруҳ-ЭБВ мусбат бўлган 70 нафар бемордан ташкил топган бўлиб, уларга VCAP+P схемаси буйича кимё-нурли даволаш ва қўшимча равишда иммун ҳамда вирусларга қарши даволашлар ўтказилди; 4 гуруҳ- ЭБВ манфий бўлган 20 нафар беморлардан ташкил топган бўлиб, VCAP+P схемаси буйича кимё-нурли даволаш ўтказилди.

Беморларни нурли даволаш мультифракционирлаш тартибида кунлик миқдорини 6 соатлик оралиқ билан иккита сеансга бўлиш билан ўтказилди. Даволашнинг биринчи сеанси бир марталик ўчоқли дозада (БМЎД) 1,8 Грейни (Гр) маҳаллий лимфа оқим соҳасига бир вақтда таъсир этиш билан ёнбош бўйин-чакка шакли майдонларида ўтказилди. Иккинчи сеанс бирламчи хавфли ўсмани қамраб олиш (GTV) + БМЎДни 0,6 Гр миқдорда 2 см қамраб олиниши билан қисқартирилган майдонда ўтказилди.



1-расм. Хавфли ўсмани жойлашган даражасини топоетрик кесими ва нурлантириш соҳасида режалаштириш жараёни

41,4 Гр билан самарасиз йиғинди ўчоқли миқдорга (ЙЎД) эришилгандан сўнг қолдиқ хавфли ўсмани БМЎД 1,2 Гр кунига 2 мартани ЙОД 66-72 Гр маҳаллий нурлантириш ўтказилди. Нурлантиришни бутун курси 72 Гр ташкил этиб, 5,5 ҳафта давом этди. Иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ЎзР ФА иммунология ва инсон геномикаси институтининг иммунопатология ва иммунофармакология лабораторияларида ўтказилди. Бунда периферик қондаги хужайра ва гуморал иммунитетининг популяцияси тадқиқ қилинди. Т- ва В лимфоцитларнинг миқдори лимфоцитларнинг умумий сонини фоизларига нисбатан акс эттирилди, Т-супрессорлар ва Т-хелперлар эса Т-хужайралари сонининг фоизларига нисбатан ҳисобланди. Иммунологик параметрларни ўрганиш мақсадида беморлар иммун танқислик ҳолатини мавжудлигига текширувдан ўтказилди. Тест-тизимлар индиктор ферменти сифатида ерқалампир пероксидазларни қўллаш билан уч босқичли иммунофермент таҳлил-сэндвич усулига асосланган. Натижаларни миқдорий баҳолаш стандарт антиген учун

концентрациядан оптик зичлик боғлиқлигини акс эттирувчи дастурларни қўллаш билан ўтказилди. Мазкур тест - тизимларни қўллашда усулнинг сезувчанлиги - 2-30 пг/мл.

Иммунитетнинг хужайра гуморал бўғинларини аниқлаш, шунингдек активацион маркерлар CD23+, CD25+, CD38+, CD95+ ни ажратиб олиш ЎзР ФВ Иммунология институти ва РФ ССВ Иммунология институти томонидан ишлаб чиқилган услубий тавсияларга мос холда МКАТни қўллаш билан ўтказилди.

Мос холда CD4+ - Т-хелперлар, CD8+ - Т-цитотоксик лимфоцитлар, CD16+, CD56+ - табиий киллер хужайралар, CD20+ - В-лимфоцитлар, CD23+ - Е иммуноглобулинига нисбатан рецепторлар билан лимфоцитлар, CD25+ - интерлейкин-2 рецептори билан лимфоцитлар, CD38+ - Т- ва В-лимфоцитларнинг ўтмишдошлари, CD95+ - физиологик апоптозга нисбатан рецепторли лимфоцитлар аниқланди.

Иммунитетнинг В тизимини функционал ҳолати Россиянинг Вектор - Бест тизимлари иммуноферментатив таҳлил усуллари ёрдамида IgG, IgA, IgM асосий синф зардоб иммуноглобулинларини аниқлаш йўли билан баҳоланди.

«Stat-Fax» (АҚШ) анализаторида айланиб юрувчи иммун мажмуаларининг (АЮИМ) турли катталикларини ИФА усули билан аниқлаш ЎзР ФА Иммунология институтининг иммуноцитокинлар лабораториясида ўтказилди. АЮИМларининг ўлчамлари ПЭГнинг турли концентрацияларини қўллаш билан ўтказилди.

ЭБВни иштирок этишини тадқиқ этиш ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтининг иммунопатология ва иммунофармакология лабораторияларида ўтказилди.

Вирусологик тадқиқотлар ўз ичига қуйидагиларни олади: ВЭБ серологик маркерларини «Вектор-Бест» тижорат тест-тизимларини қўллаш билан иммуноферментатив таҳлил (ИФТ) усули орқали ва беморларнинг периферик қонини полимераза занжирли реакциялари (ПЗР) ёрдамида ўрганиш (Россия).

ЭБВ маркерларини ажратишни серологик усули ИФТ усули асосида ЭБВ антигенларига антителоларни аниқлашга асосланган. Усулнинг сезувчанлиги 2,7 нг/мл ни ташкил этади. Россиянинг «Вектор-Бест» тест-тизимидан фойдаланилди. ПЗР тадқиқотларини ўтказиш учун Россиянинг «ДНК- технология» тест тизимлари қўлланилди.

Диссертациянинг «**Бурун-халқумнинг хавфли ўсмалари бўлган болалар ва ўсмирларда касалликни клиник намоён бўлиши ва лаборатор-инструментал усулларни қўллаш билан ташхислаш натижаларининг таҳлили**» деб номланган учинчи бобида ЭБВси экспрессиясига боғлиқ холда болалар ва ўсмирлардаги хавфли ўсмаларнинг клиник кечишининг ўзига хосликлари, ЭБВ экспрессиясининг ўзига хослиги, бурун-халқумнинг хавфли ўсмалари бўлган болалар ва ўсмирлардаги организмнинг иммун статуси ва иммун қаршилик ҳолатлари таҳлил қилинган.

Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларни шикоятлари таҳлил қилинганда ҳам умумий, ҳам махсус шикоятлар аниқланди. Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларга хос бўлган махсус шикоятларга кўпроқ бош оғриши (100%), бурундан нафас олишнинг бузилишини турли даражада намоён бўлиши (69,3% дан 85%гача), шиллиқ ва йирингли ажратмалар (84,3%), ихороз ҳид (72,9%), қон қўшимчалари (92,1%) ва некротик масса (72,9%) бўлди. Бўйин соҳасида пальпация қилинадиган ўсма 86,4% беморларда учради. Умумий белгилардан энг кўп ҳолларда тана оғирлигини сезиларли йўқотилиши, бурун-ҳалқумнинг яллиғланишига хос бўлган субфебрил ҳарорат учради ($p < 0,001$).

Клиник маълумотларни нотўғри интерпритация қилиниши билан боғлиқ ҳолда фақат 24,3% ҳолатларда хавфли ўсма касаллигига шубҳа туғилди. 75,7% ҳолатларда бирламчи бўғин шифокорлари ҚБТ органларини шикастланиши ташхислаш муолажаларини нотўғри йўналтирдилар, болаларга хато ташхис қўйилди. Бунинг сабаби бўлиб, бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасини клиник кўринишини сезилмаслиги, балким мазкур тоифа беморларни текшириш стандартларини бузилиши ҳисобланади.

Бурун-ҳалқум патологиясини таниб олишнинг асосий усули бўлиб, эндоскопик усул ҳисобланади. Бизлар томонимиздан бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасини эндоскопик кўринишлари ўрганилди ва ушбу патология учун хос бўлган асосий мезонлар аниқланди. Бурун - ҳалқум типидagi нодифференциялашган саратонининг бирламчи хавфли ўсмаси материаллари таҳлиliga алоҳида эътибор қаратилди. 83 (59,3%) кузатишларда-аралаш шакл устунликка эга бўлади. Бурун ҳалқумнинг хавфли ўсмасини экзофит шакли 40 (28,6%) ва эндофит шакли 17 (12,1%) қайд этилди. Хавфли ўсма устини яраланиши 66 (47,1%) кузатишларда қайд этилди.

Ўсишнинг эндофит шаклида бурун-ҳалқум типидagi нодифференциялашган саратон устунликка эга (барча эндофит ўсманинг 96,3%) бўлади. Хавфли ўсма ўсишини экзофит шаклида саратонининг бошқа шакллари устунликка (15%) эга бўлади. Ўсишнинг аралаш шаклида бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасини дифференцияланмаган шакли 72,7%ни ташкил этади. Шундай қилиб, бурун-ҳалқум туридаги дифференциялашмаган хавфли ўсма кўпроқ хавфли ўсманинг эндофит (96,3%) ва аралаш (72,7%) шакллари билан тавсифланади. Эндоскопик текширишнинг сезувчанлиги жуда юқори ($Sp=0,74$; $Se=0,97$), фақат битта ҳолатда эндоскопик кўринишни тўғри интерпритация қилишга қўшимча усул ёрдам беради, у хавфли ўсма чаноқ бўшлиғига чуқур инвазияси, яққол намоён бўлган маҳаллий яллиғланиш жараёни ва ўсамани бурун-ҳалқум бўшлиғига жуда оз бўртиб чиқиши ҳисобига юзага келади.

Эндоскопия вақтида аниқландики, 24 нафар (20,7%) беморларда шикастланган майдоннинг узунлиги 4 см, 62 нафарида (53,4%), 6 см гача, 30 нафар (25,9%) беморда эса ёриқ томонида шикастланишни 6 см дан узун бўлиши кузатилади.

Эндоскопияда олинган материални текширишда бурун-ҳалқум хавфли ўсмасини гистологик тасдиқланиши 100% кузатишларда амалга оширилади, цитологик эса - 78,8%. Морфологик тадқиқотнинг ҳар икки усулини бирга қўллаш 114 ҳолатда (81,4%) ташхисни ўрнатишга имкон берди ($\chi^2=5,277$, $p<0,001$). 18,6 % кузатишларда морфологик тадқиқотлар учун такрорий материал олиш талаб этилади.

Бурун-ҳалқум ҳавфли ўсмаларини ташхислашнинг энг самарали усули бўлиб компьютер томография ($Sp=0,91$; $Se=0,99$ $\chi^2 =4,265$, $p<0,001$) ва Ядро магнит томография ($Sp=0,95$; $Se=0,89$ $\chi^2=3,907$, $p<0,001$) си ҳисобланади. Бу усул нафақат патологик жараён мавжудлигини белгилайди, балки ҳавфли ўсманинг шакли, ўлчамлари, инвазия чуқурлиги, атрофдаги орган ва тўқималарга нисбатан муносабати тўғрисидаги аниқ тавсифни беради.

