

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

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

ГАНИЕВ АБДУАВАЗ АБДУЛАХАТОВИЧ

**ОҒИЗ БЎШЛИҒИ АЪЗОЛАРИ ВА ҲАЛҚУМ РАКИНИНГ
ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ, УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОГНОЗЛАШ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.21-Стоматология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ганиев Абдуаваз Абдулахатович

Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг
эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари,
уларни коррекциялаш усуллари, даволаш
ва прогнозлаш..... 3

Ганиев Абдуаваз Абдулахатович

Эпидемиологические и молекулярно-биологические
особенности рака органов полости рта и ротоглотки,
методы их коррекции, лечения и прогнозирования..... 33

Ganiev Abduavaz Abdulakhatovich

Epidemiological and molecular biological features
of oral and oropharyngeal cancer, methods of their
correction, treatment and prognosis..... 63

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 67

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

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

ГАНИЕВ АБДУАВАЗ АБДУЛАХАТОВИЧ

**ОҒИЗ БЎШЛИҒИ АЪЗОЛАРИ ВА ҲАЛҚУМ РАКИНИНГ
ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ, УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОГНОЗЛАШ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.21-Стоматология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.DSC/Tib311 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.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар: **Светицкий Павел Викторович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: **Хасанов Адхам Иброҳимович**
тиббиёт фанлари доктори

Абдужапаров Сулейман Бахретдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Набиева Умида Пулатджановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Самарқанд 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 «___» _____ соат _____ 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).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ 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 «___» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик
илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлар доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик
илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (Dsc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бош ва бўйин ёмон сифатли ўсмалари замонавий онкологиянинг мураккаб тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, биринчи бўлиб мазкур соҳага кирувчи шикастланган анатомик соҳалар сонининг кўплиги, мураккаб анатомик тузилишларнинг мавжудлигига сабаб бўлади. Кўп қон томирлари билан таъмирланиши бу соҳадаги ёмон сифатли ўсмаларнинг яшин тезлигида тарқалиши, тез кўпайиши ва метастаз беришига сабаб бўлади. Орофарингеал саратон (ОФС) қуйидаги анатомик тузилишлар: юз, танглай, милк, оғиз бўшлиғи туби, тил шиллиқ пардаси, кератинлаштирмайдиган эпителий элементларида ривожланувчи ёмон сифатли ўсма ҳисобланади. Оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум ўртасидаги чегара танглай-тил ёйи, кичик тилнинг нов шаклидаги илдизи бўйлаб анатомик тарзда ўтади. Буларнинг ҳаммаси даволаш ёндашувларини танлашда маҳаллий ташхис қўйишнинг мураккаблигини келтириб чиқаради. ЖССТ муълумотларига кўра «... ҳозирги вақтда ОФС келиб чиқишида саратон олди касалликларининг мавжудлиги, Эпштейн-Барра (ЭБВ) вирус ташувчиси негизида ривожланишининг эҳтимоли муҳим аҳамият касб этади»¹. Дунёда зарарли саноат тизимининг ривожланиши, уларда ишлатиладиган кимёвий моддалар, даволаш ва ташхислашдаги қатор камчилликлар турли аъзо ва тизимларнинг ўсма касалликларини кун сайин ортиб боришига сабаб бўлмоқда. Шу сабабли юз-жағ соҳасининг мураккаб анатомик тузилганлиги, ўсманинг кўз косасига, бош мияга ва нервларга яқин жойлашиши ёки ўсиб ўтиши радикал операцияларни бажаришни қийинлаштириши, хавфли ноэпителиал ўсмаларининг даволаш замонавий клиник онкологиянинг мураккаб ва долзарб муоммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлаш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада оғиз бўшлиғи соҳаси саратонини ва касаллик оқибатида юзага келадиган ўлим кўрсаткичини минтақавий хусусиятлар, трендлар ва башоратлаш, уларни эпидемиологик баҳолаш билан орофарингиал соҳа касалликлари кўрсаткичларини, ноангиогенез стимулятори кўрсаткичлари, томир эндотелийсининг васкулоэндотелиал ўсиш омили (VEGF), иммун жавобининг ифодаланиши ва хусусиятлари, шунингдек, қонда Эпштейн – Барра вирусининг репликацион фаоллиги ва соғлом инсонлар оғиз бўшлиғи, оғиз-ҳалқум аъзолари саратони кузатилган беморлар оғиз суяклиги кўрсаткичлари миқдорини асослаш ҳамда модификацияланган мандибулотомия усулини яратиш йўли орқали маҳаллий тарқалган орофарингиал саратон ташхисланган беморларни даволашнинг жарроҳлик усулини ишлаб чиқиш ва нур билан даволаш усулининг бевосита, яқин ва

¹Burris J.L., et al. Systematic review of tobacco use after lung or head/neck cancer diagnosis: results and recommendations for future research. Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2015; 24(10): pp.1450-1461

узоқ муддатли натижаларини баҳолаш самардорлигини оширишга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда хавфли ўсма касалликларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш, олдини олиш ва асоратларини камайтириш қаратилган 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 оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонини даволаш ва башаротлашга 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»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» 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» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот ишлар йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Washington, University

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

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (AQSH); University Vita-Salute, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Keio University (Япония); Catalan Institute of Oncology (Испания); National and Kapodistrian University of Athens (Греция); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); Yonsei University (Корея Республикаси); University of Sydney (Австралия); Jazan University (Саудия Арабистони); Regional Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон); Ростов онкология илмий тадқиқот институти (Россия), Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонининг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлашни такомиллаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: одам папилома вирусининг HPV-AF ёки ASR OPC оғиз бўшлиғи саратонининг ривожланишининг асосий омиллиги эканлиги исботланган (Catalan Institute of Oncology, Испания); оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонининг тарқалишида подопланин (PDPN) гликопротеини, эпителиал-мезенхимал соҳага тарқаланиши ва метастазининг оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум тарқалиши (OSCC) исботланган (Yonsei University, Корея Республикаси); оғиз бўшлиғи аъзолари саратонининг трансорал роботлаштирилган жаррохлик амалиёти ишлаб чиқилган (Yonsei University, Корея Республикаси); ДНК асосида ишланган микрочиплар ёрдамида қондаги бактерияларни тезкор аниқлаш механизми ишлаб чиқилган (Helsinki University, Финляндия); иккита антитромбоцитар даволашга қаратилган дори воситаларни қабул қилиш натижасида пациентларда қон кетишининг UGIB ва LGIB даражаси бир хил бўлиб, қон кетиш даражаси DAPT қабул қилиш даражасига боғлиқлиги исботланган (University of Kansas, AQSH); оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонининг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлаш тартиби ишлаб чиқилган (Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлашни такомиллаштиришни илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, клиник, лаборатор, вирусологик, иммунологик ва молекуляр-биологик маълумотлар асосида орофарингеал соҳада касаллик кузатилган беморларни жаррохлик ҳамда кимёвий нур билан даволаш самарадорлигининг профилактик омилларини ишлаб чиқиш; операциядан кейинги қоникарли натижаларни таъминлаш билан модификацияланган мандибулотомия усулини яратиш йўли орқали маҳаллий тарқалган орофарингеал саратон ташхисланган беморларни даволашнинг жаррохлик усулини ишлаб чиқиш;

даволашнинг тавсия этилган анъанавий усуллари кўллаб, модификацияланган мандибулотомиядан фойдаланишда орофарингеал саратонни даволашнинг тез ва узоқ муддатли натижаларини қиёсий баҳолаш тизимини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги 5 йил мобайнида адабий манбалар шарҳида кўрсатилишича, мазкур патологиянинг эпидемиологик ва клиник томонларини ўрганиш бўйича маълумотлар бўлиб, касалликнинг келиб чиқиш хавф омилларини (Burriss J.L., et al., 2015) ўрганиш билан касаллик ҳамда ўлим ҳолатлари таҳлиллари ўтказилган. ОФСнинг рутин диагностикаси муҳим қийинчиликларга эга эмас. Адабиётларда шикастланиш чегарасини аниқлашни тўлиқ кўрсатувчи маълумотлар йўқ бўлиб, амалий стоматологлар ва ЛОР шифокорлари томонидан фойдаланиши мумкин бўлган изланиш ҳамда ўрганиш предмети ҳисобланади. ОФС ривожланганда диагностикасини аниқлашнинг маълум усуллари билан бир қаторда, бугунги кунда қўлланаётган молекуляр-биологик усуллар устувор аҳамиятга эга, ОФС апоптози ва неоангиогенези, вирусли ҳамда молекуляр канцерогенезнинг ўрни, шунингдек улар пайдо бўлишида эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмаган. ОФСда жарроҳлик аралашуви етакчи ўринда бўлиб, даволаш натижалари бажарилган ташриҳ (операция) радикалигига тўғридан-тўғри боғлиқдир (А.М.Мудунов,2013). ОФСнинг анатомик мураккаб қийинчиликка эга эканлиги, асосан ўсма оғиз бўшлиғининг орқа қисмларида жойлашса, радикал ташриҳлар бажарилишида қийинчиликларга сабаб бўлади. Адабиёт маълумотларига, шунингдек бош ва бўйин соҳасидаги ёмон сифатли ўсма касалликларини ўрганувчи етакчи мутахассислар тажрибаларига кўра, бундай ҳолатларда мандибулотомия қилиш тавсия қилинади (П.В.Светицкий, 2016). Ҳозирги вақтда хемилюминесцент тизим ViziLitePlus ва Вуда лампаси ёрдамида ОФС шиллиқ пардаси люминоскопияси сингари тадқиқот усуллари кенг кўламда қўллаш тавсия қилинади. Саратон олди ва орофарингеал касалликлар саратонини аниқлашда бундай усулларни қўллаш орофарингеал касалликлар шиллиқ қавати касалликларини ташхислашда оддий, ноинвазив, оғриқсиз усул ҳисобланади, динамик кузатувда кейинчалик унинг ҳолатини мониторинг олиб келади.

Мамлакатимизда оғиз бўшлиғи, юз-жағ соҳаси касалликларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш тизими ташкиллаштириш, ўткир ва сурункали касалликларни асоратларни олдини олиш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Хасанов А.И, Боймуродов Ш.А., Жилонов А.А., Дадамов А.Д.,2018) бироқ, оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлаш муаммосини ўзининг ечимини топмаган.

Шундай қилиб, орофарингал соҳага киришни таъминловчи ўзгарган мандибулотомиянинг самарали ва ишончли усулини ишлаб чиқиш долзарб вазифа бўлиб, кейинчалик бемор ҳаёт сифати, олиб борилган аралашувнинг қониқарли натижаларга эришишини, шунингдек, ушбу патология кузатилган

беморлар ҳаётийлигини таъминлайди. Юқорида изоҳланганларни таҳлил қилиб таъкидлаш мумкинки, орофарингал соҳа саратонини ташхислаш ва даволашда эришилган замонавий ютуқларга қарамай, жараённинг тарқалиш мезонлари, жарроҳлик билан даволаш самарадорлигини аниқлаш, уларнинг келиб чиқишини эпидемиологик жиҳатдан ўрганишга асосланган профилактик чора тadbирлар ишлаб чиқиш билан боғлиқ эътиборсизлик даражаси юқорилигича қолмоқда, айнан шу долзарблик уларни ҳал қилиш йўллари излашни талаб қилади.

Диссертация тadқиқотининг диссертация бажарилган илмий тadқиқот муассасасининг илмий–тadқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тadқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тadқиқот ишлари режасига мувофиқ №5.3.11. «Турли экологик шароитларда оғиз бўшлиғи аъзолари сартонини ташхислаш, даволаш ва башоратлашни замонавий усуллар ёрдамида баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2014-2018) йй.

Тadқиқотнинг мақсади сифатида эпидемиологик ва молекуляр–биологик хусусиятларни баҳолаш билан маҳаллий тарқалган орофарингеал саратонни даволаш натижаларини яхшилаш ва такомиллаштиришдан иборат.

Тadқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон Республикаси бўйича ҳудудий хусусиятлар, трендлар ва башоратлаш, уларни эпидемиологик баҳолаш билан орофарингеал соҳа касалликлари кўрсаткичларини баҳолаш;

Ўзбекистон Республикаси бўйича ҳудудий хусусиятлар, трендлар ва башоратлаш, уларни эпидемиологик баҳолаш билан орофарингеал саратондан ўлим кўрсаткичларини баҳолаш;

нооангиогенез стимулятори кўрсаткичлари, томир эндотелийсининг васкулоэндотелиал ўсиш омилли (VEGF), иммун жавобининг ифодаланиши ва хусусиятлари, шунингдек, қонда Эпштейн–Барра вирусининг репликацион фаоллиги ва соғлом киши оғиз бўшлиғи, оғиз-ҳалқум аъзолари саратони кузатилган беморлар оғиз суюқлиги кўрсаткичлари миқдорини баҳолаш;

клиник, лаборатор, вирусологик, иммунологик ва молекуляр–биологик маълумотлар асосида орофарингеал соҳада касаллик кузатилган беморларни жарроҳлик ҳамда кимёвий нур билан даволашда профилактик омилларни самарадорлигини ишлаб чиқиш;

орофарингеал саратоннинг табақалаштириш хусусиятига қараб даволашнинг мажмуавий усул имкониятларини таҳлил қилиш;

операциядан кейинги қоникарли натижаларни таъминлаш билан модификацияланган мандибулотомия усулини яратиш йўли орқали маҳаллий тарқалган орофарингеал саратон ташхисланган беморларни даволашнинг жарроҳлик усулини ишлаб чиқиш;

махсус даволаш усулидан сўнг орофарингеал саратон асорати характери, беморлар яшовчанлигига уларнинг таъсири ва даражасини таҳлил қилиш;

даволашнинг тавсия этилган анъанавий усуллари кўллаб, модификацияланган мандибулотомиядан фойдаланишда орофарингеал саратонни даволашнинг тез ва узоқ муддатли натижаларини қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали ва Россия Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Миллий онкология илмий-тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет муассасасида бош-бўйин ўсма касалликлари бўлимида 2008-2017 йиллар давомида даволанган 427 нафар $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ босқичидаги орофарингеал саратон билан хасталанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонининг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятларини башоратлашда полимераза занжир реакцияси ёрдамида Эпштейн Барр вируси ДНКси, онкомаркерлар Т-хужайравий иммун танқислигида CD8+ Т-лимфоцитларнинг ошганда CD4+ Т-хелперлар/индукторлар танқислиги, иммун регулятор индексининг сезиларли камайган, ошган апоптоз маркери CD95+ фаоллашган маркери материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва башоратлашда клиник, аналитик, биокимёвий, молекуляр-биологик ва статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органлари орқа қисмининг маҳаллий тарқалган саратонда лимфа тугунларини олиб ташлаш операциясида қўлланиладиган бўйин лимфаденэктомия усули ишлаб чиқилган;

оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида тарқалган саратон касаллигини хирургик даволашда оғиз бўшлиғидаги яраларни бирламчи битишни амалга оширишда оростома усулидан фойдаланиш орқали жаррохлик амалиёт усули ишлаб чиқилган;

орофарингеал саратон маҳаллий тарқалган беморларда Эпштейн-Барр инфицирланиш даражаси ривожланишида VEGF молекуляр-биологик маркернинг ахамияти исботланган;

кенгайтирилган жаррохлик амалиётини амалга ошириш мақсадида кейинги йирингли асоратларни камайтириш, беморларнинг ҳаётийлигини ошириш билан ҳаёт сифатини таъминловчи маҳаллий тарқалган орофарингеал саратонда мандибулотомиянинг модификацияланган усулини қўллаш мумкинлиги исботланган;

орофарингеал соҳа ташхисланган беморларни даволашнинг турли усуллари кўллаш самарадорлиги башоратлашнинг боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган мезонлари билан молекуляр-биологик усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон Республикаси ва унинг ҳудудлари бўйлаб олиб борилган онкоэпидемиологик тадқиқотлар асосида орофарингеал саратонни эрта

ташхислаш, олдини олиш, саратонга қарши чора-тадбирлар амалга ошириш тартиби баҳоланган;

ҳудудлар хусусияти бўйича онкоэпидемиологик тадқиқотдан олинган маълумотлар орофарингеал саратоннинг келиб чиқиш хавф омиллари ва мавжуд мослашувчанлигини баҳолашда онкология соҳасида тадқиқот олиб бориш, унинг илмийлигини асослаш учун зарур ҳисобланган;

маҳаллий тарқалган орофарингеал саратон қайд қилинган беморларда мандибулотомия усули ишлаб чиқилган ва оптималлаштирилган;

анъанавий усулда аралашувлар ўтказишда юзага келувчи эҳтимолли асоратлар миқдорини камайтириш, даволашнинг қониқарли натижаларга эришишига имкон берган;

касаллик кечиши ва башоратлашни амалга ошириш учун онкомаркерлар экспрессия даражасини баҳолаш орофарингеал саратон кузатилган беморларни даволаш усуллари тuzатиш имконини берган;

Эпштейн Барр вирусини ва уларнинг аҳамиятлилигини баҳолаш, орофарингеал саратон касаллиги ривожланишига мойил хавф омиллари гуруҳини ажратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, аналитик, биокимёвий, молкуляр-биологик ва статистик тадқиқот усулларида оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлаш 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 Ўзбекистон Республикасида орофарингеал саратон бўйича онкоэпидемиологик ҳолатни баҳолаш ёшнинг юқори чўққиси, трендлар, касаллик ва ўлимнинг башоратлаш кўрсаткичларини аниқлашга катта ҳисса қўшиш, онкоэпидемиологик тадқиқотларни кенгайтириш, айрим ҳудудларда орофарингеал саратон, касаллик ва ўлимнинг юқори даражаси баҳолаш, ушбу патология ривожланиш хавф омиллини ажратиш билан орофарингеал касалликларда ёмон сифатли ўсмани эрта ташхислаш ва олдини олиш бўйича асосий тадбирлар ўтказиш, маҳаллий тарқалиш жараёнининг пайдо бўлишида орофарингеал саратон касаллигининг ривожланишида муҳим аҳамиятга эга VEGF эндотелиал ўсиш онкомаркерлари экспрессияси ўзгаришини башоратлашнинг назарий асосини яратиш имконини берганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аҳамиятли омилларни баҳолаш билан стратификация ўтказиш, орофарингеал саратон маҳаллий тарқалган беморларда мандибулотомия усули ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ қилиш, операциядан кейин пайдо бўладиган асоратлар миқдорини камайтириш, бу билан беморлар ҳаётийлиги ҳамда юқори турмуш сифатини

таъминловчи даволаш самарадорлиги ошириш, оғиз ҳалқум ва оғиз бўшлиғи аъзоларида тарқалган саратондан касалланган беморларни жарроҳлик усули даволаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва башоратлашни такомиллаштириш натижасида «Оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида саратон тарқалган беморларни хирургик даволаш усули» бўйича Россия Федерацияси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ 2694215, 2018). Натижада ушбу усул оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида саратон тарқалган беморларни хирургик даволаш тизимини яратишга имкон берган;

оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органлари орқа қисмининг тарқалган саратон касаллигида бўйин лимфаденоэктомия усулида даволаш тартибини коррекциялаш натижасида «Оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органлари орқа қисмининг тарқалган саратон касаллигида бўйин лимфаденоэктомия усули» бўйича Россия Федерацияси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ 2694518, 2018). Натижада ушбу усул оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органлари орқа қисмининг тарқалган саратон касаллигида бўйин лимфаденоэктомия орқали хирургик даволаш тизимини яратишга имкон берган;

оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида тарқалган саратон касаллигини хирургик даволаш самарадорлигини оширишда оростома усулидан фойдаланишнинг ижобий натижаларини инобатга олган ҳолда «Оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида тарқалган саратон касаллигини хирургик даволаш самарадорлигини ошириш оростома усулидан фойдаланиш» бўйича Россия Федерацияси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ 2704599, 2019). Натижада ушбу усул оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум органларида тарқалган саратон касаллигини хирургик даволаш самарадорлигини ошириш оростома усулидан фойдаланиш орқали беморларни хирургик даволаш тизимини яратишга имкон берган;

орофарингеал соҳа саратони билан хасталанган беморларни даволашда модифицирланган мандибулотомия усулида привентив оростомани тиклаш қаратилган илмий натижалар асосида «Орофарингеал соҳа саратони билан хасталанган беморларни даволашда модифицирланган мандибулотомия усулида привентив оростомани тиклаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 апрелдаги 8н-д/127-сон маълумотномаси). Натижада орофарингеал соҳадаги маҳаллий тарқалган хавфли ўсмалар билан хасталанган беморларни даволашда модифицирланган мандибулотомия усулида привентив оростомани тиклаш орқали беморларни

даволашнинг самарадорлигини ошириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

оғиз бўшлиғи аъзоларида маҳаллий тарқалган саратони билан хасталанган беморларни артерия ичи регионар аутоплазмакимётерапияси ёрдамида комплекс даволашни оптимизациялаштириш натижасида «Оғиз бўшлиғи маҳаллий тарқалган саратони билан хасталанган беморларни артерия ичи регионар аутоплазмакимётерапияси ёрдамида комплекс даволашни оптимизациялаш услуги» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 апрелдаги 8н–д/127–сон маълумотномаси). Натижада оғиз бўшлиғи соҳасида маҳаллий тарқалган саратони билан хасталанган беморларни комплекс даволашда артерия ичи регионар аутоплазмакимётерапиясидан фойланиш орқали хавфли ўсмаларнинг местазланишини олдини олиш, беморларни умр давомийлигини ошириш, соҳанинг функционал ҳолатини тиклаш орқали даволаш тизимини ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва башоратлашни 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 ва Бухоро вилоятлари филиалларнинг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 05 апрелдаги 8н–д/127–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши жарроҳлик аралашувнинг ишлаб чиқилган турлари йирингли яллиғланишли асоратлар даражасини сезиларли даражада камайтириш 33,6% га нисбатан 17,1%, оростомали мандибулотомия ҳажмида қайта тиклаш-пластик операция натижасида йирингли-яллиғланиш асоратлари камайиши, шунингдек, орофарингеал саратон билан беморлар ҳаётийлиги, унинг ижтимоий тез мослашиши ва турмуш тарзининг ошиши, асосий гуруҳда асоратлар кузатилмаганда 5-йиллик ҳаётийлик 76,1% ни ташкил қилиб, беморларнинг умрини узайиши ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий–амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 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, 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 «**Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум саратонининг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари ва уларни даволаш ва прогнозлашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида юз-жағ соҳаси хавfli ноэпителиал ўсма касалликларининг эрта ташхислаш ва даволашга бағишланган хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари илмий шарҳи таҳлил қилинган. Диссертант томонидан юз-жағ соҳаси хавfli ноэпителиал ўсмаларини ривожланишнинг этиологияси, патогенези ва самарали ташхислаш ва дифференциал даволаш бўйича маълумотлар келтирилган. Диссертант мавзунини ёритиш ва асослашда юз-жағ соҳаси хавfli ноэпителиал ўсмаларини хирургик даволашнинг замонавий усуллари тавсия этган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракиннинг даволаш ва башорталаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, шунингдек, қўлланилган тадқиқот усуллари тартиби бўйича маълумотлар келтирилган. РИОваРИАТМ ва РИОваРИАТМнинг ТВФда текширилган ва даволанган 427 нафар беморлар, Ростов онкологик илмий-текшириш институти (РОИТИ) шароитида ташриҳ қилинган 33 нафар бемор материаллари берилган. Беморлар 2 гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳда (n=149) оростомия билан мандибулотомия ташриҳи қўшилган стандарт даволаш олиб борилди, назорат гуруҳида (n=278) бу ташриҳ ўтказилмаган. Беморларнинг ўртача ёши эркакларда $59,0 \pm 1,4$, аёлларда эса $59,6 \pm 2,08$ ёш бўлиб, ёш диапазони 19 ёшдан 85 ёшгача бўлган.

