

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ДЖУРАЕВ ЖАМОЛБЕК АБДУКАХХОРОВИЧ

**ПОЛИПОЗ РИНОСИНУСИТЛАРНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ ВА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

ТОШКЕНТ – 2021

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси автореферати
мундарижаси**

Оглавление автореферата диссертации доктора медицинских наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of medical science (DSc)

Джураев Жамолбек Абдукаххорович

Полипоз риносинуситларнинг ривожланишида клиник-генетик
омилларнинг аҳамияти ва даволаш самарадорлигини ошириш..... 3

Джураев Жамолбек Абдукаххорович

Значение клинико-генетических факторов в развитии полипозного
риносинусита и совершенствование его лечения 31

Djuraev Jamolbek Abdukakhorovich

The importance of clinical and genetic factors in the development of polyposis
rhinosinusitis and the improvement of its treatment 61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 65

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ДЖУРАЕВ ЖАМОЛБЕК АБДУКАХХОРОВИЧ

**ПОЛИПОЗ РИНОСИНУСИТЛАРНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ ВА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib408 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tsd.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyo.net) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Хасанов Улугбек Саидакрамович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Гусеунов Назим Мамед оглы тиббиёт фанлари доктори, профессор (Боку, Озарбайжон) Шамсиев Джахонгир Фазлитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор Гильдиева Маргарита Собировна биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Сеул Миллий Университети (Корея)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100016, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел./Факс: +99871-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100016, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел./Факс: +99871-230-20-73.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги № ____ рақамли реестр баённомаси)

Н.К.Хайдаров,
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Л.Э.Хасанова,
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.А.Абдуқаюмов,
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Мавзунинг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон статистикаси маълумотларининг келтирилишига кўра, «... сурункали полипоз риносинусит билан аҳолининг 2-4 % и касалланади, беморларнинг 40 % ида СПРС бронхиал астма билан бирга учрайди...»¹. Қатор хорижлик муаллифларнинг келтирган маълумотларда сурункали полипоз риносинусит билан оғриган беморлар учун ўртача амбулатор мурожаат даражаси 10 000 аҳолига 4,9 ни, касалхоналарда бундай беморлар даволанаётган беморлар сонининг ўртача 7,5 % ини ва янги ташхис қўйилган беморларнинг 80% 40 ёшдан ошган одамлар ташкил қилади. Сурункали полипоз риносинуситнинг етарлича кенг тарқалганлиги ва касалликни даволаш учун воситаларнинг етишмаслиги, турли хил этиологик гипотезалар патогенезнинг барча йўналишларини ва касалликнинг клиник хусусиятларини янада ўрганиш зарурлигини белгилайди. Ушбу касалликнинг патогенезининг умумий масалалари адабиётларда кенг ёритилган, аммо ҳозирги кунгача патогенезининг етакчи бўғини, морфологик полипоз тузилмаларининг шаклланишига олиб келадиган биологик жараёнларнинг механизми ва кетма-кетлигини аниқлашнинг имкони бўлмади. Бундан ташқари, бурун бўшлиғи шиллик қаватида полип шаклланишининг дастлабки босқичлари ҳақида ҳеч қандай тасаввур йўқ. Беморларда сурункали полипоз риносинусит касаллиги мавжуд беморлар ҳаёт сифати ҳолатини оширишга қаратилган тизимли даволаш усулларини яратиш алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда сурункали полипоз риносинусит касаллигини таъсир кўрсатувчи генетик омилларнинг муҳим аҳамиятга эгаллигини тасдиқловчи қатор ишончли клиник ва эпидемиологик тадқиқотлар мавжуд бўлса ҳам, унинг генетик асоси ҳанузгача аҳамиятли даражада аниқланмасдан қолмоқда. Бу борада сурункали полипоз риносинусит касаллигида полипнинг морфологик турларини аниқлаш; полип тўқимасининг иммуногистокимёвий тадқиқотлари; полипоз риносинусит ривожланишида патогенетик аҳамияти юқори бўлган генетик мойилликларни аниқлаш; полипоз риносинуситни даволаш ва қайталанишида генетик омилларнинг аҳамияти – илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Буларнинг барчаси сурункали полипоз риносинуситнинг кенг тарқалганлиги ва касалланишнинг пасайишга тенденцияси йўқлиги сабабли муаммонинг долзарблигидан далолат беради.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, нафас олиш тизими касалликларни тарқалиши олдини олиш ва асоратларини камайтириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва

¹ЖССТнинг ташкилотининг йиллик ҳисоботлари

диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда, жумладан, сурункали полипоз риносинуситни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда генетик таҳлил асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш ва самарали даволашни амалга ошириш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш йўналишида илмий изланишлар олиб бориш мақсадга мувофиқ.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бурун ёндош бўшлиқлари касалликлари оториноларингологияда энг кўп учрайдиган патологиялар қаторига киради, бу замонавий экологик вазият, аллергия ва вирусли респиратор касалликларнинг кенг тарқалиши, маҳаллий ва умумий иммунитетнинг пасайиши билан боғлиқ. Барча тадқиқотчилар сўнгги йилларда дунёда сурункали синусит, шу жумладан сурункали полипоз риносинусит (СПРС) касаллигининг кўпайиб бораётганлигига қўшиладилар (Lin Y.T., Lin C.F., Liao C.K., Chiang B.L., Yeh T.H., 2021). Европа мамлакатларида 10 йил оралиқ билан ўтказилган СПРСнинг эпидемиологик тадқиқотлари шуни кўрсатадики, ҳар бир аниқ бир минтақада танланган вақт оралиғида касаллик тарқалиши сезиларли даражада ўзгармайди. Бир қатор сабабларга (экологик ҳолат, ижтимоий ва дорили зўриқишлар, одам организмнинг энг муҳим гомеостатик тизимлари функционал кўрсаткичларининг ўзгариши ва бошқалар) кўра СПРС билан касалланишнинг пасайишини кутмаслик керак. Минтақавий хусусиятлардан ёки бошқа ташқи омиллардан қатъий назар, СПРС билан касалланиш кўрсаткичлари барқарорлигини етакчи оториноларингологлар ушбу

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

нозологиянинг сабабларини (Cho S.W., Kim D.Y., Choi S., Won S., Kang H.R., Yi H., 2021), биринчи навбатда, СПРСнинг ривожланишига генетик мойилликни батафсил ўрганишга асос деб ҳисоблайди. Кўпгина далиллар СПРС ривожланишининг генетик гипотезасини қўллаб-қувватлайди. Полипозли ирсият мавжудлигида СПРСнинг ривожланиш хавфи 25 марта, MZ фенотипининг гетерозиготали ташувчиси (алфа-1 антитрипсиназа етишмовчилиги) - 4 маротаба, кулоқ олтингугуртининг куруқ турида - 3 марта юқори эканлиги исботланган; СПРС билан касалланган беморларда периферик қон хужайралари кариотипларида ўзгаришлар аниқланади (Klingler, A.I., Stevens, W.W., Tan, B. K., Peters, A. T., Poposki, J. A., Grammer, 2021).

Сўнгги ўн йиллик СПРС тарқалиши бўйича олиб борилаётган тадқиқотлар кўлами тобора ортиб бораётгани билан ажралиб турди, аммо тадқиқотлар натижалари турли хил услубларда фарқ қилади ва шу сабабли олинган маълумотлар унчалик таққосланмайди. Бурун ёндош бўшлиқлар (БЁБ) полипозли ривожланишининг асосий шарти макроорганизмда ва хужайра даражасида турли хил экологик омиллар таъсири билан биргаликда турли хил биологик жараёнларнинг бузилиши деб ҳисобланади (Курбачева, О.М., Дынева, М.Е., Шиловский, И.П., Шачнев, К.Н., Ковчина, В.И., Никольский, 2021). Маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг сўнгги қарашларига кўра, бурун полиплари сурункали яллиғланиш жараёнининг ҳосиласи бўлиб, сурункали ринит ва риносинусит (СРС) давомида ривожланиб борадиган бурун шиллиқ қавати ва БЁБнинг яллиғланишли гиперпластик шаклланиши ҳисобланади. СПРС бурун орқали нафас олишнинг бузилиши, гипо - ёки аносмия, бурун йўлларида ажралма борлиги, бурун илдизида оғирлик ҳисси, бурун бўшлиғи ва бурун ёндош бўшлиқлари шиллиқ қаватида полипоз ўсишнинг мавжудлиги каби характерли клиник симптомларга эга (Пискунов Г.З., Гришина Е.А., 2021). Шиллиқ қаватнинг қалинлашиши нотекис бўлади. Бурун бўшлиғидаги полиплар остеоэатал комплекснинг чуқур қисмларида, илгаксимон ўсимтада, бурун ўрта йўлида ва фронтал чўнтакда аниқланади. Бурун ёндош бўшлиқларида полиплар кўпинча этmoid лабиринтнинг ўрта ва орқа хужайраларида ва юқори жағ бўшлиқларида учрайди.

СПРСда полипоз тўқималарининг турли хил морфологик тузилишини, касалликнинг полиэтиологиясини ҳисобга олган ҳолда, жарроҳлик аралашув тактикасини аниқлаш учун полипоз жараённинг дифференциал диагностикасига амалий эҳтиёж мавжуд (Хасанов У.С., Вохидов У.Н., 2017). Аэродинамик бузилишлар натижасида полипозда эндоскопик хирургик даво бурун ичи тузилмаларни бир вақтнинг ўзида коррекциялаш билан белгиланади, бу эса ҳаво оқимининг йўналишини ўзгартиради. Бундай беморларга операциядан кейинги даврда дори-дармонли даволаш керак бўлмайди. Синусларнинг сурункали йирингли яллиғланиши натижаси бўлган полипозда, БЁБга остеоэатал комплексдаги анатомик бузилишларни бартараф этиш учун жарроҳлик аралашуви буюрилади. Ушбу тоифадаги беморлар операциядан олдин ва кейин узоқ муддатли антибиотик терапияга

муҳтож бўлишади. Ўзбекистонда сурункали полипоз риносинуситнинг замонавий ташхислаш ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Шамсиев Д.Ф., 2015) бироқ, сурункали полипоз риносинусит билан хасталанган беморларда патогенетик даволаш жараёнида генетик омилларнинг ахамияти, самарали даволаш алгоритми тадқиқотлар олиб борилмаган.