Ташхислашнинг санаб ўтилган усуллари алоҳида қўлланиши билан доим ҳам тўғри ташхис қўйиш мумкин эмас, бундан хатоликларни юқори кўрсаткичдан гувоҳлик беради. Ташхислаш усуллари таҳлили барча 140 нафар беморларда ўтказилди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси бўлган беморларда ўтказилган ташхислаш усуллари натижалари ва уларнинг сезувчанлиги (Se) ҳамда махсуслиги (Sp)

Тадқиқот усуллари	Натижалар			
	Мусбат	манфий	Se/ Sp	χ^2 * $p<0.001$
Физикал, n=140	39 27,9±3,8%	101 72,1±3,6%	0,44/0,51	2,107
Рентгенологик, n=140	104 74,3±3,6 %	36 25,7±3,5%	0,73/0,55	2,991
Риноскопия, n=140,	86 2,1±3,9%	53 37,9±3,9%	0,65/0,49	2,933
Бармоқ билан текшириш, n=140	51 36,4±4,1%	89 63,6±4,1%	63,6±4,1	3,001
КТ n=135	118 87,4±3,04%	17 12,6±2,7%	0,99/0,91	4,265
МРТ n=109	100 91,7±2,4%	9 8,3±2,1%	0,89/0,95	3,907
Эндоскопия n=140	137 97,9±1,1%	3 2,1±1,1%	0,97/0,74	3,201
Уч қайта биопсия n=140	140 (100%)	-	1/1	8,548/ $p<0,001$

*изоҳ – эркинликнинг 3 даражасида ишончли.

Бизлар томонимиздан болалардаги иммунитетнинг гуморал омилларини ҳолати баҳоланди. Асосий синф иммуноглобулинларини концентрацияси,

йирик ва майда катталиқдаги айланиб юрвчи иммунокомплексларининг миқдори кўриб чиқилди, улар патологик жараённинг оғирлиги, унинг ривожланишини ўрнатиш учун клиникада муҳим амалий аҳамиятга эгадир.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси бўлган болалар гуруҳида назорат гуруҳидаги белгилар билан солиштириш бўйича IgG концентрациясининг пасайиши кузатилади, бироқ, ишончли фарқлар аниқланади. Бурун-ҳалқумида хавфли ўсмаси бўлган болалар гуруҳида IgG зардоб даражаси ўртача $994,57 \pm 35$ мг%, ни ташкил этди, назорат гуруҳида - $1120 \pm 32,7$ мг% га тенг бўлди.

2-жадвал

Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасида иммунитетнинг гуморал ҳолати

Иммунологик параметрлар	Назорат гуруҳи (n=29)	БХХЎ бўлган беморлар (n=90)
IgG, мг%	$1120 \pm 32,7$	$994,57 \pm 35$
IgA, мг%	$120 \pm 6,3$	$147,3 \pm 28,8^*$
IgM, мг%	$115 \pm 1,3$	$94,11 \pm 1,4^*$
ЦИК 3%	$8,55 \pm 1,16$	$23,7 \pm 4,7^*$
ЦИК 4%	$14,22 \pm 0,82$	$42,70 \pm 6,2^*$

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан фарқлар ишончилиги $p < 0,05$

IgA миқдорининг таҳлили бемор болалар ва ўсмирлар қон зардобида IgA ишончли ортиши мавжудлигини аниқлашга имкон берди, у $147,3 \pm 28,8$ мг% ни назорат гуруҳида эса - $120 \pm 6,3$ мг% ($p < 0,05$) ташкил этди. Бундан келиб чиқадикки, бурун-ҳалқумида хавфли ўсмага эга бўлган болалар ва ўсмирларда иммунитетнинг гуморал бўғини мувозанатлашмаслик билан тавсифланади, у IgA зардоб концентрациясини ортиши ва IgG ҳамда IgM ни пасайиши билан намоён бўлади. Биз болалардаги иммунитетнинг гуморал омилларини ҳолати баҳоладик. Асосий синф иммуноглобулинларини концентрацияси, йирик ва майда каттликдаги айланиб юрвчи иммунокомплексларининг миқдори кўриб чиқилди, улар патологик жараённинг оғирлиги, унинг ривожланишини ўрнатиш учун клиникада муҳим амалий аҳамиятга эгадир. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси бўлган болалар гуруҳида назорат гуруҳидаги белгилар билан солиштириш бўйича IgG концентрациясининг пасайиши кузатилади, бироқ ишончли фарқлар аниқланади. Бурун ҳалқумида хавфли ўсмаси бўлган болалар гуруҳида IgG зардоб даражаси ўртача $994,57 \pm 35$ мг%, ни ташкил этди, назорат гуруҳида - $1120 \pm 32,7$ мг% га тенг бўлди.

IgA миқдорининг таҳлили бемор болалар ва ўсмирлар қон зардобида IgA ишончли ортиши мавжудлигини аниқлашга имкон берди, у $147,3 \pm 28,8$ мг% ни назорат гуруҳида эса - $120 \pm 6,3$ мг% ($p < 0,05$) ташкил этди. Бундан келиб чиқадикки, бурун-ҳалқумида хавфли ўсмага эга бўлган болалар ва ўсмирларда иммунитетнинг гуморал бўғини мувозанатлашмаслик билан тавсифланади, у

IgA зардоб концентрациясини ортиши ва IgG ҳамда IgM ни пасайиши билан намоён бўлади.

Бемор болалар гуруҳида ЦИК 3%нинг ўртача белгиларини (йирик катталар) ва 4% (майда катталар) ортиши кузатилади. Бунда ЦИКнинг барча белгилари назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштириш бўйича бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалари билан хасталанган болалар гуруҳида ишончли юқоридир. Демак, ЦИК даражаси назорат гуруҳи белгилари солиштириш бўйича 3,6 марта юқори, ЦИК 4% даражасида эса -3,8 марта юқори бўлади.

Бизлар томонимиздан бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси билан хасталанган болалар ва ўсмирларда мослашган иммунитетнинг ҳужайра харакатларини ҳолати ўрганилди.

4-жадвал

Бурун-ҳалқумида хавфли ўсмаси бўлган болалар ва ўсмирларда иммун статус кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Бурун-ҳалқумни хавфли ўсмаси	Меъёр
CD3+/Т-лимфоцитлар, %	74,3±1,7% *	68±5,6
CD20+/В-лимфоцитлар, %	24,0 ±1,4%*	18,4±0,6
CD4+/Т-хелперлар/индукторлар, %	34,7±2,1%*	40±4,4
CD8+/Т-цитотоксик лимфоцитлар, супрессорлар, %	27,0±0,3%*	24,3±3,6
CD16+/Табиий киллерлар, %	23,2 ±1,1%*	18,2±0,8
CD4/CD8 (ИРИ)	1,2*	1,7±0,24

Бурун-ҳалқумда хавфли ўсмаси бўлган беморларда иммун статусни баҳолашда ҳужайра иммунитетини пасайиши қайд этилади. Бизнинг тадқиқотларимиз кўрсатдики, ИРИ - 1,2±0,04 Т - ҳужайра иммунитетини тиклашни сақлаб қолганлигини кўрсатади, бу мазкур жараённи ортга қайтиши мумкин деб ҳисоблашга имкон беради, бунда нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини 61±1,7% ортиши юзага келади.

Бурун-ҳалқумда хавфли ўсмаси билан хасталанган беморларда Т-лимфоцитларнинг иммунофенотипини таҳлили, Т-лимфоцитларда CD3+экспрессиясини ва меъерий белгилари билан қиёслашда унинг мутлок белгиларини пасайишини кўрсатди ($p<0,05$).

Бурун-ҳалқумда хавфли ўсмаси аниқланган беморларда CD8+Т-цитотоксик лимфоцитлар миқдорини таҳлили меъерий кўрсаткичлар билан солиштирилганда CD8+Т-цитотоксик лимфоцитларининг нисбий миқдорини ишончли ортиши кузатилишини кўрсатди (беморларда 24±0,7%; меъёрда 5-20 ($p<0,05$)).

Шунингдек, CD4+Т-хелпер/индукторларини пасайиши аниқланди, бу эса бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси билан хасталанган болалар гуруҳида ИРИни пасайишига олиб келади, бу 1,2 ±0,04 ни ташкил этади ($p<0,05$).

CD20+B-лимфоцитлар миқдорини ўрганиш назорат гуруҳи белгилари билан солиштиришда асосий гуруҳ болаларида ишончли ортиш мавжудлигини аниқлашга имкон беради ($p < 0,05$). Демак, бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсма билан хасталанган болаларда CD20+B-лимфоцитларнинг нисбий сони $23,0 \pm 1,4\%$ ни, назорат гуруҳида эса - $18,4 \pm 0,58\%$ ни ташкил этди. Мазкур ҳолатда бундай кўриниш иммунитетнинг хавфли ўсмага қарши стратегияси ва вирусли тажаввузларнинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ Т-лимфоцитларнинг бундай шароитдаги протектив самарадорлиги чегаралангандир.

Меъёрий маълумотлар билан солиштирилганда бемор болалар ва ўсмирлардаги CD16+ ЕКК нинг нисбий сонини ишончли ортиши аниқланди. Демак, бемор болалар гуруҳида CD16+ ЕКК сони $23,2 \pm 1,1\%$ га тенг бўлса, соғлом болаларда бу кўрсаткич $18,2 \pm 0,8\%$ ни ташкил этди.

5-жадвал

Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси бўлган болалар ва ўсмирларда иммун статус кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси	Меъёр
CD38	$26,8 \pm 1,6\%$	$22,0 \pm 0,9\%$
CD95	$26,7 \pm 1,2$	$20,6 \pm 0,5\%$
CD25	$18,6 \pm 0,92\%$	$22,4 \pm 1,2\%$

Шундай қилиб, олинган натижалардан келиб чиқиб кўриниб турибдики, болаларлаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасида иммун тизимнинг ҳужайра ва гуморал бўғинларида яққол намоён бўлган дисбаланс кузатилди. Эпштейн-Барр вирусини аниқлаш мақсадида бизлар томонимиздан 2000-2019 йилларда РИОваРИАТМнинг болалар бўлимига ётқизилган бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсма ташхиси қўйилган 18 ёшгача бўлган 90 нафар болалар ва ўсмирларнинг биологик материаллари (плазма ва қон моноклеарлари, сўлак) текширувдан ўтказилади. ИФАни қўллаш билан турли ЭБВ антигенларига қон плазмасидаги IgG антителоларини аниқлаш сони маълумотларини таҳлили кўрсатдики, NA антигенларига нисбатан синф антителолари БХХЎ билан хасталанган болалар ва ўсмирларнинг 48 нафари ($53,3\%$) да аниқланган бўлса, IgG (EA) антителолари фақат 14 нафар беморларда ($15,6\%$) аниқланди, қолганларда эса ($84,4\%$) ИФА тести манфий натижага эга бўлади. ЭБВ инфекциясининг мавжудлигига ИФА тести ёрдамида текширишда аниқландики, БХХЎ билан хасталанган бемор болалар ва ўсмирларнинг $37,8\%$ да ЭБВ инфекцияси мавжуд эмас.

Бундан келиб чиқадикки, олинган маълумотлар гувоҳлик берадиги, БХХЎ билан оғриган, текширилган беморлар ЭБВ инфекциясининг кечиккан фазаларига эга бўладилар. Бироқ $15,6\%$ БХХЎ билан хасталанган болалар ва ўсмирларда ЭБВ инфекциясининг сурункали реактивацияси қайд этилди.