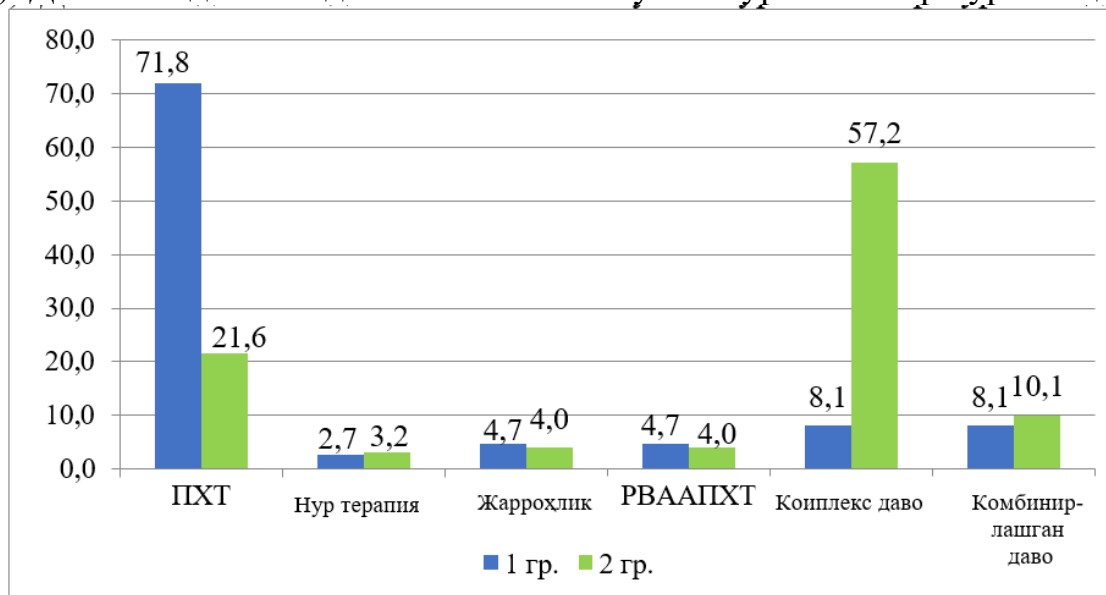
Ўсма жойлашиши бўйича тақсимланишда кўрсатилишича, асосий гуруҳда оғиз ҳалқум ва тил илдизида ёмон сифатли ўсма (36,9%), тил ва оғиз бўшлиғи тубида ўсма аниқланган беморлар (30,2%), юқори ва пастки жағда (21,5%), қаттиқ ва юмшоқ танглайда (11,4%) ўсма аниқланса; назорат гуруҳида ўсманинг жойлашиши кўп ҳолатда тил ва оғиз бўшлиғи тубида (47,4%), юқори ва пастки жағда - (30,3%), тил илдизи ва оғиз ҳалқумида – (16,2%), қаттиқ ва юмшоқ танглайда (6,1%) кузатилган.

Ҳар иккала гуруҳда ўсманинг морфологик тузилиши кўп ҳолатда кератинлашиш билан ясси хужайра саратони, ўртача ва юқори фарқланган шакллари мос ҳолда 67,8% ва 57,6% ташки қилган.

Беморларга комплекс ва комбинацияланган усуллари билан стандарт даволаш амалга оширилди. Стандарт поликимётерапия асосий гуруҳдаги (71,8%) беморга, назорат гуруҳидаги (21,6%) беморга ноадъювант тартибда ўтказилди, даволашнинг қолган махсус усуллари асосий ва назорат гуруҳларида бир хил аҳамиятга эга бўлди (1-расмга қаранг).

Жарроҳлик аралашув (76,8%) беморда ўтказилмади, улар асосий гуруҳда 40,6%, назорат гуруҳида 36,2% на ташкил қилди.

Эпидемиологик тадқиқотда Ўзбекистон Республикасидаги барча ОФС бўйича статистик маълумотлар Ўзбекистон Республикаси ССВ – №7 SSV қабул қилган бухгалтерия ҳисобот ҳужжатларига мувофиқ, онкологик муассасалар томонидан тақдим қилинган маълумотларга мос тарзда қўлланилган. Тадқиқот 2008-2017 йиллар ҳужжатларини қамраб олган (10 йил). Динамикада ОФС дан касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари ўрганилди.



1-расм. Даволаш усулига қараб беморларни тақсимлаш

Тадқиқот уч босқичда олиб борилди: биринчи босқичда РИОваРИАТМ ва РИОваРИАТМнинг ТВФда Канцер-регистрида ўрганилган материаллар тўпланган; иккинчи босқичда РИОваРИАТМ нинг ТВФ нинг вилоят филиаллари маълумотлари; учинчи босқичда Тошкент вилояти Канцер-регистр материаллари тўпланган.

Ўзбекистон Республикаси ССВ №7-SSV шакли бўйича бухгалтерия ҳисобот ҳужжатлари республика бўйича биринчи аниқланган умумий ОФС беморлари – нисбий сони (КХТ-10 С00-14 бўйича шифр), ОФС дан вафот этган беморлар ёшининг бузилиши - нисбий сонини йиғиш амалга оширилди.

Иккинчи босқичда худудлар (вилоятлар) бўйича биринчи аниқланган ОФС беморлари –нисбий сони, ОФС дан вафот этган беморлар ёшининг бузилиши - нисбий сонини йиғиш амалга оширилди.

Учинчи босқичда Тошкент вилояти ва Тошкент шаҳри бўйлаб биринчи ОФС аниқланган беморлар маълумоти, ОФС беморлари –нисбий сони, ОФС дан вафот этган беморлар ёшининг бузилиши - нисбий сонини йиғиш амалга оширилди. Олинган маълумотлар электрон тарздаги жадвалларда (Excel) маълумотлар базасини яратиш билан жадвалларда гуруҳлантирилди.

ОФСдан ўлим бўйича ишончли маълумот олиш, касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини ҳисоблаш учун Ўзбекистон Республикаси ва минтақалар кесимида 10 йил оралиғида республика бўйича аҳоли тўғрисидаги маълумотлар Ўзбекистон республикаси статистикаси бўйича Давлат қўмитасига сўров юборилди.

ОФС билан касалланишнинг «қўпол» кўрсаткичлари (барча ёшдаги беморлар учун) ва «стандартлаштирилган» кўрсаткичлар ўрганилди, дунё бўйича стандарт аҳоли ва стандарт хатоларни ҳисоблашдан фойдаланиш билан тўғридан тўғри стандартлаштириш усули ёрдамида ҳисобланди.

Яна ПЗР ёрдамида Эпштейн Барра вирусини ДНК си ва ИФА усули билан Эпштейн Барра вирусининг серологик маркерларини аниқлашни ўз ичига олувчи тадқиқотнинг вирусологик усуллари таҳлил қилинди.

Барча беморларда онкологик касалликларни башоратлаш, ташхислаш ва даволаш динамикасида муҳим аҳамиятга эга энг заиф иммунологик маркерларни аниқлаш мақсадида ташхис қўйилганидан кейин даволашгача периферик қон зардобидида иммунологик тадқиқот олиб борилди.

Тадқиқотнинг иммунологик усуллари лейкоцит, лимфоцит миқдори ва лимфоцитлар субпопуляциясини аниқлашни ўз ичига олди.

Клиник материалга статистик ишлов бериш тиббий биологик статистикада қўлланадиган стандарт математик дастур асосида олиб борилди.

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

Диссертациянинг **«Ўзбекистонда оғиз ҳалқум ва оғиз бўшлиғи саратони эпидемиологияси»** деб номланган учунчи бобида дунё бўйича, Ўзбекистон Республикаси ва вилоятлар кесимида ОФС ёмон сифатли ўсманнинг онкоэпидемиологик ҳолати ўрганилди. 2020, 2030, 2050 йилларда прогноз қилишнинг ортиши ва пасайишини аниқлаш билан касаллик ҳамда ўлимнинг «қўпол» ва «стандартлашган» кўрсаткичлари ҳисобланди, боб икки кичик бобчаларга бўлинди.

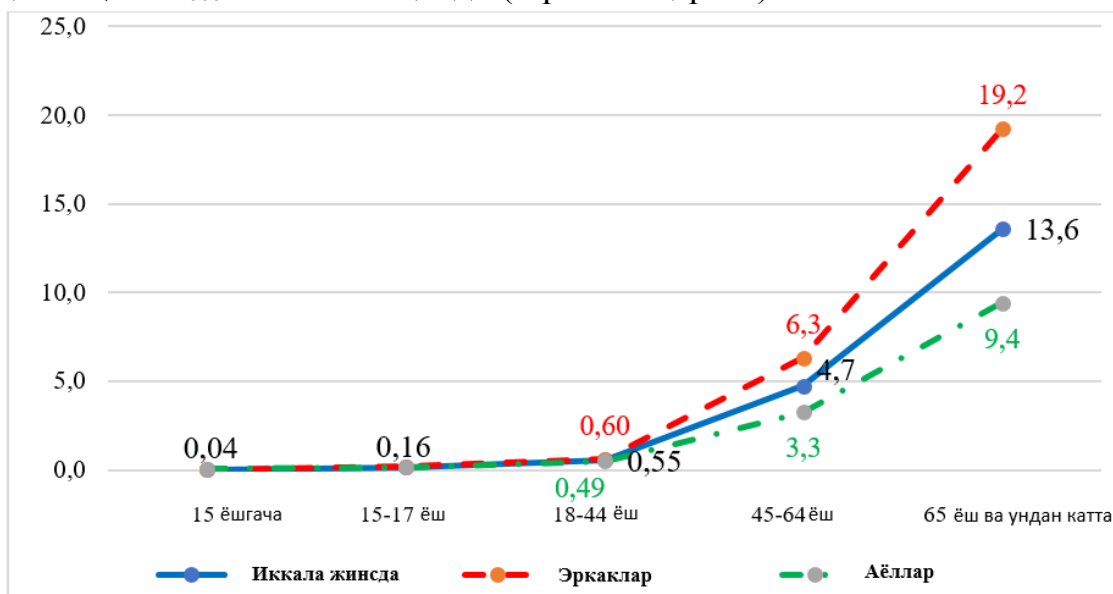
Учинчи бобнинг биринчи кичик бобида 2008 – 2017 йилларда Ўзбекистон республикаси ва унинг ҳудудларида умумий ОФС дан касалланишни ўрганиш бўйича маълумотлар тақдим этилган.

2017 йилда Ўзбекистон Республикаси бўйича биринчи ёмон сифатли ўсма (ЁСЎ) ташхиси қўйилган беморлар сони 22730 нафар бўлиб, улардан 530 нафаридида ОФС қайд қилинган, барча ЁСЎ нинг улуши 2,3 % бўлиб, уларнинг 332 (62,6%) нафари эркаклар, 198 (37,4%) нафарини аёллар ташкил қилди (1,7:1,0).

Ўрганилган ўн йил даврида ОФС дан касалланган беморлар сони 4690 нафар бўлса, уларнинг 2893 (68,7%) эркаклар, 1797 (38,3%) ни аёллар ташкил қилган, эркаклар ва аёллар муносабати 1,8:1,0, га тенг бўлган, яъни эркаклар деярли икки марта кўп бўлган. Умуман олганда Ўзбекистон Республикаси бўйича ЁСЎ касалланиш тузилишида ОФС улуши сезиларли ўзгармади ва 2,3% атрофида сақланиб қолди. Ёш тузилишида касаллик кўпроқ 45-64 ёшлар ўртасида кузатилиб, 47,7% ни ташкил қилди; бунда касалланиш 15 ёшгача 0,66%; 15-17 ёшларда 0,62%; 18-44 ёшлар ўртасида 15,7%; 65 ва ундан катта ёшларда 35,3% кўрсаткичга эга бўлди. Текширилган даврда беморларнинг ўртача ёши 60,2 га тўғри келди, ўсиш суръати ҳисобланганда унинг пасайгани кузатилди ва $T_{y6}=-0,4\%$ ташкил этди, бу ОФС билан касалланишнинг айрим «ёшариш» кўрсаткичлари ҳақида маълумот беради, эҳтимол бу ҳолат ёшлар орасида ахлоқий хусусиятларнинг ўзгариши ва уларнинг турмуш тарзи билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Текширилган даврда Ўзбекистон Республикаси бўйлаб барча касалланганлар орасида «қўпол» кўрсаткичлар $1,6^{0}/_{000}$ ни ташкил қилган. 65 ва ундан катта ёшдаги «қўпол» касаллик кўрсаткичларини ёшга қараб нотўғри ҳисоблаш энг юқори бўлиб $13,6^{0}/_{000}$ га тенг бўлди; кўрсаткич 45-64 ёшларда $4,8^{0}/_{000}$; 15-44 ёшларда— $0,5^{0}/_{000}$; 15 ёшгача эса кам бўлиб, $0,005^{0}/_{000}$ ни ташкил қилди.

Текширилган йиллар мобайнида ҳамма касалланган эркаклар орасида касалликнинг «қўпол» кўрсаткичлари $2,0^{0}/_{000}$ га тенг бўлди. 65 ва ундан катта ёшларда касалликнинг «қўпол» кўрсаткичлари $19,2^{0}/_{000}$ га тенг бўлди; 45-64 ёшларда — $6,3^{0}/_{000}$; 15-44 ёшларда — $0,6^{0}/_{000}$; 15 ёшгача - $0,031^{0}/_{000}$ га тенг бўлди, аёллар орасида — $1,2^{0}/_{000}$ ни ташкил қилди. 65 ва ундан катта ёшларда касалликнинг «қўпол» кўрсаткичлари энг юқори $9,4^{0}/_{000}$ кўрсаткичга эга бўлди; 45-64 ёшда — $3,3^{0}/_{000}$; 15-44 ёшларда — $0,45^{0}/_{000}$; 15 ёшгача касалланиш жуда паст бўлди ва $0,004^{0}/_{000}$ ни ташкил қилди (2-расмга қаранг).



2-расм. Ўзбекистон Республикасида орофарингеал ўсма билан касаланишнинг ўрта йиллик «қўпол» кўрсаткичи

2008-2017 йилларда Ўзбекистон Республикаси бўйича барча ОФСдан касалланганлар орасида (ҳар икки жинсда) «стандартланган» кўрсаткич – $2,3^{0/000}$ га тенг бўлиб, эркаклар орасида бу кўрсаткич камайишга мойилликни сақлаб қолди, ўртача йиллик кўрсаткич $3,1^{0/000}$, аёллар орасида эса - $1,6^{0/000}$ ни ташкил қилди. Кўриниб турганидек, бу онкологик ёрдам кўрсатиш даражасининг яхшиланиши, кейинчалик мониторинг қилиш билан эрта ташхислаш ва тегишли даволаш билан боғлиқ бўлиши мумкин.

2008 йилдан 2017 йилгача Ўзбекистон Республикаси бўйича ОФСдан касалланишнинг стандартлашган кўрсаткичи сезиларли ўзгармади, $2,4 \pm 0,05^{0/000}$ ва $2,2 \pm 0,02^{0/000}$ ни ташкил қилди, аммо пасайишга мойиллик кузатилади, ўртача йиллик камайиш суръати $T_{y6} = -0,8\%$ га тенг. Бу давомий таъсирга эга канцероген хавф омилларининг сақланиши ҳақидаги гипотезни тасдиқлайди.

Ўзбекистон худуди бўйича ОФСнинг улушида кўрсатилишича, ўрганилган даврда (2008-2017 йй.) беморларнинг энг кўп сони Қашқадарё, Самарқанд вилоятларида, Тошкент шаҳрида кузатилган бўлиб, ўртача $12,6\%$ ни ташкил қилган; кейин пастроқ Тошкент, Бухоро, Фарғона, Наманган, Сурхондарё ва Андижон вилоятларида – $7,2\%$ бўлган; қолган ҳудудлар, жумладан Қорақолпоғистон, Навоий, Хоразм, Жиззах вилоятларида $4,5\%$ ўз улушига эга бўлган; Сирдарё вилоятида эса беморлар сони кам бўлиб – $1,4\%$ ни ташкил қилган.

ОФС дан касалланишнинг қўпол ҳисобланиши кўрсатишича (100 минг аҳолига), энг юқори кўрсаткич Навоий вилоятида – $2,7$, Тошкент шаҳрида – $2,4$, Қашқадарё – $2,3$, Бухоро – $2,2$, Самарқанд вилоятида – $1,7$ аниқланган. Касалланишнинг ўртача кўрсаткичи Қорақолпоғистон Республикаси – $1,4$, Тошкент – $1,6$, Жиззах – $1,4$, Наманган – $1,3$, Хоразм, Сурхондарё, Сирдарё – $1,2$ ва Андижон вилоятларида – $1,0$ кузатилди. Энг паст кўрсаткич Фарғона вилоятида $0,9^{0/000}$ аниқланди.

ОФС дан касалланишнинг стандарлашган кўрсаткич ҳисоби (100 минг дунё аҳолисига) Навоий, Қашқадарё вилоятларида $3,6$, Бухоро вилоятида $3,1$, Самарқанд вилоятида $2,6$ ва Тошкент шаҳрида $2,3$ ни ташкил қилиб, энг юқори кўрсаткични кўрсатди. Ўртача кўрсаткич Жиззах вилоятида $2,0$, Сирдарё, Тошкент, Сурхондарё вилоятлари ва Қорақолпоғистон Республикасида $1,9$ ни ташкил қилди. Энг паст кўрсаткич Наманган, Хоразм вилоятларида $1,7$, Андижон вилоятида $1,4$, ҳаммасидан ози Фарғона вилоятида $1,2^{0/000}$ аниқланди.

Дунё стандартларига кўра, кўрсаткичларни стандартлаш аниқ таққослашни амалга оширилади, олинган маълумотлар стандартлар бўйича ҳисоблаб чиқилади ва энг тўғри прогнозни ҳисоблаш имконини беради. ОФС дан касалланиш бўйича олинган маълумотлар ОФС ривожланиши учун юқори канцероген фон мавжудлигини кўрсатади, бу эҳтимол Навоий, Қашқадарё, Бухоро, Самарқанд вилоятлари минтақалари ишлаб чиқариш зонаси бўлганлиги учун, қолган ҳудудлар эса биринчи навбатда экологик камбағал зона эканлиги, шунингдек папирос сингари ҳидлаб чекилувчи носни кўп чекканлиги, ахлоқий реакциялар, беморлар турмуш тарзи, сўнгги йилларда ишлаш мақсадида ушбу минтақалардан Россия, Қозоғистон каби ҳамдўстлик давлатларида миграция

даражасининг ошишига боғлиқ бўлиши мумкин (Қорақолпоғистон Республикаси, Хоразм вилояти).

Ўзбекистон Республикасида ОФС дан касалланиш бўйича умумий мойиллик стандартлашган кўрсаткичлар динамикасини сақлаган ҳолда стабилизация ва айрим пасайишларга мойилликка эга.

Учинчи бобнинг иккинчи кичик бобида дунё бўйича, Ўзбекистон Республикаси ва вилоятлар кесимида ОФС дан ўлим ҳолатлари таҳлил қилинди.

Мазкур бобда 2008-2017 йилларда Ўзбекистон Республикаси ва вилоятларда ОФС дан ўлимни ўрганиш бўйича маълумотлар берилган. 2017 йилда Ўзбекистон Республикасида вафот этган беморлар 14373 ни ташкил қилди, улардан ОФС дан – 625 бемор вафот этган; яъни ҳамма ёмон сифатли ўсма орасида ОФС улиши 4,35% га тенг; эркаклар – 377 (2,6%); аёллар – 248 (1,7%) ни ташкил қилган, (эркакларнинг аёлларга муносабати 1,5:1), бунда келиб чиқиб айтиш мумкинки, эркаклар аёлларга нисбатан кўпроқ вафот этади, бу ОФС касалланиш даражаси бўйича характерлидир.

Ўрганилган даврда ОФС дан умумий 625 киши вафот этган; улардан 377 (60,3%) эркаклар, 248 (39,7%) аёллар. Ёш тузилишида энг кўп вафот этганлар 45-64 ёшга тўғри келган, 45,6% ни ташкил қилади, 65 ёш ва ундан катталар – 36,7%; 18-44 ёшлилар – 15,7%; 15 ёшгача бўлганлар – 1,01%; 15-17 ёшлилар - 0,92% га тўғри келган.

Ўлимнинг «кўпол» кўрсаткичларини ҳисоблаш жинс ва ёшга боғлиқ ҳолда амалга оширилди, текширилган даврда Ўзбекистон Республикаси бўйича ўртача $1,6^{0/000}$ ни ташкил қилди. Ўлимнинг «кўпол» кўрсаткичлари ёшга қараб ҳисобланганда 65 ва ундан катталарга тўғри келди – $14,31^{0/000}$; 45-64 ёшда – $4,60^{0/000}$; 18-44 ёшда – $0,56^{0/000}$; 15-17 ёшда – $0,25^{0/000}$; 15 ёшгача бўлганларда – $0,05^{0/000}$ аниқланди.

Эркаклар орасида ўлимнинг «кўпол» кўрсаткичи ўртача $2,0^{0/000}$; 65 ва ундан катта эркаклар – $19,95^{0/000}$; 45-64 ёшдги эркаклар – $6,31^{0/000}$; 18-44 ёшдаги эркаклар – $0,61^{0/000}$; 15-17 ёшдаги эркаклар – $0,25^{0/000}$; 15 ёшгача бўлган эркаклар – $0,07^{0/000}$, аёллар орасида бу кўрсаткич ўртача $1,21^{0/000}$, 65 ва ундан катталарда – $9,54^{0/000}$; 45-64 ёшларда – $3,08^{0/000}$; 18-44 ёшларда – $0,51^{0/000}$; 15-17 ёшларда – $0,26^{0/000}$; 15 ёшгача бўлганларда $0,04^{0/000}$.