Шундай қилиб, бурун полипи хирургиясидаги катта тажриба шуни кўрсатдики, СПРСни даволаш муаммоси дастлаб жарроҳлик даволашни талаб қиладиган касаллик сифатида эмас, балки терапевтик нуқтаи назардан кўриб чиқилиши керак. Турли мамлакатларнинг етакчи олимларининг таъкидлашича, СПРСни даволашда келгусидаги ютуқлар жарроҳлик техникасини такомиллаштириш билан эмас, балки патогенезни ўрганиш ва янги дори воситаларини яратиш билан боғлиқ бўлади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01997390385 «Асосий оториноларингологик касалликларнинг ташхислаш, даволаш ва оқилона олдини олиш усуллариининг янги йўллариини излаш» (2017-2021йй.) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқот мақсади генетик омилларнинг сурункали полипоз риносинуситнинг кечиши ва ривожланишига таъсирини ўрганиш, сурункали полипозли риносинуситли беморларни даволашнинг самарали схемасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали полипоз риносинуситнинг турли шакллариини аниқлаш учун морфологик тадқиқотлар ўтказиш;

сурункали полипоз риносинуситнинг турли шакллариини тарқалиши ва гендер хусусиятлари бўйича ахамиятини аниқлаш;

сурункали полипоз риносинуситнинг турли шакллариини эндоскопик ва рентгенологик хусусиятлари бўйича баҳолаш;

сурункали полипоз риносинуситли беморларда IL4, IL10, IL12B ва TLR2 генлари полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантларининг тарқалиш хусусиятини аниқлаш;

IL4, IL10, IL12B ва TLR2 генларининг аллел вариантларини сурункали полипозли риносинуситнинг ривожланиши ва клиник кечишида патогенетик ахамиятини баҳолаш;

сурункали полипоз риносинусит ташхислаш, даволаш ва прогнозлашни баҳолаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ва ProfMedService хусусий шифоналарида даволанган 140 нафар беморлар олинган бўлиб, улардан 1 гуруҳни 80 нафар беморлар сурункали полипоз риносинусит билан, 2 гуруҳига 60 нафар беморлар сурункали полипозсиз риносинусит билан олинган бўлиб, назорат гуруҳига 50 нафар амалий соғлом шахслар ташкил этди.

Тадқиқотнинг предмети сурункали риносинусит (полипли ва полипсиз) билан оғриган беморлар, шунингдек, қоннинг умумий таҳлили, биокимёвий ва генетик текширув учун периферик веноз қон, морфологик текширув учун полип туқимаси материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, эндоскопик, радиологик, инструментал, морфологик, генетик ҳамда статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор сурункали полипоз риносинуситнинг турли морфологик шакллари риноэндоскопик кўринишлари билан мос келиши исботланган;

сурункали полипоз риносинуситни юзага келтириш ва клиник кечишини ривожлантириш хавфига генетик мойилликда IL4 гени rs1143634 полиморфизми ҳамда TLR2 генининг 753Gln салбий аллел вариантларининг сезиларли ҳиссаси исботланган;

илк бор сурункали полипоз риносинуситнинг шиллик, аллергик, яллиғланишли гистологик турларида IL4 ва TLR2 генларининг нохуш аллелларининг учраши аниқланган;

сурункали полипоз риносинусит ривожланишида IL12B генидаги rs1143634 ва IL10 генидаги rs1143634 салбий генотип вариантларининг мустақил равишда кўшган ҳиссаси аҳамиятсиз эканлиги аниқланган;

илк бор сурункали полипоз риносинуситларни даволаш ва ташхислаш усулларини ўтказишда IL4 rs1143634 ва TLR2 753Gln генетик омилларининг аҳамияти аниқланган;

илк бор сурункали полипоз риносинуситнинг IL4 rs1143634 ва TLR2 753Gln генларининг ташувчиларида ушбу касалликнинг қайталанишининг мойиллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

тадқиқот давомида олинган маълумотлар оториноларинголог амалиётида диагностик стратегияни аниқлашда ва сурункали полипоз риносинусит билан оғриган беморларни даволаш тактикасини танлашда юкори самара бериши аниқланган;

сурункали полипоз риносинусит хавфи бўлган гуруҳларда, геннинг полиморф вариантларини аниқлаш ва улардан полипоз жараённинг ривожланиш хавфини баҳолашда фойдаланиш учун молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказиш асосланган;

тадқиқотнинг олинган натижалари патологик жараёни шакллантиришнинг дастлабки босқичида ва меъёра постнатал онтогенезда одам бурун бўшлиғи шиллик қаватининг морфогенези ҳақидаги замонавий назарияни тўлдириши асосланган;

олинган клиник ва морфологик тадқиқотлар натижалари сурункали полипоз риносинуситни эрта аниқлашнинг диагностик ва профилактик усулларини такомиллаштириш, шунингдек, полипоз риносинуситни консерватив ва жарроҳлик йўли билан даволашни оптималлаштиришда аҳамияти сезиларли эканлиги аниқланган.

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, эндоскопик, радиологик, инструментал, морфологик, генетик ҳамда статистик тадқиқот усулларида морфологик ва генетик таҳлиллар асосида ташхислаш, даволаш ва прогнозлашни самарасини оширишни асослаш натижасида халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар сурункали полипоз риносинусит билан касалланган беморларда касалликнинг клиник-функционал, эндоскопик, морфологик, эндоскопик, генетик текширув усуллари, ўзига хос хусусиятларини ўрганишга катта ҳисса қўшиши илмий исботланган, шунингдек, даволашнинг самарали алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган даволаш алгоритми даволаш тактикасини татбиқ қилиш сифатини оширади ҳамда тааллуқли равишда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имкониятини ошириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Полипоз риносинуситларнинг ривожланишида клиник-генетик омилларнинг аҳамияти ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали риносинуситлар (полипоз)нинг гистологик турларини ташхислаш самарадорлигини ошириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали полипоз риносинуситнинг морфологик кўрсаткичларининг хусусиятлари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 январдаги 8н-р/15-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада сурункали риносинусит (кистоз) билан хасталанган беморларда касалликни ташхислаш, беморларни кузатиш орқали беморларнинг хасталик туфайли асоратларини олдини олиш имконини берган;

сурункали риносинуситлар (кистоз)нинг гистологик турларини ташхислаш самарадорлигини ошириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Юқори жағ бўшлиғи кисталарининг морфологик хусусиятлари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 январдаги 8н-р/16-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали риносинусит (кистоз) билан хасталанган беморларда касалликни эрта ташхислаш, беморларни кузатиш орқали беморларнинг хасталик туфайли асоратларни олдини олиш имконини берган;

сурункали полипоз риносинуситни ривожланишига таъсир этувчи IL4, IL12b, IL10 ва TLR2 генларида ўтказилган молекуляр-генетик усуллари бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали полипоз риносинуситларни ривожланишида генетик

омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 январдаги 8н-р/17-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома генетик изланишларда генотипик нохуш аллелларни инобатга олган ҳолда сурункали полипоз риносинуситларни ривожланиши ва кечишида генетик омилларнинг ролини аниқлаш, даволаш, кайталанишини олдини олиш ва прогнозлашда ушбу таҳлил самарадорлигини ошириш имконини берган;

сурункали полипоз риносинуситларни ташхислаш, даволаш ва прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли шифохонаси оторинолорингология бўлими, Республика патологик анатомия маркази ва ProfMedService шифохонаси, InViVo шифохонаси, Республика патолого-анатомик марказ, Гематология ва кон куйиш илмий-амалий марказига клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-д/46-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши сурункали полипоз риносинусит билан хастланган беморларда даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг умр кўриш даврийлигини узайтириш, даволаш профилактик ёрдам сифатини ошириш, беморларнинг ҳаёт сифатини 29%га яхшилаш, ижобий даволаш самарадорлигини ошириш ва прогнозлаш ҳамда шу орқали ушбу хасталиқни кайталанишини камайтириш 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 22 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 213 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсад ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали полипоз риносинуситнинг этиопатогенези, ташхисоти ва даволашининг долзарб масалалари**» деб

номланган биринчи бобида мавзуга тегишли хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг мушоҳадаси келтирилган. Сурункали полипоз риносинусит касаллигини муаммоларининг ҳозирги ҳолати тўғрисида маълумотлар, касалликнинг этиологияси, патогенези, дифференциал ташхисоти, клиник белгиларининг тавсифини оториноларингологик амалиётдаги аҳамияти, ташхислаш, генетик маркерларнинг ушбу касалликнинг патогенезида тутган урни, замонавий даволаш усуллари тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилиниб, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Материал ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг ЛОР бўлимида 140 нафар бемор текшируви натижалари келтирилган бўлиб, 2018-2020 йилларда даволанган. Беморларнинг касаллик тарихи ва текшириш натижалари ўрганилган. Полипоз риносинуситни жарроҳлик даволашга тайёргарлик кўриш қоидаларига мувофиқ батафсил текширув ўтказилди. Беморларнинг асосий гуруҳида 18 ёшдан 70 ёшгача бўлган 44 нафар эркак (55,0%) ва 36 нафар аёл (45,0%) бўлди. Беморларнинг ўртача ёши $41,2 \pm 3,1$ ёшни ташкил этди. Тадқиқот гуруҳидаги сурункали полипоз ва кистоз риносинуситли беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши 1 ва 2-жадвалларда келтирилган.