6-жадвал

ИФАда БХХЎ билан хасталанган беморлар қон зардобида ЭБВ антигенларига IgG синф антителоларини аниқланиш сони

БХХЎ билан оғриган беморлар сони	IgG(EA), %		IgG(NA), %	
	Мавжуд эмас	0,461-2,939 Оптик зичлик	Мавжуд эмас	0,392-3,038 Оптик зичлик
90	84,4	15,6	46,7	53,3

Сўлак ва қон плазмасида Эпштейн-Барр (EBV) вирусини миқдорий аниқлаш ишончли натижаларни бермади. Демак, фақат 25,6% беморларнинг сулаги EBV булиши аниқланди (7-жадвал), плазмада эса фақат 5 (5,6%) беморларда (7- жадвал) кузатилди.

7-жадвал

БХХЎ билан хасталанган бемор болалар ва ўсмирлар қон плазмаси ва моноклеарларда EBV ни миқдорий аниқлаш

БХХЎ билан хасталанган беморлар	ЭБВ ни мавжуд эмаслиги	Моноклеарлардаги EBV/10 ⁶ хужайраларнинг нусха миқдори		Плазмадаги EBV/мл хужйраларнинг нусха миқдори	
		3-100	101-11940	0	От 100-400
90	22,2	40	60	94,4	5,6

Аниқландики, БХХЎ билан хасталанган бемор болалар ва ўсмирларнинг моноклеарларида вирус юкламасини турли даражаси учради, яъни 10⁶ хужайраларида геном нусхаларининг 3 дан 100 гача паст бўлиши ва 10⁶ хужайраларида геном нусхаларининг 101 дан 12000гача юқори бўлиши. Демак, 10⁶ моноклеар хужайраларига ҳисобланганда нусхаларнинг паст миқдори 28 нафар (40%) бемор болалар ва ўсмирларда аниқланган бўлса, юқори даражаси 42 нафар (60%) кузатилди. ЭБВ манфий бўлган болалар ва ўсмирлар орасида 6 ёшдан 11 ёшгача бўлганлар 6 нафарни (30), 14 ёшдан 18 ёшгача бўлган ўсмирлар эса 14 нафарни (70%) ташкил этди. ЭБВ мусбат бўлган бемор болалар орасида 13 ёшгача бўлган болалар 28 нафарни (40%), 18 ёшгача бўлганлар эса - 42 нафарни (60%) ташкил этди.

Бизнинг олиб борган тадқиқотларимизда БХХЎ билан хасталанган болалар ва ўсмирларни 46,7%да ПЗР-таҳлил усули билан БЭВ инфицирланишнинг мавжудлиги аниқланди.

Шундай қилиб, ПЗР ташҳислашни қўллаш билан болалар ва ўсмирлардаги БХХЎда вирусли юкламани чуқур таҳлил қилиш, касалликни клиник кечиши ва даволаш самарадорлиги ўртасидаги корреляцияни таҳлил қилиш учун ташҳислаш мезони сифатида энг самарали бўлиб ҳисобланади. Болалар ва ўсмирлардаги БХХЎда БЭВнинг вирусли юкламани ташҳисий ахамиятини ҳисобга олиб вирусларга қарши даволашни утказиш зарур.

Олинган маълумотлар асосида бизлар томонимиздан иммунологик кўрсаткичларни, шунингдек Эпштейн -Барр вирус экспрессиясини ҳисобга олиш билан бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаси бўлган болалар ва ўсмирларни юритишнинг даволаш-ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «Бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаси бўлган болалар ва ўсмирларни даволаш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида болалар ва ўсмирлардаги ҳавфли ўсма таклиф этилган биргаликда даволаш схемасини самарадорлиги, шунингдек, вирусларга қарши даволаш таҳлил қилинган.

Бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсамаларни нур билан даволаш одатда беморлар томонидан енгил ўтказилди. Нурли даволаш бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаси бўлган беморларни 90%гача маҳаллий даволанишини таъминлайди. Энг яхши натижалар мультифракциялаш схемаси бўйича ($F=4,414$; $p<0,05$) нурлантиришда қайд этилди. Қолган барча беморлар стандарт усул бўйича нур қабул қилдилар.

8-жадвал

Мультифракциялаш тартиби бўйича нур билан даволаш самарадорлигини баҳолаш

Нурли даволаш тартиби	Беморлар сони	Тулиқ самара	Қисман самара	Самарасиз	Жараён
Таклиф этилган усул бўйича ДТГТ	28	65,2%	21,7%	13,1%	-

Изоҳ: Фишернинг бурчак ҳосил қилиш мезони бўйича фарқлар ишончли ($F=4,114$; $p<0,001$)

Бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаларида ножўя таъсир ва асоратлар кўпроқ стандарт нурлантириш усули қўлланилган беморлар гуруҳида учради.

Токсик асоратлар суяк кўмигида қон ҳосил бўлишини ёмонлашиши, иммун кўрсаткичларини пасайиши, умумий ҳолсизлик, иштаҳани йуқолиши ва ланжлик кўринишида намоён бўлади. Маҳаллий асоратлар асосан радиоэпителиит, афтоз стоматитнинг енгил даражалари билан намоён бўлади. Биргаликдаги даволаш бурун-ҳалқумнинг ҳавфли ўсмаси бўлган барча 140 нафар беморларда ўтказилди. Нурли даволашнинг миқдори ва тартиби, ЭБВ билан зарарланиш мавжуд бўлгандаги кимёвий даволашга боғлиқ ҳолда беморлар 4 гуруҳга тақсимланди. Даволаш самарадорлигини ўрганиш кўрсатдики, яхши натижа ЭБВ-мусбат бўлган беморларда (1-гуруҳ) қайд этилди; 53 (75,7%), уларга ЛТ ва ПХТ негизда вирусларга қарши даволаш ўтказилди, яхши натижалар ЭБВ-манфий бўлган беморларда (2 гуруҳ) қайд этилди; тўлиқ ва қисман самара комплекс даволаш олиб боришда 20 нафар беморнинг 19 нафарида (95%) аниқланди. Анъанавий стандарт усулида даволаш олиб борилган беморлар гуруҳида (3 гуруҳ) тўлиқ ва қисман самара 16 нафар (72,7%) беморларда кузатилди; мультифракциялаш усули билан

нурли даволашни қўлланиши (4 гуруҳ) да ижобий натижа 24 нафар (85,7%) беморда қайд этилди.

Даволашнинг тўлиқ самарасига эришилган беморлар гуруҳида кейинчалик олиб борилган поликимёвий даволаш касалликни қайталамасдан 3 йиллик яшовчанлик курсаткичларини ишончли даражада яхшилади. Бизлар томонимиздан аниқландики, бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаларида кимёвий усул билан даволашнинг 2 курсини ўтказиш зарур, ундан сўнг мультифракциялаш усули билан нурли даволашнинг радикал курси ва кейинчилик эса олдинги даволаш курсларининг терапевтик самарасига боглиқ холда поликимёвий даволашнинг 2-4 курси ўтказилиши керак. Шунингдек, иммунологик ўзгаришлар ва вирусли юклама мавжуд бўлганда вирусларга қарши ва иммунологик даволашни қўллаш зарур.

Болалар ва ўсмирлардаги БХХЎни башоратлашда ЭВВнинг қандай аҳамиятга эга эканлигини билиш учун тадқиқотлар ўтказилди. Бизлар томонимиздан 113 белгилар таҳлил қилинди. Ўтказилган таҳлил асосида 9 белги энг маълумотли бўлиб ҳисобланди ва касалликни башорат қилишда аҳамиятга эга бўлди. Башоратлаш омиллари билан БХХЎ, ЭВВ +/- беморлари ўртасидаги корреляцион алоқа ўрганилди. Бунда ҳар бир белгининг корреляцион коэффиценти билан ЭВВ зарарланишнинг ўзаро алоқаси ўрганилди. Вирус билан зарарланишнинг мавжудлигига боғлиқ холда беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ ЭВВ+ (n=70); 2 - ЭВВ - (n=20). Ҳар икки гуруҳдаги беморларнинг ҳаёт давомийлигини таҳлили 0 дан 60 ойгача бўлган муддатда ўтказилди. БЭВ мусбат + вирусларга қарши даволаш олиб борилган беморларнинг ўртача ҳаёт давомийлиги $27,9 \pm 1,5$ ой, БЭВ манфий+стандарт даволаш олиб борилган беморларнинг ҳаёт давомийлиги эса - $37,1 \pm 2,4$ ойни ташкил этди.

Корреляцион индекс кўрсатадики, ЭВВ инфекцияси билан хасталанган беморлар онкологик муассасага қанча кеч мурожат қилса, касалликни башорати шунча ёмон бўлади ва касаллик шунча оғир кечади. TNM тизими бўйича (7-нашр, 2011) жараённи тарқалиши, қайталанишларни пайдо бўлиш муддатлари ва метастазлар ҳам шунингдек ижобий корреляцияга эга бўлади.

Бундан келиб чиқадики, вирусли юклама даражаси бўйича даволаш самарасини башоратлаш мумкин. Олинган маълумотлар даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ва кимёвий даволаш схемасини алмаштириш учун қўлланиши мумкин.

Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси билан хасталанган барча текширилган болалар ва ўсмирларни 1, 3 ва 5 йиллик яшовчанлигининг таҳлили ўтказилди. Натижалар шуни кўрсатдики, 1 йиллик яшовчанлик вирусларга қарши даволаш қўлланилган (1 гуруҳ) ва юқори вирусли юкламали 84,3% беморларда кузатилди, ушбу беморларнинг 3-йиллик яшовчанлиги 72,9% они ташкил этди, 5 йилгача 51,7% беморлар яшадилар, 5 йил ва ундан юқори бўлган ҳаёт давомийлигига -27,1% беморлар эришдилар. ЭВВ манфий (2 гуруҳ) бўлган беморларда 1 йиллик яшовчанлик 100%ни ташкил этди, 3 йилгача - 60%, 5 йилгача - 40%, 5 йилдан юқори - 15%.

Даволашнинг стандарт тизими қўлланилган (3 гуруҳ) умумий гуруҳ беморларида 1 йилгача бўлган кумулятив яшовчанлик 72,7% ни ташкил этди, 3 йилгача - 59,1%, 5 йилгача – 36,4% в ундан юқори - 0. ПХТ фониди (4 гуруҳ) мультифракцион усул билан нурли даволаш қабул қилган беморлар гуруҳида бир йилгача булган яшовчанлик 100% ни ташкил этди, 3 йилгача - 85,7%, 5 йилгача -53,6% ва 5 йилдан юқори - 10,7% беморларни ташкил этди.

Бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси билан хасталанган бемор болалар ва ўсмирларда эрта қайталаниш белгиларини таҳлил қилиш натижалари кўрсатдики, ЭБВ мавжуд бўлганда вирусларга қарши даволашнинг ўтказилиши қайталанишларсиз бўлган беморлар улушини 82,9%гача, ЭБВ манфий бўлган беморлар орасида ўтказилган таҳлил кўрсатдики, стандарт даволаш қабул қилган умумий гуруҳ беморлари билан солиштирилганда қайталанишсиз беморлар улуши 1,3 мартага ортади. Ўсмаси бўлган беморларда метастазларни пайдо бўлиши ўрганилди. Биринчи эрта метастазлар 5,7% ЭБВ - мусбат беморларда пайдо бўлди, ЭБВ - манфий бўлган беморларда мультифракцион усул билан нурли даволаш қабул қилган беморларда эрта метастазлар аниқланмади.

БХХЎ бўлган беморлар орасида олиб борилган таҳлиллар кўрсатдики, ЭБВ - манфий булган беморларда мультифракцион усул билан нурли даволаш қабул қилган беморларда эрта метастазлар аниқланмади.

Шундай қилиб, вирусли юклама ва беморларнинг клиник тавсифидан ўтказилган даволашнинг узок натижаларини статистик аҳамиятли алоқаси аниқланди. Бунда нохуш башорат мезонлари бўлиб хавфли ўсма жараёнининг босқичи, гистологик шакл (дифференциялашмаган саратон), даволаш усуллари, эрта қайталанишлар ва метастазлар, беморларнинг иммунореактивлик ҳолатини турли ўзгаришлари ва ЭБВ билан зарарланишни мавжудлиги ҳисобланади.

Жавобнинг вариабеллигини баҳолаш ва башоратлаш учун ЭБВ зарарланиш билан ассоцирланган вирусга қарши даволаниш олган ва даволаниш олмаган БХХЎ билан хасталанган беморларга ЛТ, ПХТ таъсирини баҳолаш мақсадида тадқиқотлар ўтказилди.

Беморларда ЭБВ (ЭБВ+) геном нусхаларини юқори даражада мавжудлиги болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасида узок натижаларга ва касаллик башоратига ўз таъсирини кўрсатди.

Таҳлиллар кўрсатдики, қўлланилган вирусга қарши даволаш яшаб қолган беморлар улушини оширади, ЭБВ+ бўлган беморларнинг ўртача ҳаёт давомийлиги 27,9 ойга етади. Вирусли юклама мавжуд бўлмаган 2 гуруҳ беморларида биргаликдаги даволаш усули қўлланилганда уларнинг ҳаёт давомийлигини ўртача 37,1 ойгача ошганлиги кузатилади, стандарт даволаш қабул қилган 3 гуруҳ (назорат гуруҳи) беморларида ўртача ҳаёт давомийлиги $21,09 \pm 2,67$ ойни ташкил этди. Энг яхши натижалар мультифракцион усул билан нурли даволаш ва ПХТни қўллаш олиб борилган 4 гуруҳ беморларида олинди, уларда бу усулларни қўлланилиши ҳаёт давомийлигини ўртача

41,21±2,4 ойгача ортишига олиб келди, бу стандарт схемага нисбатан 2 марта юкоридир.

ЭБВ+ в ЭБВ- беморларидаги яшовчанликнинг кумулятив улушини тахлили гувоҳлик берадики, ЭБВ манфий булган беморлар орасида 5 йилгача яшаш эҳтимоллиги юкори, 3 ва 4 гуруҳ беморлари орасида эса 5 йилгача яшаш эҳтимоллиги факат 4 гуруҳ беморлари учун юкори бўлиши мумкин.

Олинган натижалар ташхислашнинг янги усуллари ва даволашга патогенетик асосли ёндошувини ишлаб чиқишга олиб келади.

Шундай қилиб, бизлар болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмасини клиник кечишини башоратлаш ва баҳолаш учун вирусли юкламани аниқлашни маълумотлилигини таъкидлашимиз мумкин. Беморларни яшаб қолиш натижалари кўрсатдики, ЭБВ мусбат бўлган беморларда вирусларга қарши даволашни ўтказилиши ва хавфли ўсма жараёнини кечишини келгусида кузатиш касаллик башорати ва уни ижобий кечишига позитив таъсир кўрсатади.

ХУЛОСА

«Болалар ва ўсмирларда бурун-ҳалқум хавфли ўсмаларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш (клиник -иммунологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари)» мавзусидаги фалсафа доктори диссертация тадқиқотлари натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Бурун-ҳалқум хавфли ўсмасида иммуноглобулинлар депрессияси билан бир қаторда иммунитетнинг гуморал бўғинининг мос бўлмаган фаоллашиши, шунингдек, Т-хелпер/индукторлар сонини пасайиши ва Т-цитотоксик лимфоцитларни ортиши ҳисобига иммун бошқарув индексини босилиши билан намоён бўлувчи, иммун тизимнинг ҳужайра ва гуморал бўғинларини яққол намоён бўлган мувозантга эга бўлмаслиги, йирик ҳамда майда катталикдаги айланиб юрувчи иммун мажмуаларини ортиши кузатилади ($p < 0,05$).

2. Болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмалар билан ассоцирланган Эпштейн-Барр вируси, манфий хавфли ўсма Эпштейн-Барр вируси билан солиштирилганда ($RR+12,3$, $p < 0,05$) нохуш башорат шунингдек, янада кучли тажоввузкорлик билан тавсифланади.

3. Юқори вирус юкламали болалар ва ўсмирларла бурун-ҳалқумнинг хавфли ўсмаси билан оғриши юзага келганда, бу беморларда вирусга қарши даволашни қўлланилиши 1,3,5 йиллик яшовчанлик 84,3% 43%, 57% га мос холда яхшиланишга олиб келади.

4. Бизлар томонимиздан ишлаб чиқилган нурли даволашни VCAP+P схемаси бўйича кимёвий даволаш билан мультифракциялаш усулини биргаликда даволашнинг анъанавий усули билан солиштириш даволашнинг яқин ва узоқ натижапарини яхшилашга эришишга имкон беради, бу назорат гуруҳлари беморлари билан солиштирилганда 44,2% энг юқори самара кўрсатиш сониди (65,2%) шунингдек, 3 ва 5 йиллик яшовчанликни яхшили-

шида акс этади, у мос ҳолда 92,5%, 53,6%, 60,6% ҳамда 36,4% ни ташкил этади.

5. Иммунологик кўрсаткичларни, шунингдек, Эпштейн-Барр вирус экспрессияси даражасини ҳисобга олиш билан болалар ва ўсмирлардаги бурун-ҳалқум хавfli ўсмаларни ташхислаш ва даволашнинг узок натижаларида ҳам, яқин натижаларида ҳам яхшилашга эришишга имкон беради ($p < 0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 по ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ при РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИ-
РОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

КАРИМОВА НАРГИЗА МАНСУРОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НОСОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ (КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/Tib932

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Полатова Джамила Шагайратовна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Мухамедаминов Шухрат Каримджанович доктор медицинских наук, профессор Махамедаминовна Шоира Абдувалиевна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96; e-mail: info@tonc.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2021 г.
(реестр протокола рассылки №_____ от _____ 2021 г.).

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

А.А.Адилходжаев
Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Злокачественные опухоли носоглотки у детей составляют 1-3% от всех злокачественных опухолей детского возраста и 10-12% от опухолей головы и шеи⁴. Несмотря на наружную локализацию, 95% больных поступают в клинику с распространенным опухолевым процессом в III-IV стадиях заболевания, что отрицательно сказывается на результатах проводимого лечения⁵. Рак носоглотки у детей характеризуется агрессивным течением и может поражать лимфатические узлы, легкие, печень, кости. В связи с редкой встречаемостью рака носоглотки у детей и подростков, единый подход к диагностике и лечению данной категории больных не разработан. Малоизученными остаются вопросы нарушения иммунного статуса и их коррекции, а также влияние вируса Эпштейна-Барра на клиническое течение, эффективность проводимого лечения, а также прогноз у больных злокачественными опухолями носоглотки детского возраста.

В мире проводится ряд научных исследований в области диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков, к которым относятся: изучение состояния иммунитета и иммунореактивности организма у детей и подростков со злокачественными новообразованиями носоглотки, корреляционных связей между клиническим течением и иммунным статусом, а также экспрессией вируса Эпштейн-Барра, эффективности противовирусной терапии в комбинированном лечении Эпштейн-Барр-ассоциированных злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков, усовершенствованию методики лучевой терапии, а также разработки лечебно-диагностических алгоритмов с учетом иммунологических показателей, а также экспрессии вируса Эпштейн-Барра.

В нашей стране с целью развития медицинской системы до мирового уровня, а также снижения заболеваемости злокачественными новообразованиями обозначены следующие задачи: повышение эффективности, качества и доступности оказываемой медицинской помощи населению, разработка стандартов диагностики и лечения, эффективных моделей диспансерной и патронажной службы, поддержка здорового брака и профилактика заболеваний. Эти задачи позволят внедрить в практику современные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований носоглотки у детей и подростков, поднять на новый уровень качество медицинской помощи, уменьшить инвалидность и смертность от данного заболевания.

Данная научно-исследовательская работа в определенной степени служит выполнению задач, согласно Указам Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021годы», № УП-5590 от 7 де-

¹ Stewart, B.W. and Wild, C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

² Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

кабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» Постановлению Президента Республики Узбекистан от 4 апреля 2017 года за № ПП-2666 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в этой области.

Соответствие исследования с приоритетным направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Высокая склонность РН к лимфогенному и гематогенному метастазированию приводит к тому, что генерализация опухолевого процесса в течение первого года после завершения лечения диагностируется у трети больных, даже на ранних стадиях болезни. Согласно различным источникам, эффективность лечения определяется как применением адекватных схем химиотерапии, так и совершенствованием методов лучевого воздействия, таких как применение оптимизированных программ облучения, режима фракционирования и модификаторов. Полная резорбция опухоли непосредственно после химиолучевого лечения наблюдается более чем в 70% случаев, однако токсичная стандартная химиотерапия усугубляет местные и общие лучевые реакции (Тео Р.М, Ма В.В, Chan А.Т., 2004). При этом, использование лучевой терапии, оптимальная суммарная доза облучения, ее ритм, влияние на непосредственные результаты предварительного хирургического удаления части опухоли, отдаленные последствия лечения (лучевые осложнения, рецидивы заболевания) все эти вопросы пока остаются в рамках обсуждения⁶.

Также необходимо отметить, что исследование взаимосвязи вируса Эпштейна-Барра со злокачественными опухолями носоглотки у детей и подростков, а также изучение корреляций между серологическим ответом, морфологическими вариантами опухоли, особенностями клинического течения и прогнозом заболевания представляются перспективными научно обоснованными направлениями в изучении лечебно-диагностических проблем рака носоглотки. Кроме того, согласно литературным данным, при опухолях носоглотки существенное изменение претерпевает иммунная система, которая и определяет развитие гнойно-воспалительных осложнений. Однако, в доступных литературных источниках мы не нашли работ, посвященных изменению иммунного статуса именно у больных опухолями носоглотки.

