

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

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

БЕКМИРЗАЕВ РАХИМЖОН МЕЛИКУЗИЕВИЧ

**ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИ ХАВФЛИ НОЭПИТЕЛИАЛ ЎСМАЛАРИНИ
ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2021

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
medical sciences**

Бекмирзаев Рахимжон Меликузиевич

Юз-жағ сохаси хавфли неэпителиал ўсмаларини
даволашни такомиллаштириш 5

Бекмирзаев Рахимжон Меликузиевич

Совершенствование лечения неэпителиальных
злокачественных опухолей челюстно-лицевой области 22

Bekmirzaev Rakhimjon Melikuzievich

Improvement of treatment non-epithelial malignant
tumors of the maxillofacial region 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 45

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2017.2.PhD/Tib248 рақам 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 портали (www.ziyounet.uz) манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Хасанов Акбар Ибрахимович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Полатова Джамила Шагайратовна тиббиёт фанлари доктори Боймурадов Шухрат Абдужалилович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2021 йил «8» июль соат 14.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@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 (5 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96

Диссертация автореферати 2021 йил «30» июнь да тарқатилди.
(2021 йил «30» июндаги 5 рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлар доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда саноат корхоналарининг ривожланиши, уларда ишлатиладиган кимёвий моддаларнинг қўлланилиши, даволаш ва ташхислашдаги қатор камчилликлар ва уларга аҳолини риоя қилмаслиги турли аъзо ва тизимларнинг ўсма касалликларини кун сайин ортиб боришига сабаб бўлмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларга кўра саркомалар организмдаги барча хавфли ўсмаларнинг 1% ни, юмшоқ тўқима саркомалари 80%, суяк тўқимаси саркомалари 20% учрайди. Бош бўйин соҳаси саркомалари организмда учрайдиган саркомаларни 15-20%ни ташкил этади. Кўпинча буруннинг ёндош бўшлиқлари ва бўйинда учрайди, шулардан «...80% саркомалар катта ёшли инсонларда, 20% эса ёш болаларда учрайди...»¹. Юз-жағ соҳасининг мураккаб анатомик тузилганлиги, ўсманинг кўз косасига, бош мияга ва нервларга яқин жойлашиши ёки ўсиб ўтиши радикал операцияларни бажаришни қийинлаштириши, хавфли нозопителиал ўсмаларининг даволаш замонавий клиник онкологиянинг мураккаб ва долзарб муоммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларни даволашни такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан анъанавий усулда даволанган беморларни даволаш натижалари ҳамда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларида регионар артерия орқали даволашнинг тартибини такомиллаштиришдан иборат. Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларда узок муддатли артерия ичи кимётерапия самарадорлигини қиёсий, клиник кўрсаткичларга кўра тавсия этилган даволаш усулининг бевосита, яқин ва узок муддатли натижаларини баҳолаш самардорлигини белгилашга қаратилган илмий изланишлари амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтиришга қратилган вазифалар юклатилган. Бу борада «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда юз-жағ соҳаси ўсма касалликларини ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга

¹К Christopher McMains, MD; Chief Editor: Arlen D Meyers, Pathology - Sarcomas of the Head and Neck Otolaryngology and Facial Plastic Surgery Updated: Jun 10, 2019.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

қаратилган йўналишдаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 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 ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Юз-жағ соҳаси ўсмалари ичида жағ ўсмалари 22%, улардан фақат 8,7% хавфли ўсмаларни ташкил этади. Нозопителиал ўсмаларнинг турли гистологик шакллари, ушбу патологиянинг кам учраши, юз-жағ ўсмаларининг клиник кўринишларига оид қониқарсиз маълумотларга сабаб бўлган. (Кропотов М.А., 2009,) Юз-жағ соҳаси ўсмаларининг даволашнинг ҳозирги ютуқлари нафақат жаррохлик усулларига асосланган. Мия асоси ва юз-жағ соҳасининг ўсмаларида янги комплекс даволаш усуллари кўлланилган беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичларини тубдан яхшилашга эришиш мумкин эмас. Аксарият бундай ўсмалар ўта хавфлилиги ва маҳаллий тарқалганлиги билан номоён бўлган. Кўпинча юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларида кимё-нур давони қўллаш самарали ҳисобланган ва уни комплекс даволаш таркибида фаол қўллашга асос бўлган (Переводчикова Н.И). Шу муносабат билан, ҳозирги кунда морфологик тузилиши хар-хил бўлган нозопителиал хавфли ўсмаларининг аниқ белгиланган стандарт даволаш усуллари йўқлиги тушунарли ҳолат бўлиб қолмоқда. Юз-жағ соҳасининг ўсма билан комплекс зарарланиши ҳолати жаррохлик даволаш усулини пухта режалаштиришни тақозо этган ва бу эса радикал операциянинг муваффақиятли яқунланишининг гарови бўлган. Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини самарали даволашда нур ташхислашнинг барча усулларидан фойдаланилган эришиб бўлмайди. Улардан бош соҳасини текширишда юқори маълумотлар берадиган усуллар МСКТ, МРТ ва ПЭТ текширувлари ҳисобланган. Сўнгги йилларда хавфли ўсмаларни дори билан даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли усулларидан бири бу кимёвий дориларни ўсма жойлашган соҳани қон билан таъминловчи асосий артериал томири ичига киритиш ҳисобланган.

Бу усул ёрдамида кимёвий дориларнинг ўсма соҳасида юқори миқдорда бўлишига ва аксинча организмнинг турли орган ва системаларига дорининг минимал таъсирига эришилган. (Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А., Долгушин Б.И., Ахундов А.А., Трофимов И.А.)

Шу билан бирга охириги йилларда юз-жағ соҳасининг маҳаллий тарқалган хавфли ўсмаларини регионар артерия ичи кимётерапиясининг турли хил усуллари ишлаб чиқилган. Бу усуллар ёрдамида дорининг токсик таъсирларини камайтиришга эришилган. Ўсма соҳасида эса дори миқдорининг бир неча маротаба юқори бўлиши кузатилган. Натижада даволаш самараси ортади ва операция хажми кичрайишига сабаб бўлади (Ҳ. Ли, 2014).

Мамлакатимизда юз-жағ ўсма касалликларни ташхислаш ва самарали даволаш тизими ташкиллаштириш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор тадқиқотлар олиб борилган. (Ходжаев В.Г, Хасанов А.И, Боймуродов Ш.А., Жилонов А.А., Абдуллаев Ш.Ю.) бироқ, юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволаш тартиби такомиллаштирилмаган.

Ўзбекистонда артерия ичи кимётерапия усули юқори жағ, бурун ва ёндош бўшлиқлари саратонида қўлланилган аммо бу усул юз-жағ соҳаси саркомаларида ўрганилмаган. Таъкидлаб ўтишимиз жоизки, ҳар хил морфологик тузилишга эга бўлган юз-жағ соҳаси саркомаларида шакллантирилган стандарт даволаш усуллари мавжуд эмас. Дориларнинг артерия ичига ва система орқали венага юбориш усуллари (қиёсий) самарадорлиги ўрганилмаган. Юқорида қайт этилгандлар ушбу муаммони самарали даволаш тизимини яратиш зарурлигини тақоза қилади.

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 №5.3.9. «Турли хил жойлашувдаги хавфли ўсмаларни комплекс ва қўшма даволашда регионар томир ичи даволаш ва эндоскопик аралашувларнинг самарадорлигини баҳолаш» мавзусига амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сифатида юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволаш самарадорлигини оширишда артерия ичи кимётерапияни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан анъанавий усулда даволанган беморларни даволаш натижаларини баҳолаш;

юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларида регионар артерия орқали даволашнинг янги усулини ишлаб чиқиш;

таклиф этилаётган усулни бажаришга кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни баҳолаш;

юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан беморларда узок муддатли артерия ичи кимётерапия самарадорлигини баҳолаш;

қиёсий жихатдан, клиник кўрсаткичларга кўра тавсия этилган даволаш усулининг бевосита, яқин ва узоқ муддатли натижаларини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази бош-бўйин ўсмалари бўлимида 2000-2016 йилларда юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан даволанган 117 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия, ультра юқори частотали гипертермия, нур терапиясидан кейин амалга оширилган сўнгра операция материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-лаборатор, функционал-диагностик текширишлар (УТТ, МСКТ, МРТ) морфологик ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмаларида ташқи уйқу артериясини катетеризацияси вақтида қон кетиш асоратларни бартараф қилишга қаратилган артерия ичи кимётерапиясининг янги даволаш усули ишлаб чиқилган (Патент № IAP 05452);

юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия ва нур терапияси олган беморларда кимёвий дориларининг токсик таъсири анъанавий даволанган беморларга нисбатан заҳарланиш даражаси камайганлиги исботланган;

патоморфознинг III-IV даражаси узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия қабул қилган беморларда тизимли кимётерапияси билан даволанган беморларга нисбатан даволанишнинг ижобий натижаси исботланган;

юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан даволанган беморларда узоқ муддатли артерия ичи кимётерапияси+нур терапияси+операция ўтказган усулда тизимли кимётерапия+нур терапия+операция ва нур терапия +операция ўтказилган беморларга нисбатан билвосита ва узоқ муддатли даволаш натижалари юқорилиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ташқи уйқу артерияси ва унинг тармоқларига катетер қўйиш тартиби замонавий вариант ишлаб чиқилган (Патент № IAP 05452);

артерия ичи кимётерапия даволаш усули ёрдамида юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмаларида қон кетиш асоратлари олдини олиш тартиби ишлаб чиқилган;

узоқ муддатли артерия ичи регионар кимётерапия усули ёрдамида ўсма соҳасида кимёвий дорининг миқдори юқорилиги ва токсик хусусияти баҳоланган;

янги таклиф этилган усул ёрдамида даволаш самарадорлигини ортиши ва бажариладиган операция хажмини қисқартирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи аналитик,

инструментал, морфологик ва статистик тадқиқот усулларида юз-жағ хавфли ноэпителиал ўсмаларини даволашни такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан беморларни даволашнинг янги усулининг тадбиқ этилиши артериал кимётерапия асоратини бартараф этиш ва даволаш сифатини яхшилаш амалиётга узоқ муддатли артериал регионар кимётерапия ва нур терапияни тадбиқ этиш кимётерапия дориларининг организмга токсиклигини камайтириш ва ўсма соҳасида дори микдорини ошириш ҳамда даволаш самарасини кучайтириш, жаррохлик амалиёти хажмини янада камайтиришнинг назарий асосини яратиш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан беморларга таклиф этилган артерия ичи кимётерапия даволаш усулини анъанавий усулда даволанган беморларга қиёсий солиштирилганда бевосита тўлиқ самарадорлик кўрсаткичи икки марта кўпроқ кузатилганлиги даволаш сифатини яхшилаш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Юз-жағ хавфли ноэпителиал ўсмаларини даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Юқори жағнинг ноэпителиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 05452, 2017). Натижада ушбу усул юз-жағнинг ноэпителиал хавфли ўсмаларни самарали ташхислаш ва замонавий хирургик даволаш тизимини яратишга имкон берган;

юқори жағнинг ноэпителиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш бўйича ишлаб чиқилган «Юқори жағнинг ноэпителиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 майдаги 8н–д/121–сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари бўлган беморларни даволашнинг самарадорлигини ошириш имконини берган;

Юз-жағ хавфли ноэпителиал ўсмаларини даволашни такомиллаштириш бўйича 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 Фарғона филиалига фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 майдаги 8н–д/121–сон маълумотномаси). Натижада юз-жағ хавфли ноэпителиал ўсмалари билан хасталанган беморларнинг 3 йиллик ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари 1-гуруҳда 5 йиллик яшовчанлик 3-гуруҳга нисбатан 1,27 марта, 2-гуруҳ 1,24

баравар ортиши билан таққосланганда эса бу кўрсаткичлар 4-гуруҳга нисбатан 1,84 ва 1,80 марта узайганлиги беморларнинг умрини узайиши ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий–амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 7 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган. Булардан 8 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда чикан. 16 та тезислар, 1 та методик қўлланма, 1 та ихтиро патенти № IAP 05452 2017.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, (ихтиро патент № IAP 05452) уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсма касалликларининг эрта ташхислаш ва даволашга бағишланган хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари илмий шарҳи таҳлил қилинган. Диссертант томонидан юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини ривожланишнинг этиологияси, патогенези ва самарали ташхислаш ва дmfференциал даволаш бўйича маълумотлар келтирилган. Диссертант мавзуни ёритиш ва асослашда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини хирургик даволашнинг замонавий усулларини тавсия этган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, шунингдек, қўлланилган тадқиқот усуллари тартиби бўйича маълумотлар келтирилган. РИО ва РИАТМнинг бош-бўйин ўсмалари бўлимида 2000-2016 йилларда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан даволанган 117 нафар беморларнинг

даволаш натижаларини тахлил қилдик. Эркаклар 72 (61,5%), аёллар – 45 (38,5%). Беморлар ёши бўйича 18-75 ёшни ташкил этади. Ўртача ёш 39,1. Барча 117 нафар беморлар даволаш усулига кўра 4 та гуруҳга бўлиб ўрганилган. Улардан 72 нафар беморларда хирургик даво бажарилган ва қолган беморларда эса турли сабабларга кўра хирургик даво бажарилмаган. (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Даволаш усулларига кўра беморларнинг гуруҳларга тақсимланиши

Гуруҳлар	Беморлар сони	Даволаш усуллари	Хирургик даво
1-гуруҳ	20 (17,%)	Узоқ муддатли артерия ичи поликимётерапия махаллий УВЧ-гипертермия билан + нур терапия+ жаррохлик усули	13
2-гуруҳ	27 (23%)	Узоқ муддатли артерия ичи поликимётерапия + нур терапия+ жаррохлик усули	15
3-назорат гуруҳи	52 (44,5%)	Системали вена ичига поликимётерапия + нур терапия+ жаррохлик усули	29
4-назорат гуруҳи	18 (15,5%)	нур терапия+ жаррохлик усули	15
Жами		117	72

Маълумки саркомаларда ўсманинг хажми халқаро TNM таснифи бўйича T_{1a-b}, T_{2a-b} белгиси билан белгиланади. Клиник ва халқаро TNM(2010) (AJCC) таснифи бўйича бизнинг тадқиқотимизда T_{1a}, T_{1b} 29(24,8%) беморларни ташкил этди. T_{2a} ва T_{2b} босқич эса 88(75,2%) беморларда ташкил этади. Регионар лимфа тугунларга метастазлар 25(21,3%) нафар беморларда. Олисга метастазлар 9(7,6%) нафар беморларда кузатилган.