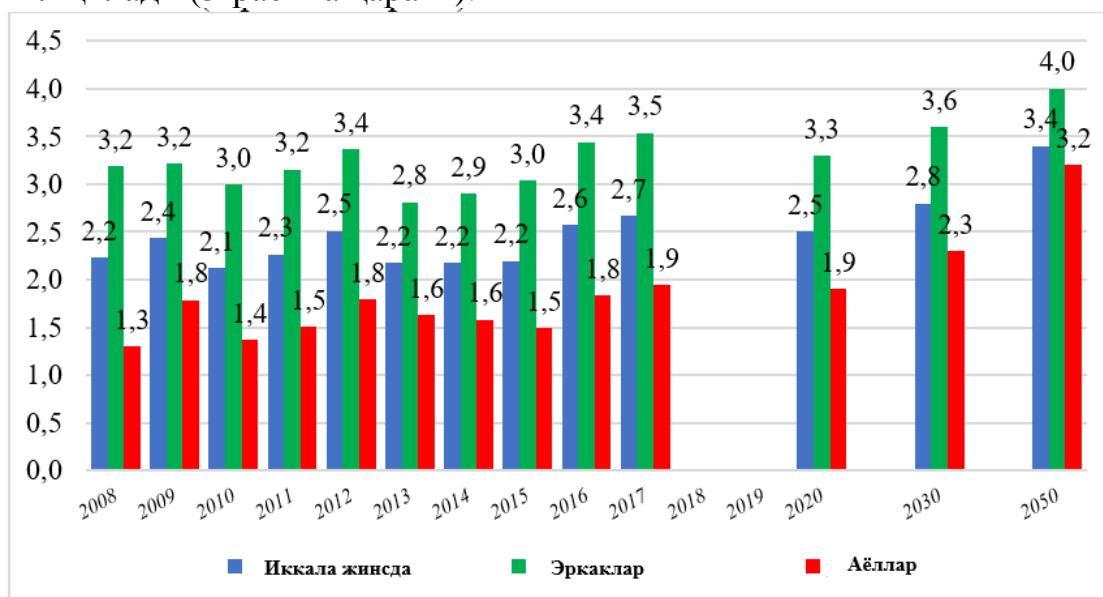
Ўзбекистон Республикасида ўлимнинг «стандартлашган» кўрсаткичлари ҳисобланди, ўсиш суръати $T_{np}=+2,0\%$ билан ўртача $2,3^{0/000}$ ни ташкил қилди. Жинслар бўйича стандарлаштириш кўрсатишича, эркаклар ўртасида ўлим кўрсаткичлари ўртача $3,2^{0/000}$, $T_{np}=+1,2\%$, 2017 йил бўйича ўлим кўрсаткичининг энг юқори натижаси – $3,5^{0/000}$ ни ташкил қилди, бу кўрсаткич аёлларда ўртача $1,6^{0/000}$, $T_{np}=+4,6\%$ га тенг бўлди. Бунда 2017 йил бўйича ўлимнинг энг юқори кўрсаткичи $1,9^{0/000}$ ни ташкил қилди.

ОФС дан ўлим кўрсаткичларини «стандартлашган тарзда» ҳисоблаш (100 минг дунё аҳолисига) кўрсатишича, энг юқори кўрсаткичлар Тошкент шаҳрида - 3,0, Бухоро вилоятида -2,1, Қашқадарё вилоятида - 1,8, Тошкент вилоятида - 1,7, Сирдарё вилоятида - 1,7, Самарқанд вилоятида - 1,6, Наманган вилоятида - 1,6 ва Қорақолпоғистон Республикасида - 1,5; ўртача

кўрсаткичлар Сурхандарё - 1,2, Жиззах- 1,2, Андижон-1,1 ва Навоий вилоятида - 1,1; энг кам кўрсаткич Фарғона вилоятида - 1,0 ва Хоразм вилояти - 0,8 ни ташкил қилди.

ОФС дан ўлим кўрсаткичларини «стандартлашган тарзда» ҳисоблаш (100 минг аҳолига) кўрсатишича, энг юқори кўрсаткичлар Тошкент шаҳрида - 3,3, Қашқадарё - 3,1, Сирдарё - 3,0, Бухоро- 2,8, Самарқанд- 2,6, Тошкент вилоятида - 2,1, Наманган - 2,0, Сурхандарё-2,0 ва Қорақалпоғистон Республикасида - 2,3 аниқланди; ўртача кўрсаткич Жиззах- 1,8, Андижон-1,6, Навоий-1,6, Фарғона вилоятида 1,2 кузатилди; энг паст кўрсаткич Хоразм вилоятида– 1,0 аниқланди.

2020, 2030, 2050 йилларда тахмин қилинган ўлим кўрсаткичлари ҳисоби кўрсатишича, прогноз хурсанд қилмайдаган ҳолатда қолмоқда, Ўзбекистон бўйича унинг ўсиши 1,2%, бунда эркакларда - 0,7%, аёлларда 2,6% ни ташкил қилади (3-расмга қаранг).



3-расм. Ўзбекистон Республикасида ОФС билан ўлим кўрсаткичнинг башоратлаш даражаси 2020 й. (2030 й., 2050 й.)

Ушбу натижаларга асосланган вазифалар умумий қамровни таъминловчи регистрларни янгилаш, профилактик чораларни амалга ошириш, шунингдек ОФСнинг тарқалиши мумкин бўлган сабабларини тўлиқ кўриб чиқишдан иборат. Юқори хавф кузатилган шароитларда давлат сиёсатини ишлаб чиқиш жараёнида соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинларида биринчи босқичда ОФС ни аниқлаш ва эрта ташхис қўйишнинг профилактик дастурини ишлаб чиқишга қаратилган онкологик хизматга эҳтибор қаратиш зарур.

Диссертациянинг «Орофарингеал саратон аниқланган беморларни ташхислаш ва даволашда молекуляр-биологик ҳамда иммунологик маркерларнинг ўрни» деб номланган тўртинчи бобда ОФС билан хасталанган беморларда касалликларни молекуляр-биологик ҳамда иммунологик маркерларнинг ўрни баҳолашга қаратилган. Мазкур бўлим тадқиқотига орофарингеал саратон билан 65 нафар бемор жалб қилинган.

Беморларда орофарингеал саратон вариантларининг кечиши ва ривожланишида патогенетик механизмларни аниқлаш учун серологик, иммунологик ҳамда молекуляр-генетик текширувлар ўтказилди. Тадқиқотимиз ушбу қисмининг асосий мақсади иммун тизими параметрлари ва қон зардобда вируснинг серологик маркерларини аниқлаш йўли билан Эпштейн-Барра вируси фаоллигини, шунингдек бу беморлар қони ва сўлагиди вирус миқдорини аниқлашдан иборат. Бу нафақат беморлар қон плазмасида, балким, уларнинг сўлагиди ҳам ПЗР текшируви ўтказилди, чунки бу суюқлик ЭБВ репликациясида асосий ўринни эгаллайди. Шу билан бирга Эпштейн-Барр вируси пролифератив жараённинг ривожланиш фониди чуқур иммун танқислигини шакллантирувчи иммуотроп вируси бўлиб, унинг фониди хавфли пролифератив жараён ривожланади. Орофарингеал саратон кузатилган беморларда олиб борилган комплекс текширувлар натижасига Эпштейн-Барр вируси IgG ядро антигенининг кўпинча (95%) аниқланиши хос бўлиб, вирус репликатив фаоллигининг ўзига хос ва сезувчан мезони ҳисобланади, шунингдек қонда репликация мавжуд бўлмаганида бу беморлар сўлагиди вирусли ДНК аниқланади, яъни вируснинг ушбу серологик ва молекуляр-генетик кўрсаткичлари маҳаллий пролифератив жараённинг ривожланиши эҳтимолида предикатив мезон сифатида қўлланиши мумкин.

Орофарингеал саратон кузатилган текширилаётган беморларнинг иммунологик тавсифини ўрганиши, уларда Т-хужайравий иммун танқислиги аниқланганлиги, CD8+ Т-лимфоцитларнинг ошган миқдориди CD4+ Т-хелперлар/индукторлар танқислиги кўринишида намоён бўлиши, Т-лимфоцитлар субпопуляция дисбаланси натижасиди иммун регулятор индексининг сезиларли камайганининг аниқланганлиги, ошган апоптоз маркери CD95+ фаоллашган маркери томонидан иммунитетнинг етарли эмаслигини кўрсатувчи кўрсаткич ҳисобланишини, хужайравий иммун танқислигининг ривожланишининг тасдиқланишини кўрсатади.

Шундай қилиб, орофарингеал саратонда иммун тизимининг хужайравий ва гуморал звенолари дисбаланси кузатилади. Иммунитетнинг хужайра звеноси дисбаланси Т-цитотоксик лимфоцитларнинг ошиши ва Т-хелпер/индукторлар сонининг камайиши ҳисобига иммунорегулятор индексининг босилишида акс этади. Катта ва кичик ҳажмдаги айланувчи иммун комплекси ортади, бунда майда ҳажмдаги циркуляцияланган иммун комплекси (ЦИК) катта даражада ошгани кузатилади, бу эса ЭБВ билан инфекцияланиши ва организмда фаол пролифератив жараённинг мавжудлиги билан боғлиқ.

Орофарингеал саратон кузатилган беморларда неоангиогенез стимулятор кўрсаткичларининг таҳлили томир эндотелийсининг ўсиш омили экспрессияси VEGF-A экспрессияси ва ёмон сифатли ўсма даражаси ўртасиди, шунингдек метастаз жараёни билан тўғридан тўғри боғлиқлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар орофарингеал саратон кузатилган беморларда томир эндотелийси (VEGF-A) ўсиш омилининг зардоб концентрациясини баҳолаш имконини беради, бу мавжуд назорат

гуруҳи билан таққосланганда пролифератив жараён метастазининг ноқулай прогнозининг ишончли мезони сифатида 10 баробар ошганлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Орофарингеал саратон аниқланган беморлар стратификацияси**» деб номланган бешинчи бобида беморларнинг гуруҳлари, даволаш усуллари ва яшовчанлик даражасини баҳолаш билан уларнинг натижалари ҳақида маълумот беради. Бирламчи ўсмаларнинг ҳар хил жойлашиши ва даволаш тактикасининг ўзига хос хусусиятлари, шунингдек NCCN 2019 (Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version, 2019) охириги клиник тавсияномасини ҳисобга олиб, бу беморларни гуруҳлаш бўйича тушунарли тавсиялар топа олмадик. ОФК учун хавфли ўсма бошқа кўпроқ ўрганилган ўпка, ошқозон, колоректал саратон ва бошқалар сингари онкологик нозологиялардан фарқли ўларок, ўсмаларнинг жойлашиши, даволаш усуллари ва уларнинг натижалари бўйича батафсил ажратилган ўсмаларни тавсифлаш ва тизимлаштириш учун умумқабул қилинган қоидалар мавжуд эмас. Фикримизга кўра, жойлашиш бўйича тақдим қилинган беморларни ўрганиш орофарингеал саратонни кечиш ва даволаш хусусиятларини аниқлаш имконини беради. Биз клиник материалнинг асосий тавсифлари ва олинган натижалар муҳокамасига тўхталиб ўтаемиз.

Орофарингеал касалликлар ўсмасининг қуйидагича жойлашиши кўриб чиқилди: тил ўсмаси 116 (27,2%); оғиз бўшлиғи туби ўсмаси 56 (13,2%); юмшоқ танглай ўсмаси 14 (3,3%); қаттиқ танглай ўсмаси 20 (4,6 %); юқори ва пастки жағ альвеоляр шох ўсмаси 78 (18,3%); юз шиллик қавати ўсмаси 37 (8,6%); тил илдизи ўсмаси 27(6,3 %); халқум ўсмаси 79 (18,5%).

Оғиз ҳалқум ва/ёки оғиз бўшлиғи бирламчи ўсма локализациясининг тарқалиш жараёнида кам ҳолатда фақат битта анатомик соҳага мос келади. Икки, уч, баъзан ундан кўп анатомик соҳалар чегарасида ўсмалар жойлашиши кузатилади. Шундай қилиб, биз беморларни алоҳида гуруҳлаш ва тизимлаштириш заруратига дуч келдик.

Беморларни гуруҳлаш. Касаллик тарихида кўрсатилган саккизта анатомик соҳадан яқин жойлашиш бўйича 427 нафар бемор локализация деб номланган қуйидаги тўртта гуруҳга бирлаштирилди (1-жадвалга қаранг). Беморларни гуруҳлашда «1-гуруҳ», «2-гуруҳ» деб ажратмадик, чунки кейинчалик бу тўрт локализация гуруҳини асосий ва назорат гуруҳи кесимида бўлимларга бўлиб ўрганиш керак эди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвалдан кўриниб турибдики, оғиз бўшлиғи туби ва тилнинг ҳаракатланувчи қисмида ўсма аниқланган беморларнинг энг катта улуши 172(40.2%) ни ташкил қилади (1-жойлашиши), оғиз ҳалқум ва тил илдизида ўсма аниқланган беморлар эса 34(8,0%) энг кичик гуруҳни ташкил қилди (4-жойлашиши). Бундай гуруҳлаш кейинчалик яшовчанликни ҳисоблаш учун маъқул ҳисобланди, чунки анатомик соҳада ёнма-ён бўлган айрим кичик гуруҳларни бирлаштириб, статистик вакилликка эришдик.

1-жадвал

Орефарингиал саратонини анатомик мезонлар асосида ён атроф соҳаларида тарқалишнинг жойлашиши бўйича беморлар тақсимооти

№	жойлашиши	Касаллик тарихи бўйича ташхиси	Беморлар сони					
			асосий		Назорат		жами	
			абс	%	абс	%	абс	%
1	1-жойлашиш	тил ўсмаси ва оғиз бўшлиғи ортида	45	30,2%	127	45,6%	172	40,2%
2	2-жойлашиш	юқориғи ва пасти жағнинг альвеоляр қисми ва лунж шиллик қавати	55	36,9%	51	18,3%	106	24,8%
3	3-жойлашиш	юмшоқ танлай ва қатик танлай ўсмаси	32	21,4%	83	29,8%	115	27,0%
4	4-жойлашиш	тил илдизи ва юткинда ўсма	17	11,4%	17	6,1%	34	8,0%
Жами			149	100%	278	100%	427	100%

Барча даволанган беморларда ОФС ни даволашнинг бевосита натижалари ўрганилди. Ташриҳдан кейинги нур, кимётерапия асоратлари характери, шунингдек олиб борилган даволаш ҳажмига боғлиқ уларнинг даражаси ҳам ҳисобга олинди. Тадқиқотимизда касалхонада ўлим ҳолати кузатилмади. Жарроҳлик аралашув самарадорлигини баҳолашнинг кейинги босқичи асосий ва назорат гуруҳларида ташриҳ қайинчиликларини ўрганиш бўлди (2-жадвалга қаранг).

2-жавдал

Асосий ва назорат гуруҳларидаги беморларни хирургик амалиётнинг мураккаблигига қараб тақсимлаш даражаси

№	Мураккаблиги бўйича	асосий (n=149)	Назорат (n=278)	жами (n=427)
1	стандарт	21 (20,1%)	49 (35,0%)	70 (28,5%)
2	кенгайтирилган	31 (30,0%)	53 (37,5%)	84 (34,2%)
3	кенгайтирилган-комбинацияланган	37 (35,5%)	27 (19,1%)	64 (26,2%)
4	комбинацияланган	10 (9,6%)	4 (2,8%)	14 (5,8%)
5	симптоматик	3 (2,8%)	5 (3,5%)	8 (3,3%)
6	паллиатив	2 (2,0%)	3 (2,1%)	5 (2,0%)
Жами		104	141	245

Жами 70 нафар беморда стандарт операция, 84 нафар беморда кенгайтирилган операция, 64 нафар беморда кенгайтириб комбинацияланган операция, фақат 14 нафар беморда комбинацияланган операция ўтказилди.

Таъкидлаш жоизки, ўсма жойлашиши бўйича ривожланган асоратлар турига боғлиқ ташриҳдан кейинги асоратлар кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш қандайдир статистик аҳамиятли фарқни аниқламади (горизонтал қиёслаш). Шу билан бирга таҳлил қилинган асоратларнинг солиштирма

оғирлиги маълум қонунда намоён бўлади. 1-жойлашишида (оғиз бўшлиғи туби ва тил саратони) жарроҳлик асоратларининг ривожланиши назорат гуруҳи беморларида 2 марта кўп аниқланди (асосий гуруҳда 27,5% 13,4% га қарши). Назорат гуруҳида 1-жойлашиш беморларида чокларнинг сўкилиши (7,9%), оқма яра (7%) кўпроқ бўлса, асосий гуруҳда жарроҳлик асоратлари озроқ кузатилди. 2- жойлашишни (юқори ва пастки жағнинг альвеоляр шохчалари, лунж шиллиқ қавати саратони) ўрганиш ҳам асосий гуруҳда охиргисини сезиларли камайганини кўрсатади (назорат гуруҳида 23,7% га қарши 37,2%); 3- жойлашишда (қаттиқ ва юмшоқ танглай саратони) асосий гуруҳда асоратлар камайишига мослашиш сақланиб қолди (32,6% га қарши 18,8%). Таъкидлаш жоизки, локализацияда бирор бир ҳолатда ташриҳдан кейин чоклар сўкилиши кузатилмади.

4- жойлашишга (тил илдизи ва оғиз халқум саратони) таққосланганда, асосий гуруҳ имкони жарроҳлик асоратлар улушининг 3 баробар камайиши кўринишида кузатилди, назорат гуруҳида улар 41,2%, асосий гуруҳида 11,8% ни ташкил қилди.

3-жадвал

Жойлашиш ўрни бўйича асосий гуруҳдаги жарроҳлик асоратларини деталлизацияси

№	Асоратлари	Жойлашган ўрни								ЖАМИ	
		1-		2-		3-		4-			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	Қийқимни тўлик некрози	1	2,25%	2	3,6%	1	3,2%	-	-	4	2,7%
2	Қийқимни қисман некрози	1	2,25%	3	5,5%	2	6,2%	2	11,8%	8	5,3%
3	Чокларни ажралиб кетиши	2	4,5%	2	3,6%	-	-	-	-	4	2,7%
4	Оқма ярани пайдо бўлиши	1	2,25%	3	5,5%	2	6,2%	-	-	6	4,0%
5	Ярани йиринглаши	1	2,25%	2	3,6%	1	3,2%	-	-	4	2,7%
6	Қон кетиши	-	-	1	1,9%	-	-	-	-	1	0,7%
7	Асоратларсиз	39	86,6%	42	76,3%	26	81,2%	15	88,2%	122	81,9%
Жами		45	100%	55	100%	32	100%	17	100%	149	100

Шундай қилиб, жарроҳлик асоратлари таҳлили ва тузилишини батафсил ўрганиш кириш қийин бўлган чуқур жойлашган локализацияларда асоратларнинг камайиши кўринишида қандайдир нарсанинг мавжудлигини кўрсатади. Муваффақият калити, эҳтимол кейинги бобда баён этилган янги патентланган (№ 2704599) инновацион жарроҳлик ёндашувлар ҳисобланади.

Шундай қилиб, деталлаштирилган кўринишда жарроҳлик асоратларини тузилмаси ва таҳлилини ўрганиш, янада чуқур, янада кириб бориш қийин

бўлган жойларда жойлашган асоратларни камайиши кўринишидаги маълум қонуниятлар мавжудлигини кўрсатади.

Махсус (онкологик) даволаш усулларида сўнг асоратларнинг таҳлили. Оғиз бўшлиғи ва оғиз ҳалқум хавфли ўсмаларини нурли даволаш (НД) ҳозирги вақтгача энг кенг қўлланиладиган усул бўлиб ҳисобланади. У оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ва оғиз ҳалқум хавфли ўсмаси билан хасталанган 80%дан ортиқ беморларда қўлланилди. Бунда у беморларнинг ярмисида мустақил режа асосида фойдаланилди, 291 нафар беморда ҳам асосий, ҳам назорат гуруҳида нурли даволаш ўтказилди. Оғирлиги бўйича нурли даволашнинг асоратлари куйидаги кетма-кетликда ўрганилди: оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг радиоэпителийси; ҳалқум, ҳалқум-бўғиз ва оғиз-ҳалқум шиллиқ қватларининг радиоэпителиити; бўйин олд юзаси терисини радиоэпителиити.

Бизлар, айнан «радиоэпителиит» атамасида тўхтадик, у адабиётларда нурли мукозоит номи билан юритилади, бу ерда қайтувчи тавсифдаги нурли реакция ўз ўрнига эга бўлади. ОГШ органлари ва уларнинг фаолияти нурли шикастланиши кўринишидаги кўпол асоратлар бизнинг тадқиқотларимизда бўлмади. Беморлардаги нурли даволашдан сўнг энг кўп учраган асорат бўлиб оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини шиши негизида радиоэпителиит – 48,5% бўлди. Бўйиннинг куйида турувчи органлари (оғиз-ҳалқум, ҳалқум, бўғиз-ҳалқум)-бўйиннинг олд ёнбош юза терисида у мос ҳолда, деярли уч марта кам 16,3% ва 18,2% учради. Назорат ва асосий гуруҳларда асоратларни қиёсий ўрганиш кўрсатдики, умуман олганда асосий гуруҳнинг 104 нафар беморида 73,9% ва назорат гуруҳининг 187 нафар беморида 88,2% юқорида кўрсатилган тавсифдаги асоратлар ривожланди. Такдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, гуруҳлар ўртасида асоратлар сони бўйича сезиларли фарқлар кузатилмади (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Назорат ва асосий гуруҳда нурли даволашда кейин асоратларнинг қиёсий тавсифи

№	асоратлар	Гуруҳлар				Жами	
		асосий		назорат			
1	Радиоэпителиит ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини шишиши	44	42,3%	97	51,9%	141	48,5%
2	Ҳалқум, ҳалқум-бўғиз, оғиз-ҳалқум шиллиқ қват радиоэпителиити	14	13,4%	33	17,6%	47	16,3%
3	Бўйиннинг олд юза терисини радиоэпителиити	19	18,2%	35	18,7%	54	18,2%
4	Кузатилмади	27	26,1%	22	11,8%	49	17,0%
Жами		104	35,8%	187	64,2%	291	100

Нурли даволаш асоратларини сони бўйича бу каби корреляцияни мавжуд бўлмаслиги назорат ва асосий гуруҳда бир хил ёндошув қўлланилганлиги тўғрисида ўйлашга имкон беради. Бу ўзи ҳақиқатан

бизнинг клиникамизда ҳам, Охирги 10-15 йил давомида ЎзРнинг бошқа онкологик муассасаларида ҳам ушбу жойлашувдаги хавфли ўсмаларни нурли даволашни яхшилаш бўйича ёриб чиққан, устивор тавсиялар бўлмади.