1-жадвал

СПРСли беморларининг жинс ва ёш бўйича тақсимланиши

Жинси	Беморларнинг ёши, ёш						Ҳаммаси
	20 гача	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Эркаklar	5	8	7	11	9	4	44
%	6.25	10	8.75	13.75	11.25	5	55%
Аёллар	3	9	6	9	4	5	36
%	3.75	11.25	7.5	11.25	5	6.25	45%
Жами	8	17	13	20	13	9	80
%	10	21.25	16.25	25	16.25	11.25	100%

2-жадвал

СРС ли беморларининг жинс ва ёш бўйича тақсимланиши

Жинси	Беморларнинг ёши, ёш						Ҳаммаси
	20 гача	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Эркаklar	1	11	15	1	2	2	32
%	1.7	18.3	25	1.7	3.3	3.3	53.3%
Аёллар	4	10	8	4	1	1	28
%	6.7	16.7	13.3	6.7	1.7	1.7	46.7%
Жами	5	21	23	5	3	3	60
%	8.4	35	38.3	8.3	5	5	100,0

Жадвалдан кўриниб турибдики, СПРС кўпинча 21-30 ёшда (21,25%) ва 41-50 ёшда (25%) учради. Аёлларга қараганда эркаклар бир оз кўпроқ бўлди (1,5:1). Катта ёшли беморларнинг аксарияти меҳнатга лаёқатли ёшдаги одамлар эди (21 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморлар - 78,75%), бу ўрганилаётган муаммонинг ижтимоий аҳамиятини таъкидлайди.

Олинган рақамли маълумотларнинг ўртача арифметик қиймати, унинг хатолиги ва ишончлилик даражаси 95% эҳтимолий даража бўйича аниқланди.

Диссертациянинг «**Сурункали риносинуситнинг морфологик тадқиқот кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида 1 гуруҳ 80 нафар сурункали полипоз риносинусит билан оғриган барча беморда ва 2 гуруҳ юкори жаг бушлиги кистаси билан оғриган 18 нафар беморларда гистологик текширув натижалари таҳлил қилинган.

Барча ҳолатларда, макроскопик кўрганда, тўқиманинг оч жигарранг рангдан оқ ранггача бўлган силлиқ юзали, айрим ҳолларда ғадир-будур юзали, юмшоқ консистенцияга эга, ўлчами 1х0,5 см дан 3х2,5 см гача бўлган полипсимон ўсиши қайд этилди.

Яллиғланиш полипи 15 та ҳолатни, яъни 18,75%ни ташкил этди гистологик ўзгаришлар, асосан лимфоцитлар, гистиоцитлардан ташкил топган, ўчоқли ёки диффуз полиморф яллиғланишли-хужайрали инфилтрация бўлган бириктирувчи тўқима тармоғининг интерстициал шиши билан тавсифланади, сурункали жараён кўзиганда плазматик хужайралар аралашмаси, қон қуйилиш ўчоқлари, якка йирик секретор фаол безлар билан полиморф ядроли лейкоцитлар сони ортди (1-расм).

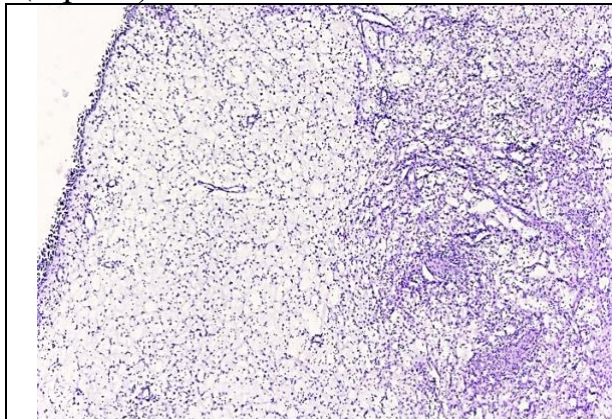
Аллергик полипнинг юзаси кўп қаторли, айрим ҳолларда бир қаторли, цилиндрсимон эпителий билан қопланган бўлиб, строманинг зич бўлмаган бириктирувчи тўқималарининг кўп миқдордаги миксоид шиши, қон томир гиперемияси, кўп сонли эозинофил лейкоцитлар, ёрқин кўпайиш марказига эга якка йирик лимфоид фолликулалар, лимфоцитлар пролиферацияси билан кузатилди. Баъзи жойларда эпителий десквамацияси учради (2-расм).

Ангиоматоз полип стромасида лимфо-лейкоцитар инфилтрация ўчоқлари бўлган капилляр типдаги кўплаб пролиферацион томирлар, кўплаб грануляцияланган жойлари бўлган томирлар бўлади. Ангиоматоз полипнинг айрим ҳолатларида, асосан, капилляр типдаги ёриқсимон ва ингичка деворли томирлар аниқланди, беморларнинг умумий сониди бу тип 4 та ҳолатни, яъни 5%ни ташкил этди (3-расм).

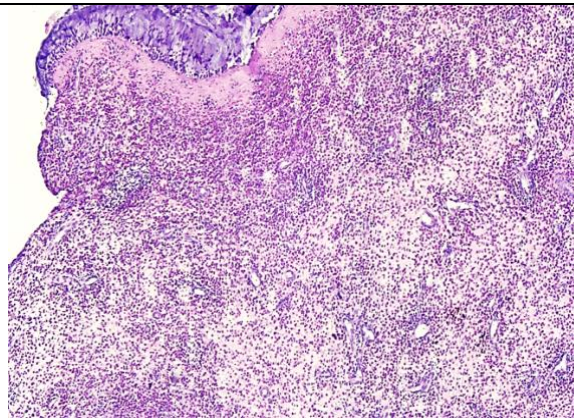
Аденоматоз полип 5 та - 6,25% ҳолатда аниқланди. Полип стромаси баъзида секретор фаол бўлган кўп миқдорда безли тузилмалардан, турли шакл ва ўлчамдаги безлардан иборат бўлиб, уларнинг эпителийси кўпинча хужайралар пролиферацияси ҳолатида бўлади, улар билан бирга оз миқдорда қон томирлари бўлган гематоген-гистиоген табиатли хужайралар бирга учрайди (4-расм).

Полипнинг *безли* - *кистоз* шакли - 10 та ҳолатда аниқланди, яъни 12,5% ни ташкил этди, юзаси пролиферация ўчоқлари, эпителий десквамацияси ва кўп қаватли ясси мугузланмаган метаплазия бўлган кўп қаторли

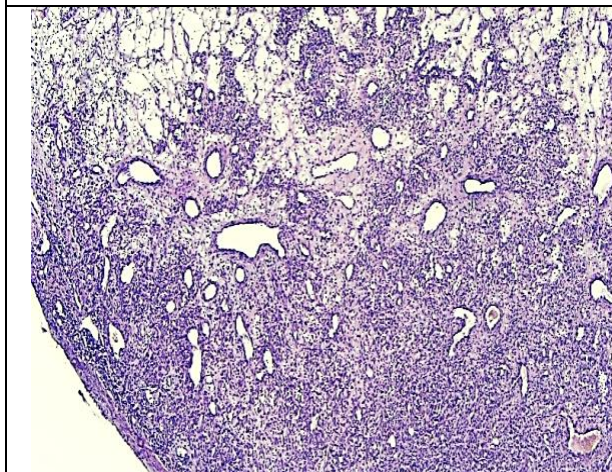
цилиндрсимон киприкли эпителий билан қопланган. Строма нотекис шиш, тарқалган лимфогистиоцитар инфильтрация, ангиоматоз ва кўп миқдорда кистоз-кенгайган сероз безлар бўлган зич бўлмаган бириктирувчи тўқима билан тавсифланади. Эпителий хужайраларининг пролиферацияси ҳолатидаги алоҳида безлар кўп қаторли ва кўп қатламли бўлиб жойлашган (5-расм).



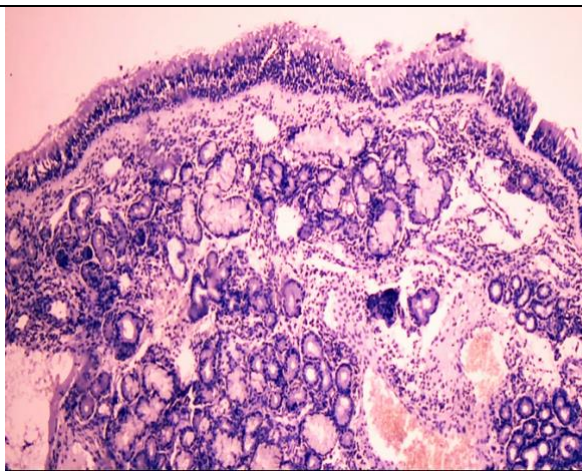
1-расм. Шиллиқли яллиғланишли полип. Полипнинг стромаси зич бўлмаган бириктирувчи тўқимадан иборат бўлиб, у нотекис шиш, эозинофиллар аралашмаси билан лимфоцитларнинг тарқоқ ёки ўчоқли инфильтрацияси, майда шиллиқ безларнинг тўпланиши билан ифодаланади. (1-гурух) Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x10.0



2-расм. Аллергик полип. Стромада миксоид шишли (а), томирлар гиперемияси, кўплаб эозинофил лейкоцитлар ва алоҳида йирик лимфоид фолликулалар (б) бўлган, зич бўлмаган бириктирувчи тўқима мавжуд. (1-гурух). Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x 10.0.