Биз ўсма хужайралари дифференциациясини ўрганиб чиқдик. Юқори дифференциаллашган ўсмалар («G₁ - G₂» - 59,7%) паст дифференциаллашган ўсмалар («G₃- G₄»)-40,3%) ташкил этди. Юқори дифференциаллашган ўсмалар деярли 60%ни ташкил этди. Шуниси эътиборга лойиқки, 1-гуруҳдаги беморларда T_{2b} яъни махаллий тарқалган ўсмалар 16 (80%), 2-гуруҳ T_{2b} -21 (77,7%)та беморлар, 3- ва 4- гуруҳларда мос равишда 42,3% ва 66,6%. Регионар лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши 3-4 гуруҳларга қараганда 1 ва 2 гуруҳларда кўпроқ кузатилди.

Биз артерия ичи поликимётерапия учун қуйидаги схемадан фойдаландик: доксорубицин 15 мг / м², артерия ичига 6-8 соат давомида 1,6 кунлари, умумий дозада 60-80 мг, цисплатин 15 мг / м² гипертермия билан 6-8 соат давомида. 2,3,4,5 кунлар давомида, умумий 100-120 мг доза ташкил этди, шунингдек, циклофасфан 400 мг / м² 1,6 кунлари, умумий дозаси 1000-1200 мг, мушак ичига.

Масофавий телегаммотерапия «Тератрон» (Канада) ва Агат-С (Россия) курилмалари ишлатилган. Нур терапия иккита майдонларга, асосан кунига бир марталик умумий доза 3 грейдан, хафтасига 5 маротаба, Умумий доза 40 Грейдан ўтказилган. Кимё нур тугаганидан 3 хафта ўтгач, беморларга хирургик даво ўтказилган. Ўсмаларнинг морфологик тузилиши ўрганилганда остеосаркома ва фибросаркома энг кўп учраши аниқланди.

Даволашнинг самарадорлиги қуйидагича бахоланди: 1) ЖССТ Эксперт қўмитаси тавсияларига биноан клиник эффект; 2) Common Toxicity Criteria NCIC шкаласи бўйича кимёвий терапиянинг токсиклик даражаси; 3) Карновский шкаласи бўйича беморнинг умумий ҳолати (Performance status) ва балли система бўйича ЖССТ ECOG . (Переводчикова Н.И., 2015).

Патоморфоз даражаси Е.Ф. Лушников (1993). Томонидан ишлаб чиқилган 4 та даражада шикастланиш мезонлари бўйича ўрганилди.

Микрософт Оффисе Ексел (2003) дастуридан олинган маълумотлар асосида электрон кодификаторни яратдик, унда 131 та белгилар мавжуд - хар бир белгида 2 дан 10 гача даража мавжуд.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари билан беморларни анъанавий усулда даволашнинг натижалари**» деб номланган учинчи бобида юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмалари бўлган беморларни даволашнинг анъанавий усуллари натижалари берилган.

Даволаниш натижаларини ўрганилганда, 4-гуруҳда 18 нафар беморлар комбинирлашган даво: нур терапияси умумий доза 40 Грей ва 3-4 хафтадан сўнг хирургик даво бажарилганлиги кўрсатилган. Биринчи этапда хирургик даводан олдинги нур терапия олиш вақтида бир марталик нур дозаси хар-хил бўлган. Ушбу гуруҳдаги 3 нафар беморлар яшаш жойида нур терапияси курсини олган, РИОваРИАТМга эса хирургик даволаниш учун келган. Шунинг учун бундай беморларда нур терапиясининг бевосита натижаларини баҳолашнинг имкони бўлмаган.

Хирургик даво, комбинирлашган давони иккинчи этапи ҳисобланган ва 15(83,3%) нафар беморларда бажарилган.

Умумий 3 йиллик ва 5 йиллик яшовчанлик биринчи босқичда даволаниш усулига кўра ҳисоблаб чиқилган. 4-гуруҳда 18 нафар бемордан 15 нафари комбинацияланган даволанишни (нур терапияси + жаррохлик), қолган 3 та бемор эса фақат нур терапиясини олишди. Комбинацияланган даволанган беморларда даволаниш натижалари Kaplan E.L. ва Meier P. (1958) усули ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Расмда кўришиб турибдики, умумий 3 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи $47,1 \pm 3,3\%$, 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса $33,3 \pm 4,8\%$ ни ташкил этди.

Шу билан бирга, 3 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи $25,3 \pm 4,9\%$, 5 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи $13,3 \pm 5,7\%$ ни ташкил этди. Комбинирлашган усулда даволанган 15 нафар беморнинг 86,7 фоизида

ўсма қайталаниши кузатилган, фақат нур терапиясини олган беморларнинг яшовчанлиги ўрганилганда, 5 йиллик даврга ҳеч ким ўтмаганлиги аниқланди.

Шундай қилиб, беморларнинг 4-гуруҳида 3 ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари паст бўлди, айниқса фақат нур терапияси олган беморларда.

3-гуруҳда 52 нафар беморга системали вена орқали кимётерапия ва нур терапияси ўтказилган. Шу билан бирга, беморлар операциядан олдинги нур терапиясини ҳафтасига 5 марта бир марталик доза 3 Грейдан, Умумий доза 40 Грей қабул қилишди.

Common Toxicity Criteria - NCIC мезонига кўра кимёвий –нур терапиянинг токсик таъсирини ўрганилаётганда, барча 41 нафар беморларда гематологик токсиклик аниқланди, қолган 11 нафар беморларда эса токсиклик аниқланмади. Ушбу захарланиш шкаласи бўйича 0-даражали захарланиш 1 (2,4%) нафар беморда, 1-даражали - 25 (60,1%) беморларда ва 2-даражали - 15 (36,6%) беморларда аниқланди. Ўтказилган даврдан маҳаллий реакциялар 32 (78,0%) беморларда стоматит, шундан 13 (31,7%) беморларда II-III даражали стоматит, қолган -28 (68,3%) та беморларда I- даражали стоматит аниқланган.

Бизнинг тадқиқотимиздаги умумий токсиклик кўрсаткичлари учун, бошқа тадқиқотлар сингари, асосий мезон кўнгил айланиши ва қайт қилиш. Даволашни талаб қиладиган II даражали кўнгил айланиши ва қайт қилиш билан 20 (48,8%) беморлар аниқланган. Биринчи даражали аллопеция (енгил соч тўкилиши) 12 (29,3%) беморларда кузатилган.

Динамик кузатиш пайтида беморларга жавоб беришдан олдин ҳар бир бемор объектив текширувдан ўтди ва Карновский ва ECOG (ЖССТ) ҳолатини баҳоланди. Бундан ташқари, Карновский шкаласи бўйича 90-80% фаоллик, беморларнинг 75,0% да ECOG (ЖССТ) 1 балл қайд этилган. Беморларнинг 17,2% да Карновский шкаласи 70-60% фаоллигини ва ECOG (ЖССТ) - 2 баллни кўрсатди, беморларнинг 7,8% да Карновский шкаласи бўйича фаоллик 50-40% ва ECOG (ЖССТ) 3 баллни ташкил этди.

Поликимётерапия ва нур терапия қўлланилгандан сўнг тўлиқ таъсир 52 та даволанган беморларнинг 6 (11,5%) тасида, ва қисман таъсир 31 (59,6%) беморларда кузатилди. 12 (23%) беморларда ўсманинг стабилизацияси кузатилди. 3 (5,7%) нафар беморларда ўсманинг давомли ўсиши кузатилди. Шундай қилиб, ушбу гуруҳдаги даволанишнинг объектив (тўлиқ + қисман) таъсири 37 (71%) та беморларда кузатилди.

3-гуруҳдаги умумий 3 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи $61,3 \pm 4,1\%$, 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса $48,3 \pm 4,9\%$ ни ташкил этди. Касалликни комплекс даволашдан кейинги дастлабки 2 йил ичида 50% рецидивлар кузатилди, буни адабиётларда келтирилган маълумотлар ҳам тасдиқлайди. 3 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи $40,9 \pm 4,9\%$, 5 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи $31,0 \pm 5,2\%$ эди.

Бундан ташқари, комплекс терапия олган 29 та беморлардан 20 (69%) нафарида ўсманинг қайталаниши кузатилган. Улардан 2 (6%) та беморларда регионар метастазнинг қайталаниши кузатилган.

Жаррохлик амалиёти бажарилмаган ва кимётерапия олган 23 та беморларнинг ичида 19 (82,6%) нафарида ўсма қайталаниши аниқланган ва 25,0% беморлар 5 йил яшаган.

Шундай қилиб, 3 ва 5 йиллик умумий яшовчанлик тахлили шуни кўрсатдики, комплекс даволанган беморларнинг 3-гуруҳида, комбинацияланган даво олган 4-гуруҳ беморларга нисбатан юқори кўрсаткичлар қайд этилди.

Олинган натижалар маҳаллий тарқалган юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволашда кимёвий терапиянинг самарадорлигини яна бир бор исботлайди. Аммо кимётерапиянинг ножўя таъсири, хусусан, кимётерапия дориларининг токсиклиги мавжуд. Шу муносабат билан биз кимёвий терапия самарадорлигини оширадиган ва организмга кимёвий терапиянинг токсик таъсирини камайтирадиган неоадьювант кимётерапия усулидан фойдаланишга қарор қилдик.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан беморларни даволашда узок муддатли артерия ичи кимётерапия ва катетерлаш усулини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш**» деб номланган тўртинчи бобда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан беморларни даволашда ташқи уйқу артериясига катетер ўрнатиш ва узок муддатли артерия ичи кимётерапияси ўтказиш усулини ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга жорий этилган.

Биз ишлаб чиққан янги усул қуйидагича амалга оширилади. Ташқи уйқу артерияси ва унинг шохларини ажратилади, ва юқори қалқонсимон без артерияси юқори қисмидан ташқи уйқу артерияси боғланади. Кейинги этапда ташқи уйқу артериясининг 2-тармоғи яъни тил артерияси ташқи уйқу артериясидан 1-1,5 см қолдириб артерия қисқичга олинади ва кесилади. Артериянинг кесилган дистал қисми боғлаб қўйилади. Сўнгра катетер тил артериясининг проксимал қисмига ретроград(тескари) тарзда киритилади, катетер тил артерияси орқали ташқи уйқу артерияси ичига йўналтирилади. Кейинги этапда катетер тил артерияси қисмидан ва ташқи уйқу артерияси соҳасидан боғлаб мустахкамланади.

Катетерни тил артерияси орқали ташқи уйқу артериясига ўрнатилишининг афзалликлари шундаки, унинг диаметри $2,3 + -0,6$ мм ва қон босими ҳам ташқи уйқу артерияга қараганда анча паст, ташқи уйқу артерияси диаметри $4,4 + -0,6$ мм бўлиб қон босими ҳам юқори ҳисобланади. Шунинг учун катетерни олиб ташлаш вақтида қон кетиши юзага келмайди, бу эса асоратларсиз артерия ичи кимётерапия усулини ўтказишга имкон беради. Ушбу ишлаб чиқилган янги усул учун «Юқори жағ хавфли нозопителиал ўсмалари билан беморларни даволаш усули» IAP05452-сонли 2017-йил Ўз.Рес.интеллектуал мулк агентлигидан ихтиро патенти олинди. Муаллифлар Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. (1,2-расм).