На сегодняшний день в Узбекистане в области диагностики и лечения опухолей головы и шеи были выполнены научно-исследовательские работы,

⁶ Тео Р.М, Ма В.В, Chan А.Т. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-transition from two-dimensional to three-dimensional methods. // Radiother Oncol. 2004 Nov;73(2):163-72. Review

такие как: совершенствование комплексного лечения местно распространенных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух (А.И. Хасанов, 2012), клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения ангиофибромы носоглотки (О.Б. Абдурахманов 2016), однако не были изучены иммунологические и молекулярно-генетические аспекты диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа была выполнена в рамках Государственного Гранта ССВ-АД- 058 «Разработка комплексного дифференцированного подхода в диагностике и лечении рака носоглотки у детей и подростков (клинико-молекулярно-генетические аспекты)».

Цель исследования: Улучшение комплексной диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков с учетом иммунологических изменений и уровня экспрессии вируса Эпштейна-Барра.

Задачи исследования

1. Изучить изменения иммунитета и иммунореактивности организма у больных со злокачественными новообразованиями носоглотки у детей и подростков;

2. Определить корреляционную связь между клиническим течением и иммунологическими показателями, а также экспрессией вируса Эпштейн-Барра у детей и подростков со злокачественными новообразованиями носоглотки;

3. Оценить роль противовирусной терапии в комбинированном лечении Эпштейн-Барр-ассоциированных злокачественных новообразований носоглотки у детей и подростков;

4. Усовершенствовать методику лучевой терапии злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков, с учетом показателей иммунологического статуса организма и уровня экспрессии вируса Эпштейна-Барра;

5. Разработать алгоритм диагностики и лечения у больных злокачественными новообразованиями носоглотки у детей и подростков с учетом показателей иммунологического статуса организма и уровня экспрессии вируса Эпштейна-Барра

Объектом исследования. В исследование были включены 140 пациентов, проходившим комплексное обследование и лечение в условиях Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2000 по 2019 годы.

Предмет исследования составляют клинико-лабораторные, оценка распространенности опухолевого процесса и состояние лимфатических узлов, состояние клеточного и гуморального иммунитета, CD23+, CD25+, CD38+, CD95+, а также определение вируса Эпштейн-Барра.

Методы исследования. В диссертационной работе использовались лучевые, патогистологические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования

изучены особенности изменения иммунитета у детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки, выражающиеся в неадекватной активации гуморального звена, с депрессией иммуноглобулинов различных фракций, увеличении концентрации IgG, а также дисбалансе клеточного иммунитета, за счет подавления иммунорегуляторного индекса;

выявлена прямая сильная корреляционная связь RR+12,3 между высокой экспрессией вируса Эпштейна-Барра, агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом у детей и подростков с злокачественными новообразованиями носоглотки;

доказана эффективность применения противовирусной терапии у пациентов с вирус-ассоциированными злокачественными новообразованиями носоглотки у детей и подростков, отражающаяся в снижении титра вирус Эпштейн-Барра, а также улучшении безрецидивной и общей выживаемости;

разработана методика лучевой терапии с применением режима мультифракционирования, заключающееся в двухкратном ежедневном облучении с 6-ти часовым интервалом при одновременном воздействии на зоны регионарного лимфоотока и первичной опухоли.

Практическая значимость исследования

разработанная схема комбинированного лечения с применением противовирусной терапии, позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения детей и подростков со злокачественными новообразованиями носоглотки;

разработанная методика лучевой терапии с использованием режима мультифракционирования, позволяет обеспечить конформность облучения, с максимальным воздействием на опухоль и минимальным воздействием на нормальные окружающие ткани;

разработанный алгоритм диагностики и лечения, позволяет улучшить раннюю диагностику и выбор метода лечения на основании результатов иммунологического статуса организма и уровня экспрессии вируса Эпштейна.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и результатами объективных клинико-функциональных, морфологических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов проведенного исследования, заключаются в том, что полученные результаты и выводы вносят весомый вклад в изучение проблемы комплексной диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков. Доказана эффективность использования противовирусной терапии и предложенной методики лучевой терапии при злокачественных опухолях носоглотки. Доказана прогностическая и предиктивная роли вируса Эпштейна-Барра у детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении в практику методики определения иммунологического статуса, а также экспрессии вируса Эпштейна-Барра, что позволило выбрать правильную тактику ведения пациентов и определить их прогноз. Разработанная схема комбинированного лечения с использованием противовирусной терапии позволило улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных злокачественными новообразованиями носоглотки. Разработанная методика лучевой терапии позволила добиться максимальной конформности облучения, с минимизацией лучевых реакций и осложнений. Разработанный алгоритм диагностики и лечения, позволил оптимизировать диагностический и лечебный этапы ведения пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по совершенствованию диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков:

утверждена методическая рекомендация «Клинико-иммунологические аспекты злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков» (утверждено в Министерстве Здравоохранения от 25.09.2019 №8н-р/373). Настоящая методическая рекомендация позволила повысить точность и эффективность диагностики, сократить продолжительность общего курса лечения, снизить число осложнений и уровень летальности;

научные сведения по усовершенствованию диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков, внедрены в практику здравоохранения, в частности, Бухарский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) и в клиническую практику Самаркандского областного филиала РСНПМЦОиР (справка Министерства здравоохранения от №8 н-д/203 от 04.10.2019). Был внедрен в практику лечебно-диагностический алгоритм злокачественных опухолей носоглотки детей и подростков.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 1 республиканской.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе, 5 Республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации

ции, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, акт внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Особенности клинического течения, диагностики и лечения опухолей носоглотки у детей и подростков»** посвящена обзор литературы, состоящего из четырех подглав, в котором проанализированы данные мировой литературы об эпидемиологии, диагностики, лечения и прогноза злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков. В обзоре литературы приводятся данные о малоизученности роли вируса Эпштейн-Барра в лечении и прогнозировании, а также необходимости поиска новых методов лучевой терапии злокачественных новообразований носоглотки у детей и подростков. Делается заключение об актуальности научного поиска новых методов комбинированного лечения, а также усовершенствовании лучевой терапии, обладающей высокой конформностью. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Вторая глава диссертации **«Описание материала и методов диагностики и лечения детей и подростков со злокачественными новообразованиями носоглотки»** приведены сведения по характеристике больных, включенных в исследование, а также данные об примененных методах исследования. Наше исследование основано на клинических наблюдениях над 140 больными опухолями носоглотки детей и подростков, которые получали комбинированное лечение в условиях РСНПМЦОиР с 2000 по 2019 гг. Среди них мальчиков было – 104 (74,3%), девочек – 36 (25,7%). Средний возраст больных составил $14,5 \pm 2,4$ лет. Наиболее часто опухоль носоглотки встречалась у детей с 11 до 14 лет (39,3%), и в подростковом возрасте (43,6%). У 92 больных (65,7%) опухолями носоглотки длительность заболевания составила более 10 месяцев, у 32 (22,86%) до 6 мес., у 16 (11,4%) до 3 месяцев.

Из злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков наиболее часто встречался недифференцированный рак (65%), редко встречается эстезинойробластома (8,6%). Высокая злокачественность и инфильтративный характер роста опухолей данной локализации обуславливают распространение процесса на соседние органы и тканевые структуры, которое, по нашим данным, наблюдалось более чем у половины больных (42,1%).

Чаще всего наблюдается распространение опухолевого процесса в полость носа (15%) и в ротоглотку (18,6%).

Больные были разделены на 4 группы в зависимости от примененного метода лечения. С целью получения адекватных результатов исследования группы были составлены из больных сопоставимого возраста, локализации опухоли и стадии заболевания. 1 группа - 22 больных, которым проведена лучевая терапия по стандартной методике + химиотерапия по схеме VACM; 2 группа – 28 боль-

ных, которым лечение проводили по разработанной нами методике лучевой терапии, специально для лечения больных со злокачественными опухолями носоглотки + химиотерапия по схеме VCAP + P; 3 группа – 70 больных ВЭБ - положительных, которым была проведена химио-лучевая терапия по схеме VCAP + P и дополнительно иммуно- и противовирусная терапия; 4 группа- 20 больных ВЭБ - отрицательных, которым была проведена химио-лучевая терапия по схеме VCAP + P.

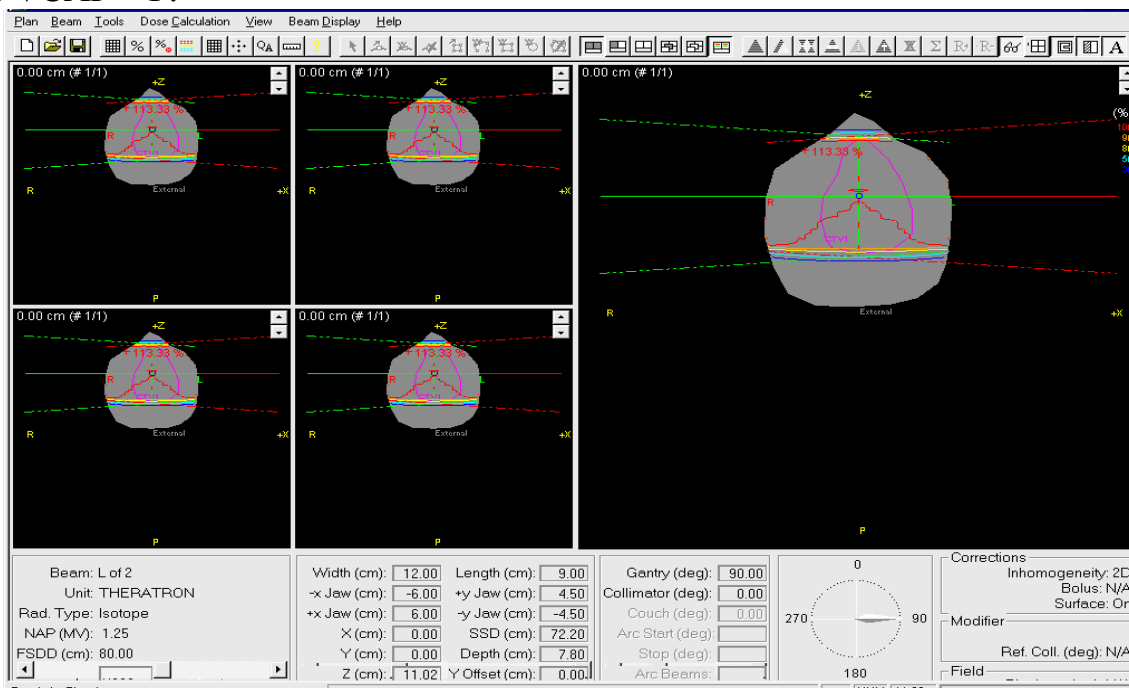


Рис. 1 Топометрический срез уровня расположения опухоли и процесса планирования зоны облучения

Лучевое лечение больных проводилось в режиме мультифракционирования с дроблением суточной дозы на два сеанса с интервалом 6 часов. Первый сеанс лечения проводился с боковых щечно-височных фигурных полей с одновременным воздействием на зоны регионарного лимфоотока в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр. Второй сеанс проводился на уменьшенное поле, охватывающее первичную опухоль (GTV)+2см охвата РОД 0,6 Гр. После достижения изоэффективной суммарной очаговой дозы (СОД) 41,4 Гр проводилось локальное облучение остаточной опухоли РОД 1,2 Гр 2 раза в день до СОД 66-72 Гр. Весь курс облучения до 72 Гр занимал 5,5 недель. Иммунологические и молекулярно-генетические исследования были проведены в лаборатории иммунопатологии и иммунофармакологии института иммунологии и геномики человека АН РУз. При этом исследовали популяции клеточного и гуморального иммунитета в периферической крови. Количество Т- и В- лимфоцитов выражали в процентах к общему числу лимфоцитов, а Т – супрессоров и Т – хелперов в процентах к числу Т – клеток. С целью изучения иммунологических параметров, пациенты были обследованы на наличие иммунодефицитного состояния. Тест-системы основаны на сэндвич-методе трердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программ,

отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2-30 пг/мл.