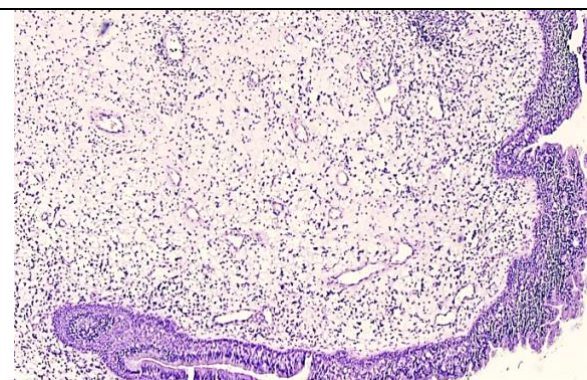
3-расм. Ангиоматоз бурун полипи. Полипоз ҳосиланинг фиброз тўқимаси, стромада лимфо-лейкоцитар инфильтрация ўчоқлари бўлган капилляр типдаги, пролиферацияланадиган кўплаб томирлар (а), грануляция жойлари бўлган жуда кўп томирлар (б) мавжуд. (1-гурух). Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x 10.0.



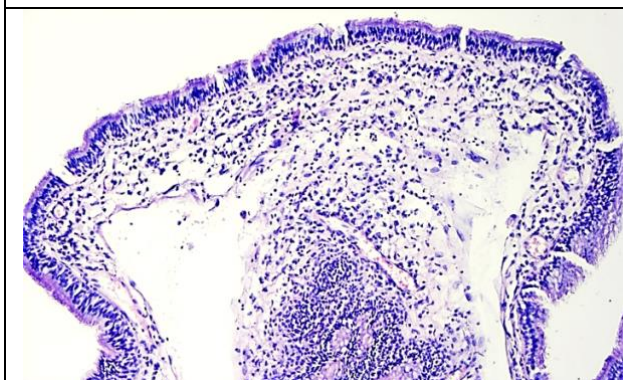
4-расм. Аденоматоз полип метаплазия (а) ўчоқлари бўлган кўпаядиган призматик эпителий билан қопланган. Зич бўлмаган стромасида кўплаб кўпаётган безли тузилмалар (б) мавжуд, уларнинг эпителийси атипик белгиларсиз, атрофида яллиғланишли инфильтрация ва қон қуйилиш ўчоқлари (с) бор. (1-гурух). Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x 10.0.



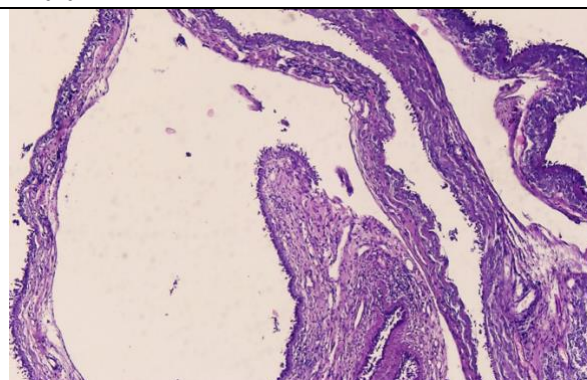
5-рasm. Эпителий хужайраларининг пролиферацияси бўлган безли- кистозли полип. Безлар эгри-бугри, ички юзаси кистоз кенгайган, кўпаювчи кўп қаватли цилиндрсимон киприкли эпителий (а) билан қопланган. Строма кўп, нотекис мононуклеар яллиғланишли инфильтрация ва томирлар гиперемияси (б) бўлган бириктирувчи тўқиманинг хужайрали-толали тармоғидан иборат.



6-рasm. Сурункали яллиғланиш элементлари бўлган шиллиқли полип: юзаси пролиферация (а), деструкция ва дистрофия ўчоқлари бўлган кўп қаватли цилиндрсимон эпителий билан қопланган. Стромаси эозинофил, плазмоцитар ва лимфоцитар инфильтрация кучайган ўчоқлар, томирлар кўп бўлган бириктирувчи тўқиманинг шишган, ингичка тармоғидан иборат (б). Гистиоцитоз ўчоқлари мавжуд. (1-гурух) Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x 10.0.



7-рasm. Яллиғланиш ўчоқлари бўлган респиратор киста. Киста девори пролиферация, десквамация (а) ўчоқлари бўлган респиратор эпителий билан қопланган. Строма гиперемияли, аралаш табиатли диффуз яллиғланиш инфильтрация бўлган фиброваскуляар тўқимадан иборат. Бундан ташқари, киста бўшлиғида шиллиқ қайд этилади (б). Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x10.0.



8-рasm. Яллиғланиш генезли шиллиқ кистаси. Кистанинг девори десквамация ўчоқлари бўлган цилиндрсимон кўп қаватли эпителий (а) билан қопланган, кисталар ичида гомоген, баъзи жойларда кўпикли эозинофил таркиб (б) мавжуд. Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Ўлчамни катталаштириш x10.0.

Полипоз риносинуситнинг *шилликли шакли* энг кенг тарқалган шакл сифатида 17 та ҳолатда учради, яъни 21,2% ни ташкил этди, у нотекис шиш, ангиоматоз, қон томирларнинг тўлиши, лимфоцитларнинг тарқоқ ёки ўчоқли инфильтрацияси эозинофиллар аралашмаси билан, майда шиллиқ безларнинг тўпланиши, шунингдек гиперемия билан тавсифланди. Стромада ҳар доим миксоид массаларни топиш мумкин эди (6-рasm).

Иккинчи гуруҳдаги 18 нафар бемор кузатилганда шиллиқ қаватларда безлар ичида секрет бўлган кистоз ўзгаришлар, эпителий атрофияси қайд этилди, эпителий хужайралари пролиферацияси билан эгилган-букилган

шаклдаги майда найчалар учради. Қоплама эпителий кистали бўлиб, призматик ёки цилиндрсимон эпителийдан иборат бўлди. Строманинг катта қисми безлар ички юзасининг кенгайиши туфайли торайган, баъзи жойларда нотекис яллиғланишли-хужайрали инфилтрация ва миксоматоз ўзгаришлар аниқланди (7-8-расм).

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси**» деб номланган тўртинчи бобда сурункали риносинусит (полипоз ва полипсиз) касаллиги билан оғриган беморларни даволашдан олдинги даврдаги текширувлар натижалари ва даволаш усуллари таҳлил қилинган.

Текширилган беморлар асосан узок муддат давом этадиган СПРСга хос шикоятларни билдирдилар.

140 нафар беморларда бурун бўшлиғи шиллиқ қавати мукоцилиар клиренс ҳолати аниқлаш мақсадида стандарт сахарин синамаси ўтказилди. Олинган натижаларни таққослаш мақсадида бурун ва ёндош бўшлиқлари касалликлари бўлмаган амалий соғлом шахслар текширувдан ўтказилдилар. Соғлом шахсларда сахарин тutilган вақт фиксацияланди ва оғизда ширин маза келган вақт 5-19 дақиқани ташкил этди.

Иккала гуруҳ беморларда ва назорат гуруҳида амалий соғлом шахсларда бурун бўшлиғи шиллиқ қаватининг функционал ҳолати жарроҳлик амалиётидан олдин ва сўнг текширувдан ўтказилди. Текширув натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

СПРС бўлган беморларда бурун шиллиқ қавати функцияларини текшириш натижалари

Кўрсаткичлар	Умумий беморлар (n=140)		Назорат, n=40
	1-гуруҳ, n=80	2-гуруҳ, n=60	
Мукоцилиар клиренс (дақ.)	36,3±0,27***	35,1±0,4***	11,7±1,3
	17,6±0,17	23,2±0,18	
Водород ионлари концентрацияси кўрсаткичлари (рН)	7,42±0,01***	7,36±0,01***	7,0±0,01
	7,3±0,01	7,3±0,01**	
Сўриш функцияси (қорачиқнинг реакция вақти (дақ))	85,1±0,86***	82,3±2,3***	65,8±0,6
	73,8±0,52	74,4±0,66**	
Ажратувчи функция (пахта оғирлиги (млгр))	59,1±0,53***	53,6±0,2***	42,3±0,08
	47,2±0,05	42,7±0,07**	

Изоҳ: суръатда даволашдан олдин, махражда 6 ойдан кейинги натижалар

* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан сезиларли фарқлар (* - P <0,05; ** - P <0,01; *** - P <0,001)







Юқорида жадвалда келтирилган маълумотлардан шундай хулоса қилиш мумкинки, СПРС билан оғриган аксарият беморларда шиллик қаватнинг фнукционал ҳолати кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгарган, яъни, мукоцилиар клиренс $36,64 \pm 0,36$, сўриш вазифаси (қорачикнинг реакция вақти) $89,54 \pm 0,77$, водород ионлари концентрацияси кўрсаткичлари $7,38 \pm 0,01$ ва ажратиувчи вазифаси (пахта оғирлиги) $58,75 \pm 0,21$ ни ташкил этди. Бу шуни кўрсатадики, беморлар ҳаёт сифатининг кескин пасайганлигидан далолат беради.

140 нафар беморларни барчасида даволаш муолажаларидан олдин ва сўнг бурун бўшлиғи эндоскопияси ўтказилди.