Катетерлаш усулини иккала турини таққослаганда, оғриқ, қон томирнинг яллиғланиши, ва қон томирнинг тикилиши (қоннинг ивиб қолиши ҳисобига) кўрсаткичларининг нисбати иккала гуруҳда бир хил. Аммо, бизнинг ишлаб чиқилган янги усулимизга кўра, тил артериясини ретроград катетерлаш

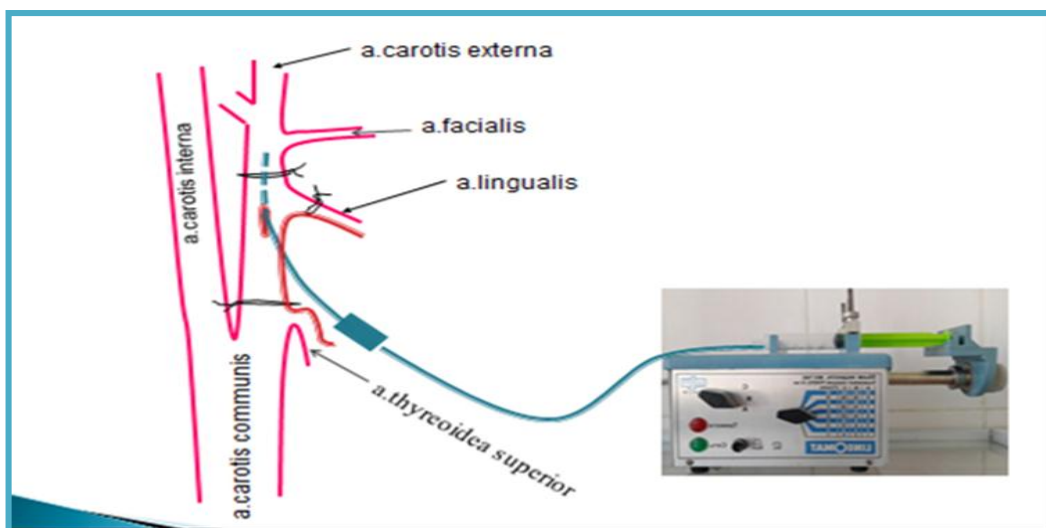
ўтказган 12 нафар беморларда катетерни тил артериясидан олиб ташланганидан кейин қон кетиш асоратлари кузатилмади. Аньанавий усулда катетер ўрнатилган 35 нафар беморларда катетер олиб ташланганидан кейин турли даражадаги қон кетиши 4 нафар беморларда бўлган. Босувчи тампон қўйилгандан сўнг қон кетиш тўхтатилган.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозителлиал ўсмалари билан беморларни даволашда узок муддатли артерия ичи кимётерапия ва катетерлаш усулини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш**» деб номланган бешинчи бобида ташқи уйқу артериясига катетер ўрнатиш орқали ўтказилган регионар кимётерапия самарадорлигини ошириш учун 1-гуруҳда 40 мГц частотали маҳаллий УВЧ гипертермия ва нур терапия 20 та беморларда ўтказилган. Шу билан бирга, 40 минут давомида ўсма соҳасида маҳаллий харорат 41-43 ° С гача кўтарилди. Муолажалар кун аро 4 марта бажарилган. Гипертермия жараёни беморлар цисплатинни 15 мг/м² артерия ичига олиш вақтида ўтқазилган. Бу қон оқимининг тезлашишига, ўсимта хужайралари томонидан препаратнинг сўрилишини кучайишига, баъзи нофаол холатдаги хужайраларнинг пролифератив холатга ўтиши туфайли метаболик жараёнларнинг тезлашишига ёрдам берди. Беморларнинг касаллик тарихидан Карновский ва ECOG-ЖССТ бўйича холатини ўрганилди. Шу билан бирга, Карновский шкаласига кўра, беморларнинг 10 фоизиди 100% фаоллик ва ECOG 0 балл, фаоллиги 90/80% ва ECOG 1 балл - 80%, фаоллиги 70/60% ва ECOG 2 балл - 10% беморларда қайд этилган.

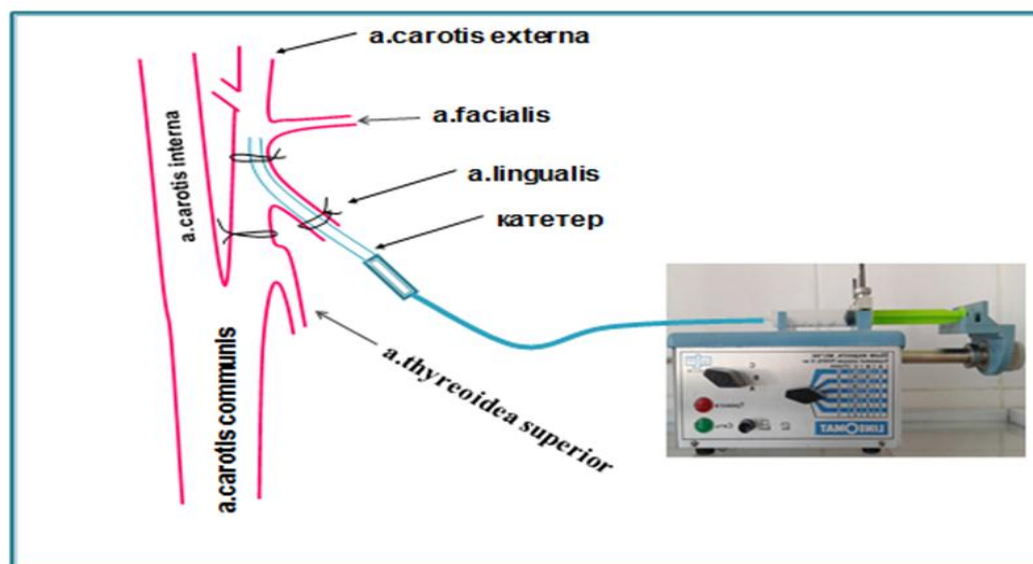
Худди шунга яқин маълумотлар артерия ичи кимётерапияни УВЧ гипертермиясиз олган 2-гуруҳ беморларида кузатилган. Ўз навбатида, 3-гуруҳда 2 ва 3 балли беморлар 25% беморларда кузатилган, бу 1 ва 2-гуруҳ беморларига солиштирилганда бир неча баравар кўп.

Захарланиш кўрсаткичи («0» даража) 1-гуруҳда 20% ва 2-гуруҳда 18,5% беморларда аниқланган, 3-гуруҳ беморларида эса даволанганларнинг фақат 2,4%да қайд этилган. Захарланишни 1-даражаси тавсия этилган усул билан даволанган беморларнинг 75% да кузатилган ва аньанавий усул билан даволанган беморларда эса бир неча марта камроқ ташкил этган. 2-даражали захарланишни ўрганилганда 1-гуруҳ беморларнинг 5%, 2-гуруҳда 7,4%, 3-гуруҳда 36,6% беморларда аниқланган. Бу кўрсаткич артериал даволаш усули билан даволанган 1 ва 2-гуруҳ беморларига қараганда 7 ва 5 баравар кўплигини билдиради. Маълумотлар шуни кўрсатадики, артерия ичи кимётерапия усулидан фойдаланиш кимёвий терапиянинг системали яъни аньанавий усулда қўлланилишига қараганда (3-гуруҳ) токсик таъсирининг пасайишига олиб келди. (3-жадвалга қаранг).

Кимё-нур даво олган барча беморларда маҳаллий реакциялардан стоматит кузатилган. 1-гуруҳда 50% ва 2- гуруҳ беморларда 51,8% II-III даражали стоматит ривожланган, қолган беморларда 1-даражали стоматит кузатилган. 3-гуруҳда ушбу кўрсаткич беморларнинг 31,7 фоизиди қайд этилган, бу 1-ва 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,6 марта камдир. Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг тўқималарида некроз 1-гуруҳдаги 1 нафар беморда, юз нервининг неврити 2-гуруҳдаги 1нафар беморда кузатилган.



1-расм. 35 та беморларда узок муддатли артерия ичи кимётерапия ўтқазиш учун ташқи уйқу артериясига катетер ўрнатилиши схематик кўриниши.



2-расм. Янги усул бўйича ўтқазилган артерия ичи кимётерапиясини ташқи уйқу териясининг тармоғи тил артериясига катетер ўрнатиш жараёни схематик кўриниши

3-гурухда тўқима некрози ва юз неврити каби маҳаллий асоратлари кузатилмади.

3-гурухда ўтқазилган даводан маҳаллий реакциялар 1-2 гуруҳларга қараганда камроқ аниқланди, бу ўсма соҳасида кимёвий дорининг дозаси кам бўлганлиги сабабли маҳаллий таъсирни ҳам кам бўлганлиги билан боғлиқдир. Дорилар регионар артерия орқали ўсма соҳасига киритилганда, дорининг миқдори нафақат ўсма соҳасида балъки унга яқин жойлашган соғлом анатомик соҳаларда ҳам юқори бўлиши кузатилади. Шунинг учун II-III даражали стоматит 1-2 гуруҳларда юқори бўлганлиги кузатилган.

Бизнинг илмий ишимизда, бошқа илмий ишларда бўлгани каби, кимёвий даво олган беморларнинг барча гуруҳларида умумий токсикликнинг асосий мезонлари, кўнгил айнаш ва қайт қилиш бўлган. Шу билан бирга, енгил ва ўртача кўнгил айнаш 1-гурухда 30% беморларда, 2-гурухда 25,9% ва энг кўпи

3-гурухда 48,8% ташкил этган, яъни 1,6-1,8 баравар 1 ва 2-гурух беморларга нисбатан кўп кузатилган. Лейкопения II даражаси. 1-гурухда 5% беморларда, 2-гурухда 3,7% ва 3-гурухда 12,1% беморларда аниқланган, бу артерия ичи кимётерапия олган беморларга қараганда 2-3 баравар юқори. 1-даражали алопеция билан – енгил соч тўкилиши, бу ҳолат беморларнинг 1-ва 2-гурухларига нисбатан 5,5 ва 3,9 мартага кўпайган.

3-жадвал

Кимё-нур даводан умумий захарланишни (Common Toxicity Criteria) қиёсий баҳолаш

Гуруҳлар	Беморлар сони	Захарланиш кўрсаткичи				
		0	I	II	III	IV
1	20	20%	75%	5%	-	-
2	27	18,5%	74%	7,4%	-	-
3	41	2,4%	60,4%	36,6%	-	-

Жадвалдан кўриниб турибдики, 1 ва 2 гуруҳлардаги умумий токсиклик кўрсаткичлари беморларнинг 3-гурухига нисбатан бир неча баравар кам бўлган. Ушбу ҳолат кимёвий терапияни регионар артерия орқали юборилганда дорининг ўсма хужайралари билан узоқ муддатли таъсири ва юқори концентрациясига эришилади. Бу томир ичига юборилганидан 4-6 баравар юқори. Шундай қилиб, кимётерапия дорисининг артерия ичига юборилганда нормал аъзолар ва тўқималарда дорининг тўпланиши, вена томир ичига юборилган дозага нисбатан 1,5-2 баравар кам бўлади, шу сабабли кимёвий терапиянинг токсик таъсири камаяди.

1-гурухда, узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия, маҳаллий УВЧ-гипертермия билан ва нур даво сўнгра операция натижасида 20 та беморларнинг 7 (35%) тасида тўлиқ самарага эришилди ва қисман самара 12 (60%) нафар, давонинг самарасизлиги 1 (5%) нафар беморда кузатилди. Ушбу гуруҳ объектив (тўлиқ + қисман) самара 19 (95%) ташкил этди.

2-гурухда, узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия, маҳаллий УВЧ-гипертермия билан ва нур даво сўнгра операция бажарилган беморлар натижаси деярли 1-гурух беморларининг натижаларига яқин эди. Тўлиқ самара 27 та беморнинг 9 (33,3%) тасида, қисман самара-14(51,8%)та, давонинг самарасизлиги эса 3 (11,1%) та беморларда кузатилди. Шу билан бирга, 1 (3,7%) нафар беморларда касаллик жадал ривожланишини кузатдик. (4-жадвалга қаранг).

1-чи ва 2-гурухдаги даволаниш натижаларини 3-гурух беморлар билан таққослаганда, тўлиқ таъсир 3 баравар кўпроқ кузатилди, қисман таъсир натижалари бир хил, аммо давонинг самарасизлиги 3-гурухга қараганда 2 баравар кам қайд этилди. Ўсмани жадал ўсиши энг кўп 3-гурухда қайд этилди. Узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия ва системали поликимётерапия, нур терапия асоратларидан ўлим ҳолатлари кузатилмади. Хирургик даволаш 72 та беморларда ўтказилган.