Определение клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также идентификация активационных маркеров CD23+, CD25+, CD38+, CD95+, проводилась с использованием МКАТ в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз.

Соответственно определялись CD4+ – Т-хелперы, CD8+ – Т-цитотоксические лимфоциты, CD16+, CD56+ – естественные киллерные клетки, CD20+ - В-лимфоциты, CD23+ - лимфоциты с рецептором к иммуноглобулину Е, CD25+ – лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2, CD38+ – предшественники Т- и В-лимфоцитов, CD95+ – лимфоциты с рецептором к физиологическому апоптозу.

Функциональное состояние В-системы иммунитета оценивали путем определения сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgG, IgA, IgM методом иммуноферментного анализа тест-системами Вектор-Бест Россия.

Определение циркулирующих иммунных комплексов различных величин (ЦИК) методом ИФА анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США) проводили в лаборатории иммуноцитоккинов Института иммунологии АН РУз.

Размеры ЦИК определяют с использованием разных концентраций ПЭГ.

Исследования на присутствие ВЭБ были проведены в лаборатории иммунопатологии и иммунофармакологии института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Вирусологическое исследование включало: изучение серологических маркеров ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в периферической крови больных.

Серологический метод идентификации маркеров ВЭБ основан на выявлении антител к антигенам ВЭБ, основанный на методе ИФА. Чувствительность метода составила 2,7 нг/мл. Используются тест-системы «Вектор-Бест», Россия. Для проведения ПЦР исследования были использованы тест-системы «ДНК-технологии», Россия.

В третьей главе диссертации **«Клинические проявления заболевания и анализ результатов диагностики с использованием лабораторно-инструментальных исследований у детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки»** проанализированы клинические особенности течения злокачественных опухолей у детей и подростков в зависимости от экспрессии вируса Эпштейн-Барра, а также изучены состояние иммунного статуса и иммунореактивности организма, детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки, а также особенности экспрессии вируса Эпштейн-Барра.

При анализе жалоб больных со злокачественными опухолями носоглотки выявлены как общие, так и специфические жалобы. Характерными жало-

бами больных со злокачественными опухолями носоглотки специфического характера были преимущественно головные боли (100%), выраженные в различной степени расстройства носового дыхания (от 69,3% до 85%), слизистые и гнойные выделения (84,3%), ихорозный запах (72,9%), примесь крови (92,1%) и некротические массы (72,9%). Пальпируемая опухоль в области шеи встречалась у 86,4% больных. Из общих симптомов наиболее часто встречалась значительная потеря веса, субфебрильная температура, характерная для воспалительных заболеваний носоглотки ($p < 0,001$).

В связи с неправильной интерпретацией клинических данных, только в 24,3% случаях было заподозрено онкологическое заболевание. В 75,7% случаев врачи первичного звена диагностировали поражение ЛОР органов и направляли больных по ложному пути диагностических процедур, детям был установлен ошибочный диагноз.

Причиной этого является не только стертость клинической картины опухолей носоглотки, но и нарушение стандартов обследования больных данной категории.

Основным методом распознавания патологии носоглотки являлся эндоскопический метод. Нами изучены эндоскопические картины рака носоглотки и выявлены основные критерии, характерные для этой патологии. Особое внимание уделялось при анализе материала первичной опухоли недифференцированного рака носоглоточного типа.

Преобладала смешанная форма – в 83 (59,3%) наблюдений. Экзофитная форма отмечена в 40 (28,6%) и эндофитная форма роста рака носоглотки 17 (12,1%). Изъязвление поверхности опухоли отмечено в 66 (47,1%) наблюдений.

При эндофитной форме роста преобладал недифференцированный рак носоглоточного типа (96,3% всех эндофитных образований). При экзофитной форме роста опухоли преобладали другие формы рака (15%). При смешанной форме роста недифференцированный рак носоглотки составил 72,7%. Таким образом, недифференцированный рак носоглоточного типа характеризуется преимущественно эндофитной (96,3%) и смешанной (72,7%) формой роста опухоли. Чувствительность эндоскопического исследования очень высока ($Sp=0,74$; $Se=0,97$), только в одном случае правильно интерпретировать эндоскопическую картину помог дополнительный метод, из-за глубокой инвазии опухоли в полость черепа, выраженный местный воспалительный процесс и малое выбухание образования в полость носоглотки.

Во время эндоскопии было установлено, что у 24 (20,7%) больных длина пораженного участка 4 см, у 62 (53,4%) больных – до 6 см, а у 30 (25,9%) больных наблюдалось поражение со стороны просвета длиной более 6 см.

При исследовании материала, полученного при эндоскопии, гистологическая верификация рака носоглотки произведена в 100% наблюдений, цитологическая – в 78,8%. Сочетание обоих методов морфологического исследования позволило установить диагноз в 114 (81,4%) случаях ($\chi^2=5,277$,

$p < 0,001$). В 18,6% наблюдений потребовался повторный забор материала для морфологического исследования.

Наиболее эффективным методом диагностики опухолей носоглотки является компьютерная томография ($Sp=0,91$; $Se=0,99$ $\chi^2=4,265$, $p < 0,001$) и Ядерно-магнитная томография ($Sp=0,95$; $Se=0,89$ $\chi^2=3,907$, $p < 0,001$). Эти методы не только определяют наличие патологического процесса, но и дают точную характеристику о конфигурации опухоли, размеры, глубину инвазии, отношение к окружающим органам и тканям.

Используя перечисленные методы диагностики в отдельности, не всегда можно поставить правильный диагноз, о чем свидетельствует большой процент ошибок. Анализ методов диагностики проводили у всех 140 больных (смотрите таблицу).

Таблица 1

Результаты проведенных методов диагностики и их чувствительность (Se) и специфичность (Sp) у больных с опухолями носоглотки

Методы исследования	Результаты			
	Положительные	Отрицательные	Se/Sp	χ^2* $p < 0,001$
Физикальный, n=140	39 27,9±3,8%	101 72,1±3,6%	0,44/0,51	2,107
Рентгенологический, n=140	104 74,3±3,6%	36 25,7±3,5%	0,73/0,55	2,991
Риноскопия, n=140	74 62,1±3,9%	53 37,9±3,9%	0,65/0,49	2,933
Пальцевое исследование, n=140	51	89	0,52/0,60	3,001
	36,4±4,1%	63,6±4,1%		4,265
КТ n=135	118 87,4±3,04%	17 12,6±2,7	0,99/0,91	3,907
МРТ n=109	100 91,7±2,4%	9 8,3±2,1%	0,89/0,95	3,201
Эндоскопия n=140	137	3	0,97/0,74	8,548/ $p < 0,001$
	97,9±1,1%	2,1±1,1%		
Трехкратная биопсия n=140	140 100%	-	1/1	

*примечание – достоверно при 3 степени свободы

Нами проведена оценка состояния гуморальных факторов иммунитета у детей. Были рассмотрены концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов, содержание циркулирующих иммунных комплексов крупных и мелких величин, которые имеют важное практическое значение в клинике для установления тяжести патологического процесса, его развития.

Как видно из представленных данных в группе детей с опухолями носоглотки наблюдается снижение концентрации IgG по сравнению со значения-

ми контрольной группы, однако, достоверной разницы не выявлено. В группе детей с опухолями носоглотки сывороточный уровень IgG составил в среднем $994,57 \pm 35 \text{ мг}\%$, тогда как в группе контроля - $1120 \pm 32,7 \text{ мг}\%$.

Таблица 2

Состояние гуморальных факторов иммунитета при раке носоглотки у детей и подростков

Иммунологические параметры	Контрольная группа (n=29)	Пациенты с РН (n=90)
Ig G, мг%	$1120 \pm 32,7$	$994,57 \pm 35$
Ig A, мг%	$120 \pm 6,3$	$147,3 \pm 28,8^*$
Ig M, мг%	$115 \pm 1,3$	$94,11 \pm 1,4^*$
ЦИК 3%	$8,55 \pm 1,16$	$23,7 \pm 4,7^*$
ЦИК 4%	$14,22 \pm 0,82$	$42,7 \pm 6,2^*$

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

Анализ содержания IgA позволил выявить наличие достоверного повышения IgA в сыворотке крови больных детей и подростков, который составил $147,3 \pm 28,8 \text{ мг}\%$, а в группе контроля - $120 \pm 6,3 \text{ мг}\%$ ($p < 0,05$). Следовательно, гуморальное звено иммунитета у больных детей и подростков имеющих рак носоглотки характеризовалось дисбалансом, который выражается в повышении сывороточных концентраций IgA и IgG подавлении IgM. В группе больных детей наблюдается повышение средних значений ЦИК 3% (крупных величин) и 4% (мелких величин). Причем, все значения ЦИК достоверно повышены в группе детей со злокачественными опухолями НГ по сравнению с данными контрольной группы. Так, уровень ЦИК3% был выше в 3,6 раза по отношению к значениям контрольной группы, а уровень ЦИК4% повышен – в 3,8 раза.

Нами также была проведена оценка состояния клеточных параметров адаптивного иммунитета у детей и подростков больных раком носоглотки.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у больных детей и подростков с опухолями носоглотки

Показатели	Опухоли носоглотки	Норма
CD3+/Т-лимфоциты, %	$74,3 \pm 1,7\% ^*$	$68 \pm 5,6$
CD20+/В-лимфоцитов, %	$24,0 \pm 1,4\% ^*$	$18,4 \pm 0,6$
CD4+/Т-хелперов/индукторы, %	$34,7 \pm 2,1\% ^*$	$40 \pm 4,4$
CD8+/Т-цитотоксические лимфоциты, супрессоры, %	$27,0 \pm 0,3\% ^*$	$24,3 \pm 3,6$

CD16+/Естественные киллеры, %	23,2 ±1,1%*	18,2±0,8
CD4/CD8 (ИРИ)	1,2*	1,7±0,24

Наше исследование показало, что ИРИ - 1,7±0,24 указывает на сохранность к восстановлению Т – клеточного иммунитета, что позволяет считать данный процесс обратимым, также происходит увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов до 61±1,7%.