Эндоскопик текширувда бурун полиплари силлик, ялтироқ, шиллик қаватда кулранг хосила, етарли даражада ҳаракатчан, ён атроф тўқима билан ёпишмаган, бурун йўллари етарли даражада торайтирган, зонд билан тегилганда қонаш аломатлари кузатилгани йўқ. Эндоскопик текширув натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал



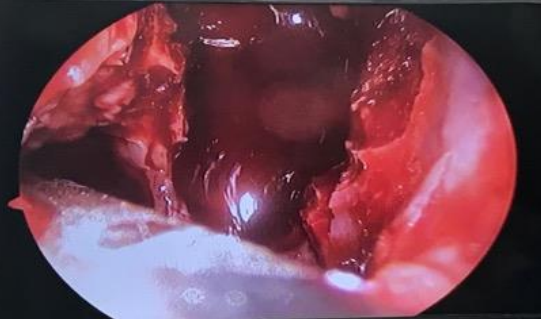
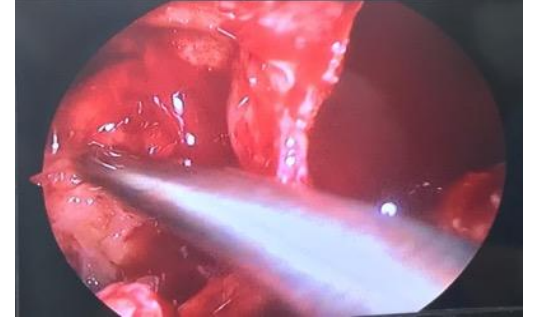
СПРС билан оғриган беморларда риноэндоскопия текширув натижалари

	
Оч кулранг, силлик юзали, ялтироқ тусдаги шиллик полип	Пушти кизгиш кон томирлар инъекцияси куринишидаги ангиоматоз полип
	
Кулранг хиралашган шиллик ажралма билан яллигланган полип	Кулранг тусда бироз кизгиш кизил догчалар билан аллергик полип
	
Кулранг контури бироз нотекис бурган тусдаги аденоматоз полип	Кулранг тусда толалар йуналиши билан фиброз турдаги полип

Жарроҳлик операцияси ҳажми бурун ичи полипотомиясидан тортиб, то бошқа бурун ичи тузилмаларини бир вақтнинг ўзида коррекциялаш билан бир нечта бурун ёндош бўшлиқларидаги қўшма операцияларгача (симультан) ўзгариб турди. Юқори жағ ва этмоид бўшлиқлардан полиплар ва кисталарни олиб ташлаш билан эндоскопик назал полипотомия ўтказилди (беморларнинг 87,2%да), беморларнинг 17,1%да (24) юқори жағ бўшлиқларида экстраназал операция ўтказилди. (5-жадвал, расм 9,10,11,12).

5-жадвал

Беморларда бажарилган жарроҳлик амалиётлари босқичлари.

	
<p>9-расм. Бурун бушлиги полип хосиласи аниқланиши. Сурувчи асбоб-анжом ёрдамида полип хосиласи тортиб олиниш жараёни.</p>	<p>10-расм. Махсус микробридер (Шейвер) ёрдамида полип хосиласи олиб ташлаш жараёни.</p>
	
<p>11-расм. Илгаксимон усик орка кесувчи асбоб-анжом ёрдамида олиниб, юқори жағ бушлиги табиий тешиги ёрдамида бушликка кирилди, полип хосиласи микродебридер ёрдамида олиб ташлаш жараёни</p>	<p>12-расм. Юқори жағ бушлиги табиий тешиги ёрдамида бушликка кирилди, полип хосиласи микродебридер ёрдамида олиб ташлаш жараёни</p>

Сурункали полипоз риносинуситли беморларда IL1, IL4, IL10 ва TLR2 интерлейкинлар генларини ўрганиш натижалари.

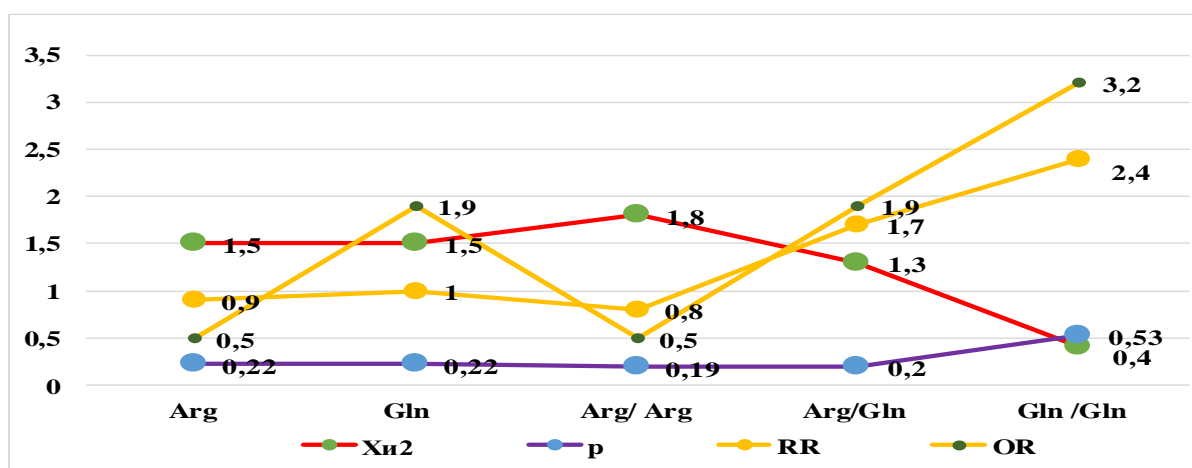
СПРС ва СРС билан касалланган беморлар гуруҳида TLR2 гени rs 5743708 полиморфизми частотасининг қиёсий таҳлили.

TLR2 генида Arg753Gln полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш частоталарини ўрганиш уларнинг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида тарқалишида фарқлар мавжудлигини кўрсатди (6-жадвал).

Тадқиқот давомида Gln аллелига нисбатан Arg аллелининг аниқланиш частотаси 1-гуруҳда 9,0, 2-гуруҳда 6,27 ва назорат гуруҳида 6,12 баравар юқорилиги қайд этилди. 1-гуруҳда Arg\Arg генотиби Arg\Gln ва Gln\Gln генотипларига нисбатан мос равишда 4,0 ва 24,0 баравар, назорат гуруҳида эса мос равишда 7,9 ва 62,6 баравар кўп аниқланди (13-расм).

**СПР ва СРС билан касалланган беморларда TLR2 генида
Arg753Gln полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш
частотаси**

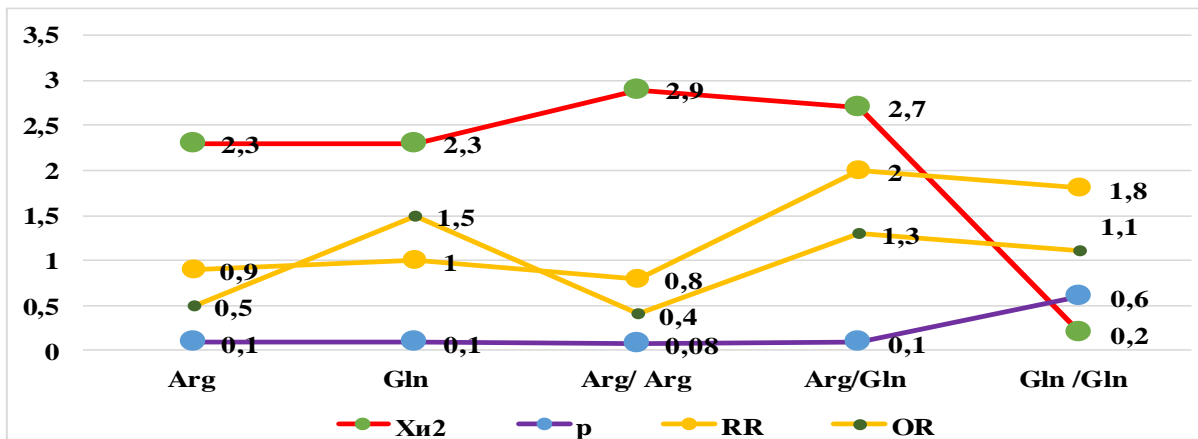
№	Гурух	Аллеллар частотаси				Генотиплар частотаси					
		Arg		Gln		Arg\Arg		Arg\Gln		Gln\Gln	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	СПРС (n=31)	54	87.09	6	9.67	24	77.41	6	19.35	1	3.22
2	СРС (n=40)	69	86.25	11	13.75	30	75	9	22.5	1	2.5
3	Назорат гуруҳи (n=73)	135	92.5	11	15.1	64	87.7	8	11.0	1	1.4



13-расм. СПРС ва СРС билан касалланган беморларда TLR2 гени rs5743708 полиморфизми аллеллари ва генотиплари вариантларининг частотасидаги фарқлар.

13-расмдан кўриниб турибдики, Arg генотипининг аниқланиш частотаси СПРС билан касалланган беморларга нисбатан назорат гуруҳида, бирмунча сезиларлироқ, аммо статистик жиҳатдан ишончсиз, яъни 1,06 бараварга ошганлиги қайд этилди ($\chi^2=1.511$; $p=0.421$; $RR=0.942$; $OR=0.550$; 95% CI: 2.898-1.427). СПРС билан оғриган беморлар орасида Gln генотипининг аниқланиш частотаси атиги 1,71 баравар кўпроқ тарқалганлигини қайд этиш мумкин бўлди. Gln/Gln генотипининг аниқланиш частотаси СПРС билан оғриган беморлар орасида 3,23% ни ташкил этди, бу статистик жиҳатдан ишончли кўрсаткич бўлиб, популяция намунасида 2,35 баравар юқоридир, унинг учраши 1,35% даражада бўлди ($\chi^2=0.397$; $p=0.294$; $RR=2.355$; $OR=2.4$; 95% CI: 37.92-36.50) бўлди.

14-расмда СРС билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида TLR2 гени rs5743708 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг аниқланиш частоталари бўйича қиёсий таҳлил натижалари келтирилган.