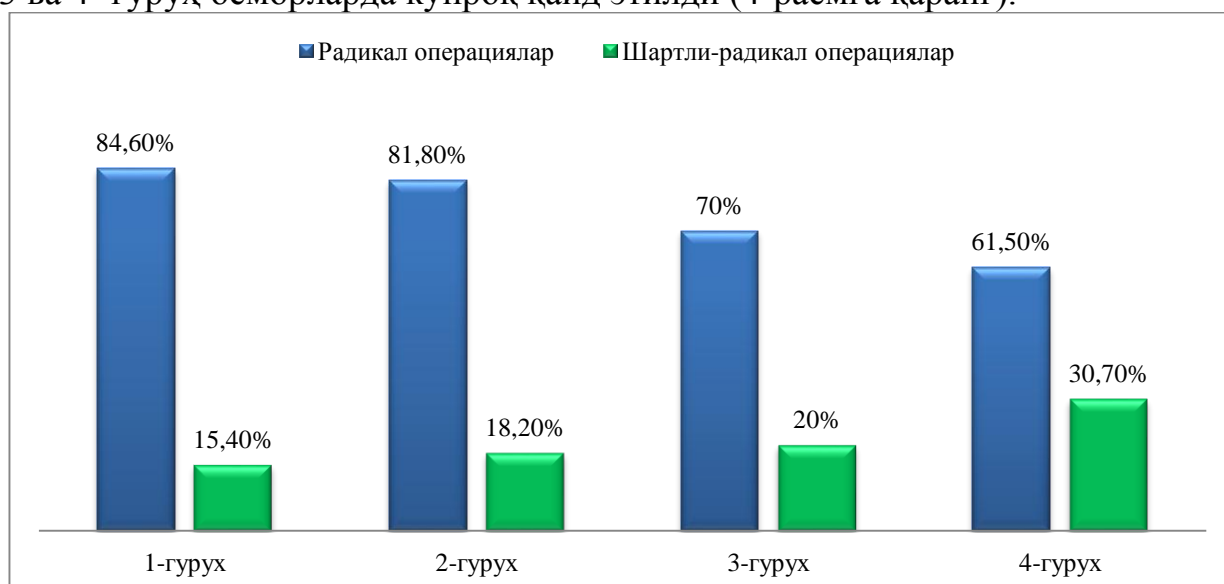
Даволашнинг бевосита самарадорлиги натижаларидан кўриниб турибдики, кимётерапия олган 3 та гуруҳ беморлардан, артериал кимёвий терапия олган беморларда, айниқса УВЧ-гипертермия билан юқори самара кайд этилди.

4-жадвал

Даво усулига кўра даволашнинг бевосита натижалари

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар		
	1-гуруҳ, n=20	2-гуруҳ, n=27	3-гуруҳ, n=52
Бевосита самара			
Тўлиқ самара	7(35%)	9(33,3%)	6 (11,5%)
Қисман самара	12 (60%)	14 (51,8%)	31(59,6%)
Даволаш самарасизлиги	1 (5%)	3(11,1%)	12 (23%)
Ўсмани жадал ўсиши	-	1 (3,7%)	3 (5,7%)

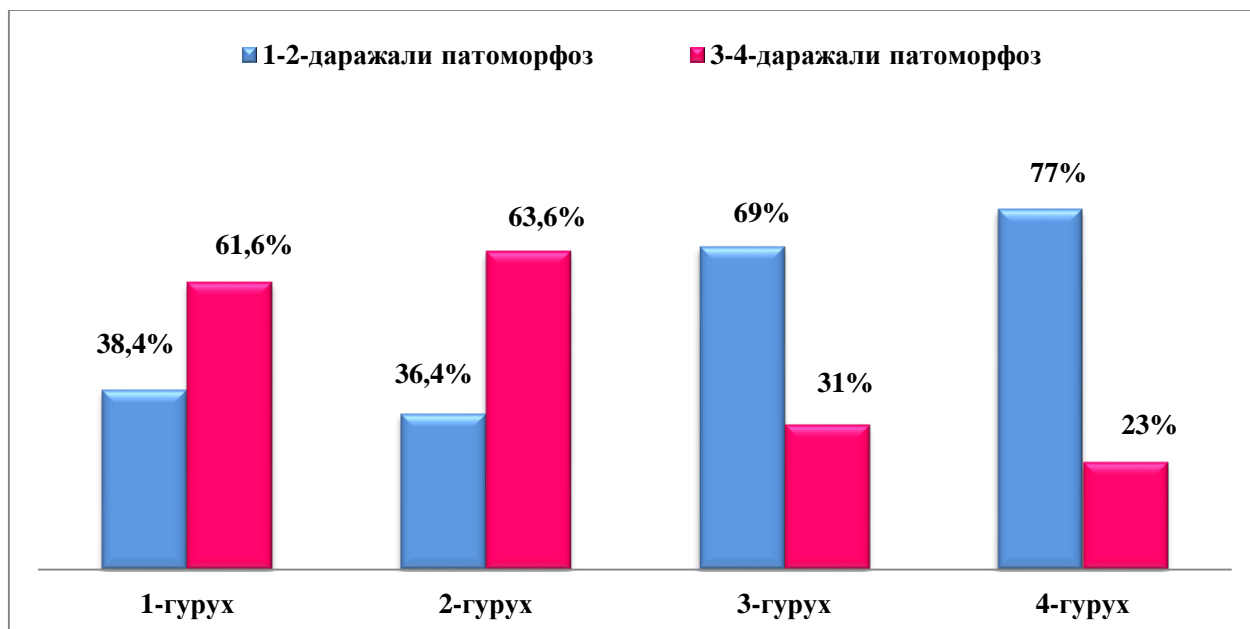
Неoadьювант кимётерапия ва нур терапиясидан кейинги радикал операцияларнинг гуруҳлар бўйича қиёсий ўрганилганда энг юқори 80% кўрсаткичлар 1 ва 2-гуруҳ беморларда аниқланган, 3-чи гуруҳда 70% ва 4-гуруҳда 61%. Бундай радикал операцияларнинг 1-ва 2-гуруҳларида юқори кўрсаткичларда бўлишига беморларнинг неoadьювант регионар артерия ичи кимётерапия олганлиги сабабли эришилди. Бу ўз навбатида маҳаллий тарқалган ўсмаларнинг операция бажариш мумкин бўлмаган ҳолатдан операция бажариш мумкин бўлган ҳолатга ўтишига ёрдам беради. Бундан ташқари, қарама-қарши ҳолат, яъни шартли радикал бажарилган операциялар 3 ва 4- гуруҳ беморларда кўпроқ кайд этилди (4-расмга қаранг).



4-расм. Гуруҳлар бўйича бажарилган радикал операцияларнинг қиёсий баҳолаш таснифи

1, 2 ва 3 гуруҳларда комплекс даводан ва 4-гуруҳ беморларида комбинирлашган даводан кейинги ўсма патоморфозини ўрганиш шуни

кўрсатдики, патоморфоз III-IV даражаси, 1-гурухда 61,6% беморларда, 2-гурухда - 63%, 3-гурухда - 31% ва 4-гурухда - 23% беморларда аниқланди. Кўриниб турибдики, III-IV даражали патоморфоз узок муддатли артерия ичи кимёвий терапия олган беморларнинг 1 ва 2-гурухларида кўпроқ кузатилган. 4-гурухда IV даражали патоморфоз аниқланмади. I-II даражали патоморфоз беморларнинг 3 ва 4-гурухларида кўпроқ қайд этилган (5-расм).



5-расм. Гурухлар бўйича даводан кейинги патоморфозни кўрсаткичлари.

Каплан Е.Л. ва Мейер Р. яшовчанлик кўрсаткичлари бўйича 1, 2, 3 ва 4 гурухлардаги беморларнинг таққосланганда турли маълумотлар олинган. Шундай қилиб, беморларнинг 1-гурухида умумий 3 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи 70,5% ни, 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса 61,5% ни ташкил этди. 2-гурухда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 73,2% ва 60,0%, 3-гурухда - 61,3% ва 48,3%, 4-гурухда - мос равишда 47,1% ва 33,3% ни ташкил этди ($P < 0,060$). 1, 2, 3 ва 4 гурухлар учун ўртача яшовчанлик муддати 71, 70, 57 ва 44 ой. Умумий яшовчанлик бўйича узок муддатли артерия ичи кимётерапия УВЧ гипертермия билан ва УВЧ гипертермиясиз олган 1 ва 2-гурух беморларда юқори кўрсаткичлар кузатилди (6-расм).

Шу билан бирга, рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичлари ҳам умумий яшовчанлик кўрсаткичлари каби узок муддатли артерия ичи кимётерапия УВЧ гипертермия билан ва УВЧ гипертермиясиз олган 1 ва 2-гурух беморларда кўрсаткичлар юқори бўлди 3-чи ва 4-чи гурухлар билан таққосланганда. Касалликни қайталаниш вақти бўйича 1 ва 2 гурух беморлар 3-4 гурух беморлар билан таққосланганда сезиларли даражада тафовут кузатилди. 1-гурухда 53,8% холларда, 2-гурухда 53,3%, 3-гурухда (системали вена ичига кимётерапия олган) беморлар - 69,0% ва 4-гурухда (фақат нур терапияси ва операция бажарилган) 86,7% қайталаниш кузатилган. 1 ва 2-гурухда (узок муддатли артерия ичи кимётерапия олган беморлар) кўрсаткичларни баланд бўлиши даволашнинг афзаллигини яна бир бор исботлайди. Ушбу ҳолат ўлим кўрсаткичларини ўрганиш жараёнида ҳам

кузатилади, 1-гурухда 38,5% беморлар вафот этган, 2-чи гурухда - 40,0%, 3-гурухда - 51,7% ва 4-гурухда - 66,7%.

Жаррохлик операцияси бажарилмаган беморларнинг умумий яшовчанлиги ўрганилганда 1, 2 ва 3 гурухларда 5 йиллик яшовчанлик даражаси 25% дан паст бўлган ва фақат нур терапиясини олган 4-гурух беморларда ҳеч ким 5 йиллик муддатни яшамаган.

5-жадвал

Давлаш усулига кўра юз-жағ соҳаси хавфли нозпителиал ўсмалари билан беморларни даволаш натижалари

Кўрсаткичлар, %	Гурухлар				жами, n= 72
	1-гурух, n=13	2- гурух, n=15	3- гурух, n=29	4- гурух, n=15	
Қайталаниш	53,8%	53,3%	69,0%	86,7%	65,7%
Вафот этган	38,5%	40,0%	51,7%	66,7%	49,2%
Рецидивсиз яшовчанлик					
3-йиллик	54,6±4,9 ^{**^^}	57,9±4,9 ^{*^}	40,9±4,9	25,3±4,9	%
5-йиллик	46,2±6,5 ^{*^}	46,7±6,0 [*]	31,0±5,2	13,3±5,7	%
Умумий яшовчанлик					
3-йиллик	70,5±4,7 ^{**^^}	73,2±4,3 ^{*^}	61,3±4,1	47,1±3,9	%
5- йиллик	61,5±5,3 ^{**^^}	60,0±4,9 [^]	48,3±4,9	33,3±4,8	%

Изоҳ: * - 3-гурухнинг $P < 0.05$ ва ** - $p < 0.01$ кўрсаткичлари ишончли. ^ - 4-гурух кўрсаткичлари $P < 0.05$ ва ^^ - $P < 0.01$ ишончли.

Шундай қилиб, таҳлиллар шуни кўрсатдики, 1 ва 2-гурух беморларида тавсия этилган неoadювант узок муддатли артерия ичи кимётерапия даволаш усулида бевосита ва узок муддатли натижалар 3-гурухга таққосланганда яхшироқ.

Узок муддатли артерия ичи кимётерапия даволаш усули орқали ўсма соҳасида организмдаги бошқа орган ва системаларга нисбатан кимёвий дориларнинг юқори дозада бўлишига эришилади. Натижада даволашнинг самарадорлиги ортади ва бошқа орган ва системаларга дорининг токсик таъсирининг пасайишига олиб келади.

Тилни артерияси орқали ретроград (тескари) усулда ташқи уйқу артериясига катетер ўрнатиш усулидан фойдаланиш катетерни артериядан олиб ташлаганидан кейин қон кетиш асораларини камайтиради этади.

ХУЛОСАЛАР

«Юз-жағ соҳаси хавфли нозпителиал ўсмаларни даволашни такомиллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Беморларнинг анъанавий комбинирлашган (нур терапия + жаррохлик) даволаш усуллари (4-гурух беморлар) натижасида 5 йиллик яшаш кўрсаткичи $33,3 \pm 4,8\%$ ни ташкил этди. Комплекс даволанган (3-гурух,

системали яъни вена орқали кимётерапия + нур терапия + жаррохлик) беморларнинг яшаш кўрсаткичи $48,3 \pm 4,9\%$ ни ташкил этди. Бевосита тўлик ва қисман самара $11,5\%$ ва $59,6$ да қайд этилди.

2. Юз-жағ соҳаси хавфли ноэпителиал ўсмаларини даволашда регионар артерия ичи кимётерапиясини янги усули ёрдамида ўтказиш асоратларни камайтиради ва фойдаланиш учун қулайдир.

3. Таклиф этилаётган даволаш усулини қўллаш учун кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни тўғри аниқлаш ўтказилаётган артерия ичи кимётерапия самарадорлигини оширади.

4. Даволашнинг янги усулини ишлаб чиқиш ва қўллаш - унинг самарадорлигини кўрсатди. Беморларнинг 1-гурухида бевосита тўлик самара 35% , қисман самара 60% беморларда қайд этилган, 2-гурухда бу кўрсаткичлар мос равишда $33,3\%$ ва $51,8\%$ бўлган. Кимёвий дориларни организмга токсиклиги ўрганилганда, артерия ичи кимётерапия олган 1 ва 2-гурух беморларни система орқали вена ичига кимёвий терапия олган 3-гурух беморларига солиштирилганда тавсия этилган даволаш усулининг организмга токсиклик даражаси кам бўлганлиги кузатилди.