Анализ иммунофенотипа Т-лимфоцитов у детей больных раком носоглотки показал подавление экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах и абсолютного его значения в сравнении со значениями нормы (p<0,05).

Анализ содержания CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов у детей больных раком носоглотки показал, что наблюдалось достоверное повышение относительного содержания CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов при сравнении с показателями нормы (24,0±0,7% у больных, в норме 5-20 (p<0,05).

Также было обнаружено подавление CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения числа CD8+Т-лимфоцитов приводит к снижению ИРИ в группе детей больных раком носоглотки, что составило 1,2±0,04(p<0,05).

Изучение содержания CD20+В-лимфоцитов позволило выявить наличие достоверного повышения в основной группе детей в сравнении со значениями контрольной группы (p<0,05). Так, относительное число CD20+В-лимфоцитов у детей больных раком носоглотки составило 23,0±1,4%, а в контрольной группе - 18,4±0,58%. В данном случае, такая картина может быть связана с противоопухолевой стратегией иммунитета и возможным наличием вирусной агрессии. Однако, протективная эффективность В-лимфоцитов в таких условиях ограничена.

Выявлено достоверное повышение относительного числа CD16+ ЕКК у больных детей и подростков по сравнению с данными нормы. Так, в группе больных детей число CD16+ ЕКК составило 23,2±1,1%, тогда как у здоровых детей этот показатель составил 18,2±0,8%.

Таблица 4

Состояние активационных (молекулярных) маркеров лимфоцитов у больных детей со злокачественными новообразованиями носоглотки

Показатели	Опухоли носоглотки	Норма
CD38	26,8 ±1,6%	22,0 ±0,9%
CD95	26,7±1,2	20,6 ±0,5%
CD25	18,6 ±0,92%	22,4 ±1,2%

Таким образом, исходя из полученных результатов видно, что при раке носоглотки у детей наблюдается выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

В целях определения вируса Эпштейн-Барра, нами проведено исследование биологического материала (плазма и мононуклеары крови, слюна) 90

детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом злокачественные новообразования носоглотки, госпитализированных в детское отделение РСНПМЦОиР МЗ РУз в 2000 – 2019 гг. Анализ данных частоты выявления антител IgG в плазме крови к различным антигенам ВЭБ с использованием ИФА показал, что антитела IgG класса к NA антигенам тестировались у 48 (53,3%) больных РНГ детей и подростков, антитела IgG(EA) были выявлены лишь у 14 (15,6%) больных, в остальных случаях (84,4%) ИФА тестирование было отрицательным. С помощью ИФА тестирования на наличие ВЭБ-инфекции установлено, что у 37,8% больных РНГ детей и подростков ВЭБ-инфекция отсутствует.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что обследуемые пациенты с РНГ имели позднюю фазу ВЭБ-инфекции. Однако у 15,6% больных РНГ детей и подростков отмечалась реактивация хронической ВЭБ-инфекции.

Таблица 5

Частота выявления антител IgG классов к антигенам ВЭБ в плазме крови больных РНГ при ИФА.

Количество больных РНГ	IgG (EA), %		IgG (NA), %	
	Нет	0,461-2,939 Оптическая плотность	нет	0,392-3,038 Оптическая плотность
90	76/84,4	14/15,6	42/46,7	48/53,3

Количественное определение вируса Эпштейн-Барр (EBV) в слюне и плазме крови не дало достоверных результатов. Так только у 25,6% больных было выявлено присутствие EBV в слюне (смотрите таблицу 3.9.), а в плазме – только у 5 (5,6%) больных (смотрите таблицу 3.10).

Таблица 6

Количественное определение EBV в мононуклеарах и в плазме крови больных РНГ детей и подростков

Количество больных РНГ	Отсутствие ВЭБ	Количество копий EBV/10 ⁶ клеток в мононуклеарах		Количество копий EBV/мл клеток в плазме	
		3 – 100	101 - 11940	0	От 100-400
90	20/22,2	28/40	42/60	85/94,4	5/5,6

Было выявлено, что в мононуклеарах у больных РНГ детей и подростков встречался различный уровень вирусной нагрузки, то есть низкий от 3 до 100 геномных копий/ на 10⁶ клеток и высокий – от 101 до 12000 геномных копий / 10⁶ клеток. Так низкое количество копий в пересчете на 10⁶ мононуклеарных клеток было выявлено у 28 (40%) больных детей и подростков, высокое - у 42 (60%) больных. У 20 (22,2%) больных детей и подростков наличие EBV (см.

таблицу) в мононуклеарах не было выявлено. Среди ВЭБ - отрицательных больных детей в возрасте от 6 до 11 лет было 6 (30%), а подростков от 14-18 лет – 14 (70%). Среди ВЭБ-положительных больных детей до 13 лет было 28 (40%), до 18 лет – 42 (60%).

В нашем исследовании у 46,7% больных РНГ детей и подростков методом ПЦР-анализа было выявлено наличие ВЭБ-инфицированности.

Таким образом углубленное исследование вирусной нагрузки при РНГ у детей и подростков с использованием ПЦР- диагностики является более эффективным в качестве диагностического критерия для анализа корреляций между клиническим течением заболевания и эффективностью лечения. Учитывая диагностическое значение вирусной нагрузки ВЭБ при РНГ у детей и подростков необходимо проведение противовирусной терапии.

На основании полученных данных, нами был разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения детей и подростков со злокачественными новообразованиями носоглотки, с учетом иммунологических показателей, а также экспрессии вируса Эпштейн-Барра.

В четвертой главе «**Результаты лечения больных детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки**» были проанализированы эффективность предложенных схем комбинированного лечения, а также противовирусной терапии при злокачественных новообразованиях у детей и подростков.

Лучевая терапия злокачественных опухолей носоглотки обычно легко переносилась больными. Лучевая терапия обеспечивает местное излечение до 90% больных опухолей носоглотки. Наиболее лучшие результаты отмечены при облучении по схеме мультифракционирования ($F=4,414$; $p<0,05$). Все остальные больные получали облучение по стандартной методике.

Таблица 7

Оценка эффективности лучевой терапии в режиме мультифракционирования

Режим лучевой терапии	Количество больных	Полный эффект	Частичный эффект	Без эффекта	Прогресс
ДТГТ по предложенной методике	28	18(65,2%)	6(21,7%)	4(13,1%)	–

Примечание: различия достоверны по критерию углообразования Фишера ($F=4,414$; $p<0,005$)

При злокачественных опухолях носоглотки побочный эффект и осложнения чаще встречался в группе больных подвергнутых стандартному методу облучения.

Общетоксические осложнения выражались в ухудшении костномозгового кроветворения, ухудшением показателей иммунитета, общей слабости, потерей аппетита и вялостью. Локальные осложнения в основном выражались легкой степени радиоэпителиитом, афтозным стоматитом.

Комбинированное лечение проводилось у всех 140 больных злокачественными опухолями носоглотки. В зависимости от дозы и режима лучевой терапии, а также химиотерапии наличия ВЭБ-инфицированности больные были распределены на 4 группы.

Изучение эффективности лечения показало, что хороший результат был отмечен у ВЭБ-положительных пациентов (1 группа) 75,7%, которым была проведена на фоне ЛТ и ПХТ противовирусная терапия, лучше результат отмечался у пациентов ВЭБ – отрицательных (2 группа), полный и частичный эффекты выявлены у 19 из 20 больных (95%) при проведении комплексной терапии. В группе больных со стандартным традиционным методом лечения (3 группа), полный и частичный эффект наблюдался у 16 (72,7%). При использовании лучевой терапии методом мультифракционирования (4 группа) положительный результат отмечен у 24 (85,7%).

В группе больных, у которых был достигнут полный эффект лечения, последующая полихимиотерапия достоверно улучшила показатели безрецидивной 3-х летней выживаемости. Нами было установлено, что при злокачественных опухолях носоглотки необходимо проведение 2 курсов химиотерапии, после этого радикальный курс лучевой терапии методом мультифракционирования и в последующем 2-4 курса полихимиотерапии, в зависимости от терапевтического эффекта предыдущих курсов лечения. Также при наличии иммунологических изменений и вирусной нагрузки необходимо использовать иммуно- и противовирусную терапию.

Исследования были проведены для того, чтобы показать какую роль ВЭБ-инфицированность играет в прогнозе РНГ у детей и подростков. Нами были проанализированы 113 признаков. На основании проведенного анализа 9 оказались наиболее информативными и имели значение в прогнозе заболевания.

Были изучены корреляционные связи ВЭБ+/- больных ЗОНГ с прогностическими факторами. При этом изучена взаимосвязь ВЭБ-инфицированность с коэффициентом корреляции каждого признака. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия вирусной инфицированности – 1 группа ВЭБ+ (n=70); 2 – ВЭБ - (n=20). Анализ продолжительности жизни больных обеих групп проводился в сроки от 0 до 60 месяцев. Средняя продолжительность жизни больных ВЭБ-положительных+антивирусная терапия составила $27,9 \pm 1,5$ месяцев, ВЭБ-отрицательных+ стандартная терапия – $37,1 \pm 2,4$.

Корреляционный индекс показывает, что чем позже больной с ВЭБ-инфекцией обращается в онкологическое учреждение, тем хуже прогноз и тяжелее течение заболевания. Распространенность процесса по системе

TNM, сроки появления рецидивов и метастаз так же имеют положительную корреляцию.

Следовательно, по уровню вирусной нагрузки можно прогнозировать терапевтический эффект. Полученные данные могут быть использованы для оценки эффективности лечения и замены схемы химиотерапии.

Был проведен анализ 1-, 3- и 5-летней выживаемости всех обследованных больных детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки. Результаты показали, что 1-годовалая выживаемость наблюдалась у 84,3% больных с высокой вирусной нагрузкой и использовании противовирусной терапии (1 группа), 3-годовалая выживаемость этих больных составила 72,9%, до 5 лет дожили 57,1% больных, от 5 и выше – 27,1%. У пациентов ВЭБ-отрицательных (2 группа) 1-годовалая выживаемость составила 100%, до 3 лет – 60%, до 5 лет - 40%, выше 5 лет – 15%.

У больных из общей группы со стандартной схемой лечения (3 группа) кумулятивная выживаемость до 1 года составила 72,7%, до 3 лет – 59,1%, до 5 - 36,4% и выше - 0. У больных из группы, получивших лечение лучевой терапией методом мультифракционирования - на фоне ПХТ (4 группа) выживаемость до года составила 100%, до 3 лет – 85,7%, до 5 лет – 53,6% и выше 5 лет – 10,7% больных.

Результаты анализа появления ранних рецидивов у больных детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки показали, что при наличии ВЭБ противовирусная терапия способствует увеличению доли больных без рецидивов до 82,9%, а лучевая терапия с использованием режима мультифракционирования - до 92,9%. Анализ, проведенный среди пациентов ВЭБ-отрицательных показал, что доля больных без рецидивов повышается в 1,3 раза по сравнению с общей группой получавших стандартное лечение.