14-расм. СРС билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида TLR2 гени rs5743708 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг аниқланиш частоталари бўйича фарқлар.

TLR2 гени rs5743708 полиморфизми Arg аллелининг учраш частотаси статистик жиҳатдан ишончсиз бўлиб, шартли-соғлом одамлар орасида 1,07 баравар юқори ($\chi^2=2.27$; $p=0.5$; $RR=0.93$; $OR=0.51$; 95% CI: 2.29-1.22) кўрсаткичда қайд этилди. Gln/Gln генотиби СРС билан оғриган беморлар орасида назорат гуруҳига қараганда 1.82 мартаба кўп учради ($\chi^2=0.19$; $p=0.35$; $RR=1.82$; $OR=1.84$; 95% CI: 28.85- 29.09).

Шундай қилиб, СПРС билан оғриган беморларда TLR2 гени rs5743708 полиморфизмининг ноқулай Arg аллели СРС билан оғриган беморларга ва соғлом одамларга нисбатан кўп учрайди. Гомозиготали Gln/Gln варианты устун (1,1 мартадан 1,6 мартагача) бўлган ҳолда ушбу аллел учрашининг юқори частотаси қайд этилди.

СПРС, СРСли беморлар орасида ва назорат гуруҳида IL 10 генидаги rs1800895 592 C>A полиморфизми тарқалиш частотасининг таҳлил натижалари.

СПРС, СРС билан касалланган беморлар ва шартли-соғлом одамлар орасида ИЛ10 генида rs1800895 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши ўрганилди, унинг натижалари 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

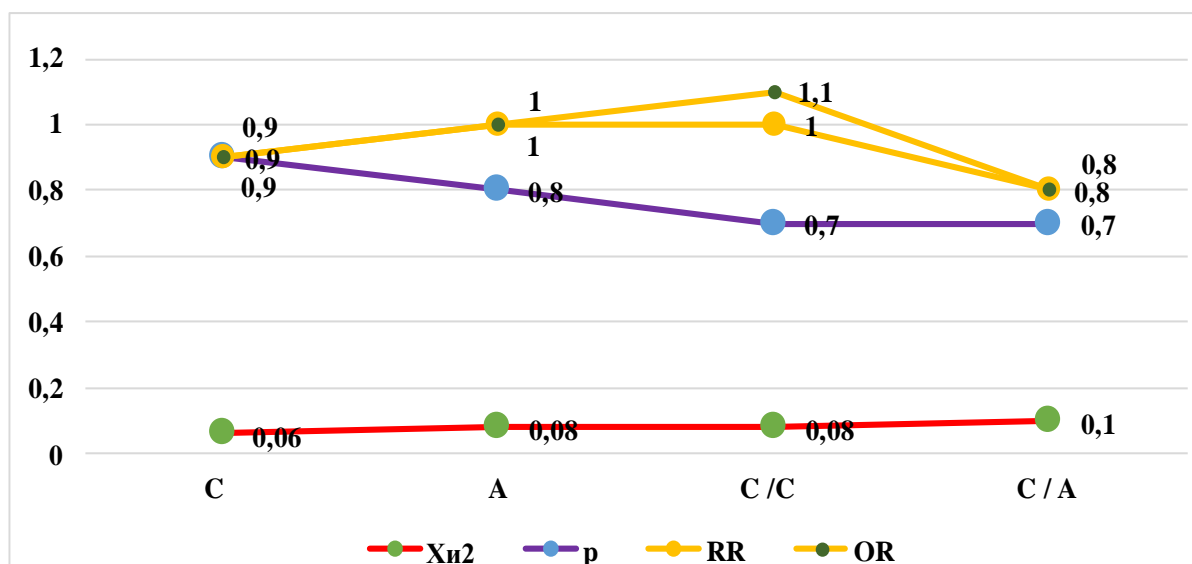
Беморлар орасида ва назорат гуруҳида IL 10 генидаги rs1800895 592 C>A полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		C		A		C\C		C\A		A\A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	СПРС n=31	50	80.64	12	19.35	21	67.74	8	25.80	2	2.81
2	СРС n=40	65	81.25	15	18.75	27	67.5	11	27.5	2	5
3	Назорат гуруҳи n=73	121	82.9	5	3.4	51	69.9	19	26.0	3	4.1

7-жадвалдан кўриниб турибдики, барча гуруҳларда С аллелининг тарқалиш частотаси А аллели билан таққослаганда юқори, С аллели 19,35%, 18,75% ва 3,4% га тенг бўлса, мос равишда А аллели 80,64%, 19,35% ва 82,9% ни ташкил этди. Умуман олганда, фарқларнинг намоён бўлиши юқори даражада бўлди.

Популяция гуруҳида генотиплар тарқалишини ўрганиш, 1-гуруҳ учун сезиларсиз фарқларга эга генотипларнинг учраш кийматлари ўртасида фарқларни аниқлади. Шунингдек, назорат гуруҳидаги каби шартли-соғлом одамлар орасида ҳам гомозиготали С/С генотипини ўрганишда энг юқори аниқланиш даражаси - 69,9% аниқланди. СПРС билан оғриган беморларда С/А гетерозиготали генотипи учун 25,8% га тенг бўлган кичик кўрсаткич характерли бўлди. Шартли соғломлар орасида ҳам, СПРС билан касалланганлар орасида ҳам гомозиготали А/А генотипини ўрганишда энг кам учраш даража - 4,1% аниқланди (15-расм).

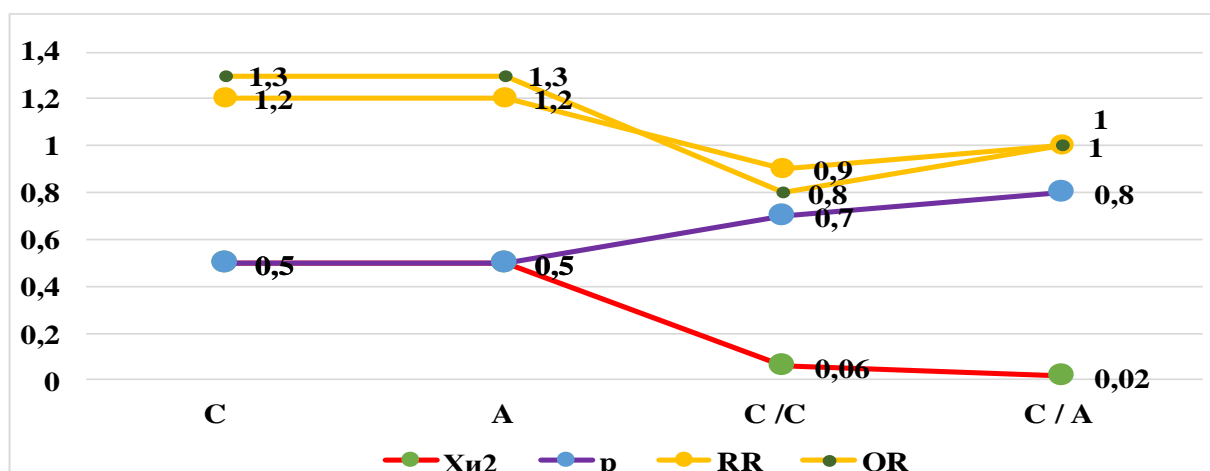
Назорат (3-гуруҳ) ва асосий (1-гуруҳ) гуруҳда аллеллар ва генотиплар учрашининг қиёсий таҳлил натижалари 15-расмда келтирилган.



15-расм. СПРС билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳида IL 10 генида rs1800895 592 C>A аллеллари ва генотиплари полиморфизмининг учраш частотасидаги фарқлар

СРС бўлган 2-гуруҳ беморларда ва популяция гуруҳида IL 10 генида rs1800895 592 C>A полиморфизми аллеллар ва генотипларининг учрашининг таҳлили натижалари 16-расмда келтирилган.

Тадқиқот давомида С аллелининг учраш частотаси СРС билан касалланган 2 гуруҳдаги беморларда 81,25% ни ташкил этди (16-расм), бу кўрсаткич 96,58% га тенг бўлган назорат гуруҳига нисбатан паст эканлиги аниқланди ($\chi^2 = 15.04$; $P=0.75$; $RR=0.84$; $OR=0.15$; 95% CI: 0.15-0.39), А аллели 2-гуруҳда статистик жиҳатдан ишончсиз даражада устунлик қилди 18,75% ($\chi^2 = 15.04$; $P=0.25$; $RR=1.18$; $OR=6.50$; 95% CI: 6.50-16.76).



16-расм.СРС бўлган беморларда ва назорат гуруҳида IL 10 генида rs1800895 592 C>A полиморфизми аллеллар ва генотипларининг учраш частотасидаги фарқлар.

Гомозиготали C/C генотиби 2-гуруҳдаги СРС билан оғриган беморлар орасида ҳам, шартли-соғлом одамлар орасида ҳам аниқланиш частоталарида фарқларнинг йўқлиги билан тавсифланади, яъни унинг аниқланиши деярли бир хил даражада бўлди ($\chi^2=0.06$; $P=0.37$; $RR=0.96$; $OR=0.89$; 95% CI: 2.71-2.05).

СПРС ва СРС билан касалланганлар орасида IL 12B гени A1188C rs3212227 полиморфизми тарқалиш частотаси таҳлили натижалари.