5. 3 йиллик ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари 1-гурухда $70,5 \pm 4,7\%$ ва $61,5 \pm 5,3\%$, 2-гурухда $73,2 \pm 4,3\%$ и $60 \pm 4,9\%$ ни ташкил этди. 1чи ва 2-гурух беморларини даволаниш натижалари 3-гурух беморлари билан таққосланганда, 1-гурухда 5 йиллик яшовчанлик 1,27 марта, 2-гурух 1,24 баравар кўп бўлганлиги аниқланди. 4-гурух билан таққосланганда бу кўрсаткичлар 1,84 ва 1,80 марта юқори эканлигини ташкил этди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

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

БЕКМИРЗАЕВ РАХИМЖОН МЕЛИКУЗИЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ
ОБЛАСТИ**

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 № B2017.2.PhD/Tib248

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.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант: **Хасанов Акбар Иброхимович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Полатова Джамила Шагайратовна**
доктор медицинских наук

Боймурадов Шухрат Абдужалилович
доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится « 8 » июля 2021 года в 14:00 часов на заседании Научного Совета DSc. 04/30.12.2019. Tib.77.01 при Республиканском научно-практическом центре онкологии и радиологии (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел: (+99871) 227-13-27, факс: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского научно-практического центра онкологии и радиологии (регистрационный номер №3). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел./факс: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96.

Автореферат диссертации разослан « 30 » июня 2021 года.
(реестр протокола рассылки № 5 от « 30 » июня 2021 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Увеличение количества промышленных предприятий в мире, использование в производстве химикатов, ряд недостатков в лечении и диагностике, несоблюдение населением мер профилактики заболеваний приводят к увеличению частоты развития опухолей различных органов и систем. По данным Всемирной организации здравоохранения саркомы, относящиеся к неэпителиальным опухолям, составляют 1% от всех злокачественных опухолей, мягкотканые саркомы составляют 80%, костные – 20%³. Саркомы головы и шеи составляют 5-15% от всех сарком, чаще всего они локализованы в придаточных пазухах полости носа и в шейной области «... 80% сарком головы и шеи встречаются у взрослых пациентов, 20% - у детей»¹. Сложное анатомическое строение челюстно-лицевой области, расположение или рост опухоли вблизи глазницы, головного мозга и нервов затрудняют проведение радикальных операций, в связи с чем лечение злокачественных неэпителиальных опухолей является одной из самых сложных и актуальных проблем современной клинической онкологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для обоснования современных подходов к улучшению результатов лечения злокачественных неэпителиальных опухолей, посвященные результатам лечения больных со злокачественными неэпителиальными опухолями челюстно-лицевой области традиционным способом, а также улучшению порядка лечения через регионарную артерию. Особое значение имеет выполнение исследований, направленных на определение эффективности длительной внутривенной химиотерапии при злокачественных неэпителиальных опухолях челюстно-лицевой области для оценки эффективности непосредственных, ближайших и отдаленных результатов предлагаемого лечения по сравнительной, клинические показатели.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы мировым стандартам, снижения частоты злокачественных опухолевых заболеваний определены задачи. В связи с этим «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганда здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»². Исходя из этого очевидна актуальность проведения исследований, направленных на совершенствование тактики диагностики и лечения опухолей челюстно-лицевой области.

¹ K Christopher McMains, MD; Chief Editor: Arlen D Meyers, Pathology - Sarcomas of the Head and Neck Otolaryngology and Facial Plastic Surgery Updated: Jun 10, 2019.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–2866 «О развитии онкологической службы и усовершенствования оказания онкологической помощи населению» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики.

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

Степень изученности проблемы: Среди опухолей челюстно-лицевой области опухоли челюстей встречаются в 22%, из них лишь 8,7% имеют злокачественный характер. Разнообразие гистологических форм неэпителиальных опухолей челюстей, редкость данной патологии обуславливают недостаточность данных о результатах лечения. (Кропотов М.А., 2009,) Современные успехи в лечении опухолевой патологии челюстно-лицевой области базируются не только на достижениях хирургии. Радикальное увеличение выживаемости пациентов с опухолевым поражением основания черепа и челюстно-лицевой области невозможно без применения новейших методик комплексного лечения. Большинство опухолей, поражающих челюстно-лицевую область, чувствительны к применению химио-лучевой терапии, что позволяет активно использовать её в комплексном лечении. (Переводчикова Н.И). В связи с этим становится понятной причина отсутствия к настоящему времени сформулированной тактики лечения пациентов с этой разнообразной по морфологическому составу группой опухолей. Комплексный характер поражения, свойственный опухолям этой локализации, заставляет тщательно планировать хирургические вмешательства, что является залогом успешного исхода радикальной операции. Последнее невозможно без использования всего арсенала современных возможностей методов лучевой диагностики, среди которых ведущую роль играют МСКТ, МРТ и ПЭТ. В последние годы одним из перспективных способов повышения эффективности лекарственной терапии опухолей считается введение химиопрепарата в магистральный артериальный сосуд, снабжающий кровью зону расположения опухоли. При этом достигается максимальное повреждение опухоли при минимальном воздействии химиопрепаратов на различные органы и системы организма. (Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А., Долгушин Б.И., Ахундов А.А., Трофимов И.А.)

В связи с этим, в последнее время разрабатываются различные методы и способы регионарной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Они способствуют снижению токсического действия химиопрепаратов и увеличению их концентрации в опухоли, вследствие чего усиливается их лечебный эффект и в последующем уменьшается объем оперативного вмешательства.

В нашей стране проведен ряд исследований по организации эффективной системы диагностики и лечения опухолей челюстно-лицевой области и увеличения продолжительности жизни пациентов. (Ходжаев В.Г., Хасанов А.И., Боймуродов Ш.А., Жилонов А., Абдуллаев Ш.Ю.) Однако методика лечения злокачественных неэпителиальных опухолей челюстно-лицевой области не усовершенствована.

В настоящее время в Узбекистане проведена работа по применению эффективных методов лечения при раке верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух с помощью длительной регионарной внутриартериальной химиотерапии, но не изучена эффективность последней при саркомах челюстно-лицевой области. Таким образом, необходимо отметить, что при саркомах челюстно-лицевой области не существует единого мнения касательно лечения разнообразной по морфологическому составу группы опухолей, не изучена эффективность лекарственных веществ при внутриартериальном и системном их введении. Изучению этих проблем посвящена настоящая научная работа.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертационная работа.

Диссертационная работа выполнена в отделении опухолей головы и шеи в соответствии с планами НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз за 2001-2003 гг. (шифр 5.3.9) «Оценка эффективности регионарной эндоваскулярной терапии и эндоскопических вмешательств в комплексном и комбинированном лечении злокачественных опухолей различных локализаций»

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области путем совершенствования внутриартериальной химиотерапии.

Задачи исследования:

оценить результаты традиционных методов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области;
разработать новый способ внутриартериального метода лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области;
определить показания и противопоказания к выполнению предложенного метода лечения;

оценка эффективности длительной внутриартериальной химиотерапии у пациентов со злокачественными неэпителиальными опухолями челюстно-лицевой области;

сравнительная оценка прямых, краткосрочных и отдаленных результатов предлагаемого лечения по клиническим показаниям;

Объектом исследования являются 117 больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, которые находились на лечении в хирургическом отделении опухолей головы и шеи в РСНПМЦОиР с 2000 по 2016 гг.

Предметом исследования явились неэпителиальные злокачественные опухоли челюстно-лицевой области, которые подвергались длительной внутриартериальной химиотерапии с ультравысокочастотной гипертермией и радиотерапией, с последующим проведением операции.

Методы исследования. В работе использованы инструментальные (УЗИ, МСКТ, МРТ), морфологические и клинические методы исследования с проведением аналитической статистической обработки полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан новый метод внутриартериальной химиотерапии, направленный на предотвращение кровотечения во время катетеризации наружной сонной артерии, при лечении неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области (Патент № IAP 05452);

доказано, что длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия, проведенные больным с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, снижают токсичность химиопрепаратов по сравнению с системной химиотерапией;

доказано, что патоморфоз III-IV степени наблюдался чаще в группах больных с длительной внутриартериальной химиотерапией, по сравнению с больными, получившими системную химиотерапию;

доказано, что у больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области непосредственные и отдаленные результаты лечения показали достоверное преимущество метода, включающего длительную внутриартериальную химиотерапию, лучевую терапию и операцию в сравнении с группами, получившими системную химиотерапию, лучевую терапию и операцию и лучевую терапию с операцией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

результаты данного исследования позволили усовершенствовать методы катетеризации наружной сонной артерии и её ветвей;

разработана методика профилактики кровотечений при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области с помощью внутриартериальной химиотерапии;

метод длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии позволил увеличить концентрацию химиопрепаратов в опухоли, вследствие чего увеличивается лечебный эффект;

повышение концентрации химиопрепарата в опухоли позволило в дальнейшем уменьшить объем оперативного вмешательства;

Достоверность результатов исследования обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и проведенного статистического анализа.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

внедрение разработанного нового способа лечения больных при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области устраняет осложнения при проведении внутриартериальной химиотерапии и улучшает качество лечения.

внедрение в лечебную практику метода длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии и лучевой терапии позволило уменьшить токсичность химиопрепаратов и увеличить их концентрацию в ткани опухоли, вследствие чего увеличивается лечебный эффект, что позволило в дальнейшем уменьшить объем оперативного вмешательства.

применение предложенного метода лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, при котором непосредственный полный эффект наблюдался в 2 раза чаще, чем у больных, получивших системную химиотерапию.

Внедрение результатов исследования. Получен «Патент на изобретение» №IAP 05452 2017 г. «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/121. 23.05.2018 г.),

На основании полученных результатов по разработке нового способа лечения при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области опубликовано методическое пособие «Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух», который внедрен в практику отделения опухолей головы и шеи Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Онкологии и Радиологии МЗ Республики Узбекистан и Ферганского филиала РСНПМЦОиР. При сравнении результатов лечения 1-й и 2-й групп с больными 3-й группы, общая 5-летняя выживаемость в 1-й группе была 1,27 раза, а 2-й группе 1,24 раза выше, чем в 3 группе. По сравнению с 4-й группой этот показатель выживаемости был в 1,84 раза и 1,80 раз больше соответственно.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 7 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных публикаций, из них: 8 журнальных статей, 6 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, 8 статей из этого количества входят в перечень рекомендованных ВАК Республики Узбекистан

для публикаций основных научных результатов диссертаций, 16 тезисов в сборниках материалов региональных и международных съездов и конференции. 1 методическое пособие, получен 1 патент на изобретение «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» № IAP 05452, 2017 год.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного набора и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистана, а также раскрывается научная новизна, подтвержденная Патентом № IAP 05452, приводятся практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, указываются их теоретическое и практическое значение, внедрение результатов в практику, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «Обзор литературы» посвящена анализу современного состояния проблемы и перспективам лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. В диссертации представлены сведения об этиологии, патогенезе, эффективной диагностике и лечении злокачественных неэпителиальных опухолей лица и челюстной области. При освещении и обосновании диссертации рассмотрены современные методы хирургического лечения злокачественных неэпителиальных опухолей челюстно-лицевой области, а также обоснован авторский подход к научному решению данной проблемы.

Вторая глава диссертации «Материал и методы исследования», посвящена характеристике клинического материала и методов. Для реализации поставленной цели были проанализированы результаты лечения 117 больных со злокачественными неэпителиальными опухолями челюстно-лицевой области, находившихся на лечение в отделении опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР МЗ РУз в период с 2000 по 2016 гг. Мужчин было 72 (61,5%), женщин – 45 (38,5%). Возраст больных колебался от 18 до 75 лет. Средний возраст больных составил $39,1 \pm 1,5$ лет. Все 117 больных в зависимости от метода лечения были разделены на 4 группы. Из них прооперированы 72 больных, а остальным по разным причинам операция не проведена. (табл. 1).

Как известно, по классификации TNM саркомы подразделяются на T_{1a-b}, T_{2a-b} стадии. Согласно клинической классификации и классификации по системе TNM (2010) (AJCC), в нашем исследовании T_{1a} и T_{1b} составило 29(24,8%) больных, а опухоли с T_{2a} и T_{2b} стадией - 88(75,2%) больных.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи были отмечены у 25(21,3%) больных. Отдаленные метастазы – у 9 (7,6%).

Таблица 1

Распределение больных по группам и в зависимости от схемы лечения

Группа больных	Количество больных	Схема лечения	Оперированы
1-я	20 (17%)	Длительная внутриартериальная полихимиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией + лучевая терапия с последующей операцией	13
2-я	27 (23%)	Длительная внутриартериальная полихимиотерапия + лучевая терапия с последующей операцией	15
3-я контроль	52 (44,5%)	Системная внутривенная полихимиотерапия + лучевая терапия с последующей операцией	29
4-я контроль	18 (15,5%)	Лучевая терапия с последующей операцией	15
Всего		117	72

В нашем исследовании мы также изучали степень дифференцировки клеток опухоли. Высокодифференцированные опухоли («G₁- G₂» - 59,7%) встречались больше чем низкодифференцированные («G₃- G₄»-40,3%).