Кимёвий даволашдан кейинги асоратлари. Жами бўлиб 276 нафар беморларда 1182 курс кимёвий даволаш ўтказилди, улардан 134 нафарида (58,5%) кимёвий даволашдан сўнг турли кўринишдаги асоратлар кузатилди. Бошқача қилиб айтганда, бизлар цикллар ёки курслардан бирининг заҳарлилик белгиларига эмас, балки беморга кимёвий даволашни кўрсатадиган заҳарли таъсирга таяндик. Шундай қилиб, назорат гуруҳидаги 100 нафар (74,6%) ва асосий гуруҳдаги 34 нафар (25,3%) беморларда кимёвий даволаш билан боғлиқ бўлган асоратлар ривожланади (5-жадвалга қarang).

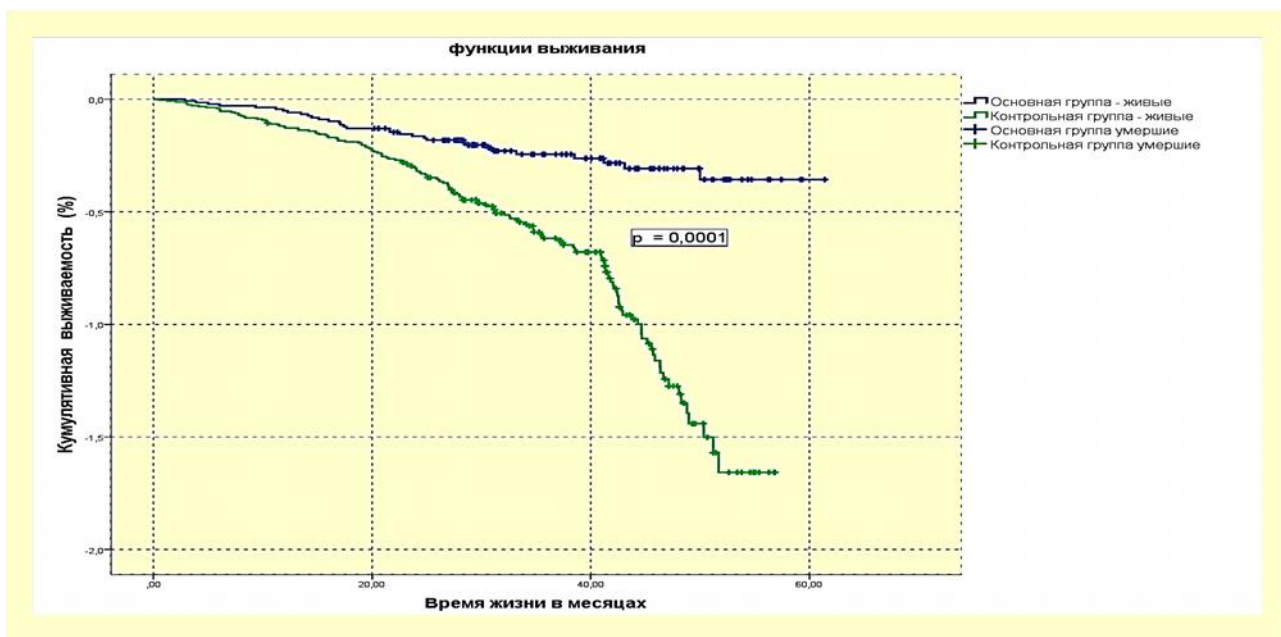
5-жадвал

NCCN бўйича кимёвий даволаш асоратларини детализацияси

№	Асоратлари	Гуруҳлар				Жами	
		асосий		назорат			
1	Кўнгил айниши, қусиш, иштахани пасайиши	9	26,5%	29	29,0%	38	28,3%
2	Ичакларни таъсирланиши, диарея	7	20,5%	16	16,0%	23	17,0%
3	Кучсизланиш, тез чарчаш, холсизлик	6	17,7%	25	25,0%	31	23,7%
4	Сочларни тўкилиб кетиши	7	20,5%	14	14,0%	21	15,5%
5	Стоматит	5	14,8%	16	16,0%	21	15,5%
Жами		34	100%	100	100%	134	100%

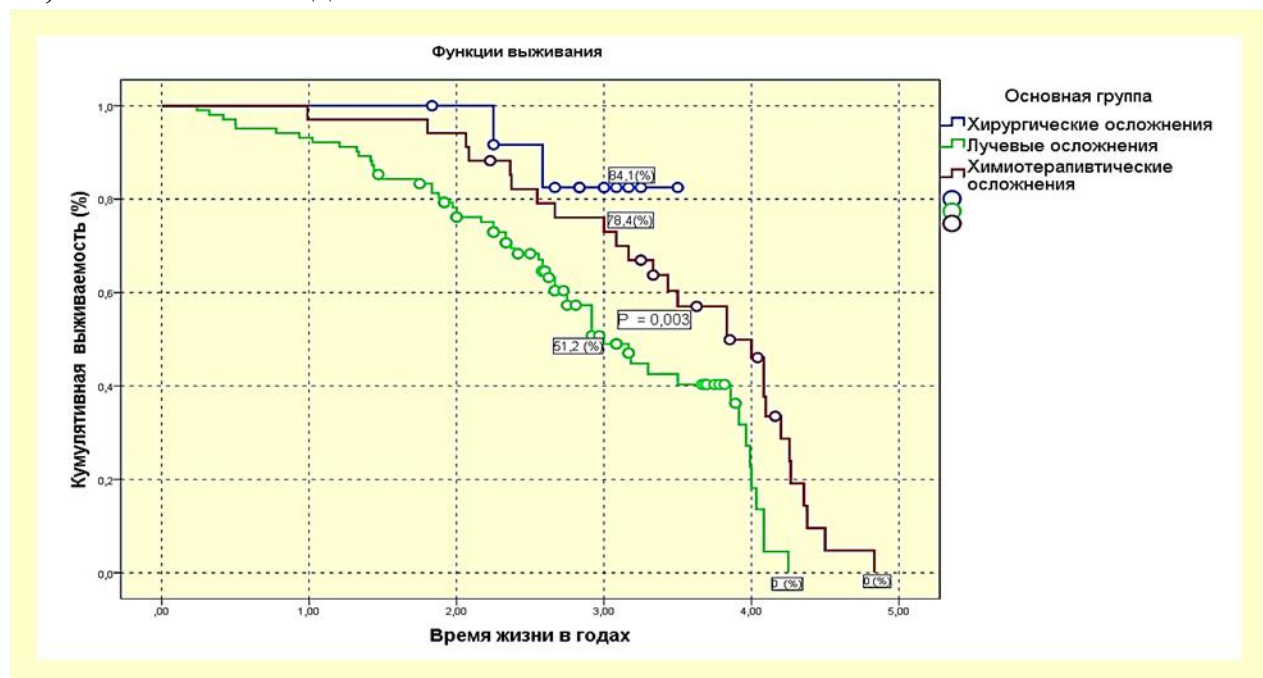
Узоқ яшовчанликни ўрганиш учун башоратлаш нуктаи назаридан энг катта қизиқишни, ҳар икки гуруҳдаги асоратлар кузатилмаган беморлар ташкил этди. яшовчанлик мезонлари бўйича даволашнинг узоқ натижаларини баҳолаш учун – яшовчанлик жадвалини тузишни тезкор усули қўлланилди, ушбу тадқиқотларга киритилган беморларни кейинги тақдири кузатилди, бу етарли даражада юқори бўлди ва 91,3% (427 дан 390) беморларни ташкил этди. «Яшовчанликнинг кумулятив таҳлили», ўзаро алоқага эга бўлганларни солиштириш учун Log-rank тест, шунингдек, Пирсоннинг нопараметрик χ^2 мезонидан фойдаланилди. Узоқ натижалар яшовчанлик жадвали асосида ишлаб чиқилган тезкор баҳолаш усули билан ҳисобланди.

Бизнинг асосий вазифамиз бўлиб назорат ва асосий гуруҳларда умумий яшовчанликни қиёслаш бўлиб ҳисобланди. Назорат қилинувчи мезон бўлиб беморларнинг ўлим факти хизмат қилди– таҳлил вақтига келиб, ҳар икки гуруҳда жами бўлиб 390 тадан 188 нафар бемор вафот этди, бу 51,8%ни ташкил этди. Яшовчанлик жадвалини тузиш вақтида асосий гуруҳдаги ҳаёт бўлганлар 77,1%, назорат гуруҳида эса - 37,6% беморларни ташкил этди.



4-расм. Назорат ва асосий гуруҳда кумулятив яшовчанлики қиёслаш.

Ривожланган асоратлар турига боғлиқ холда яшовчанлик кўрсаткичларини ва уларни башоратлашга таъсирини ўрганишда, қуйидаги ўзига хосликлар аниқланди. Таҳлил вақтига келиб, жарроҳлик асоратлари бўлган нуруҳда 50% беморлар ҳаёт бўлди, нузли даволашда – 52,4%, кимёвий даволаш асоратлари бўлган беморларда эса тирик қолганлар фақат - 20,7%ни ташкил этди.



5-расм. Кумулятив яшовчанликининг 3 ва 5 йиллик кўрсаткичлари

3 ва 5 йиллик кумулятив яшовчанлик кўрсаткичларини ҳисоблаш кўрсатдики, 3 ва 5 йиллик жарроҳлик асоратларини яшовчанлиги -84,3%, нузлида 76,1% кимёвий даволаш асоратларида эса 52,8%ни ташкил этди.

Жарроҳлик асоратларидан кейин 5 йиллик яшовчанликка эришилмади (5-расмга қаранг).

Шундай қилиб, асоратларни тури ва ривожланиш маълумотга боғлиқ холда яшовчанлик кўрсаткичларини ўрганиш, статистик аҳамиятли фаркларни аниқлашга имкон беради. Асосий назорат қилинувчи мезонлар бўлиб – ҳар икки гуруҳдаги даволашни яқунланганлиги ($P=0,0001$), асосий гуруҳдаги асоратларни ривожланиш фактини ўзи ($P=0,001$) ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Маҳаллий тарқалган орофарингеал саратонни комплекс даволашда жарроҳлик тактикаларини такомиллаштириш**» деб номланган олтинчи бобида оғиз ҳалқум ва оғиз бўшлиғи дистал бўлимлари ўсмаларида янги модификацияланган мандибулотомия усулини ишлаб чиқиш ҳамда қўллаш билан орофарингеал соҳада маҳаллий тарқалган ўсмани жарроҳлик даволашнинг тактик томонлари кўриб чиқилади.

Ростов илмий-текшириш онкология институти бўйин ва бош ўсмалари бўлими ҳамда Ўзбекистон Республикаси РИОваРИАТМ ва унинг Тошкент вилояти филиалида 2017 йил 16 ноябрда имзоланган 7.3-рақамли шартномага мувофиқ 2017-2019 йиллар мобайнида тадқиқотлар олиб борилган. Орофарингеал соҳада маҳаллий тарқалган III ва IV босқичдаги саратон кузатилган 33 нафар бемор кузатувимизда бўлди, уларда превентив оростома билан тақдим этилган мандибулотомия усулидан фойдаланиб, кенгайтирилиб комбинацияланган ташриҳ ҳажмида жарроҳлик аралашуви ўтказилди. Назорат гуруҳини 136 нафар бемор ташкил қилди, уларда ўтган йилларда оғиз ичига кирувчи жарроҳлик аралашувлари бажарилган (2008-2017 йй.).

Комплекс даволанишнинг биринчи босқичида барча беморларга неоадьювант кимётерапия (НПКТ) курси ташриҳдан олдинги СОД 40-60 Гр дастури бўйича нур терапияси билан PF ёки TPF чизма асосида ўтказилди. Комбинацияланган даволаш курси самараси баҳоланганидан кейин турли ҳажмдаги кенгайтириб комбинацияланган ташриҳ ўтказилди. Мандибулотомия учун беморларни саралаш мезони қуйидагилар бўлди: верификацияланган ташхис: орофарингеал соҳада морфологик тасдиқланган T₃–T₄ босқичдаги ясси хужайра саратони; орофарингеал соҳада қайталанувчи ўсмалар.

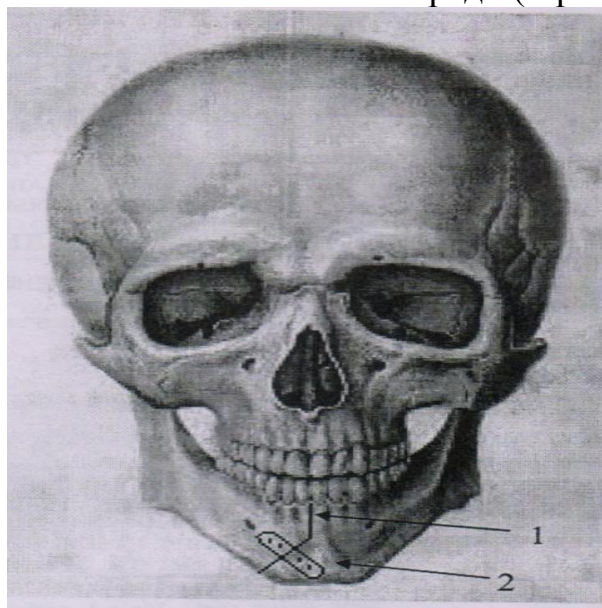
Биринчи босқичда пастки жағ, жағости соҳа, оғиз бўшлиғи, ҳалқумни КТ ва МРТ орқали текшириш, ташхисни морфологик верификация билан ўсма биопсияси амалга оширилади. Бўйиннинг йирик томирлари шикастланганлигига гумон қилинганда ангиография ўтказилади.

Оғиз бўшлиғи олдинги бўлимларида жойлашган ўсмаларда ташриҳ (операция) эндоорал ёки жағостига кириш билан олиб борилади. Оғиз бўшлиғи орқа бўлимларига тарқалган саратон ва ОХда орофарингеал саратон деб тахмин қилиш, умумқабул қилинган оғиз ичи ёки жағости усуллари ёрдамида жараёни синчиклаб кўриш ва уни олиб ташлаш жуда қийин бўлиб, радикал ташриҳга йўл қўймайди.

Мазкур қийинчиликларни босиб ўтиб, мандибулотомияни (МДТ) бажаришда кесилган пастки чағ бўлаги ва тортилган тил (тил ушлагич билан тикилган ёки ушланган) икки томонга сурилганидан кейин зарур

визуализацияга эришилади. Бу сезиларли тарзда ташриҳ соҳаси шарҳини кенгайтиради, радикал ташриҳ ўтказишни енгиллаштиради, натижада жағ титан пластинкаларни ёпиштириш билан тикланади.

Юқорида берилганларни ҳисобга олиб, титан минипластинанинг ташриҳдан кейинги ишончли остеосинтези билан пастки жағни ажратишдан иборат бўлган **модификацияланган мандибулотомия усули** ишлаб чиқилди. Ушбу усулни қўллаш ташриҳ майдонини максимал даражада кўриш, ўсмани радикал тарзда олиб ташлаш, юмшоқ тўқима нуқсонини қайта таъмирлаш (реконструкция қилиш) имконини беради. Модификацияланган мандибулотомия усули билан бир вақтнинг ўзида яратилган превентив оростомия ОФК орқа бўлимларида тарқалган саратон кузатилган беморларни жарроҳлик билан даволаш имконини кенгайтиради (6-расмга қаранг).

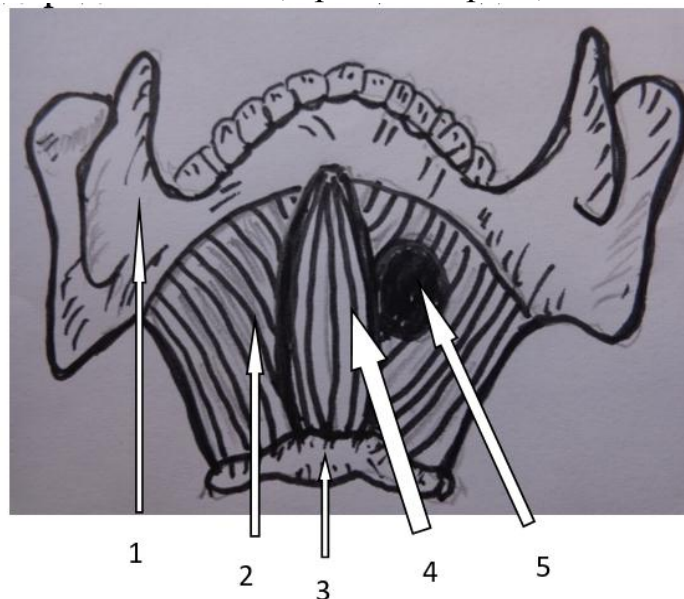


6-расм. Биз томондан ишлаб чиқилган мандибулотомия усули: 1-пасти жағ кесилган чизиғи; иккита суяк уч бурчак шаклини ҳосил қилиш; 2 - титанли минипластик

Вертикал қийшиқ кесма пастки жағ мустаҳкамлигининг тикланишини оширади, маҳкамланган жағ бўлақларининг ҳаракатчанлигини чеклайди, юқори фрагмент мобиллиги пастки ва аксинча юқори қисмларга ёпишади. Бу ўз ўзини стабилизация қилиш минипластинани қўшимча тарзда кучли мустаҳкамлайди, барча тузилманинг яхлитлигини (тикланган пастки жағ) остеосинтезни яхшилаб мустаҳкамлайди. Бир сўз билан айтганда, «суяк бурчаклари нотурғунлиги (ностабиллиги)» сингари қўпол ортопедик асоратлар ривожланишига йўл қўймайди.

Жағости соҳасида ҳосил бўлган оростомия: ияк -тилости соҳасининг олдинги учдан бир қисми ён бурчаги тасвири ва унга пастки жағ тишлари ҳамда кичик тиш илдизи даражасида бирикувчи жағ тилости мускулларининг мустаҳкамланиши оғиз бўшлиғи тубининг чуқур қисмига анатомик мос келади. Олдиндан олиб борилган жағости лимфодессекция унинг бажарилишини соддалаштиради, оғиз бўшлиғида тўхтаб қолишига қаршилик кўрсатиб, мавжуд суяқликни ўз хоҳиши билан йўқолишини таъминлайди. У

эркин, ҳеч қандай кучсиз ва оғриқсиз даволаш санациясини ўтказди. Бу юмшоқ тўқиманинг йиринглаши, томирлар эрозияси ва остнекротоз ҳосил бўлишига тўсқинлик қилиб, шиллиқ қават, мушак ва суяк тўқимасида некротоз пайдо бўлишининг олдини олади (7-расмга қаранг).



7-расм. Оростоманинг схематик тасвири. 1 –пастки жағ; 2 – жағ-тил ости мушаги; 3 –тил ости суяги; 4 – тил ости-ияк ости мушаги; 5 - режалаштирилган оростома

Оғиз бўшлиғида жароҳатнинг битиши (3-4 ҳафта) ва бурун –қизилўнғач зондини олиб ташлангандан кейин оғиз ҳалқум ва оғиз бўшлиғи аъзоларининг вазифалари тикланади. Оростома, қоидага кўра, бу муддатда ўз-ўзидан чандиқ қолдиради ёки пластика қилинади.

Модификацияланган мандибулотомиядан фойдаланиш ва превентив оростоманинг шаклланиши билан оғиз ҳалқум ва оғиз бўшлиғи орқа бўлимларининг маҳаллий тарқалган саратонини даволашнинг янги жарроҳлик усулининг ишлаб чиқиши ва клиник амалиётга татбиқ қилиниши ўсмани радикал жарроҳлик билан олиб ташлашга кўрсатмани кенгайтиришга имкон берди.

Ташрихдан кейинги асоратларнинг камайиши, чайнаш, ютиш ва нутқнинг тикланиши, меҳнатга қобилиятсизлик муддатининг қисқариши кўринишидаги бевосита натижалар яхши эстетик ва функционал натижаларга эришишга кўшимча тавсиф беради.

Орофарингеал касалликларда орқа бўлимларда маҳаллий тарқалган саратонни жарроҳлик билан даволашда тақдим этилган янги усулнинг узок муддатли натижалари назорат гуруҳига нисбатан тўлиқ қониқарли бўлди. Асосий гуруҳдаги беморлар яшовчанлиги кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ҳисоблаб чиқилганда ишончли даражада яхши натижа кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

«Оғиз бўшлиғи аъзолари ва ҳалқум ракининг эпидемиологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари, уларни коррекциялаш усуллари, даволаш ва прогнозлашни такомиллаштириш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўтган 10 йил мобайнида бутун Республикада ҳар иккала жинс учун орофарингеал соҳадаги хавфли ўсма касалликларининг стандартлаштирилган кўрсаткичлари 2,0 ‰ га камайганлиги кузатилди, хасталикнинг пасайиш даражаси, Туб = 0,8%;

2. Стандартлаштирилган касалланиш кўрсаткичлари энг юқори бўлган ҳудудлар Навоий, Қашқадарё-3,6 ва Бухоро вилояти-100 минг аҳолига 3,1 тани ташкил этади. Паст стандартлаштирилган қийматлар Хоразмда – 1,7‰, Андижонда -1,4‰ ва Фарғонада – 1,2‰ кузатилади. Эпидемиологик нуқтаи назардан, ушбу ҳудудларда касалланишнинг юқори даражаси чекиш, ичиш, турмуш тарзи ва нотўғри овқатланиш билан боғлиқ;

3. Ўзбекистон Республикасида жаҳон стандарти бўйича ОФР нинг стандартлаштирилган ўлим кўрсаткичлари $T_{пр}=+2,0‰$ ўсиш суръати билан ўртача 2,3‰ (СИ-95%) га, ўсиш тендециясига эга. Сурхондарё ($T_{пр} = +20,8%$), Самарқанд ($T_{пр} = +20,2%$) ва Сирдарё $T_{пр} = 20,1%$ вилоятларида юқори стандартлаштирилган ўлим кўрсаткичлари кузатилмоқда. Ушбу кўрсаткичлар ушбу ҳудудларда кенг эпидемиологик тадқиқотлар олиб боришни талаб қилади;

4.Орофарингеал соҳада прогностик молекуляр омил сифатида томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) юқори ахамиятга эга, охиргисининг концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 10 баробар юқори эди ва периферик лимфа тугунлари ўсимта прогрессиянинг ва метастаз даражаси билан боғлиқлик бор эди.

5.Орофарингеал соҳада ўсимта жараёнининг ривожланиши бир етишмаслиги (СД+4, т-ёрдам/индусерс), ёки ўсиш (СД8+ ситотоксик лимфоцитлар ва СД 95+) ва ситокинларин ҳам характерланади иммун ҳолати, хусусиятлари билан боғлиқ, қайси ҳужайра ва гуморал иммунитет балансининг бузилиши билдиради, шунингдек, ситотоксик ва апоптотик таъсири.

6. Эпштейн – Барр вируси (репликация) фаолиятини маҳаллий (оғиз бўшлиғида) ўрганиш, шунингдек, унинг қон зардобиди бўлмаслиги, ноқулай клиник кечишини башоратловчи сифатида фойдаланиш имкониятини, шунингдек, вирусга қарши дори воситаларини даволаш тартибларига киритилишини аниқлайди.