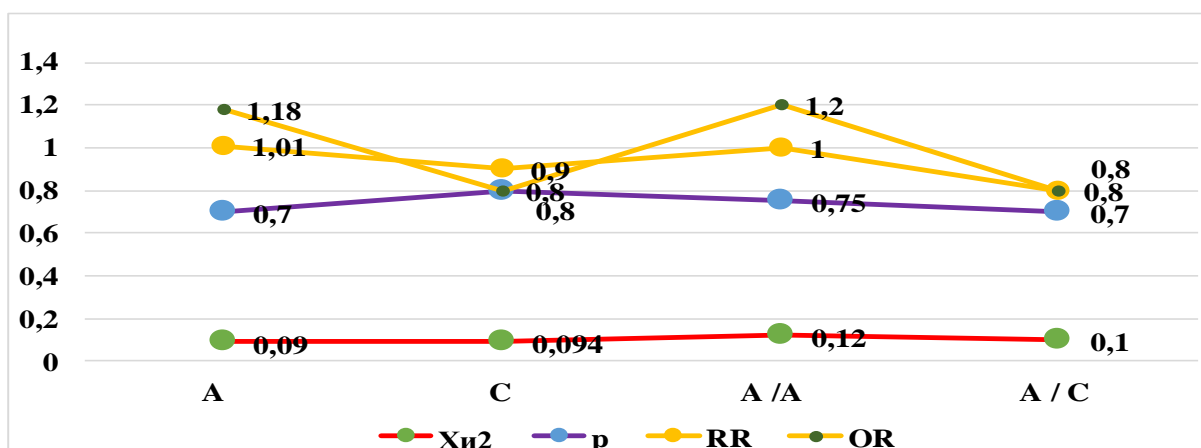
8-жадвалда 1-2 гуруҳда IL12B генида A1188C rs3212227 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш қийматлари келтирилган.

8-жадвал

СПРС ва СРС бўлган беморларда IL 12B генида A1188C rs 3212227 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси.

Num	Гуруҳ	Алеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		A		C		A / A		A / C		C / C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий (n = 71)	127	89,4	15	10,6	56	78,8	15	21,1	0	0
2	СПРС (n = 31)	56	90,3	6	9,6	25	80,6	6	19,3	0	0
3	СРС (n = 40)	71	88,7	9	11,2	31	77,5	9	22,5	0	0
4	Назорат (n = 73)	130	89,0	16	10,9	57	78,1	16	21,9	0	0

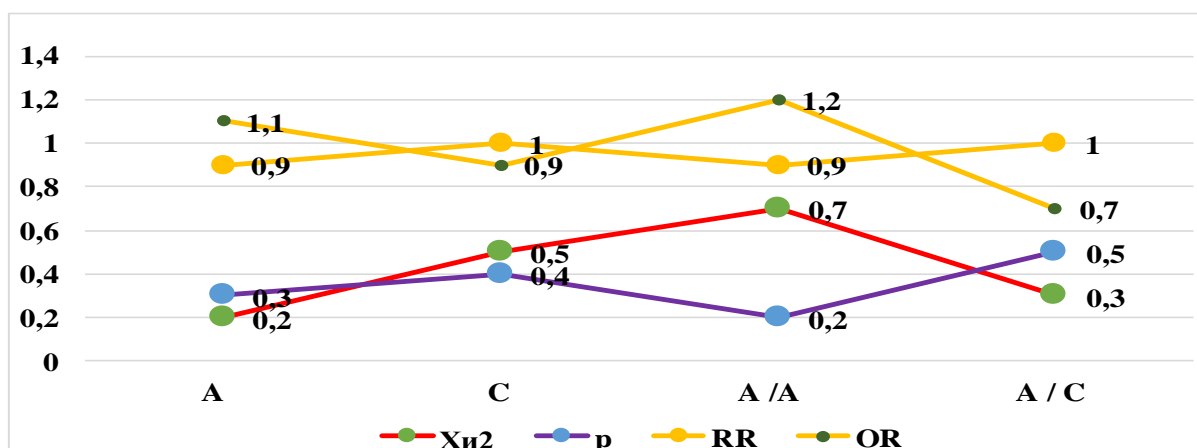
17-расмда популяция гуруҳи вакиллари ва 1-2 гуруҳдаги беморлар орасида аллеллар ва генотиплар тарқалишини таҳлил қилиш натижалари келтирилган.



17-расм. СПРС бўлган беморларда ва назорат гуруҳида IL 12B генида A1188C rs3212227 полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасидаги фарқлар

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, А аллелнинг аниқланиш частотаси иккала гуруҳда ҳам статистик жиҳатдан сезиларли фарқларга эга бўлмади, бироқ СПРС билан касалланган беморлар орасида унинг аниқланиши ошишининг сезиларсиз тенденцияси қайд этилди ($\chi^2 = 0.07$; $P = 0.2$; $RR = 1.01$; $OR = 1.14$; 95% CI: 4.13- 3.09), С аллел эса, аксинча, шартли-соғлом одамлар орасида учраши ошди ($\chi^2 = 0.07$; $P = 0.7$; $RR = 0.98$; $OR = 0.87$; 95% CI: 1.68- 2.33).

18-расмда СРС билан оғриган беморларда ва шартли-соғлом одамлар орасида IL12B генида A1188C rs3212227 полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари тарқалишини таҳлил қилиш натижалари бир хил кўрсаткичларни намойиш этиши кўрсатилган.



18-расм. СРС билан оғриган беморларда ва шартли-соғлом одамлар орасида IL12B генида A1188C rs3212227 полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари учраши частотасидаги фарқлар.

А ва С аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш, назорат гуруҳида А аллелнинг 1,0 мартадан бироз камроқ, аниқроғи статистик жиҳатдан ишончсиз бўлганлигини кўрсатди ($\chi^2 = 0.004$; $P = 0.36$; $RR = 0.99$; $OR = 0.97$; 95% CI: 2.95- 2.30), СРС бўлган беморлар орасида С аллелининг тарқалиши эса

1,0 баравардан камроқ устунликка эга бўлди ($\chi^2=0.04$; $P=0.6$; $RR=1.0$; $OR=1.03$; 95% CI: 1.84- 2.45).

СПРС ва СРС билан касалланганлар орасида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми тарқалиш частотасини таҳлил қилиш натижалари.

IL4 генидаги C589T rs2243250 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш частоталарини ўрганиш уларнинг 1-2 ва назорат гуруҳлари ўртасида тақсимланишида фарқлар мавжудлигини кўрсатди (9-жадвал).

9-жадвал

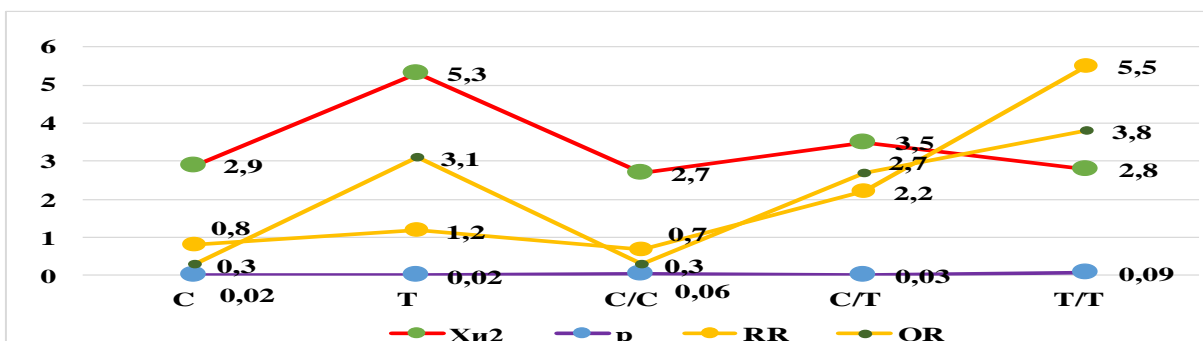
СПРС ва СРСли беморлар гуруҳларида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		С		Т		С\С		С\Т		Т\Т	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	СПРС n=31	56	90.32	6	9.67	25	80.64	6	19.35	0	0
2	СРС n=40	61	76.25	19	23.75	24	60	13	32.5	3	7.5
3	Назорат гуруҳи n=73	133	91.1	13	8.9	61	83.6	11	15.1	1	1.4

Тадқиқот давомида С аллелининг 1-гуруҳда Т аллелнинг аниқланиш частотасидан 9,3 баравар, 2-гуруҳда 3,2 баравар ва назорат гуруҳида 10,1 баравар кўп аниқланишини аниқлаш мумкин бўлди. С/Т ва Т/Т генотиплари билан таққослаганда 1-гуруҳдаги С/С генотиби 4,16 марта, 2-гуруҳда 1,84 марта, популяцияда эса 5,53 марта кўпроқ аниқланди.

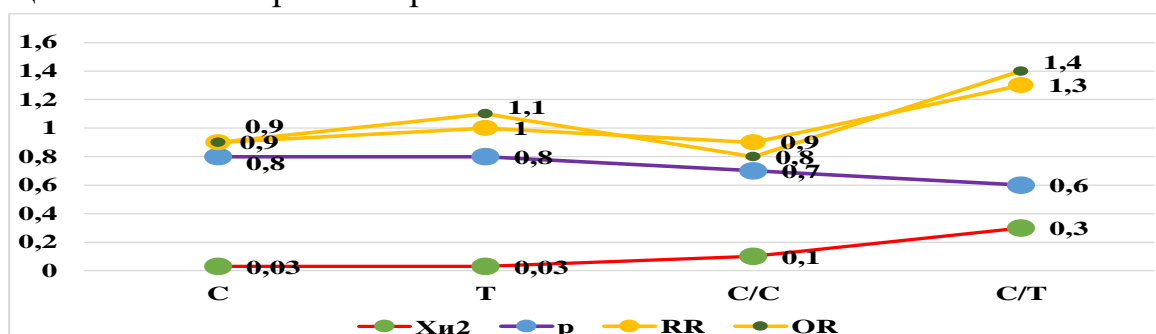
1- ва назорат гуруҳларида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми аллеллари ва генотиплари аниқланиш частоталарининг қиёсий таҳлил натижалари 19-расмда келтирилган.