Обращает на себя внимание преобладание T2b процесса у больных 1-й 16(80%) и 2-й групп - 21(77,7%). В 3-й и 4-й группах, соответственно 42,3% и 66,6%. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наиболее часто встречалось в 1-й и во 2-й группах.

Нами для проведения внутриартериальной полихимиотерапии использовалась схема: доксорубин по 15 мг/м², внутриартериально в течение 6-8 часов 1,6 дни в суммарной дозе 60-80 мг; цисплатин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 6-8 часов с гипергидратацией 2,3,4,5 дни в суммарной дозе 100 мг, а также Циклофасфан 400 мг/м² 1,6 дни в суммарной дозой 1000-1200 мг, только внутримышечно.

При проведении дистанционной телегамматерапии использовались аппараты «Тератрон» (Канада) и «Агат-С» (Россия). Лучевая терапия проводилась с 2-х встречных полей, в основном в РОД 3 Грей в день, 5 раз в неделю, СОД 40 Грей. Через 3 недели после окончания неoadьювантной химиолучевой терапии в различных вариантах, больные подверглись оперативному вмешательству.

Эффективность лечения оценивали по: 1) клиническому эффекту согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, 2) степени токсичности химиотерапии по шкале Common Toxicity Criteria NCIC, 3) общему состоянию больного (Performance status) по шкале Карновского (активность, %) и ECOG ВОЗ по балльной системе (Переводчикова Н.И., 2015).

Патоморфоз классифицировали по 4 степеням повреждения в соответствии с критериями, разработанными Е.Ф. Лушниковым (1993).

Нами был создан электронный кодификатор на основании полученных данных в программе Microsoft Office Excel (2003), включающий 131 признаков, в каждом признаке от 2 до 10 градаций.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение Statistica для Windows 7.0.

В третьей главе диссертации представлены результаты традиционных методов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области. При изучении результатов лечения было показано, что 18 больных 4-й группы получали комбинированное лечение, включающее телегамматерапию СОД 40 Грей и последующее хирургическое вмешательство через 3-4 недели. На 1 этапе во время получения предоперационной лучевой терапии, разовая доза была различна. 3 больных из этой группы получали лучевую терапию по месту жительства, а в РСНПМЦОиР поступили для хирургического лечения. Поэтому определить непосредственные результаты лучевой терапии у этих больных не представлялось возможным.

Хирургическое вмешательство, как второй этап комбинированного лечения, был применен у 15(83,3%) больных, обратившихся за медицинской помощью.

Общие 3-х и 5-летняя выживаемость рассчитывалась в зависимости от тактики лечения на первом этапе. В 4-й группе 15 из 18 больных получали комбинированное лечение (лучевая терапия + операция), а остальные 3 больных – только лучевую терапию. Результаты лечения у больных, получавших комбинированное лечение, вычисляли методом Kaplan E.L. и Meier P. (1958). Показатель общей 3-летней кумулятивной выживаемости составил $47,1 \pm 3,3\%$, а 5-летней – $33,3 \pm 4,8\%$. При этом 3-летняя безрецидивная кумулятивная выживаемость составила $25,3 \pm 4,9\%$, 5-летняя - $13,3 \pm 5,7\%$.

Из 15 больных, которые получали комбинированное лечение, у 86,7% больных отмечен рецидив опухоли. При изучении общей выживаемости у больных, получавших только лучевую терапию, показано, что 5-летний срок никто не преодолел.

Таким образом, в 4-й группе больных 3-х и 5-летняя выживаемость оказывались низкими, особенно если больному была проведена лишь лучевая терапия.

В 3-й группе 52 больных получили системную химиотерапию и лучевую терапию. При этом предоперационную лучевую терапию больные получали в основном по РОД 3 Грей 5 раз в неделю, СОД 40 Грей.

При изучении токсического действия химиолучевой терапии по критерию Common Toxicity Criteria - NCIC выявлялась гематологическая токсичность у всех (41) больных, а у остальных 11 больных токсичность не представлялось возможным изучить. По данной шкале токсичности 0-я степень токсичности обнаружена у 1(2,4%) больного, 1-я степень – у 25(60,1%) и 2-я степень – у 15(36,6%). Из местных реакций на проводимую терапию у 32(78,0%) больных отмечался стоматит, из них у 13(31,7%) больных наблюдался стоматит II-III степени, а у остальных 28(68,3%) - I-й степени.

Для определения общей токсичности основным критерием были тошнота и рвота. Тошнота и рвота II степени, требующие лечения, отмечены у 20 (48,8%) больных. Алопеция первой степени (легкое выпадение волос) наблюдалась у 12 (29,3%) больных.

Перед выпиской в процессе динамического наблюдения каждому больному проводилось объективное обследование и оценка статуса Карновского и ECOG (ВОЗ). При этом по шкале Карновского активность 90-80% и ECOG (ВОЗ) 1 балл отмечены у 75,0% больных. У 17,2% больных по шкале Карновского отмечена активность 70-60% и ECOG (ВОЗ) – 2 балла и у 7,8% больных активность по шкале Карновского составила 50-40% и ECOG (ВОЗ) – 3 балла.

После применения полихимиотерапии и лучевой терапии полного эффекта удалось достичь у 6 (11,5%) из 52 пролеченных больных и частичного – у 31 (59,6%) пациентов. У 12 (23%) больных получен эффект в виде стабилизации опухоли, прогрессирование роста опухоли отмечено у 3 (5,7%) больных. Таким образом, объективный (полный + частичный) эффект на проводимое лечение в этой группе наблюдался у 37 (71%) больных.

Общая 3-летняя кумулятивная выживаемость в 3-й группе составила $61,3 \pm 4,1\%$, а 5-летняя – $48,3 \pm 4,9\%$. Около 50% рецидивов появились в первые 2 года после комплексного лечения. 3-летняя безрецидивная кумулятивная выживаемость составила $40,9 \pm 4,9\%$, 5-летняя – $31,0 \pm 5,2\%$.

При этом из 29 больных, получивших комплексную терапию, рецидив опухоли отмечен у 20 (69%) пациентов. Из них у 2 (6%) больных отмечен рецидив регионарного метастаза.

Из 23 больных, которые получали химиолучевую терапию без оперативного вмешательства, рецидив опухоли обнаружен у 19 (82,6%) пациентов, а 5-летний срок преодолели 25,0% больных.

Таким образом, проведенный анализ 3-х и 5-и летней общей кумулятивной выживаемости показал, что более высокие показатели отмечены в 3-й группе больных, получивших комплексное лечение по сравнению с больными 4-й группы, которые получили комбинированное лечение.

Полученные результаты еще раз доказывают эффективность химиотерапии в лечении местнораспространенных злокачественных неэпителиальных опухолей челюстно-лицевой области. Однако есть и побочные стороны химиотерапии, в частности токсичность химиопрепаратов. В связи с этим мы решили использовать методику неоадьювантной химиотерапии, которая позволит увеличить эффективность химиотерапии и снизить побочные действия химиопрепаратов на организм больных.

В четвертой главе диссертации описаны «Разработка и внедрения в клиническую практику лечения больных со злокачественными неэпителиальными опухолями челюстно-лицевой области» с включением в комплекс лечебных мероприятий длительную внутриартериальную химиотерапию (ДВАПХТ) с помощью метода катетеризации.

Разработанная нами новая методика осуществляется следующим образом. Мобилизовав наружную сонную артерию и ее ветви, производится ее перевязка выше отхождения верхней щитовидной артерии. Язычная артерия, отходя 1-1,5см от наружной сонной артерии, берется на зажимы, дистальная ее часть перевязывается и пересекается.

Согласно разработке, после пересечения язычной артерии, в её центральную часть устанавливают катетер и конец катетера проводят ретроградно в наружную сонную артерию, и далее в дистальную её часть. Установленный катетер в последующем перевязывают вместе с язычной артерией и наружной сонной артерией с целью фиксации. Преимущество установления катетера именно в язычную артерию заключается в том, что её диаметр 2,3+-0,6мм и давление кровотока намного меньше, чем в наружной сонной артерии, диаметр которой составляет 4,4+-0,6мм. В связи с этим во время удаления катетера из язычной артерии кровотечения не возникает, что позволяет без осложнений проводить методику внутриартериальной химиотерапии. На эту разработку «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» получен Патент на изобретение № IAP 05452 2017 год. Авторы Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. (рис. 1,2).

При сопоставлении катетеризации 2 видов, соотношение показателей болевого синдрома, васкулитов и закупорки (кровяным сгустком) катетера одинаковы в обеих группах. Однако у 12 больных, которым проведена ретроградная катетеризация язычной артерии по нашей разработанной методике, после удаления катетера из язычной артерии кровотечения не отмечалось. У 35 больных, которым проведена катетеризация традиционным методом, после удаления катетера наблюдалось кровотечение разной степени у 4 больных. Кровотечение останавливали сдавливанием тугими тампонами и тугой перевязкой.

В пятой главе диссертации освещались следующие вопросы. Для повышения эффективности внутриартериальной химиотерапии, которая осуществлялась посредством катетеризации наружной сонной артерии, в 1-й группе мы применяли локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 мГц и лучевую терапию, которые были проведены у 20 больных. При этом добивались возрастания местной температуры в очаге опухоли до 41-43°C в течение 40 минут. Процедуру повторяли 4 раза, через день. Сеанс гипертермии проводили, когда больные получали внутриартериально цисплатин по 15 мг/м². Это способствовало ускорению кровотока, увеличению абсорбции препарата опухолевыми клетками, а также переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул вследствие ускорения обменных процессов.

Больным 1-й группы проводилось исследование статуса Карновского и ECOG-ВОЗ при выписке. При этом по шкале Карновского активность 100% и ECOG 0 балл отмечен у 10% больных, активность 90/80% и ECOG 1 балл – у 80%, активность 70/60% и ECOG 2 балла – у 10%

Схожие данные были получены и при использовании внутриартериальной полихимиотерапии без УВЧ-гипертермии (2-я группа

больных). В свою очередь, в 3-й группе 2 и 3 балла отмечены у 25% больных, что в несколько раз больше чем в 1-й и 2-й группах больных.

В 1-й и 2-й группах токсичность выявлена у 18,5% больных, тогда как во 3-й группе она отмечена лишь у 2,4% пролеченных. 1-я степень токсичности отмечена у 75% больных с предлагаемыми методами лечения, а при традиционном лечении она несколько меньше. 2-я степень токсичности в 1-й группе выявлялась у 5% больных, во 2-й - у 7,4%, а в 3-й - у 36,6% больных. Это показатель 7 и 5 раз больше, чем у больных 1-й и 2-й групп больных, пролеченных внутриартериальным методом лечения. Таким образом, применение внутриартериальных методов лечения способствовало уменьшению токсического действия химиотерапии, чем при системном их введении (3-я группа). (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка токсического действия химиолучевой терапии по критерию Common Toxicity Criteria

Группы	Количество больных	Степени токсичности, степень				
		0	I	II	III	IV
1-я	20	20%	75%	5%	-	-
2-я	27	18,5%	74%	7,4%	-	-
3-я	41	2,4%	60,4%	36,6%	-	-

У всех больных из местных реакций на проводимую терапию наблюдался стоматит. При этом в 1-й и 2-й группах у 50% и 51,8% больных соответственно развился стоматит II-III степени, а в остальных случаях наблюдался стоматит I-й степени. В 3-й группе этот показатель был 31,7%, что в 1,6 раз меньше показателей 1-й и 2-й групп. Некроз тканей слизистой полости рта наблюдался у 1 больного в 1-й группе, неврит лицевого нерва тоже наблюдался у 1 больного во 2-й группе.

Другая картина наблюдалась в 3-й группе, где местных побочных осложнений, некроза тканей и неврита лицевого нерва не наблюдался, что видимо связано с меньшим местным воздействием химиопрепаратов на пораженный участок. Лейкопения II степени выявлен в 1-й группе у 5% больных, во 2-й - у 3,7% и в 3-й - у 12,1%, это в 2-3 раза больше, чем у больных, получивших внутриартериальную химиотерапию. Как видно из таблицы 3, в 1-й и 2-й группах общая токсичность была в несколько раз меньше по сравнению с 3-й группой больных. Такое явление характеризуется тем, что при внутриартериальном введении химиопрепаратов обеспечивается длительный контакт препарата с опухолевыми клетками, при котором в зоне поражения создается концентрация химиопрепарата, в 4-6 раз превышающая уровень при внутривенном введении. Тем самым в нормальных органах и тканях накопление химиопрепарата при его внутриартериальном введении в 1,5-2 раза меньше, чем при внутривенном введении, за счет чего токсическое действие химиотерапии снижается.