7. Анатомик соҳалар томонидан беморларнинг гуруҳлаш билан маҳаллийлаштириш, ўсимта тарқалиши даражасига кўра беморларнинг табақаланиши бизга ОФС билан беморларни даволаш жарроҳлик, мураккаб ва бирлашган усуллари танлаш мезонларини ишлаб чиқиш имконини берди.

8. Клиник амалиётда жараённинг резективлигига қараб, орофарингеал зонадаги хосилани маҳаллийлаштириш учун жарроҳлик аралашувларнинг илмий асосланган турлари жорий этилган. Жарроҳлик аралашувининг мураккаблигига асосланиб, улар standart, кенгайтирилган, бирлаштирилган, кенгайтирилган, комбинацияланган, паллиатив ва симптоматик турларга бўлинади.

9. Жарроҳлик аралашувларнинг ишлаб чиқилган турлари йирингли-яллиғланиш асоратлари даражасини сезиларли даражада камайтирди (17,1% га нисбатан 33,6%). Шу билан бирга, оростома билан мандибулотомия ҳажмида реконструктив пластик жарроҳлик устувор аҳамиятга эга, чунки уни амалга ошириш беморларнинг тез ижтимоий мослашуви ва ҳаёт сифати ва яшовчанлигини яхшилашга ёрдам берди. Асосий гуруҳда асоратлар йўқлигида 5 йиллик яшаш даражаси -76,1% ни ташкил этди ва асоратлар мавжуд бўлганда беморларнинг ҳеч бири белгиланган чегарани яшамади.

10. Превентив оростома билан такомиллаштирилган мандибулотомия оғиз бўшлиғи орқа қисмлари ва оғиз- халқумнинг тарқалган саратонини радикал жарроҳлик билан даволашни амалга оширишга, шунингдек, операциядан кейинги асоратлар даражасини 2 марта камайтириш ва қисқа вақт ичида чайнаш, нутқ ва ютиниш фаолиятини тиклаш имконини берди.

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

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

ГАНИЕВ АБДУАВАЗ АБДУЛАХАТОВИЧ

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ,
МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.21 – Стоматология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.DSC/Tib311.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии МЗ РУз.

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

Научные консультанты: **Светицкий Павел Викторович (РФ)**
доктор медицинских наук, профессор

Абдихакимов Абдулла Нусратуллаевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Хасанов Адхам Ибрагимович**
доктор медицинских наук

Абдужаппаров Сулайман Бахретдинович
доктор медицинских наук, профессор

Набиева Умида Пулатджановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный Медицинский Институт**

Защита состоится «__» _____ 2021г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 по присуждению ученых степеней при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре онкологии и радиологии МЗ РУз (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 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 специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №4). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.:(+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96. e-mail: info@cancercenter.uz.

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

М.Н.Тилляшайхов

Председатель разового научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А.Адилходжаев

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков

Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Злокачественные новообразования (ЗН) головы и шеи представляют собой одну из сложнейших медико-социальных проблем современной онкологии, обусловленных в первую очередь большим числом поражаемых анатомических областей, наличием сложных анатомических структур, входящих в данную область. Обильное кровоснабжение ЗН этой области обуславливает молниеносное распространение, быстрый рост и метастазирование. Орофарингеальный рак (ОФР) представляют собой ЗН, развивающиеся, из элементов неороговевающего эпителия, слизистой оболочки в следующих анатомических структурах: щёки, нёба, дёсен, дна полости рта, языка. Граница между полостью рта и ротоглотки (РТГ) анатомически проходит по нёбно-язычным дужкам, нёбному язычку и желобовидным сосочкам корня языка. Всё это представляет сложность топической диагностики при выборе лечебных подходов. В настоящее время «...в возникновении ОФР немаловажную роль играют наличие предшествующих предраковых заболеваний, возможность их развития на фоне носительства вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ)»¹. Развитие промышленных предприятий в мире, применение химических веществ в них, ряд недостатков в лечении и профилактике и их несоблюдение населением становится причиной роста день за днем опухолевые заболевания различных органов и систем. Сложное анатомическое строение челюстно-лицевой области, близкое расположение или рост опухоли в глазницу, головной мозг и нервам затрудняют проведение радикальных операций, лечение злокачественных неэпителиальных опухолей считается одной из самых сложных и актуальных проблем современной клинической онкологии.

В мире проводится ряд научных исследований по эпидемиологическим и молекулярно-биологическим особенностям, методам коррекции, лечению и прогнозированию рака органов полости рта и глотки. В этой связи, особое значение имеет проведение научных исследований, направленных на тренды и прогнозирование рака области полости рта и показателя летальности в результате заболевания с их эпидемиологической оценкой, обоснование показателей заболеваний орофарингеальной области, показателей стимулятора нооангиогенеза, фактора васкулоэндотелиального роста эндотелия сосудов (VEGF), интерпретация и особенности иммунного ответа, а также репликационная активность вируса Эпштейна-Барра и количества показателей ротовой жидкости полости рта здоровых лиц, больных раком органов ротоглотки, а также разработка хирургического метода лечения больных с диагнозом местно-распространенного орофарингеального рака путём создания метода модифицированной мандибулотомии и определения эффективности оценки прямых, краткосрочных и отдаленных результатов лучевой терапии.

¹Burris J.L., et al. Systematic review of tobacco use after lung or head/neck cancer diagnosis: results and recommendations for future research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2015; 24(10): pp.1450-1461

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, с целью снижения заболеваний злокачественных новообразований определены ряд задач. «... Повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа ...»². Исходя из этого целесообразно проведение научных исследований, направленных на лечение и прогнозирование рака органов полости рта и глотки.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Ряд научных исследований, направленных на совершенствование эпидемиологических и молекулярно-биологических особенностей, методов коррекции, лечения и прогнозирования рака органов полости рта и глотки были проведены ведущими мировыми исследовательскими центрами и высшими учебными заведениями, в том числе: University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (США); University Vita-Salute, University Vita-Salute San Raffaele, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Keio University (Япония); Catalan Institute of Oncology (Испания); National and Kapodistrian University of Athens (Греция); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); Yonsei University (Республика Корея); University of Sydney (Австралия); Jazan University (Саудовская Аравия); Regional Institute

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

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации разработан на основе сайтов www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz.

of Medical Sciences, Imphal, Manipur (Индия); в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РФ), в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре онкологии и радиологии и в Ташкентском областном филиале (Узбекистан).

Были получены ряд результатов по совершенствованию эпидемиологических и молекулярно-биологических особенностей, методов коррекции, лечения и прогнозирования рака органов полости рта и глотки, в том числе было доказано – вирус папилломы человека является основным фактором в развитии рака полости рта HPV-AF или ASR OPC; Catalan Institute of Oncology (Испания); было доказано, распространение в эпителиально-мезенхимальную область гликопротеина подопланина (PDPN) и распространение метастаза в органы полости рта и глотки (OSCC); доказана безопасность 250 пестицидов для применения в мире (University of Colorado, University Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Emory University (США); определены два важных онкогенных белка E6 и E7 (University of Cornell, США); разработана стратегия системы современной диагностики и лечения онкологических заболеваний на основе программ Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase и Cochrane Library Yonsei University (Республика Корея); разработана трансоральная роботизированная хирургическая практика рака органов полости рта Yonsei University (Республика Корея); разработан механизм экспресс выявления бактерий в крови с помощью микрочипов, созданных на основе ДНК (Helsinki University, Финляндия); разработаны клинические критерии сепсиса с помощью мультипараметрической логистической регрессии University of Toronto, Канада); было доказано, что уровни кровотечений UGIB и LGIB у пациентов в результате приема двух антитромбоцитарных препаратов совпадают, а частота кровотечений зависит от уровня приема DAPT (University of Kansas, США); разработана схема методов коррекции, лечения и прогнозирования рака органов полости рта и глотки, их эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан).

В мире ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям с целью научного обоснования совершенствования эпидемиологических и молекулярно-биологических особенностей, методов коррекции, лечения и прогнозирования рака органов полости рта и глотки, в том числе разработка профилактических факторов эффективности хирургической и химиолучевой терапии пациентов с заболеваниями ротоглотки на основании клинических, лабораторных, вирусологических, иммунологических и молекулярно-биологических данных; разработка хирургического метода лечения пациентов с местно распространенным раком ротоглотки путем создания модифицированного метода мандибулотомии с удовлетворительными послеоперационными результатами; совершенствование системы сравнительной оценки быстрых и отдаленных результатов лечения рака ротоглотки с применением

модифицированной мандибулотомии с использованием рекомендованных традиционных методов лечения.

Степень изученности проблемы. Обзор литературных источников за последние 5 лет показал, что в них имеются данные по изучению эпидемиологических и клинических аспектов данной патологии, в которых проводится анализ заболеваемости и смертности с изучением факторов риска их возникновения (Burriss J.L., et al., 2015). Рутинная диагностика ОФР заключается в определении границ поражения, в диагностике предшествующих стадий болезни, а также предрака. В литературе отсутствуют сведения, точно указывающие на определение границ поражения, которыми могли бы воспользоваться практикующие стоматологи и ЛОР врачи, что является предметом поиска и изучения. Наряду с известными методами уточняющей диагностики уже развившегося ОФР, на сегодняшний день использование молекулярно-биологических методов является приоритетным. Оперативному вмешательству при ОФР отводится ведущая роль, так как результаты лечения находятся в прямой зависимости от радикальности выполненной операции (Мудунов А.М., 2013). Трудности выполнения радикальных операций, обусловленных наличием анатомически сложных структур, особенно когда опухоль расположена в задних отделах полости рта приводит к значительным техническим сложностям. Согласно литературным данным, а также опираясь на опыт ведущих специалистов в области ЗНО головы и шеи, в этих случаях рекомендовано проведение мандибулотомии (Светицкий П.В., 2016). Достижения ранней диагностики предраковых заболеваний ОФЗ можно осуществить путем проведения эффективной многоуровневой диагностики хронических заболеваний. В настоящее время рекомендуется широко применять такие методы исследования как люминоскопия слизистых оболочек с помощью хемилюминесцентной системы Vizi Lite Plus и лампы Вуда. Использование этих методов является простым, не инвазивным, безболезненным экспресс методом диагностики заболеваний слизистой оболочки ОФЗ, которая также позволяет проводить последующее мониторирование её состояния в динамическом наблюдении.

В нашей стране проведены ряд научных исследований по ранней диагностике и эффективного лечения заболеваний полости рта, профилактики осложнений хронических заболеваний и увеличения продолжительности жизни пациентов (Хасанов А.И, Боймуродов Ш.А., Жилонов А.А., Дадамов А.Д). Однако, эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности рака полости рта и глотки, методы их лечения и прогнозирования не нашли своего окончательного решения.

Резюмируя изложенное выше, необходимо отметить, что, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении рака ОФЗ, показатели запущенности остаются высокими. Вместе с тем, определение критериев распространенности процесса, эффективности хирургического лечения, разработки профилактических мер, основанных на изучении эпидемиологии – остаются актуальными и требуют путей поиска их решения. В Узбекистане подобные исследования ранее не проводились.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 5.3.11. в рамках научного гранта по теме «Разработка режима оценки диагностики, лечения и прогнозирования рака органов полости рта в различных экологических условиях с помощью современных методов» (2014–2018).

Целью исследования является совершенствование и улучшение результатов лечения, местно-распространенного орофарингеального рака с изучением эпидемиологических и молекулярно-биологических особенностей.

Задачи исследования:

изучить показатели заболеваемости ОФР с проведением их эпидемиологической оценки, определением региональных особенностей, трендов и прогноза по Республике Узбекистан;

изучить показатели смертности ОФР с проведением их эпидемиологической оценки, определением региональных особенностей, трендов и прогноза по Республике Узбекистан;

изучить содержание показателя стимулятора неоангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), особенности и выраженность иммунного ответа, а также показатели репликационной активности вируса Эпштейн-Барр в крови и ротовой жидкости у больных раком органов полости рта и ротоглотки у здоровых лиц;

разработать прогностические факторы эффективности хирургического и химиолучевого лечения больных орофарингеальной зоны на основе клинических, лабораторных, вирусологических, иммунологических и молекулярно-биологических данных;

проанализировать возможности комплексного метода лечения орофарингеального рака в зависимости от их стратификационных характеристик;

разработать и обосновать хирургический метод лечения больных местно-распространенным ОФР путем создания методики модифицированной мандибулотомии с обеспечением удовлетворительных послеоперационных результатов;

проанализировать частоту и характер осложнений ОФР и их влияние на качество жизни и выживаемость больных в зависимости от проведенного метода лечения.

изучить в сравнительном аспекте непосредственные и отдаленные результаты лечения ОФР при использовании традиционных и предложенных методов лечения.

Объектом клинического исследования являлись 427 больных с верифицированным диагнозом орофарингеальный рак T₃₋₄N₀₋₂M₀ стадий, проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-

практического медицинского Центра онкологии и радиологии и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ (г.Ростов на Дону).

Предметом исследования взяты материалы ДНК вируса Эпштейна-Барра с помощью полимеразной цепной реакции при прогнозировании эпидемиологических и молекулярно-биологических особенностей рака органов полости рта и ротоглотки, при Т-клеточном иммунодефиците CD8+, при повышении Т-лимфоцитов дефицит CD4+ Т-хелперлар/индукторов, при значительном снижении, повышении иммунорегуляторного индекса активированный маркер апоптоза CD95+.

Методы исследования. В лечении и прогнозировании были использованы эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности рака полости рта и глотки, методы их коррекции, клинические, аналитические, биохимические, молекулярно-биологические и статистические методы

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

разработан метод лимфаденэктомии шейной области, который используется при удалении лимфатических узлов местно-распространенном раке полости рта и задней части органов полости рта;

разработан метод хирургической практики путём применения превентивной оростомы при раннем заживлении послеоперационной раны при хирургическом лечении рака органов полости рта и ротоглотки;

доказана роль молекулярно-биологического маркера VEGF в развитии уровня инфицирования Эпштейна-Барра у пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны;

доказана возможность применения модифицированного метода мандибулотомии при местно-распространенном орофарингеальном раке, обеспечивающего доступа к выполнению операции, качества жизни с повышением продолжительности жизни больных и уменьшения последующих гнойных осложнений с целью выполнения расширенных хирургических вмешательств;

совершенствованы молекулярно-биологические методы с зависимыми и независимыми критериями для прогнозирования эффективности использования различных методов лечения пациентов с диагностированной зоной ротоглотки.

Практические результаты заключаются в следующем:

на основе проведенных онкоэпидемиологических исследований по Республике Узбекистан и его территориям оценен порядок проведения ранней диагностики, профилактики, проведения противораковых мер;

полученные данные онкоэпидемиологического исследования по территориальным особенностям явились необходимыми для проведения и научного обоснования исследований в области онкологии с целью определения имеющихся тенденций и рисков возникновения и существующей адаптации орофарингеального рака;

разработан и оптимизирован способ мандибулотомии у больных при местно-распространенном орофарингеальным раком;

уменьшение количества возможных осложнений, возникающих при проведении вмешательств традиционным способом, позволило достичь удовлетворительных результатов лечения;

оценка уровня экспрессии онкомаркеров для осуществления прогноза и исхода заболевания, позволило осуществлять необходимую коррекцию способов лечения больных орофарингеальным раком;

проведенное изучение инфицированности вирусом Эпштейна Барр с определением их значимости позволило выделять группы риска, предрасположенных к развитию орофарингеальных заболеваний.

Достоверность результатов исследований. Использование в исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных проведенных исследований, достаточным количеством больных, на современных взаимодополняющих клинических, аналитических, биохимических, молекулярно-биологических и статистических методов эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности рака органов полости рта и ротоглотки. Методы коррекции, порядок совершенствования лечения и прогнозирования были сопоставлены с международным и отечественным опытом. Полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость полученных результатов заключается в том, что позволяет вносить существенный вклад в изучение онкоэпидемиологической ситуации по орофарингеальному раку в Республике Узбекистан, с определением возрастных пиков, трендов и показателей прогнозирования заболеваемости и смертности. Расширяет онкоэпидемиологические исследования, оценивает высокие показатели рака ротоглотки, заболеваемости и смертности в отдельных регионах. Реализация основных мероприятий по ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований при заболеваниях ротоглотки с разделением факторов риска развития данной патологии, важной в развитии рака ротоглотки объясняется тем, что он позволяет создать теоретическую основу для прогнозирования изменений экспрессии онкомаркеров роста эндотелия VEGF.

Практическая значимость работы заключается в том, что проведена стратификация с изучением значимых факторов. Так разработан и внедрен способ мандибулотомии у больных с местно-распространенным орофарингеальным раком, что позволило снизить количество возникающих послеоперационных осложнений, тем самым увеличило эффективность проведенного лечения, обеспечивающего высокое качество жизни и выживаемость больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов научного исследования по эпидемиологическим и молекулярно-биологическим особенностям рака органов полости рта и ротоглотки,

осуществлено совершенствование методов их коррекции, лечения и прогнозирования:

на основе полученных результатов получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Российской Федерации «Способ хирургического лечения больных распространенным раком в органах полости рта и ротоглотки» (№ 2694215, 2018). В результате этот метод позволил создать эффективную систему хирургического лечения больных с распространенным раком в полости рта и ротоглотки;

на основе полученных результатов также получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Российской Федерации «Способ шейной лимфаденоэктомии при распространенном раке задних отделов полости рта и ротоглотки» (№ 2694518, 2018). В результате этот метод позволил создать эффективную систему хирургического лечения при распространенном раковом заболевании задней части полости рта и ротоглотки;

на основе полученных результатов получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Российской Федерации «Способ повышения эффективности хирургического лечения распространенного рака органов полости рта и ротоглотки с использованием оростомы» (№ 2704599, 2019); В результате этот метод позволил создать систему хирургического лечения больных методом оростомы для повышения эффективности хирургического лечения распространенного ракового заболевания полости рта и органов ротоглотки;

на основе полученных результатов утверждены методические рекомендации «Внедрение методов модифицированной мандибулотомии в лечении больных раком орофарингеальной зоны с превентивной оростомой» (заключение № 8н-д/127 Министерства здравоохранения РУз от 5 апреля 2021 года). В результате при лечении больных с местно-распространенными злокачественными опухолями в орофарингеальной области удалось повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов за счет превентивной модифицированной мандибулотомии и формирования оростомы;

на основе полученных результатов утверждены методические рекомендации «Способ оптимизации внутриартериальной регионарной аутоплазмохимиотерапии в комплексном лечении больных местно-распространенным раком полости рта» (заключение № 8н-д/127 Министерства здравоохранения РУз от 5 апреля 2021 года). В результате использования внутриартериальной регионарной аутоплазменной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местно-распространенным раком полости рта позволило улучшить систему лечения и качество жизни, предотвратить метастазирование злокачественных опухолей, увеличить продолжительность жизни пациентов

полученные результаты по эпидемиологическим и молекулярно-биологическим особенностям рака органов полости рта и ротоглотки, совершенствования методов их коррекции, лечения и прогнозирования проведению мандибулотомии внедрены в практику здравоохранения, в том числе на клиническую практику Республиканского специализированного

научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии, Ферганского и Бухарского областного филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центре онкологии и радиологии (заключение № 8н-д/127 Министерства здравоохранения от 5 апреля 2021 года). Внедрение полученных научных результатов позволило с помощью разработанных видов хирургического вмешательства существенно снизить уровень гнойно-воспалительных осложнений с 33,6% до 17,1%, снижают частоту гнойно-воспалительных осложнений в результате реконструктивно-пластических операций в объеме оростомической мандибулотомии, а также жизнеспособность пациентов с раком ротоглотки, их быстрой социальной адаптации и повышенного образа жизни с 5-летней выживаемостью 76,1% при отсутствии осложнений в основной группе, позволили пациентам прожить дольше и улучшить качество их жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, в том числе 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 5 в республиканских и 6 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и полученные практические результаты, их научная и практическая значимость с внедрением в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности рака органов полости рта и глотки, современная интерпретация их лечения и прогноза»** проанализированы научные обзоры зарубежной и отечественной литературы по ранней диагностике и лечению злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Диссертантом представлены сведения об этиологии, патогенезе, эффективной диагностике и дифференцированном лечении злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Освещая и обосновывая тему диссертации, диссертант предложил современные методы хирургического лечения злокачественных опухолей челюстно-лицевой области, а также разработал подход к научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы лечения и прогнозирования рака органов полости рта и глотки**» приведены общая характеристика обследованных больных, а также сведения по использованным методам исследования. Приводятся данные о 427 больных, обследованных и принимавших лечение в ТОФ РСНПМЦОиР и 33 больных, оперированных в условиях Ростовского научно-исследовательского онкологического института (РНИОИ). Больные были разделены на 2 группы: основная (n=149), которым проведено лечение с включением операции мандибулотомии с оростомой и контрольная (n=278), которым этот вид операции не проводился. Средний возраст пациентов составил у мужчин $59,0 \pm 1,4$, а у женщин $59,6 \pm 2,08$ года, возрастной диапазон которых составил – от 19 до 85 лет.

Распределение по локализациям показало, что в основной группе преобладали ЗНО в ротоглотке и корне языка (36,9%), больные, у которых определили опухоль на языке и на дне полости рта (30,2%), в верхней и нижней челюсти (21,5%), на твердом и мягком небе (11,4%). В контрольной группе опухоль локализовалась в большинстве случаев на языке и на дне полости рта (47,4%), в верхней и нижней челюсти (30,3%), на корне языка и в ротоглотке (16,2%), на твердом и мягком небе (6,1%).

По морфологическому строению опухоли в обеих группах в большинстве случаев выявлены: плоскоклеточный рак с ороговением, умеренно и высокодифференцированные формы – 67,8% и 57,6% соответственно.

Больным проведено стандартное лечение с включением комплексных и комбинированных методов лечения. Стандартная полихимиотерапия в неoadьювантном режиме проводилась пациентам основной группы у (71,8%) больных, а в контрольной у (21,6%), остальные специальные методы лечения в основной и в контрольных группах было равнозначны (рис. 1).