Было изучено появление метастазов у больных РНГ. Первые ранние метастазы появились у 5,7% ВЭБ - положительных больных, у ВЭБ – отрицательных больных и больных после лучевой терапии методом мультифракционирования ранних метастазов обнаружено не было.

Анализ, среди пациентов с РНГ показал, что ранние метастазы отсутствовали у больных ВЭБ-отрицательных и после использования метода лучевой терапии методом мультифракционирования.

Таким образом, выявлена статистически значимая зависимость отдаленных результатов проведенной терапии от вирусной нагрузки и клинических характеристик больных. При этом критериями неблагоприятного прогноза являются стадия опухолевого процесса, гистологическая форма (недифференцированный рак), методы лечения, ранние рецидивы и метастазы, различные изменения в состоянии иммунореактивности пациентов и наличие ВЭБ-инфицированности.

Было проведено исследование с целью оценки влияния ЛТ, ПХТ с/без вирусной терапии у больных РНГ ассоциированных с ВЭБ-инфицированностью для прогноза и вариабельности ответа.

Наличие высокого уровня геномных копий ВЭБ (ВЭБ+) у пациентов влияло на отдаленные результаты и прогноз заболевания при злокачественных опухолях носоглотки у детей и подростков.

Анализ показал, что использование противовирусной терапии увеличивает долю выживших пациентов, средняя продолжительность жизни больных ВЭБ+ достигает 27,9 месяцев. В группе 2 у пациентов с отсутствием вирусной нагрузки и использование комбинированной терапии наблюдалось увеличение средней продолжительности жизни до 37,1 месяца больных из 3 группы (контрольная) со стандартной терапией средняя продолжительность жизни составила $21,09 \pm 2,67$ месяцев. Наилучший результат получен в 4 группе больных, использование ПХТ и лучевой терапии методом мультифракционирования - поле в поле привело к увеличению средней продолжительности жизни до $41,21 \pm 2,4$ месяца, что в 2 раза выше чем при использовании стандартной схемы.

Анализ кумулятивной доли выживших пациентов с ВЭБ+ и ВЭБ- свидетельствует, что среди больных ВЭБ- отрицательных вероятность дожития до 5 лет выше, а среди больных 3 и 4 групп вероятность дожития до 5 лет и выше возможна только для пациентов.

Полученные данные способствуют разработке новых методов диагностики и патогенетически обоснованных подходов к терапии.

Таким образом, мы можем констатировать информативность определения вирусной нагрузки для оценки и прогноза клинического течения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков.

Результаты выживаемости больных показывают, что проведение противовирусной терапии у ВЭБ- положительных больных и дальнейшее наблюдение за течением злокачественного опухолевого процесса, позитивно влияет на благоприятное течение и прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования диссертации доктора философии на тему **«Совершенствование диагностики и лечения злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков (клинико-иммунологические и молекулярно-генетические аспекты)»** были получены следующие выводы:

1. При раке носоглотки наблюдается неадекватная активация гуморального звена иммунитета наряду с депрессией иммуноглобулинов, а также выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, выражающийся в подавлении иммунорегуляторного индекса за счет снижения числа Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов, а также повышения циркулирующих иммунных комплексов крупных и мелких величин ($p < 0,05$).

2. Вирус Эпштейн-Барр ассоциированные злокачественные новообразования носоглотки у детей и подростков, характеризуются более агрессивным

течением, а также неблагоприятным прогнозом по сравнению с вирус Эпштейн-Барр отрицательными опухолями (RR=12,3, p<0,05).

3. Использование противовирусной терапии у пациентов, со злокачественными опухолями носоглотки у детей и подростков, с высокой вирусной нагрузкой привело к улучшению 1-, 3-, 5-годовой выживаемости до 84,3% 43%, 57% соответственно.

4. Применение разработанной нами методики лучевой терапии методом мультифракционирования в комбинации с химиотерапией по схеме VCAP+P по сравнению с традиционной методикой комбинированной терапии позволяет достичь улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения, что отражается в частоте полного эффекта у 65,2% больных, по сравнению с контрольной группой 44,2%, а также улучшении 3- и 5-летней выживаемости которая составила 92,5% и 53,6%, 60,6% и 36,4% соответственно.

5. Диагностика и лечение злокачественных новообразований носоглотки у детей и подростков с учетом иммунологических показателей, а также уровня экспрессии вируса Эпштейн-Барра позволяет добиться улучшения как ближайших, так и отдаленных результатов лечения (p<0,05).

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

KARIMOVA NARGIZA MANSUROVNA

**NASOPHARYNGEAL MALIGNANT TUMOR DIAGNOSTICS AND
TREATMENT IMPROVEMENT (CLINIC-IMMUNOLOGIC AND MO-
LECULAR-GENETIC ISSUES)**

14.00.14 – Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The subject of doctoral dissertation registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan as № B2019.2PhD/Tib932

The doctoral dissertation has been prepared at Republican scientific-practical medical center of oncology and radiology.

The abstract of the dissertation has been posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific mentor:

Polatova Djamila Shagayratovna
Doctor of medical sciences

Official opponents:

Mukhamedaminov Shukhrat Karimdjanovich
Doctor of medical sciences, professor

Makhamadaminova Shaira Abduvalievna
Doctor of medical sciences

Leading organization:

P.A. Gercen Moscow scientific research oncology center (Russian Federation)

The defense of the thesis will be held on «_____» _____ 2021 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100174, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100174, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2021 year.

(Protocol of mailing № _____ on «_____» _____ 2021 year)

M.N.Tillyashaykhov

Chairman of scientific council for award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences, professor

A.A.Adilkhodjaev

Secretary of scientific council for award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences, associate professor

M.Kh.Khodjibekov

Chairman of Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to improve the complex diagnostics and treatment of malignant tumors of the nasopharynx in children and adolescents with a set of immunological changes and the level of Epstein-Barr virus expression.

The object of the research work were 140 patients taken under the control in Republican specialized scientific-practical medical center of oncology and radiology from 2000-2019.

Scientific novelty of the research is as follows:

the peculiarities of changes in cellular and humoral immunity in children and adolescents with malignant tumors of the nasopharynx were studied;

the role of the Epstein-Barr virus in the determination of therapeutic tactics and the prognosis of malignant neoplasms of the nasopharynx in children and adolescents has been studied;

the use of antiviral therapy in patients with virus-associated malignant neoplasms of the nasopharynx in children and adolescents has been scientifically substantiated;

the method of radiation therapy using multifractionation was developed;

the effectiveness of the combined approach in the treatment of malignant tumors in children and adolescents has been proven, taking into account immunological changes, as well as the expression of the Epstein-Barr virus.

Implementation of the research results. Based on the results obtained to improve the diagnosis and treatment of malignant tumors of the nasopharynx in children and adolescents:

approved the methodological recommendation "Clinical and immunological aspects of malignant tumors of the nasopharynx in children and adolescents" (approved by the Ministry of Health dated September 25, 2019 No. 8n-r / 373). This methodological recommendation made it possible to increase the accuracy and efficiency of diagnosis, reduce the duration of the general course of treatment, reduce the number of complications and the level of lethality;

scientific information on improving the diagnosis and treatment of malignant tumors of the nasopharynx in children and adolescents has been introduced into healthcare practice, in particular, the Bukhara regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSNPMTSOiR) and into the clinical practice of the Samarkand regional branch of the RSNPMTSOiR (certificate of the Ministry of Health No. 8 n-d / 203 dated 04.10.2019). A therapeutic and diagnostic algorithm for malignant tumors of the nasopharynx of children and adolescents was introduced into practice.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, five chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Исқандарова И.М., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Хайитова А.Т., Абдухакимова М.И. // Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. - 2018, №3,- С.81-86 (14.00.00;№).

2. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Исқандарова И.М., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Хайитова А.Т., Абдухакимова М.И. Оценка клеточного звена иммунитета у детей раком носоглотки. // Журнал теоретической и клинической медицины – 2018, №4, - С. 93-95 (14.00.00; №).

3. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Исқандарова И.М., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Хайитова А.Т., Абдухакимова М.И. Клинико-иммунологические аспекты при злокачественных процессах носоглотки у детей и подростков // Журнал Онкология и радиология Казахстана. – 2019, №3. - С. 18-21 (14.00.00; №).

4. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Юсупов Б.Ю., Хайитов Ф.Э., Исқандарова И.М., Нуриддинов К.Р. Состояние клеточных факторов адаптивного иммунитета при раке носоглотки у детей // Клиническая и экспериментальная онкология. -2017, № 1- С.57-62 (14.00.00; №).

5. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Исқандарова И.М., Этиологическая роль вируса Эпштейн-Барра в формировании злокачественных процессов // Клиническая и экспериментальная онкология. -2018, № 2 - с.61-65(14.00.00; №).

6. Polatova D.S., Karimova N.M., Ismailova A.A., Hayitov F.E., Iskandarova I.M., Nuriddinov K.R., Boboev M.M., Hayitova A.T., Abdukhakimova M. Study of the composition of immunocompetent cells and humoral factors of immunity at nasopharyngeal cancer in children on the background of antiviral therapy. // EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH. - 2019,6(12), p. 34-38 (14.00.00; SJIF 6.222).

7. Polatova D.S., Karimova N.M., Ismailova A.A., Hayitov F.E., Iskandarova I.M., Nuriddinov K.R., Boboev M.M., Hayitova A.T., Abdukhakimova M Study of the state of the immunoreactivity of the organism of children with a nasopharyngeal cancer. // EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH. - 2019,5(9), p. 26-30 (14.00.00; SJIF 6.222).

II бўлим (III часть; II part)

8. Полатова Д.Ш., Юсупов Б. Ю., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э. Клинико-иммунологические аспекты злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков / Методические рекомендации. – Ташкент, 2019.– С. 13.

9. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Махаров К.Т. Программа для выбора тактики лечения и определения прогноза злокачественных опухолей у детей и подростков с учетом иммунологических показателей Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU от 31.12.2020 год. Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

10. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Искандарова И.М., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Хайитова А.Т., Абдухакимова М.И. Клеточное звено иммунитета у детей и подростков больных раком носоглотки // Материалы XV-научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований», 9-10 ноября 2018, Фергана // Клиническая и экспериментальная онкология, №3(5)2018, с. 58-59

11. Полатова Д.Ш., Каримова Н.М., Исмаилова А.А., Хайитов Ф.Э., Искандарова И.М., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Хайитова А.Т., Абдухакимова М.И. Особенности адаптивного иммунитета при раке носоглотки у детей и подростков // I международная конференция «Современные инновационные технологии в диагностике и лечении сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи», 29-30 апреля 2019, Бухара, Клиническая и экспериментальная онкология, №2(8)2019, с. 117-118

12. Polatova D.S., Karimova N.M. Potential molecular biological markers of tumor growth in osteosarcoma // 20th General meeting of International society of limb Salvage, 11-14 September 2019. - Athens, Greece p.483

13. Polatova D.S., Karimova N.M. Condition of cellular factors of adaptative immunity in children with nasopharyngeal cancer // ESMO

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология” журналида тахрирдан
ўтказилган.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда
босилди. Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма №60.

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.