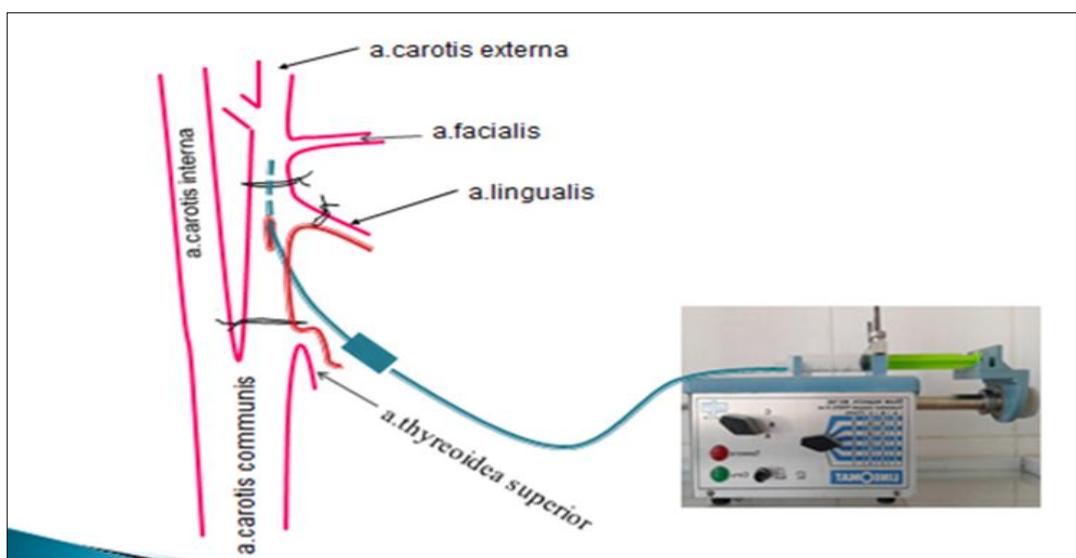


Рис. 1 Способ фиксации катетера в наружной сонной артерии при проведении длительной внутриартериальной химиотерапии у 35 больных

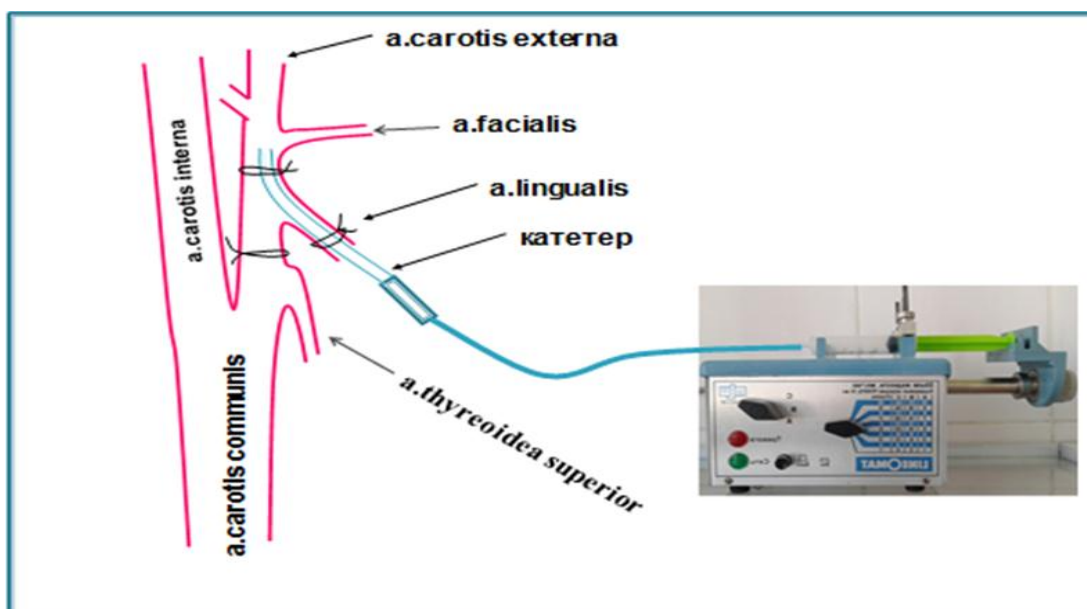


Рис. 2. Схема разработанной нами перевязки и ретроградной катетеризации язычной артерии.

В 1-й группе в результате внутриартериальной химиотерапии с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией непосредственного полного эффекта удалось достичь у 7(35%) из 20 больных, частичный эффект отмечен у 12(60%) и стабилизации опухоли - у 1 (5%) больных. Объективный (полный + частичный) эффект лечения в данной группе наблюдался у 19 (95%) больных.

Результаты лечения больных 2-й группы, получавших внутриартериальную химиотерапию с лучевой терапией с последующей операцией были приблизительно схожи с результатами 1-й группы больных. Полный эффект отмечен у 9 (33,3%) из 27 больных, частичный – у 14 (51,8%), стабилизация - у 3 (11,1%). В то же время у 1 (3,7%) больного нами было отмечено прогрессирование заболевания (табл 4).

При сопоставлении результатов лечения 1-й и 2-й групп с 3-й группой, полный эффект наблюдался в 3 раза больше, результаты частичного эффекта были почти одинаковые, а вот процесс стабилизации отмечен в 4 раза выше в 3-й группе больных. Прогрессирование заболевания в процессе проведения лечения чаще всего отмечалось в 3-й группе. Летальности от осложнений внутриартериальной и системной полихимиотерапии + лучевой терапии не было. Оперативное вмешательства на очаге поражения было проведено у 72. больных.

Как видно по результатам анализа непосредственной эффективности лечения, высокая эффективность отмечена в группе больных, получивших внутриартериальную полихимиотерапию, особенно в сочетании с УВЧ-гипертермией.

Таблица 4

Непосредственные результаты лечения

Показатели	Группы		
	1-я, n=20	2-я, n=27	3-я, n=52
Непосредственный эффект			
Полный	7(35%)	9(33,3%)	6 (11,5%)
Частичный	12 (60%)	14 (51,8%)	31(59,6%)
Стабилизация	1 (5%)	3(11,1%)	12 (23%)
Прогрессирование	-	1 (3,7%)	3 (5,7%)

При сравнительном изучении количества проведенных радикальных операций после неоадьювантной химиотерапии и лучевой терапии, более высокие показатели (80%) отмечены в 1-й и в 2-й группах больных по сравнению с 3-й (70%), и 4-й (61%) группами. Такой высокий процент радикальных операций обусловлен проведенной в 1-й и 2-й группах больных неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии, которая увеличивала количество больных, переходящих из условно-нерезектабельного состояния в резектабельное. При этом противоположная тенденция, т.е. проведение условно радикальных операций, отмечена в 4-й и в 3-й группах больных (рис.4.).

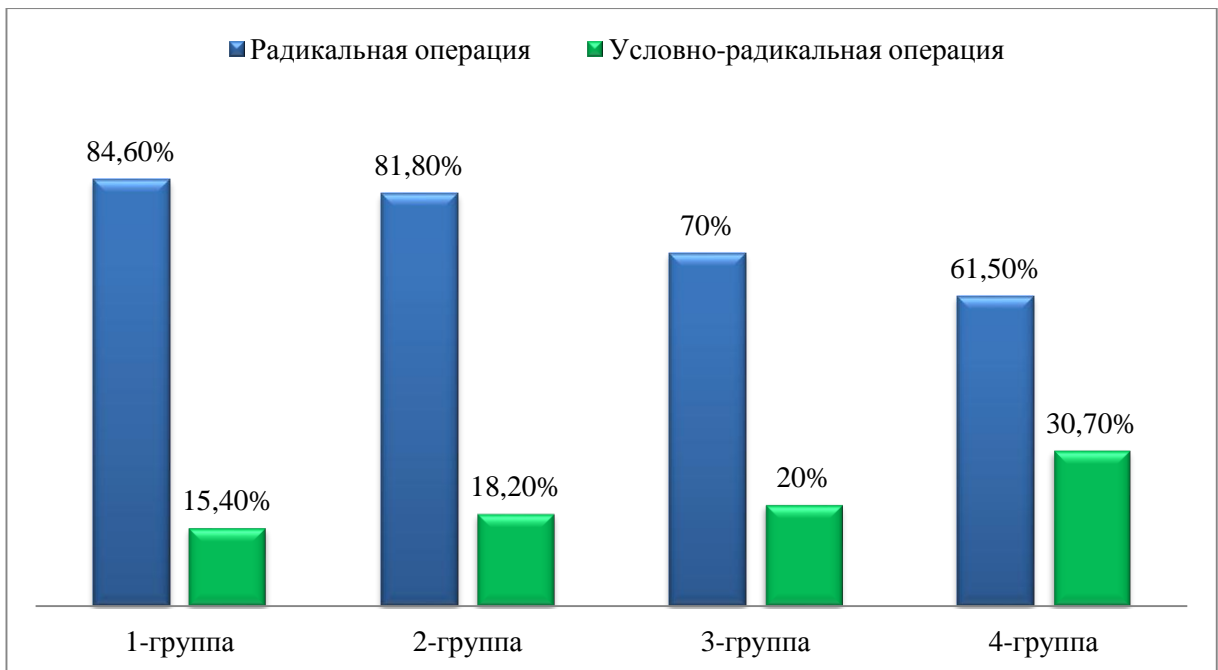


Рис.4. Сравнительная оценка характеристики проведенных операций по радикальности по группам.

При изучении лечебного патоморфоза опухоли после комплексного лечения в 1, 2 и 3 группах и комбинированного лечения в 4-й группе больных отмечено, что патоморфоз III-IV степени наблюдался в 1-й группе у 61,6% больных, во 2-й группе – у 63%, в 3-й группе – у 31% и в 4-й группе – у 23% больных. Как видно патоморфоз III-IV степени чаще всего обнаруживался в 1-й и в 2-й группах больных, которые получали длительную внутриартериальную химиотерапию. В 4-й группе патоморфоз IV степень не был выявлен. Патоморфоз I-II степени больше всего было отмечен в 3-й и 4-й группах больных (рис. 5.).

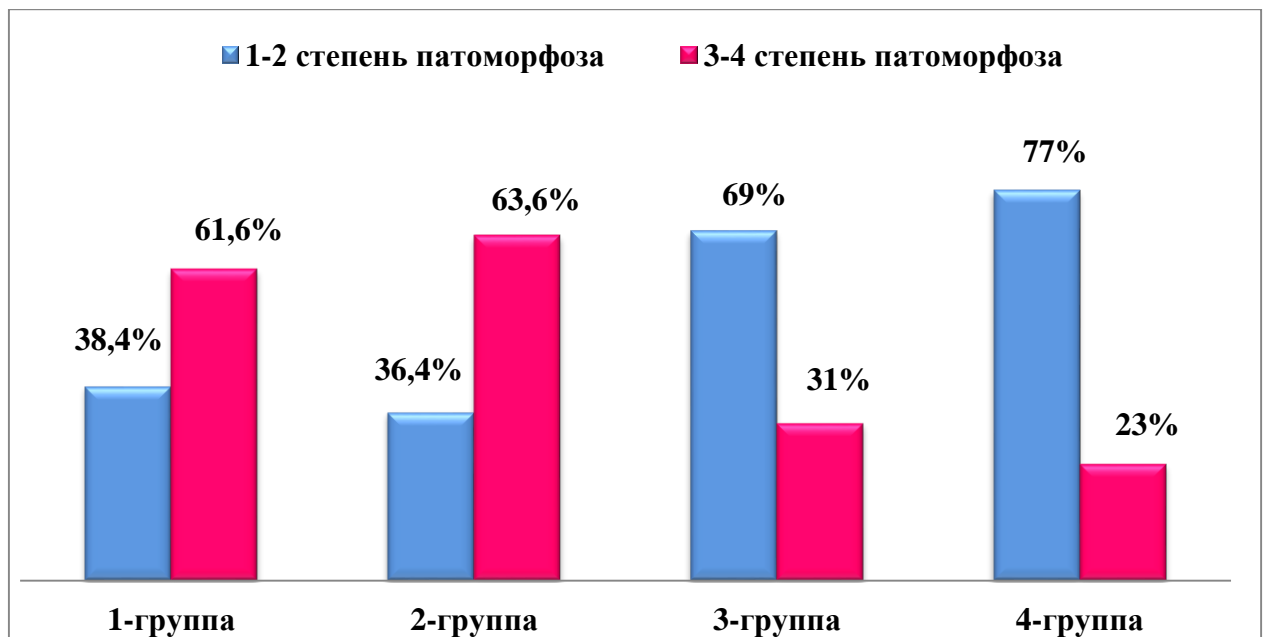


Рис.5. Изучение лечебного патоморфоза опухоли после лечения по группам.

При сопоставлении данных больных в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах по Kaplan E.L. и Meier P. получены разнородные данные. Так, в 1-й группе больных показатель общей 3-летней выживаемости составил 70,5%, а 5-летняя выживаемость – 61,5%. Во 2-й группе эти показатели составили 73,2 и 60,0%, в 3-й – 61,3 и 48,3%, а в 4-й – 47,1 и 33,3%, соответственно ($p < 0,060$). Медиана выживаемости в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах составила 71, 70, 57 и 44 месяцев соответственно. По выживаемости более высокие показатели отмечены в 1-й и во 2-й группах больных, которые получали длительную внутриартериальную химиотерапию с локальной УВЧ-гипертермией и без него.