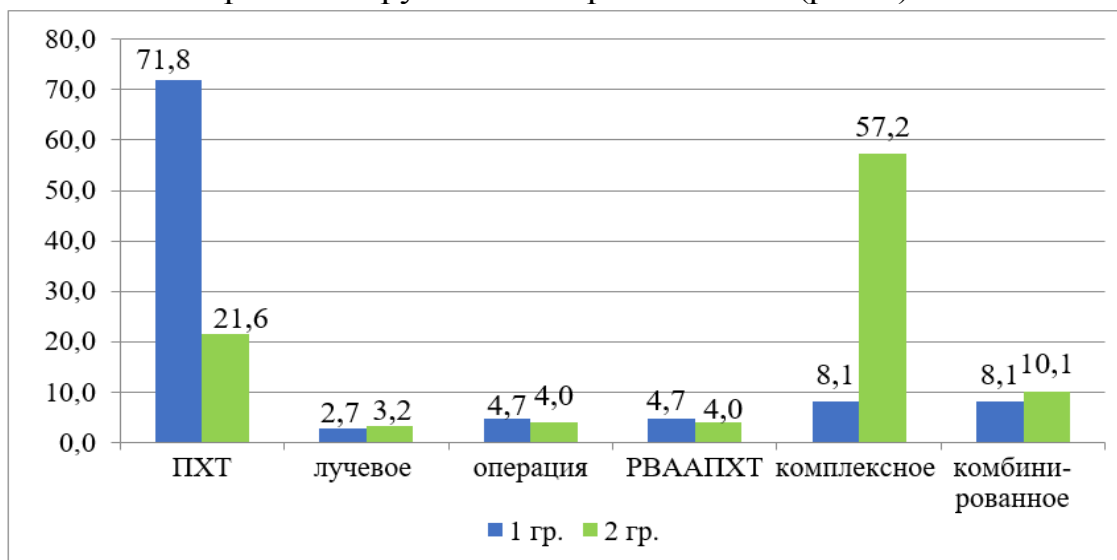


Рис. 1. Распределение больных по методам лечения.

Оперативное вмешательство не проводилась у (76,8%) больных, они в основной группе составили 40,6%, а в контрольной – 36,2%.

При проведении эпидемиологического исследования были использованы статистические данные о всех ОФР в РУз по информации,

предоставляемой онкологическими учреждениями, согласно принятой формы учетно-отчетной документации МЗ РУз – № 7 SSV. Исследование охватывает период 2008–2017 гг. (10 лет). Изучены показатели заболеваемости и смертности от ОФР в динамике.

Эпидемиологические исследования проводились в 3 этапа: на первом – проведен сбор и изучение материала в Канцер-регистре РСНПМЦОиР; на втором – данные областных филиалов РСНПМЦОиР; на третьем – данные «Канцер-регистра» г. Ташкента и Ташкентской области. Всего изучены данные о 22 730 случаях ОФР.

Из отчетно-учетной документации по форме № 7-SSV МЗ РУз осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным ОФР по республике в целом – абсолютное число (шифр по МКБ-10 C00-14), их возрастная разбивка, умершие от ОФР – абсолютное число.

На втором этапе осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным ОФР по регионам (вилоят) – абсолютное число больных ОФР, их возрастная разбивка, умершие – абсолютное число.

На третьем этапе осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным ОФР по городу Ташкенту и Ташкентской области – абсолютное число, их возрастная разбивка, умершие от ОФР – абсолютное число. Полученные данные сгруппированы в таблицы с созданием базы данных в электронном виде – таблицах (Excel).

Для получения достоверной информации по данным смертности от ОФР, расчету показателей заболеваемости и смертности был сделан запрос в Государственный комитет по статистике республики Узбекистан о выдаче данных по годовой численности населения республики в возрастной разбивке по республике и в разрезе регионов за изучаемый 10-летний период.

Изучены «грубые» показатели заболеваемости ОФР (для всех возрастов) и «стандартизованные», которые вычислены методом прямой стандартизации с использованием мирового стандартного населения и вычислением стандартной ошибки.

Также были проанализированы вирусологические методы исследования, которые включали определение серологических маркеров вируса Эпштейна Барра методом ИФА и определение ДНК вируса Эпштейна Барра при помощи ПЦР.

Всем больным были проведены иммунологические исследования в сыворотке периферической крови при первичном поступлении после установления диагноза до лечения с целью выявления значений самых уязвимых иммунологических маркеров, имеющих важную роль в диагностике, динамике лечения и прогнозирования онкологических заболеваний.

Иммунологические методы исследования включали определение количества лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляцию лимфоцитов.

Статистическая обработка клинического материала проведена на основе использования стандартных математических программ, используемых в медико-биологической статистике, которая проводилась с использованием

пакета прикладных программ персонального компьютера «Statistica for Windows 7.0».

В третьей главе диссертации «**Эпидемиология рака полости рта и ротоглотки в Узбекистане**» изучено онкоэпидемиологическое состояние ЗНО ОФР по миру, по Республике Узбекистан, а также в разрезе областей. Просчитаны «грубые» и «стандартизованные» показатели заболеваемости и смертности с выявлением темпов прироста и убыли с прогнозированием на 2020, 2030, 2050 гг. Глава подразделена на две подглавы:

В первой подглаве третьей главы представлены данные по изучению заболеваемости ОФР в целом по республике Узбекистан, а также по её регионам с 2008 по 2017 гг.

За 2017 г. число больных с впервые установленным диагнозом ЗНО по Республике Узбекистан составило – 22730, из них у 530 зарегистрирован ОФР, удельный вес среди всех ЗНО составляет – 2,3 %, из них мужчины составили 332 (62,6%), а женщины – 198 (37,4%) (1,7:1,0).

За изученный десятилетний период число больных с ОФР составило – 4690, из них мужчины 2893 (68,7%), а женщины – 1797 (38,3%). Соотношение мужчин к женщинам составило 1,8:1,0, т.е. мужчин было практически в два раза больше. В целом в структуре заболеваемости ЗНО по Республике Узбекистан удельный вес ОФР значимо не изменился и сохранялся в пределах 2,3%. В возрастной структуре наибольшее число больных в среднем отмечалось среди 45–64 лет, что составило – 47,7%; при этом среди лиц до 15 лет – 0,66%; в 15–17 лет – 0,62%; в 18–44 лет – 15,7%; у лиц 65 лет и старше – 35,3%. Средний возраст больных за исследуемый период составил 60,2 лет. Вычисление темпа прироста показало его убыль, составило $T_{y6} = -0,4\%$, что говорит о некотором «омоложении» заболеваемости ОФР, возможно связанного с образом жизни и изменением поведенческих особенностей среди лиц молодого возраста.

Просчет «грубых» показателей по республике Узбекистан среди всех заболевших за исследуемый период составил – $1,6^0/000$. Половозрастной просчет «грубых» показателей заболеваемости в возрасте 65 лет и старше был наибольшим и составил $13,6^0/000$; у лиц 45–64 лет – $4,8^0/000$; в 15–44 лет – $0,5^0/000$; до 15 лет заболеваемость была наименьшей и составила $0,005^0/000$.

Просчет «грубых» показателей среди всех заболевших мужчин за исследуемый период составил – $2,0^0/000$. Повозрастной просчет «грубых» показателей заболеваемости в возрасте 65 лет и старше составил – $19,2^0/000$; 45–64 лет – $6,3^0/000$; 15–44 лет – $0,6^0/000$; до 15 лет – $0,031^0/000$, а среди женщин составил – $1,2^0/000$. Повозрастной просчет «грубых» показателей заболеваемости в возрасте 65 лет и старше был наибольшим – $9,4^0/000$; в 45–64 лет – $3,3^0/000$; в 15–44 лет – $0,45^0/000$; до 15 лет заболеваемость была наименьшей и составила $0,004^0/000$ (см. рис. 2). «Стандартизованный» показатель по республике Узбекистан среди всех заболевших ОФР (оба пола) за период 2008–2017 гг. составил – $2,3^0/000$, среди мужского населения этот показатель сохранял тенденцию к снижению. Среднегодовой показатель составил – $3,1^0/000$, а среди женского населения – $1,6^0/000$. По всей видимости это может быть связано с улучшением уровня оказания онкологической помощи,

проведением ранней диагностики с последующим мониторингом и соответствующей терапией.

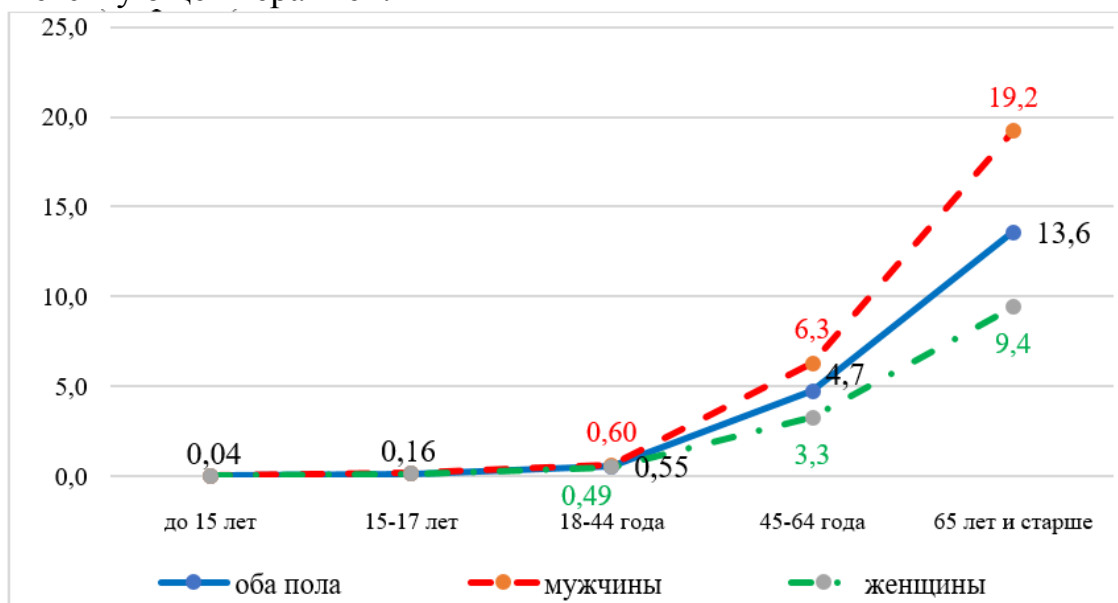


Рис. 2. Повозрастной среднегодовой «грубый» показатель заболеваемости орофарингеальным раком по Республике Узбекистан.

Стандартизованный показатель заболеваемости ОФР по Республике Узбекистан в динамике с 2008 по 2017 гг. значимо не изменялся и составил $2,4 \pm 0,05^{0/000}$ и $2,2 \pm 0,02^{0/000}$, но имел тенденцию к снижению. Среднегодовой темп убыли составил $T_{уб} = -0,8\%$. Это подтверждает гипотезу о сохранении канцерогенных факторов риска, имеющих продолжительное влияние.

Изучение удельного веса больных ОФР по территории Узбекистан показало, что наибольшее число больных за изученный период (2008–2017) наблюдалось в Кашкадарьинской, Самаркандской областях, в городе Ташкенте, что в среднем составило – 12,6%. Далее по убывающей были Ташкентская, Бухарская, Ферганская, Наманганская, Сурхандарьинская и Андижанская области – 7,2%; по остальным регионам, в частности республики Каракалпакстан, Навоийской, Хорезмской, Джизакской областях удельный вес составил – 4,5%; а в Сырдарьинской области число больных было наименьшим, при этом удельный вес составил – 1,4%.

Просчет грубых показателей заболеваемости ОФР (на 100 тыс. населения) показал, что наиболее высокими определялись в Навоийской – 2,7, в городе Ташкенте – 2,4, Кашкадарьинской – 2,3, Бухарской – 2,2, Самаркандской областях – 1,7. Средние значения показателей отмечались в Республике Каракалпакстан – 1,4, Ташкентской – 1,6, Джизакской – 1,4, Наманганской – 1,3, Хорезмской, Сурхандарьинской, Сырдарьинской – 1,2 и Андижанской областях – 1,0. Наименьший показатель отмечался в Ферганской области – $0,9^{0/000}$.

Просчет стандартизованных показателей заболеваемости ОФР (на 100 тыс. мирового населения) показал, что наиболее высокими определялись в Навоийской, Кашкадарьинской – 3,6, Бухарской – 3,1, Самаркандской областях – 2,6 и в городе Ташкенте – 2,3. Средние показатели отмечались в Джизакской – 2,0, Сырдарьинской, Ташкентской, Сурхандарьинской областях и в Республике

Каракалпакстан и составил – 1,9. Наименьшие показатели определялись в Наманганской, Хорезмской – 1,7, Андижанской – 1,4, и меньше всего в Ферганской областях – 1,2⁰/000.

Стандартизация показателей на мировой стандарт позволяет осуществлять наиболее точные сравнения, так как полученные данные пересчитываются согласно стандартам и позволяют рассчитать наиболее верный прогноз. Полученные данные о заболеваемости ОФР показывают наличие высокого канцерогенного фона для развития ОФР, что возможно связано с промышленными зонами – Навоийской, Кашкадарьинской, Бухарской, Самаркандской областей, а по другим регионам, видимо это связано в первую очередь, как известно с зоной экологического бедствия, а также наличием факторов злоупотребления курением как сигарет, так и нюхательного курительного табака – насвая, поведенческими реакциями, образом жизни, в последнее время повышенным уровнем миграции из этих регионов с целью работы в государствах дружества: России, Казахстана и др. (Республика Каракалпакстан, Хорезмская область).

Общая тенденция по заболеваемости ОФР в Республике Узбекистан как видно из графика имеет тенденцию к стабилизации и некоторому снижению, при сохраняющейся динамике стандартизованных показателей.

Во второй подглаве третьей главы проанализировано состояние смертности от ОФР по миру, Республике Узбекистан в целом и в разрезе областей.

В данной главе представлены данные по изучению смертности от ОФР в Республике Узбекистан и его областях за период с 2008 по 2017 гг. За 2017 г. число умерших больных по республике Узбекистан составило 14373, из них от ОФР умерли – 625 больных; т.е. удельный вес смертности от ОФР среди всех ЗНО составляет – 4,35%; из них мужчин было – 377(2,6%); а женщин – 248(1,7%), (соотношение мужчин к женщинам составляет 1,5:1), что говорит о том, что мужчин умирает больше, чем женщины, это также является характерным и по уровню заболеваемости ОФР.

За изученный период в общей сложности от ОФР умерло 625 больных; из них мужчин было – 377(60,3%), а женщин – 248(39,7%). В возрастной структуре наибольшее число умерших больных в среднем отмечалось в возрасте 45–64 лет, что составило 45,6%, 65 лет и старше – 36,7%; 18–44 – 15,7%; до 15 лет – 1,01%; 15–17 лет – 0,92%.

Проведено вычисление «грубых» показателей смертности в соответствии с половозрастными признаками, которое показало, что за исследуемый период по Республике Узбекистан он в среднем составил 1,6⁰/000. Повозрастной просчет «грубых» показателей смертности был наибольшим в возрасте 65 лет и старше – 14,31⁰/000; выявлен в 45–64 лет – 4,60⁰/000; в 18–44 лет – 0,56⁰/000; в 15–17 лет – 0,25⁰/000; у лиц до 15 лет – 0,05⁰/000.

«Грубый» показатель смертности среди мужчин в среднем составил 2,0⁰/000; 65 лет и старше – 19,95⁰/000; 45–64 лет – 6,31⁰/000; 18–44 лет – 0,61⁰/000; 15–17 лет – 0,25⁰/000; до 15 лет – 0,07⁰/000, а среди женщин этот показатель в

среднем составил $1,21^{0}/_{000}$, 65 лет и старше – $9,54^{0}/_{000}$; 45–64 лет – $3,08^{0}/_{000}$; 18–44 лет – $0,51^{0}/_{000}$; 15–17 лет – $0,26^{0}/_{000}$; до 15 лет – $0,04^{0}/_{000}$.

Проведен расчет «стандартизованных» показателей смертности в Республике Узбекистан, который в среднем составил $2,3^{0}/_{000}$ с темпом прироста $T_{пр}=+2,0\%$. Стандартизация по полу показала, что показатель смертности среди мужчин в среднем составил $3,2^{0}/_{000}$, $T_{пр}=+1,2\%$, самый высокий по годовому показателю смертности у мужчин составил – $3,5^{0}/_{000}$, который был зафиксирован в 2017 г., а у женщин этот показатель в среднем составил $1,6^{0}/_{000}$, $T_{пр}=+4,6\%$. При этом самый высокий уровень смертности составил в 2017 г. – $1,9^{0}/_{000}$.

Расчет «грубых» показателей смертности от ОФР (на 100 тыс. мирового населения) показал, что наиболее высокими они определялись в городе Ташкенте – 3,0, Бухарской – 2,1, Кашкадарьинской – 1,8, Ташкентской – 1,7, Сырдарьинской – 1,7, Самаркандской – 1,6, Наманганской областях – 1,6 и в Республике Каракалпакстан – 1,5; средние значения показателей отмечались в Сурхандарьинской – 1,2, Джизакской – 1,2, Андижанской – 1,1 и Навоийской областях – 1,1; наименьший показатель отмечался в Ферганской – 1,0 и Хорезмской областях – 0,8. Просчет «стандартизованных» показателей смертности от ОФР (на 100 тыс. мирового населения) показал, что наиболее высокими они определялись в городе Ташкенте – 3,3, Кашкадарьинской – 3,1, Сырдарьинской – 3,0, Бухарской – 2,8, Самаркандской – 2,6, Ташкентской – 2,1, Наманганской – 2,0, Сурхандарьинской областях – 2,0 и в Республике Каракалпакстан – 2,3; средние показатели отмечались в Джизакской – 1,8, Андижанской – 1,6, Навоийской – 1,6, Ферганской областях – 1,2; наименьший показатель отмечался в Хорезмской области – 1,0. Как показывают вычисления прогнозных показателей смертности на 2020, 2030, 2050 гг. прогноз остается неутешительным, так как отмечается его прирост в целом по Узбекистану – 1,2%, при этом у мужчин будет составлять – 0,7%, у женщин – 2,6% (см. рис. 3).

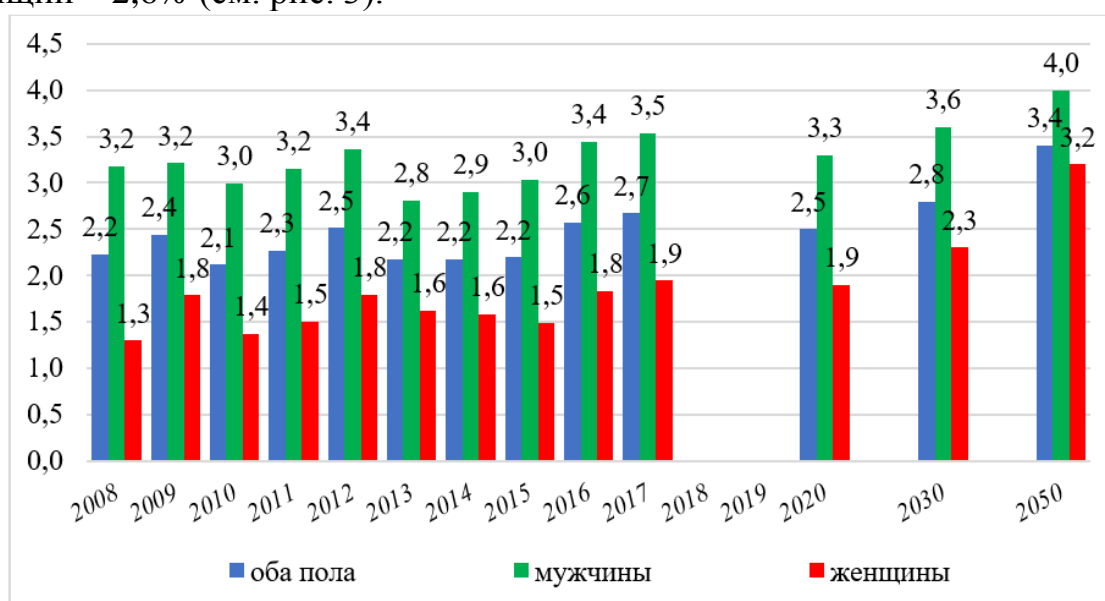


Рис. 3. Уровень прогнозирования показателей смертности от ОФР на 2020 г. (2030 г., 2050г.) в Республике Узбекистан.

Задачи, основанные на этих результатах, заключаются в обновлении регистров, обеспечивающих всеобщий охват, проведение профилактических мер, а также подробного рассмотрения возможных причин распространенности ОФР.

В процессе разработки политики правительства в условиях высокого риска необходимо уделять приоритетное внимание онкослужбы, направленное на разработку профилактических программ раннюю диагностику и выявления ОФР на этапах первичного звена здравоохранения.

В четвертой главе диссертации **«Роль молекулярно-биологических и иммунологических маркеров в диагностике и лечении больных с орофарингеальным раком»** проведена оценка серологических, молекулярно-генетических и иммунологических маркеров заболеваний у больных ОФР. В данный раздел исследования были включены результаты исследований 65 больных с ОФР. По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований, с качественным определением РНК ВЭБ-инфекции у больных с ОФР, репликационная активность ВЭБ-инфекции была выявлена у 87,4% больных (ПЦРплазма «+» и/или ПЦРслюна «+»), а у 12,6% обследованных нами больных активной репликации ВЭБ не было выявлено ни в плазме крови, ни в слюнной жидкости. При подробном рассмотрении больных с положительным результатом ПЦР-исследования на ВЭБ по частоте встречаемости репликации в слюне и в плазме крови, выявлено что почти у 94,8% из этих больных репликационная активность вируса была выявлена в слюнной жидкости организма, в то время как в плазме крови ПЦР-исследование давало отрицательный результат (ПЦРплазма «-»; ПЦРслюна «+»), что отражает выраженный тропизм вируса к эпителиальным клеткам слюнных желез. И только у 3,8% больных с положительными результатами ПЦР-исследований, репликационная активность вируса отмечалась, как в слюнной жидкости, так и в плазме крови больных (ПЦР плазма «+»; ПЦР слюна «+»), и только у 1,4% больных репликативная активность была выявлена только в слюне (ПЦР плазма «-»; ПЦР слюна «+»). То есть, у большинства больных с ОФР отмечается местная (в слюне) репликативная активность ВЭБ, что позволяет утверждать значимую роль данной инфекции в развитии пролиферативного процесса в этой зоне. Таким образом в результате проведенных комплексных исследований серологических и молекулярно-генетических показателей определено, что для больных с орофарингеальным раком было характерно более частое (56%) выявление капсультного антигена (VCA) и чаще в сочетании в сочетании с нуклеарным (NA) вируса Эпштейна-Барра, что является показателем хронической персистенции вируса, а также частое выявление вирусной ДНК в слюне этих больных при отсутствии репликации в плазме крови, что дает основание использовать эти показатели как предиктивные критерии возможного развития орофарингеального рака.

Изучение иммунологической характеристики обследованных больных с орофарингеальным раком показало, что у них выявлен Т-клеточный иммунодефицит, который проявляется дефицитом CD4+ Т-хелперов/индукторов на фоне повышенного числа CD8+ Т-лимфоцитов, в

результате дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов отмечается значительное снижение иммунорегуляторного индекса, что является показателем неадекватности иммунного реагирования, со стороны активационного маркера CD95+ маркера апоптоза, который повышен, что подтверждает формирование клеточного иммунодефицита.

Таким образом, при ОФР наблюдается дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Дисбаланс в клеточном звене иммунитета выразился в подавлении иммунорегуляторного индекса за счет снижения числа Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. Циркулирующие иммунные комплексы крупных и мелких величин были повышены, при этом наблюдалось наибольшее повышение ЦИК мелких величин, что видимо связано как с инфицированностью ВЭБ, так и с наличием активного пролиферативного процесса в организме.

Анализ показателей стимулятора неоангиогенеза у больных с орофарингеальным раком показал, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, указывают на существование прямой зависимости между экспрессией VEGF и степенью злокачественности опухоли, а также процессами метастазирования и рецидивирования.

Нами был определен уровень VEGF в сыворотке крови у впервые выявленных больных с ОФР (Т3-4N0M0 стадии), а также в группе контроля (здоровые лица). Исследования проводились в динамике – при поступлении больных и после 14 дней после операции. Проведенные исследования показали, что содержание VEGF в группе здоровых лиц сывороточная концентрация фактора роста эндотелия сосудов составила $35,7 \pm 0,54$ нг/мл, а в группе больных с впервые выявленным ОФР этот показатель был достоверно выше ($P < 0,05$) и в среднем составил $531,21 \pm 58,3$ нг/мл. Следует также отметить, что если рассматривать этот показатель отдельно по группам больных в зависимости от наличия метастазов, то уровень VEGF в группе больных с метастазами ($874,21 \pm 67,3$ нг/мл) был примерно в 3 раза выше по сравнению с данными больных без метастазов ($362,21 \pm 53,1$ нг/мл).

Уровень VEGF после операции на 14 день составил в среднем $308,18 \pm 43,1$ нг/мл, что еще значительно выше показателей контрольной группы, но уже почти в 2 раза ниже, чем до оперативного вмешательства. Учитывая, что все больные находились на диспансерном наблюдении после лечения, мы условно разделили их на тех, у кого после лечения был все еще высокий уровень VEGF, и у кого этот уровень был значительно ниже. В результате ретроспективного наблюдения было выявлено, что среди больных, имевших высокий уровень VEGF после удаления опухоли количество рецидивов было в 2,1 раза больше, чем у пациентов с более низким показателем VEGF после удаления опухоли.

Для выявления патогенетических взаимосвязей нами был проведен полный анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем VEGF со всеми изученными вирусологическими, молекулярно-генетическими и иммунологическими показателями. Исследовали связь изменения уровней VEGF в сыворотке крови с возрастом больных и выявили прямую

корреляционную зависимость среднего уровня значимости между уровнем VEGF в сыворотке крови и возрастом пациентов ($r=0,51$; $p=0,041$). Отмечена прямая достоверная зависимость уровня VEGF и возраста пациентов при дифференцировке по TNM степеням ($r=0,45$, $p=0,018$). Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний не изменяло данной зависимости. То есть, чем старше был пациент, тем более высокие показатели VEGF у него определялись.

При дальнейшем корреляционном анализе нами выявлена значимая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем VEGF и маркером апоптоза CD95+ ($r=0,75$; $p=0,004$) и обратная корреляционная взаимосвязь с индексом иммунорегуляции ИРИ ($r=-0,487$; $p=0,021$). Далее мы рассмотрели встречаемость этих показателей в зависимости от распределения по стадиям TNM, и выявили, что у пациентов T4N0M0 стадии орофарингеального рака в 89% случаев отмечался высокий уровень (выше $531,21 \pm 58,3$ нг/мл), повышенная экспрессия (выше $33,4 \pm 1,53\%$) и снижение иммунорегуляторного индекса (ниже 1,0), или же как минимум сочетание 2-х из перечисленных показателей. Тогда как такие значения этих 3-х взаимосвязанных показателей при T3N0M0 стадии встречались только в 58% всех случаев заболевания. Таким образом, совместное определение уровня VEGF, маркера апоптоза CD95+ и индекса иммунорегуляции позволяет прогнозировать более тяжелое течение орофарингеального рака.

В пятой главе диссертации **«Стратификация больных орофарингеальным раком»** представляется информация о группах больных, проведенных методах лечения и их результатах с оценкой выживаемости. Учитывая, разнообразие локализаций первичной опухоли и особенности тактики лечения, включая последние клинические рекомендации NCCN 2019 (Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version, 2019), где доступных рекомендаций по группировке этих больных мы не нашли. В отличие от других более изученных онкологических нозологий, таких как рак легкого, желудка, колоректальный рак и другие ЗНО для ОФЗ как оказалось, не существуют общепринятые правила для систематизации и характеристики опухолей, разделенных детально по локализации, методам лечения и их результатам. По нашему мнению, изучение больных по локализациям позволяет определить особенности течения и лечения орофарингеального рака. Мы остановимся на основных характеристиках клинического материала и на обсуждении полученных результатов.

Были рассмотрены следующие локализации опухолей орофарингеальных заболеваний: опухоли языка 116 (27,2%); опухоли дна полости рта 56 (13,2%); опухоли мягкого неба 14 (3,3%); опухоли твердого неба 20 (4,6 %); опухоли альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти 78(18,3%); опухоли слизистой щеки 37 (8,6%); опухоли корня языка 27 (6,3 %); опухоли глотки 79 (18,5%).

При распространенных процессах локализация первичной опухоли в полости рта и/или в ротоглотке, редко соответствует только одной

анатомической области. Встречаются локализация опухолей на границе этих анатомических зон – двух, трех, а иногда и более. Таким образом, мы столкнулись с необходимостью отдельной группировки и систематизации пациентов.

Группировка больных. Из восьми анатомических зон, указанных в историях болезни все 427 пациентов по близости расположения, были объединены в следующие четыре группы, названные локализациями (см. табл. 1). При группировке больных мы преднамеренно не стали использовать термин «группа 1», «группа 2» и т.д., так как в последующем предстояло раздельное изучение этих четырех локализаций в разрезе контрольной и основных групп (см. табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наибольший удельный вес составили 172(40,2%) больных с опухолями подвижной части языка и дна полости рта (локализация-1), а пациенты с опухолями корня языка и ротоглотки 34(8,0%) составили самую малочисленную группу (локализация-4). Подобная группировка нам показалась особенно приемлемой для последующего подсчета выживаемости, так как только объединив между собой некоторые малочисленные группы с соседней анатомической зоной мы смогли выйти на статистическую репрезентативность.

Таблица 1

Распределение больных орфарингеальным раком на основании анатомических критериев локализации по принципу распространения в окружающих зонах

N пп	Локализации	Диагноз в истории болезни	Количество больных					
			Основная		Контрольная		ВСЕГО	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1	Локализация-1	опухоли языка и за полостью рта	45	30.2%	127	45.6%	172	40.2%
2	Локализация-2	альвеолярные отростки верхней и нижней челюсти и слизистая щек	55	36.9%	51	18.3%	106	24.8%
3	Локализация-3	опухоли мягкого и твердого неба	32	21.4%	83	29.8%	115	27.0%
4	Локализация-4	опухоли корня языка и глотки	17	11.4%	17	6.1%	34	8.0%
Итого			149	100%	278	100%	427	100%

Изучение непосредственных результатов лечения ОФР проведены у всех пролеченных больных. Учитывался характер послеоперационных, лучевых и химиотерапевтических осложнений, а также их частота в зависимости от объема проведенного лечения. Случаев внутрибольничной летальности в нашем исследовании не было. Следующим этапом оценки эффективности хирургических вмешательств было изучение сложности операции в контрольной и основной группе (см. табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по сложности хирургических вмешательств в контрольной и основной группе

№	По сложности	Основная (n=149)	Контрольная (n=278)	Всего (n=427)
1	Стандартная	21(20,1%)	49(35,0%)	70 (28,5%)
2	Расширенная	31 (30,0%)	53 (37,5%)	84 (34,2%)
3	Расширенно-комбинированная	37 (35.5%)	27 (19,1%)	64 (26,2%)
4	Комбинированная	10 (9,6%)	4 (2,8%)	14 (5,8%)
5	Симптоматическая	3 (2,8%)	5 (3,5%)	8 (3,3%)
6	Паллиативная	2 (2,0%)	3 (2,1%)	5 (2,0%)
Итого		104	141	245

Всего у 70-ти больных проведены стандартные операции, у 84 – расширенные операции, у 64 – расширенно-комбинированные операции, а у 14 – только комбинированные операции.

Следует подчеркнуть, что сравнительное изучение показателей послеоперационных осложнений в зависимости от вида развившегося осложнения по локализациям не выявило каких-либо статистически значимых различий (горизонтальное сравнение). В тоже время, объединенное изучение удельного веса (шести видов) разбираемых осложнений вертикально демонстрирует определенную закономерность. Так в 1-й локализации (рак языка и дна полости рта) развитие хирургических осложнений в контрольной группе больных было отмечено 2 раза больше (27,5% против 13,4% в основной группе). В контрольной группе больных при 1-й локализации наибольший удельный вес составляли расхождение швов (7,9%) и образование свища (7,0%), частота хирургических осложнений в основной группе было меньше. Изучение 2-й локализации (рак альвеолярного отростка нижней и верхней челюсти, слизистой щеки) также показывает значимое уменьшение последних в основной группе (23,7% против 37,2% в контрольной группе). В 3-й локализации (рак мягкого и твердого неба) тенденция к уменьшению осложнений в основной группе сохраняется (32,6% против 18,8% в основной группе). Следует отметить, ни одного случая расхождения швов после операций при этой локализации не было.

Преимущество основной группы в виде почти трехкратного уменьшения удельного веса хирургических осложнений наблюдается при сравнении 4-й локализации (рака корня языка и ротоглотки), где в контрольной группе их было 41,2%, а в основной всего 11,8%.

Таблица 3

**Детализация хирургических осложнений в основной группе
по локализациям**

№	Осложнения	Локализации								Всего	
		1-ая		2-ая		3-ая		4-ая			
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	Полный некроз лоскута	1	2.25%	2	3.6%	1	3.2%	-	-	4	2.7%
2	Частичный некроз лоскута	1	2.25%	3	5.5%	2	6.2%	2	11.8%	8	5.3%
3	Расхождение швов	2	4.5%	2	3.6%	-	-	-	-	4	2.7%
4	Образование свища	1	2.25%	3	5.5%	2	6.2%	-	-	6	4.0%
5	Нагноение раны	1	2.25%	2	3.6%	1	3.2%	-	-	4	2.7%
6	Кровотечение	-	-	1	1.9%	-	-	-	-	1	0.7%
7	Без осложнения	39	86.6%	42	76.3%	26	81.2%	15	88.2%	122	81.9%
Итого		45	100%	55	100%	32	100%	17	100%	149	100

Детальное изучение таблицы №3 показывает полное отсутствие при этой локализации (рак корня языка и ротоглотки) таких грозных осложнений, как полный или частичный некроз лоскута, расхождение швов, образование свища, нагноение раны и кровотечения. По нашему мнению, такой результат является наиболее приоритетным именно при этой, казалось бы, самой труднодоступной локализации – при раке корня языка и ротоглотки. Залогом успеха вероятнее всего явилось применение новых за патентованных (№ 2704599) инновационных хирургических подходов описных в следующей главе. Таким образом, изучение структуры и анализ хирургических осложнений в детализированном виде показывает наличие определенной закономерности в виде уменьшения осложнений в тех локализациях, которые располагаются более глубинно, более труднодоступно.

Анализ осложнений после специальных (онкологических) методов лечения. Лучевая терапия (ЛТ) опухолей полости рта и ротоглотки до настоящего времени является наиболее приемлемой. Она была применена более чем у 80% больных раком слизистой полости рта и ротоглотки. При этом у половины пациентов она используется в самостоятельном плане 291 больному проведена лучевая терапия как в контрольной, так и в основной группе. Осложнения от лучевой терапии по тяжести изучались по следующей последовательности: радиопителит слизистой полости рта; радиопителит слизистой гортани, гортаноглотки и ротоглотки; радиопителит кожи передней поверхности шеи. Мы остановились именно на термине «радиопителит», которого в литературе также называют лучевым мукозитом, где имеет место лучевые реакции обратимого характера. Грубых осложнений в виде лучевого повреждения органов ОГШ и их функций в нашем исследовании не было. Наиболее частым осложнениям после лучевой

терапии у больных был радиоэпителиит на фоне отека слизистой полости рта – 48,5%. В нижележащих органах шеи (ротоглотки, гортани, гортаноглотки), кожи переднебоковой поверхности шеи он встречался почти в 3 раза реже, соответственно 16,3% и 18,2%. Сравнительное изучение осложнений в контрольной и основной группе показывает, что в целом из 104 больных основной группы у 73,9%, и из 187 больных контрольной групп у 88,2% пациентов развились осложнения указанного выше характера. Как видно, из представленных данных существенной разницы в частоте осложнений между группами не наблюдался (см. табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика осложнения после лучевой терапии в контрольной и основной группе

№	Осложнение	Группы				Всего	
		Основная		Контрольная			
1	Радиоэпителиит и отек слизистой полости рта	44	42,3%	97	51,9%	141	48,5%
2	Радиоэпителиит слизистой гортани, гортаноглотки и ротоглотки	14	13,4%	33	17,6%	47	16,3%
3	Радиоэпителиит кожи передней поверхности шеи	19	18,2%	35	18,7%	54	18,2%
4	Не наблюдался	27	26,1%	22	11,8%	49	17,0%
Всего		104	35,8%	187	64,2%	291	100

Подобное отсутствие корреляций по частоте осложнений лучевой терапии с одной стороны позволяет думать о том, что в контрольной и основной группе был применен одинаковый подход. Это и так, на самом деле, прорывных рекомендаций по улучшению лучевой терапии опухолей этой локализаций как у нас в клинике, так и в других онкологических учреждениях РУз, за последний 10–15 лет не было.

Осложнения после химиотерапии. Всего 276 больным проведены 1182 курсов химиотерапии из них у 134-х (48,5%) наблюдались различного рода осложнения после химиотерапии. Понятно, что доза лимитирующую токсичность имеют не все больные, соответственно не все циклы или курсы химиотерапии проявляются токсичностью. Учитывались случаи токсичности на любом этапе лечения. Таким образом, в контрольной группе у 100(74,6%) пациентов, а в основной у 34-х–25,3% развились осложнения, связанные с химиотерапией (см. табл. 5.).

Для оценки отдаленных результатов лечения по критериям – выживаемости использовался моментный метод построения таблиц выживаемости, прослежена дальнейшая судьба больных включенных в настоящее исследование, что оказалось достаточно высокой и составила – 91,3% (390 из 427) пациентов.

Детализация осложнений химиотерапии по NCCN

№	Осложнение	Группы				Всего	
		Основная		Контрольная			
1	Тошнота, рвота, снижение аппетита	9	26.5%	29	29.0%	38	28,3%
2	Раздражения кишечника, диарея	7	20.5%	16	16.0%	23	17,0%
3	Слабость, утомляемость, усталость	6	17,7%	25	25.0%	31	23,7%
4	Потеря волос	7	20.5%	14	14.0%	21	15,5%
5	Стоматит	5	14.8%	16	16.0%	21	15,5%
Всего		34	100%	100	100%	134	100%

Для сравнения кривых «кумулятивного анализа выживания» рассчитанных методом Kaplan-Meiera, использовались Log-rank тест для сравнения связанных выборок, а также непараметрический критерий – Х квадрат (X²) метод Пирсона. Отдаленные результаты рассчитывались методом моментной оценки, разработанном на основе таблиц выживания.

Основной нашей задачей было сравнение общей выживаемости в контрольной и основной группах. Цензурирующим критерием служил факт смерти пациента – всего в обе группы к моменту анализа умерло 188 больных из 390, что составило 51,8%. К моменту построения таблиц выживаемости в основной группе были живы 77,1%, а в контрольной – 37,6% больных. При изучении, показателей выживаемости в зависимости от вида развившихся осложнений и их влияния на прогноз выявлены следующие особенности. К моменту анализа в группе с хирургическими осложнениями оказались живы 50% больных, лучевыми–52,4%, тогда как с химиотерапевтическими осложнениями остались в живых лишь – 20,7%.

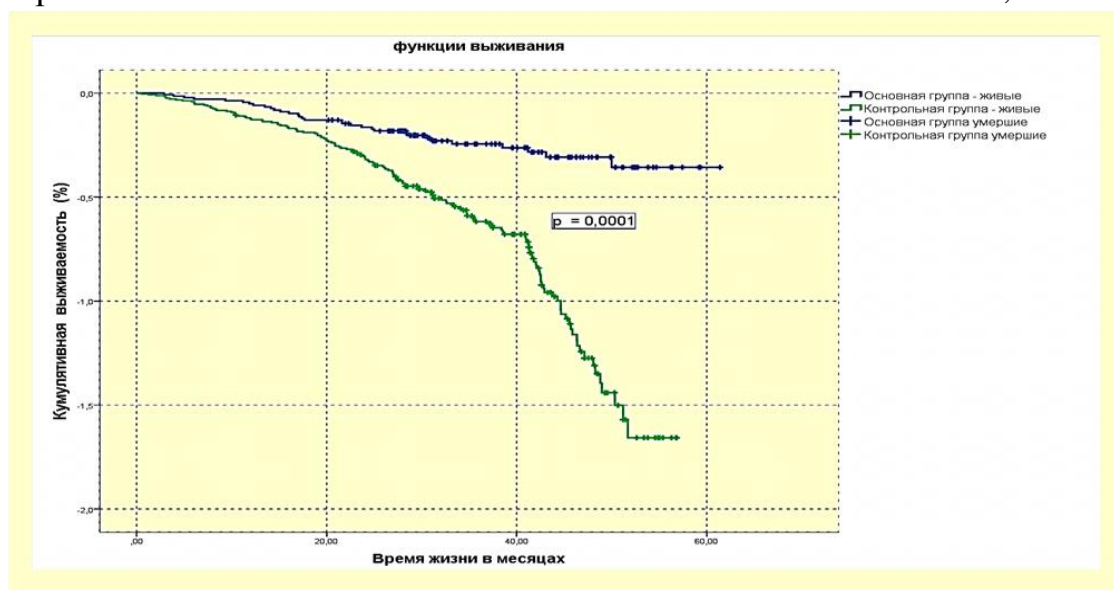


Рис.4. Сравнение кумулятивной выживаемости в контрольной и основной группа

Расчет показателей 3-х и 5-летней кумулятивной выживаемости показывает, что 3х и 5-летняя выживаемость хирургических осложнений составила – 84,3%, лучевых 76,1% а химиотерапевтические осложнения – 52,8%. После хирургических осложнений 5-летняя выживаемость не достигнута (см. рис.5).

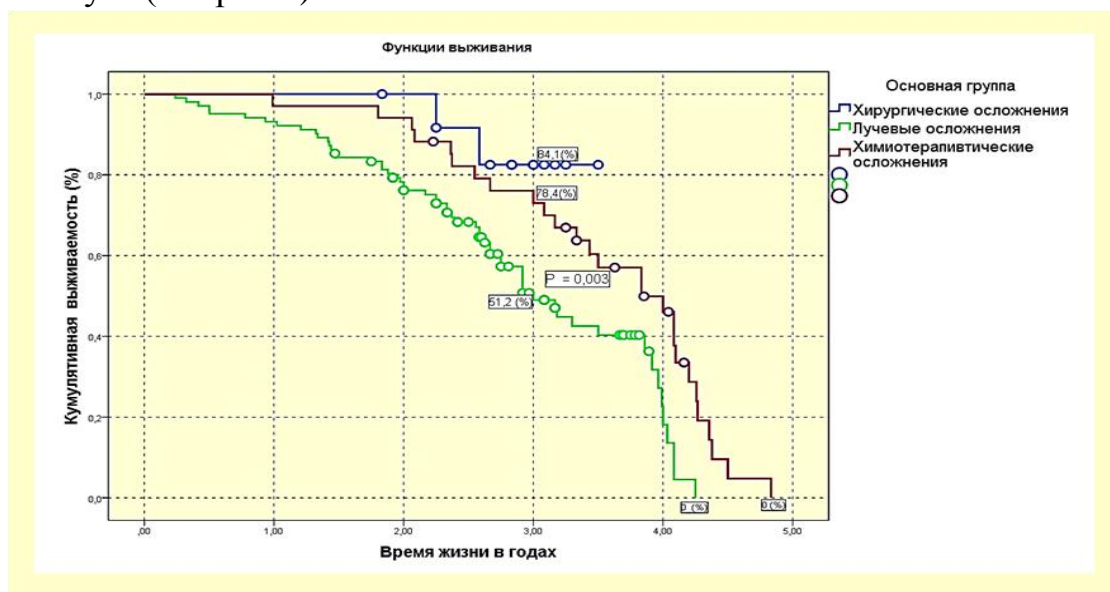


Рис. 5. Показатели 3-х и 5-летней кумулятивной выживаемости

Таким образом, изучение показателей выживаемости в зависимости от факта развития и вида осложнений позволяет определить статистически значимые различия. Основными цензурирующими критериями являются – законченность лечения ($P=0,0001$) в обеих группах, сам факт развития осложнения в основной группе ($P=0,001$).

В шестой главе диссертационной работы «**Совершенствование хирургической тактики при комплексном лечении местно-распространенного орофарингеального рака**» рассматриваются тактические аспекты хирургического лечения местно-распространенных опухолей орофарингеальной зоны с разработкой и применением нового модифицированного способа мандибулотомии при опухолях дистального отдела полости рта и ротоглотки.

Исследования были проведены в отделении опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института и Ташкентского областного филиала РСНПМЦОиР Республики Узбекистан за период 2017–2019 гг., согласно подписанному договору № 7.3 от 16 ноября 2017 года. Под нашим наблюдением находились 33 больных с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны III и IV стадий, которым проведено хирургическое вмешательство в объеме расширенно-комбинированной операции с использованием предлагаемого метода мандибулотомии с превентивной оростомой. Контрольную группу составили 136 пациентов, которым оперативные вмешательства проведены в прежние года внутриротовым доступом (2008–2017).

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения проведены курсы неoadьювантной химиотерапии (НПХТ) по схеме PF или TRF, с последующей лучевой терапией по предоперационной программе СОД 40-60Гр. После оценки эффективности курса комбинированной терапии произведены расширенно-комбинированные операции в различных объемах. Критериями отбора больных для мандибулотомии были: верифицированный диагноз: морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак орофарингеальной области T₃-T₄ стадии; рецидивные опухоли орофарингеальной области.

На первом этапе осуществляется биопсия опухоли с морфологической верификацией диагноза, КТ и МРТ исследования нижней челюсти, подчелюстной области, полости рта, глотки. При подозрении на поражение крупных сосудов шеи осуществляется их ангиография.

Преодоление данных сложностей возможно при выполнении мандибулотомии (МДТ), после которой, раздвинув фрагменты рассеченной нижней челюсти и вытянутом языке (прошитым или фиксированным языкодержателем) достигается необходимая визуализация. Это значительно расширяет обзор операционной области, что облегчает проведение радикальной операции, по окончании которой челюсть восстанавливается скреплением титановыми пластинами.