При этом, показатели кумулятивной безрецидивной выживаемости тоже высокие в 1-й и во 2-й группах, где больные получали ДВАПХТ с локальной УВЧ-гипертермией и без нее, по сравнению с 3-й и 4-й группами больных (табл. 5).

Частота рецидивов в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й и 4-й группами существенно различалась. Если в 1-й группе рецидив опухоли развился у 53,8% случаев, во 2-й – 53,3%, то в 3-й и 4 группах - 69,0% и 86,7% соответственно. Это еще раз отмечает преимущество длительной внутриартериальной химиотерапии. Аналогичная тенденция отмечается при изучении смертности: в 1-й группе умерло 38,5%, во 2-й – 40,0%, в 3-й – 51,7% и в 4-й – 66,7% больных.

Таблица 5

**Результаты лечения больных злокачественными опухолями челюстной
лицевой области в зависимости от метода лечения**

Показатели, %	Группы				Всего, n= 72
	1-я, n=13	2-я, n=15	3-я, n=29	4-я, n=15	
Рецидивы	53,8%	53,3%	69,0%	86,7%	65,7%
Умерли	38,5%	40,0%	51,7%	66,7%	49,2%
Безрецидивная выживаемость					
3-летняя	54,6±4,9**^^	57,9±4,9*^	40,9±4,9	25,3±4,9	%
5-летняя	46,2±6,5*^	46,7±6,0*	31,0±5,2	13,3±5,7	%
Общая выживаемость					
3-летняя	70,5±4,7**^^	73,2±4,3*^	61,3±4,1	47,1±3,9	%
5-летняя	61,5±5,3**^^	60,0±4,9^	48,3±4,9	33,3±4,8	%

Примечание: * – достоверно по отношению к значениям 3-й группы при $P < 0,05$ и ** – при $p < 0,01$. ^ – достоверно по отношению к показателям 4-й группы при $P < 0,05$ и ^^ – при $P < 0,01$.

При изучение общей выживаемости больных, которым не проведена операция, 5-летняя выживаемость в 1-й, 2-й и 3-й группах оказалась ниже 25%. А в 4-й группе, которые получали только лучевую терапию, никто не дожил до 5-летнего срока.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал высокую эффективность предложенного способа неoadьювантной длительной внутриартериальной химиолучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Совершенствование лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области» были сформулированы следующие выводы:

1. В результате традиционных комбинированных (лучевая терапия + операции) методов лечения (4-я группа больных) 5-летняя общая кумулятивная выживаемость составила $33,3 \pm 4,8\%$. В 3-й группе больных, получивших комплексное лечение (системная внутривенная химиотерапия + лучевая терапия + операция) выживаемость составила $48,3 \pm 4,9\%$, а непосредственно полный и частичный эффект отмечен у 11,5% и 59,6% больных.

2. Применение нового метода внутриартериального введения химиопрепаратов при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области устраняет осложнения и метод удобен при выполнении.

3. Правильный подход к выбору показаний и противопоказаний к выполнению предложенного метода лечения увеличивает эффективность проводимой внутриартериальной химиотерапии.

4. Разработка и внедрение нового способа лечения – показала её эффективность, при этом в 1-й группе больных непосредственно полный эффект отмечен у 35%, а частичный у 60% больных, во 2-й группе соответственно 33,3% и 51,8%. Во время изучения токсических проявлений химиотерапии в 1-й и 2-й группах отмечена меньшая токсичность предложенного способа лечения, по сравнению с 3-й группой больных, которые получили химиотерапию системно внутривенно.

5. Показатели 3-летней и 5-летней выживаемости в 1-й группе составили $70,5 \pm 4,7\%$ и $61,5 \pm 5,3\%$, а во 2-й группе $73,2 \pm 4,3\%$ и $60 \pm 4,9\%$ соответственно. При сравнении результатов лечения 1-й и 2-й групп с больными 3-й группы, общая 5-летняя выживаемость в 1-й группе была 1,27 раза, а 2-й группе 1,24 раза больше. По сравнению с 4-й группой этот показатель выживаемости был в 1,84 раза и 1,80 раз больше соответственно.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01at REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND
RADIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

BEKMIRZAEV RAKHIMJON MELIKUZIEVICH

**IMPROVEMENT OF TREATMENT NON-EPHYTELIAL MALIGNANT
TUMORS OF THE MAXILLO-FACIAL REGION**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2021

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in № B2017.2.PhD/Tib248

The dissertation has been done at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) and the information-educational portal "ZiyoNet" at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Khasanov Akbar Ibrahimovich**
Doctor of medicine

Official opponents: **Polatova Jamila Shagayratovna**
Doctor of medicine

Boymurodov Shukhrat Abdujalilovich
Doctor of medicine, professor

Leading organisation: **Andijan State Medical Institute**

The defense will be take place on « 8 » July 2021 at 14 o clock 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 c., Farobi str., 383. Phone/fax: (+99871) 227-13-27, e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Registration number № 5), (Address: 100174, Tashkent c., Farobi str., 383. Phone/fax: (+99871)227-13-27.

Abstract of the dissertation sent out on « 30 » June 2021.
(mailing report № 5 on 30 of june 2021).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.X. Xodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work: Improving the results of treatment of patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region by improving intra-arterial chemotherapy.

The object of the research work:

The object of research is 117 patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region. who were treated in the surgical department of head and neck tumors in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology from 2000 to 2016. The main criterion for inclusion of patients in the study group is the presence of non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region originating from: bones of the facial skeleton, nasal cavity and paranasal sinuses.

The scientific novelty of the research:

was developed a new method of intra-arterial chemotherapy for treatment of non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial area preventing bleeding during catheterization of the external carotid artery (Patent No. IAP 05452);

it has been proven that long-term intra-arterial chemotherapy and radiation therapy given to patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region reduce the toxicity of chemotherapy compared to systemic chemotherapy;

it has been proven that grade III-IV pathomorphosis was observed more often in groups of patients with prolonged intra-arterial chemotherapy, compared with patients who received systemic chemotherapy;

it has been proven that in patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region, the immediate and long-term results of treatment have shown a significant advantage of the method, including long-term intra-arterial chemotherapy, radiation therapy and surgery in comparison with groups who received systemic chemotherapy, radiation therapy and surgery and radiation therapy with surgery.

Implementation of research results:

Based on the obtained scientific results on the development of a new method of treatment for non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region, the head and neck tumors department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, and the Ferghana Regional Branch of the RSMPCO & R were introduced into the practice using teaching aids "Development of a method of intra-arterial regional chemotherapy in the treatment of non-epithelial malignant tumors of the upper elyusti, nasal cavity and paranasal sinuses "and Patent 05452 № IAP 2017. "Method of treating patients with malignant tumors neepitelialnymi maxilla" (Ministry of Health Conclusion Uzbekistan № 8Н-д / 121 from 23.05.2018). The main provisions of the thesis will be used in the educational process at the oncology departments of the Tashkent Medical Academy and its Ferghana branch.

Approbation of work. The main provisions of the dissertation were presented and discussed at the annual conferences of oncologists of Uzbekistan (Tashkent

2014, 2016, 2017), at the IV Congress of Otorhinolaryngologists (Tashkent, 2015), at the III Congress of Oncologists of Uzbekistan (Tashkent, 2015), at the conference of dentists of Uzbekistan (Tashkent, 2016, 2017), at the Surgical Society of Uzbekistan (Tashkent, 2016), at the IX Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasia (Minsk), at the ECHNO 2016 7th European congress on Head and neck oncology 7-10 september 2016. Poster Budapest-Hungary. Only 10 times reported.

Publication of research results. 26 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which: 1 teaching aids, 8 journal articles, 6 of which in republican and 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations, 16 abstracts in materials of regional and international congresses and conferences. A patent for the invention "A method for the treatment of patients with non-epithelial malignant tumors of the upper jaw" No. IAP 05452 2017 was received.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation is presented on 106 pages of typewritten text and consists of an introduction, chapters of a literature review, materials and research methods, 5 chapters of our own research, conclusions, conclusions and practical recommendations.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Лечение неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух носа. // Журнал опухоли головы и шеи. Москва - 2014. № 4. С.-8-12. (14.00.00; №96).

2. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Юз-жағ соҳаси саркомаларини клиник ташхиси ва даволаш. // Журнал: Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент -2014. №4. 14-18 бетлар. (14.00.00; №13).

3. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И., Бош ва бўйин соҳаси хавфли неэпителиал ўсмаларини клиникаси, ташхиси ва даволаш. // Журнал «Stomatologiya». Тошкент - 2016. №1.-102-108 бетлар (14.00.00; №12).

4. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. Современные подходы к лечению злокачественных неэпителиальных опухолей верхней челюсти полости носа и околоносовых пазух. // Журнал: Ўзбекистон хирургияси. Тошкент- 2016. №1. С.55-60. (14.00.00; №9).

5. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И., Нишонов Д.А. Бош ва бўйин соҳаси неэпителиал хавфли ўсмаларининг клиникаси ва даволашда хужайра дифференциаллашиш даражасининг ахамияти. // Журнал: «Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени». Тошкент- 2016. №3. 25-28 бетлар (14.00.00; №17).

6. Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Surgical treatment of non-epithelial tumors mandible. // Журнал European Science Review, May-June №5-6, Austria, Vienna- 2016. P.131-134. (14.00.00; №28).

7. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И., Юсупов Б.Ю., Махмудов М.М. Юз-жағ соҳаси саркомаларини хавфлилик даражасини баҳолашда клиник белгиларнинг ахамияти. // Журнал: Назарий ва клиник тиббиёт. Тошкент-2016. №5. С.-36-39. (14.00.00; №3).

8. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И., Боймирзаев А.Д. Юқори жағ саркомаларини кечки босқичларда аниқланишини сабабларини ўрганиш ва даволашнинг такомиллаштириш. // Журнал, Клиническая и экспериментальная онкология. Тошкент-2018. №2. -36-39 бетлар. (14.00.00; №3).

9. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М, Патент на изобретение Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти (№ IAP 05452.2017).

II бўлим (II часть; II part)

10. А.И Хасанов., Р.М Бекмирзаев., Д.А Нишонов., Лечебный патоморфоз как показатель эффективности комплексного лечение в сочетание с

внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. // Журнал: Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. Москва - 2016. №1. С. 45-50

11. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Значение внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух носа. // Журнал: Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. Москва-2014. № 3-4. С-74-78.

12. Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Treatment of non epithelial malignant tumors of maxilla and nasal and paranasal sinuses. ICACT 26-International Congress on Anti cancer Treatment, IC/AB2614. Париж 2015. P-257-258.

13. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Непосредственные результаты лечения неэпителиальных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. // Евразийский онкологический журнал (Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии) 16-18 сентября. 2014, С. 204.

14. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Комплексное лечение неэпителиальных злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух. Материалы IV съезда оториноларингологов Узбекистана «Современные направления в оториноларингологии» г. Ташкент 12-13 мая 2015. С-93.

15. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И., Бурун ва бурун ёндош бўшлиқлари ноэпителиал ўсмаларини диагностикаси. Материалы IV съезда оториноларингологов Узбекистана «Современные направления в оториноларингологии» г. Ташкент, 12-13 мая 2015. С-67.

16. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Результаты лечение неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. г. Ташкент 14-16 мая 2015. С-104.

17. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Роль внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечение неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. г. Ташкент 14-16 мая 2015. С-108.

18. Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M. Immediate results treatment of non epithelial malignant tumours of nasal and paranasal sinus. ECHNO 2016 7th European congress on head and neck oncology, 7-10 september 2016. P-80.

19. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Значение внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении саркомы верхней челюсти и околоносовых пазух. // Евразийский онкологический журнал. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 15-17 июня 2016 года. Минск. 4.№2. С-246.

20. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Изучение лечебного патоморфоза в зависимости от метода лечения неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти и придаточных пазух носа. // Евразийский онкологический журнал. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 15-17 июня

2016 года. Минск. 4.№2. С-247.

21. Бекмирзаев Р.М., Юз-жағ саркомаларини эрта боскичларда аниқланишида ахоли тиббий маданиятини ва тиббиёт ходимларини онкоэктиёткорлиги даражасини ахамияти. // Ўзбекистон врачлар ассоциациясини «Соғлом она ва бола» йилиги бағишланган маъруза ва тезислар тўплами., Тошкент, 2016 й, 262-263 бетлар.

22. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. Методическое пособие «Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух». Методическое пособие. Ташкент-2017, С-37.

23. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Боймирзаев А.А. Юз-жағ соханоэпителиал ўсмаларини даволашда ўсма хажмини ахамиятини ўрганиш. // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» Научно-практический журнал ассоциации онкологов Узбекистана, 2017 Ташкент, 4.№1 С.37.

24. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Нишанбоев Л.С. Непосредственные результаты лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. // Евразийский онкологический журнал Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, Россия 23-25 апрел 2020. С.704.

25. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Шукуров З.И., Примкулов Б.К. Роль внутриартериальной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, Россия 23-25 апрель 2020. С.705.