Учитывая все изложенное выше, нами был разработан способ модифицированной мандибулотомии, которая заключается в оригинальном способе рассечения нижней челюсти с надежным послеоперационным остеосинтезом титановой минипластиной. Использование данного способа дает возможность максимально визуализировать операционное поле, радикально удалить опухоль, реконструировать дефект мягких тканей. Использование метода модифицированной мандибулотомии с одновременно созданной превентивной оростомой расширяют возможности хирургического лечения больных распространенным раком задних отделов ОФЗ (см. рис. 5). Вертикальный косой распил повышает прочность восстановленной нижней челюсти, ограничивает подвижность скрепленных фрагментов челюсти, мобильность верхнего фрагмента придерживается нижним и наоборот в верхние части. Эта самостабилизация, дополнительно усиленная скреплением минипластиной, укрепляет монолитность всей конструкции (восстановленной нижней челюсти), улучшая остеосинтез. Одним словом, исключается развитие такого грубого ортопедического осложнения как «нестабильность костных краев». Оростома сформированная в подчелюстной области: в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта.

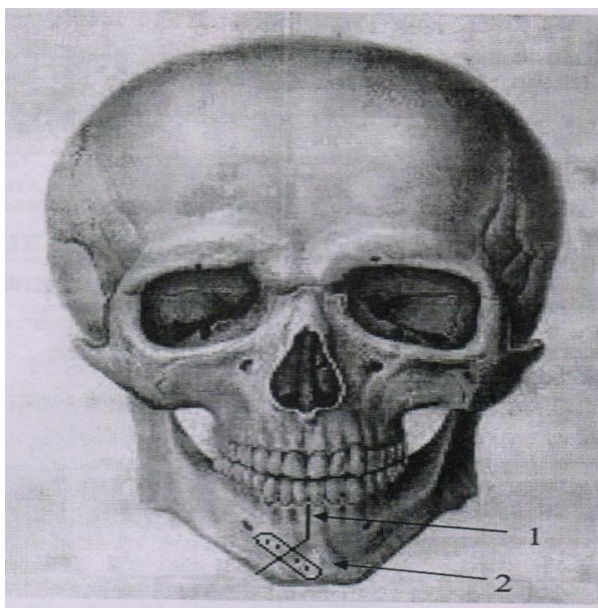


Рис. 6. Мандибулотомия по разработанному нами способу:

1 – линия распила нижней челюсти, формирующая подобие двух костных треугольников, 2 – титановая минипластина.

Предварительно проведенная подчелюстная лимфодессекция упрощает её выполнение и обеспечивает самопроизвольное удаление жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Она позволяет свободно, без усилий и безболезненно проводить лечебную санацию. Этим предотвращается возникновение некроза слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, препятствуя образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза (см. рис.7).

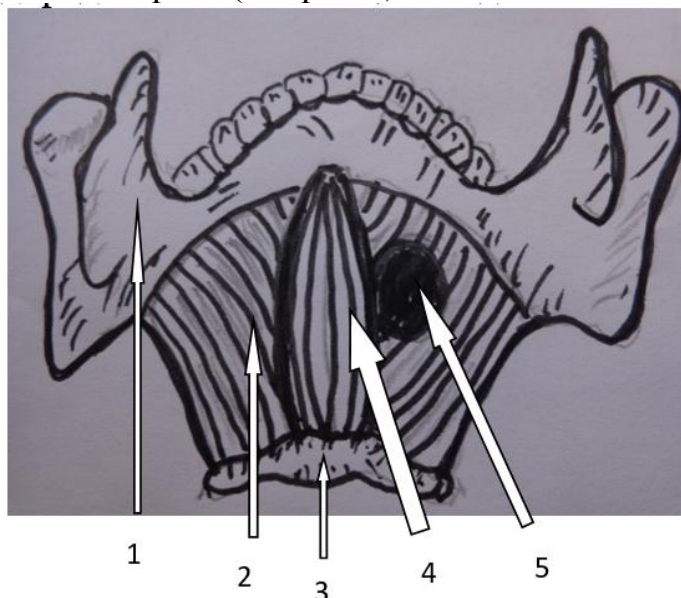


Рис.7. Схематичное изображение оростомы.

1 – нижняя челюсть; 2 – челюстно-подъязычная мышца; 3 – подъязычная кость; 4 – подъязычно-подбородочная мышца; 5 – планируемая оростома.

После заживления раны в полости рта (3-4 недели) и удаления носопищеводного зонда, восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. Оростома, как правило, к данному сроку самостоятельно рубцуется, или проводится её пластика.

Разработка и внедрение в клиническую практику нового метода хирургического лечения при местно-распространенном раке задних отделов полости рта и ротоглотки с использованием модифицированной мандибулотомии и формирование привентивной оростомы, позволило расширить показания к выполнению радикального хирургического удаления опухоли. Непосредственные результаты в виде уменьшения послеоперационных осложнений, восстановления жевания, глотания и речи, сокращения сроков нетрудоспособности дополнительно характеризуются достижением лучших эстетических и, функциональных результатов.

Отдаленные результаты предложенного нового хирургического метода лечения местно-распространенного рака задних отделов ОФЗ по сравнению с контрольной группой также оказались вполне удовлетворительными. Расчетные показатели выживаемости в основной группе оказались статистически достоверно лучше ($p=0,00043$) по сравнению с группой контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание учёной степени доктора (DSc) медицинских наук на тему: «Эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности рака органов полости рта и ротоглотки, методы их коррекции, лечения и прогнозирования» сформулированы следующие выводы:

1. За последние 10 лет, в целом по Республике отмечается снижение стандартизированных показателей заболеваемости ЗНО ОФЗ на оба пола $2,0\text{‰}$, с темпом убыли $T_{уб} = 0,8\%$;

2. Регионами с наиболее высокими стандартизированными показателями заболеваемости являются Навоинская, Кашкадаринская – $3,6$ и Бухарская область – $3,1$ на 100 тыс. населения. Низкие стандартизированные показатели отмечаются в Хорезмской – $1,7\text{‰}$, Андижанской – $1,4\text{‰}$ и в Ферганской области – $1,2\text{‰}$. С эпидемиологической точки зрения высокие показатели заболеваемости в этих регионах связаны с злоупотреблением курения, насвая, образом жизни и питания;

3. Стандартизированные показатели смертности ОФР в Республике Узбекистан по мировым стандартам имеют тенденцию роста, в среднем на $2,3\text{‰}$ (ДИ-95%), с темпом прироста $T_{пр}=+2,0\text{‰}$. Высокие стандартизированные показатели смертности отмечаются в Сурхандаринской ($T_{пр}=+20,8\%$), Самаркандской ($T_{пр}=+20,2\%$) и Сырдаринской $T_{пр} =20,1\%$ областях. Эти показатели требуют проведения широко масштабных эпидемиологических исследований в этих регионах;

4. При ОФР сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) как прогностический молекулярный фактор имеет высокое значение, концентрация последнего была выше в 10 раз по сравнению контрольной группой и отмечена корреляция с частотой прогрессирования опухоли и метастазированием в регионарные лимфоузлы;

5. Развитие опухолевого процесса при ОФР коррелирует с особенностями иммунного статуса, которые характеризовались либо дефицитом (CD4+, Т-хелперы/индукторы), либо повышением (CD8+ цитотоксических лимфоцитов и CD 95+) и цитокинов, что указывает на нарушение баланса клеточного и гуморального иммунитета, а также повышения цитотоксического и апоптотического влияния на клетки иммунной системы.

6. Исследование активности вируса Эпштейна-Барра (репликации) местно (в ротовой полости), а также его отсутствие в сыворотке крови определяет возможности его использования в качестве предиктора неблагоприятного клинического течения, а также включения в схемы лечения противовирусных препаратов с целью коррекции этих состояний при лечении ОФР.

7. Стратификация больных по локализации, степени распространенности опухоли, с группировкой больных по анатомическим зонам позволила разработать критерии выбора хирургического, комплексного и комбинированного методов лечения больных с ОФР.

8. В клиническую практику внедрены научно-обоснованные виды оперативных вмешательств при локализации опухоли в орофарингеальной зоне в зависимости от резектабельности процесса. Исходя из сложности оперативного вмешательства они разделены на стандартные, расширенные, комбинированные, расширенно-комбинированные, паллиативные и симптоматические.

9. Разработанные виды оперативных вмешательств значительно сократили частоту гнойно-воспалительных осложнений (17,1% в сравнении с 33,6%). При этом реконструктивно-пластическая операция в объеме мандибулотомии с оростомой является приоритетной, так как её выполнение способствовало скорой социальной адаптации и повышению качества жизни и выживаемости больных. 5-летняя выживаемость при отсутствии осложнений в основной группе составила – 76,1%, а при их наличии, ни один больной не прожил указанный рубеж.

10. Разработанная модифицированная мандибулотомия с превентивной оростомой позволила выполнять оперативные вмешательства в радикальном объеме при распространенном раке задних отделов полости рта и ротоглотки, а также уменьшить частоту послеоперационных осложнений в 2 раза, в короткие сроки восстановить акты жевания, глотания и речи.

**ON-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

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

GANIEV ABDUVAZ ABDULAKHATOVICH

**EPIDEMIOLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL FEATURES
OF ORGAN AND OROPHOPAL CANCER, METHODS OF THEIR
CORRECTION, TREATMENT AND PREDICTION**

14.00.14 - Oncology

14.00.21 - Dentistry

**ABSTRACT OF THE DOCTOR'S DISSERTATION (DSc)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The topic of the dissertation of a doctor (DSc) in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2021.1.DSc./Tib311

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

The abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council and the information and educational portal «ZiyoNet» at: www.ziyo.net/uz

Scientific consultants:

Svetitsky Pavel Viktorovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Abdihakimov Abdulla Nusratullaevich

Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Khasanov Adham Ibragimovich

Doctor of Medical Sciences

Abdugaparov Sulajman Bahretdinovich

Doctor of Medical Sciences

Nabieva Umida Pulatdjanovna

Doctor of Medical Sciences

Lead organization:

Samarkand State Medical Institute

The defense will take place on «___» _____ 2021. at _____ hours at a meeting of the scientific council DSc.04.12.2018.TIB.77.01 for the awarding of academic degrees at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Farobiy st., 383, Tel.: (+ 99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96. e – mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation (DSc) can be found in the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. 637 (Address: 100174, Tashkent, Farobiy st., 383, Tel.: (+ 99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96. e – mail: info@cancercenter.uz).

The abstract of the dissertation was sent «___» _____ 2021.
(register of the dispatch protocol No. _____ dated _____ 2021).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the One-Time Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Adilkhodjaev

Scientific secretary of the one-time scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the One-Time Scientific Seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (DSc))

The aim of the study is to improve and improve the results of treatment of locally advanced oropharyngeal cancer with the study of epidemiological and molecular biological characteristics.

The object of the clinical study was 427 patients with a verified diagnosis of oropharyngeal cancer, stage T2-4N0-2M0, who underwent examination and treatment in the Department of Head and Neck Tumors of the Tashkent Regional Branch of the RSSPMCO&R and of RSSPMCO&R. For the epidemiological analysis, data were obtained from official reports - «Report on malignant neoplasms» (registration form No. 7-SSV) for 2008-2017. and the State Statistics Committee of the Republic of Uzbekistan on the population in the Republic of Uzbekistan for 2008-2017.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

a method of lymphadenectomy of the cervical region has been developed, which is used to remove lymph nodes in locally advanced cancer of the oral cavity and the posterior part of the oral cavity organs;

a method of surgical practice was developed through the use of preventive orostomy for early healing of postoperative wounds in the surgical treatment of cancer of the oral cavity and oropharynx;

the role of the molecular biological marker VEGF in the development of the level of Epstein-Barr infection in patients with locally advanced cancer of the oropharyngeal zone was proved;

the possibility of using the modified method of mandibulotomy for locally advanced oropharyngeal cancer was proved, providing access to the operation, quality of life with an increase in the life expectancy of patients and a decrease in subsequent purulent complications in order to perform extended surgical interventions;

improved molecular biological methods with dependent and independent criteria for predicting the effectiveness of using various methods of treating patients with a diagnosed oropharyngeal area.

Introduction of research results. Based on the results of scientific research on the epidemiological and molecular biological characteristics of cancer of the oral cavity and oropharynx, the methods of their correction, treatment and prediction have been improved:

Based on the results obtained, a patent was obtained for an invention of the Intellectual Property Agency of the Russian Federation "Method of surgical treatment of patients with advanced cancer in the organs of the oral cavity and oropharynx" (No. 2694215, 2018). As a result, this method made it possible to create an effective system of surgical treatment of patients with advanced cancer in the oral cavity and oropharynx;

On the basis of the results obtained, a patent for an invention of the Intellectual Property Agency of the Russian Federation "Method of cervical lymphadenectomy for advanced cancer of the posterior oral cavity and oropharynx" (No. 2694518, 2018) was also obtained. As a result, this method made

it possible to create an effective system of surgical treatment for advanced cancer of the posterior part of the oral cavity and oropharynx;

on the basis of the results obtained, a patent was obtained for an invention of the Intellectual Property Agency of the Russian Federation "A method for increasing the efficiency of surgical treatment of advanced cancer of the oral cavity and oropharynx using an orostomy" (No. 2704599, 2019); As a result, this method made it possible to create a system of surgical treatment of patients with the orostomy method to increase the efficiency of surgical treatment of widespread cancer of the oral cavity and rotolotka organs;

on the basis of the results obtained, the methodological recommendations "The introduction of modified mandibulotomy methods in the treatment of patients with cancer of the oropharyngeal zone with preventive orostomy" were approved (conclusion No. 8n-d / 127 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 5, 2021). As a result, in the treatment of patients with locally advanced malignant tumors in the oropharyngeal region, it was possible to increase the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients due to preventive modified mandibulotomy and orostomy formation;

on the basis of the results obtained, methodological recommendations were approved "A method for optimizing intra-arterial regional autoplasmal chemotherapy in the complex treatment of patients with locally advanced oral cancer" (conclusion No. 8n-d / 127 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 5, 2021). As a result of the use of intra-arterial regional autoplasmal chemotherapy in the complex treatment of patients with locally advanced oral cancer, it has made it possible to improve the treatment system and quality of life, prevent metastasis of malignant tumors, and increase the life expectancy of patients.

the results obtained on the epidemiological and molecular biological characteristics of cancer of the oral cavity and oropharynx, the improvement of methods for their correction, treatment and prediction of mandibulotomy were introduced into healthcare practice, including the clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Fergana and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion No. 8n-d / 127 of the Ministry of Health dated April 5, 2021). The implementation of the obtained scientific results made it possible, with the help of the developed types of surgical intervention, to significantly reduce the level of pyoinflammatory complications from 33.6% to 17.1%, reduce the frequency of pyoinflammatory complications as a result of reconstructive plastic surgeries in the volume of orostomy mandibulotomy, as well as the viability of patients. with oropharyngeal cancer, their rapid social adaptation and increased lifestyle with a 5-year survival rate of 76.1% in the absence of complications in the main group, allowed patients to live longer and improve their quality of life.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим; I part)

1. Абдихакимов А.Н., Эгамбердиев С.К., Ганиев А.А., Касымов А.А., Тохтаматов И.Х. Успешная эзофагофарингопластика в лечении местнораспространенного рака гортаноглотки // Хирургия Узбекистана. 2016, № 1. – С. 102–105 (14.00.00; №9).

2. Ганиев А.А., Халматова М.А. Эффективность аутоплазмимиотерапии при местнораспространенном раке слизистой дна полости и рта // Биология ва тиббиёт муоммолари, № 1(93), 2017 – С. 55–57 (14.00.00; № 19).

3. Кит О.И., Тилляшайханов М.Н., Светицкий П.В., Златник Е.Ю., Закора Г.И., Ганиев А.А., Нистратов Г.П. Особенности локального иммунитета у больных орофарингеальным раком // Опухоли головы и шеи, № 3, 2017 – С. 61–65 (14.00.00; № 96).

4. Ганиев А.А., Жилонов А.А. Комплексное лечение местнораспространенного рака гортаноглотки // Научно-практический журнал «Стоматология», №1(70), 2018. –С.55–59. (14.00.00, №12).

5. Ганиев А.А., Халматова М.А. Непосредственные результаты внутриартериальной регионарной аутоплазмимиотерапии в комплексном лечении местно распространенного рака языка и дна полости рта// Биология ва тиббиёт муаммолари халкаро илмий журнал, № 1(99), 2018 – С. 29–31 (14.00.00; №19).

6. Ganiev A.A., Abdixakimov A.N., Svetitskiy P.V., Isaev U.I. Analysis of the epidemiological situation of morbidity and mortality of cancer of oropharyngeal zone in Tashkent region //European journal of farmaceutical and medical research, 2019. 6(4). – С. 152–157. ISSN:2394-3211. ((2) GIF - 6.22).

7. Ganiev A.A., Abdixakimov A.N., Egamberdiev S.K., Kholtoev U.T., Juraev B.N. Reconstructive – restorative surgery for locally advanced tumors of the oropharyngeal zone// Журнал: European journal of farmaceutical and medical research, 2019. 6(6). – С. 47–52. ISSN: 2394-321. ((2) GIF - 6.22).

8. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н., Халматова М.А., Абдурахмонов С.З. Основные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями орофарингеальной области в Республике Узбекистан // Научно-практический журнал «Стоматология», № 1(74), 2019. – С. 78-82. (14.00.00; № 12).

9. Ganiev A.A., Michitaka Xonda, Abdixakimov A.N., Egamberdiev S.K., Kholtoev U.T., Iriskulova E.U. The practice of oropharynx cancer: A case report and literature review //Annals of Cancer Research and Therapy, Vol. 27 No.2. 2019 – С. 37–41. ISSN: 1344-6835 ((2) GIF - 6.22).

10. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н. Ўзбекистон Республикаси худудида оғиз бўшлиғи саратони касаллигини ўлим кўрсаткичлари динамикаси.

Эпидимиологик тахлили //Журнал Биомедицины и практики № 4, 2020, 2181-9300. – С. 579–585. (14.00.00; №24).

11. Iriskulov E., Liudchuk T., Kholtoev U., Ganiev A., Abdixakimov A., Egamberdiev S., Khodjibekova Yu., Mamarajabov S., Sakomoto J., Xonda M. Intraparotid facial nerve schwannoma: A cross-country report of two cases and literature review // Ann.Cancer Res. Ther. 2020. Vol. 28, No. 2, pp. 93–96, ISSN : 1344-6835. Impact factor: ((2) GIF - 6.22).

12. Ganiev A.A., Abdixakimov A.N., Xalmatova M.A., Gafur-Axunov M.A., Alieva D.A. Dynamics of mortality of patients from cancer of the oral cavity and oropharynx in the republic of republic of Uzbekistan. Epidemiological analysis // Evropean journal of farmaceutical and medical research. 2021. 8(3).–С.107–111. ISSN: 2394-3211. Impact factor: ((2) GIF - 6.22).

II часть (II бўлим; II part)

13. Ганиев А.А., Юсупов Ш.Ш. Комплексное лечение местно-распространенного рака языка // Биология ва тиббиёт муаммолари халқаро илмий журнал, № 1(95), Самарканд, 2017 – С. 91.

14. Ганиев А.А., Абдурахмонов С.З. Эпидемиология рака полости рта и ротоглотки в Ташкентской области// Материалы V-конгресса российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Москва, 2019 – С. 17.

15. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н., Исаев У.И. Основные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями орофарингеальной области в Республике Узбекистан// Материалы V-конгресса российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Москва 2019 – С. 18.

16. Ганиев А.А., Светицкий П.В., Жураев Б.Н. Хирургическое лечение при раке задних отделов полости рта и ротоглотки III-IV стадии // Материалы V-конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. Москва, 2019 – С. 18-19.

17. Ганиев А.А., Светицкий П.В. Применение модифицированной мандибулотомии при местно распространенном раке орофарингеальной области. // Материалы IV конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей головы и шеи», Москва, 2018 – С.16.

18. Хакимов Б.Б., Тошматов Ж.Х., Ганиев А.А. Комплексное лечение местно-распространенного рака дна полости рта // Научно-практическая конференция «Дни молодых учёных» посвящённая году «Поддержки активного предпринимательства, инновационных идей и технологии» сборник материалов конференции, Ташкент, 2018 – С. 388.

19. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н. Состояние онкологической помощи в Республике Узбекистан при заболевании органов полости рта и глотки // Клиническая и экспериментальная онкология, № 2(8), Фергана, 2019 – С. 50-51.

20. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н. Эпидемиология рака органов

орофарингиальной области по Ташкентской области // Клиническая и экспериментальная Онкология, № 2(8), Фергана, 2019 – С. 52.

21. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н., Холтоев У.Т., Эгамбердиев С.К., Урманов А.А. Инновационный подход при хирургическом лечении орофаренгиального рака // Евразийский онкологический журнал 2020, том 8 № 2 – Казань, С. 640-641.

22. Ганиев А.А., Абдихакимов А.Н., Холтоев У.Т., Эгамбердиев С.К., Отаев Ф.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных злокачественными новообразованиями орофаренгиальной зоны // Евразийский онкологический журнал 2020, том 8, № 2 Казань, С. 641.

23. Ганиев А.А., Эгамбердиев С.К., Холтоев У.Т., Ганиев А.К. Проблемы диагностики злокачественных новообразований полости рта // Клиническая и экспериментальная Онкология, № 2(8), Фергана, 2019 – С. 121-122.

24. Ганиев А.А., Халматова М.А. Эффективность аутоплазмохимиотерапии при местнораспространенном раке слизистой дна полости рта и языка // Биология ва тиббиёт муоммолари, № 1(93), 2017. – С.57-58.

25. Кит О.И., Светицкий П.В., Ганиев А.А. Патент на изобретения. № 2694215 «Способ хирургического лечения больных распространенном раком в органах полости рта и ротоглотки». -Россия, -22 марта 2018.

26. Кит О.И., Светицкий П.В., Енгибарян М.А., Ганиев А.А. Патент на изобретения. № 2694518 «Способ шейной лимфаденоэктомии при распространенном раке задних отделов полости рта и ротоглотки». -Россия, -03 декабря 2018.

27. Кит О.И., Светицкий П.В., Енгибарян М.А., Ганиев А.А. Патент на изобретения. №2704599 «Способ повышения эффективности хирургического лечения распространенного рака органов полости рта и ротоглотки с использованием оростомы». -Россия, -29 октября 2019.

28. Светицкий П.В., Абдухакимов А.Н., Ганиев А.А. Внедрение методов модифицированной мандибулотомии в лечении больных раком орофарингеальной зоны при превентивной оростомой. Методические рекомендации. –Ташкент, -2021. -30 С.

29. Ганиев А.А., Абдухакимов А.Н. Способ оптимизации внутриартериальной регионарной аутоплазмохимиотерапии в комплексном лечении больных с местно-распространенным раком полости рта. Методические рекомендации. - Ташкент, -2021. -30 С.