1-тадқиқот гуруҳида СПРС билан касалланганларда ва аҳоли гуруҳида С ва Т аллеллар деярли бир хил частотада учради. Шартли-соғлом одамлар орасида С генотипининг аниқланиш частотаси бироз ошганлигини қайд этиш мумкин бўлди ($\chi^2=0.03$; $p=0.3$; $RR=0.99$; $OR=0.91$; 95% CI: 3.891-2.52). Назорат гуруҳига нисбатан, СПРС билан оғриган беморлар гуруҳида Т генотип частотаси сезиларли, аммо статистик жиҳатдан ишончсиз, 1,08 бараварга, ошганлиги қайд этилди ($\chi^2=0.3$; $p=0.6$; $RR=1.0$; $OR=1.09$; 95% CI: 1.88-3.02).



19-расм. СПРС билан касалланган беморларда ва шартли-соғлом одамлар орасида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

20-расмда 2-гурухда ва назорат гуруҳида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми аллеллари ва генотиплари учраш частотасининг қиёсий таҳлили натижалари келтирилган.



20-расм. СРС билан оғриган беморларда ва шартли-соғлом одамлар орасида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми аллел ва генотип вариантлари частотасидаги фарқлар

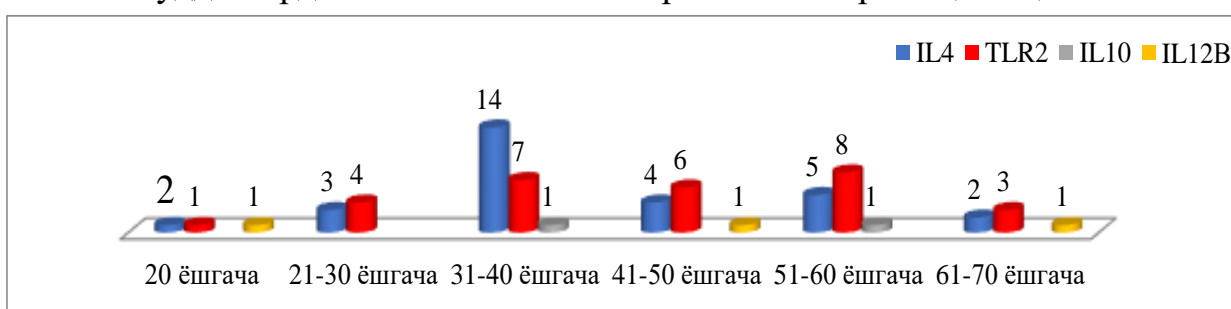
Шудай килиб, TLR2 генининг 753Gln салбий аллел варианты СПРС ривожланиш хавфига мойиллик таъсир кўрсатишининг статистик аҳамияти юкорилиги аниқланди ($\chi^2=9.4$; $p=0.09$; $OR=3.2$). Ушбу ген салбий генотипларини ташувчи беморларда СПРСни юзага келиш хавфи 3,2 мартадан кўпроққа ошади. Бу эса СПРСнинг шаклланиши ва ривожланишида TLR2 гени маҳсулотларининг мумкин бўлган синтроп ўзаро таъсирлашуви ҳақидаги концепцияга мос келади.

СПРСни шаклланиши, ривожланиши ва клиник кечишида IL4 генида C589T полиморфизмини салбий аллел вариантнинг статистик аҳамиятли мустақил ҳиссаси борлиги аниқланди. Ушбу геннинг TT салбий гомозигота вариантнинг ташувчиларида СПРС ривожланиш хавфи 2,6 бараварга аҳамиятли ошади ($p=0.07$; $OR=2.6$).

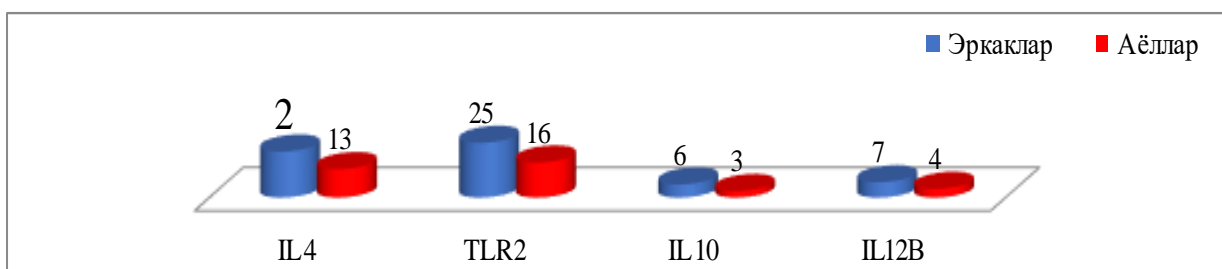
СПРС билан касалланган беморлар гуруҳида ва шартли-соғлом донорлар ўртасида IL12B генидаги rs1143634 ва IL10 генидаги rs1800895 аллел ва генотипик вариантлар частотасининг тарқалишида фарқлар аниқланмади ($p>0,05$). Ушбу генлар салбий генотип вариантларининг СРС ҳосил бўлиши ва клиник кечишига, патогенезида мустақил равишда иштирок ҳиссаси статистик аҳамиятсиз эканлиги аниқланди.

Бизнинг тадқиқот ишимизда ўтказилган генетик таҳлиллар шуни кўрсатдики, генларнинг нохуш аллелларининг нисбати, аниқроғи IL4 ва TLR2 монозигота вариантларининг асосан 31-40 ёш орасида эркакларда учраши кузатилди. СПРС беморларда аксариятида, айнан яллиғланиш ҳамда эозинофил турларида жараённинг икки томонлама учраши, ушбу патологиянинг оғир кечиши, қайталанишларининг кўп учраши ва полипнинг шиллиқ, аллергик, яллиғланишли каби гистологик турларида IL4 ва TLR2 генларининг нохуш аллеллари кўп учраши кузатилди (21,22,23-расм).

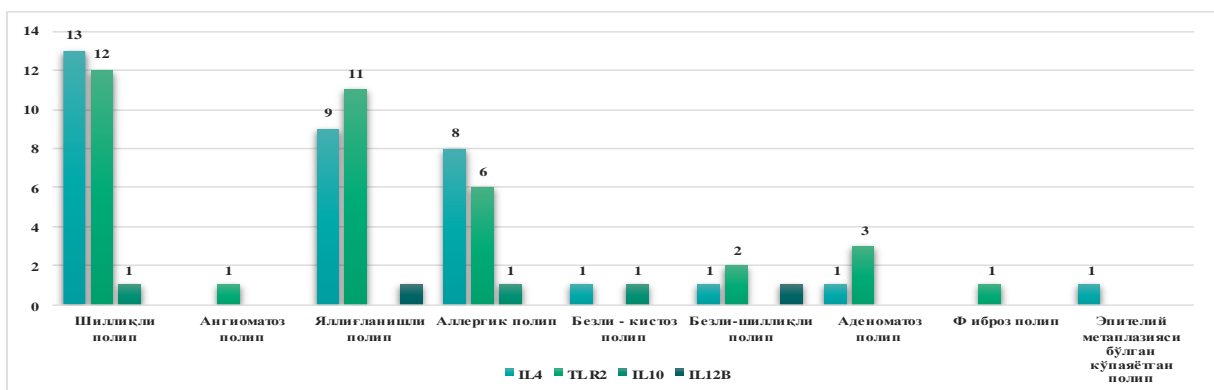
Диссертациянинг «Беморнинг бошланғич генотипига қараб СПРС қайталанишига қарши даволаш самарадорлигини таҳлил қилиш» деб номланган бешинчи бобида сурункали полипоз риносинусит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш, даволаш муолажаларидан кейинги муддатларда қайталаниш ҳолатлари натижалари таҳлил қилинган.



21-расм. Беморларнинг ёши бўйича генларнинг ўзаро нисбати.



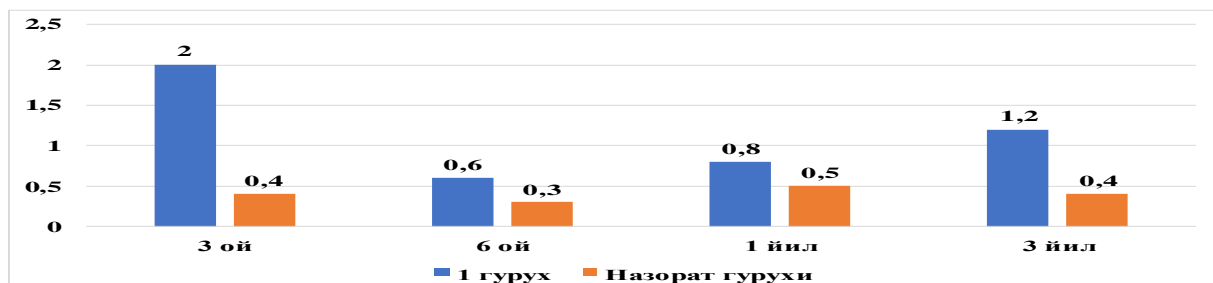
22-расм. Беморларнинг жинси бўйича генларнинг ўзаро нисбати.



23-расм. СПРСнинг гистологик турлари бўйича генларнинг ўзаро нисбати.

TLR2 генининг 753Gln аллел вариантлари СПРС ута юкори ривожланиш хавфи ($\chi^2=9.4$; $p=0.04$; $OR=3.2$) беморларга тизимли кортикостероид (преднизолон 0,5мг\кг) йилига 2 маротаба, ИнтГКС 3-бойгача ва антигистамин дори воситалари ва IL4 генида C589T rs2243250

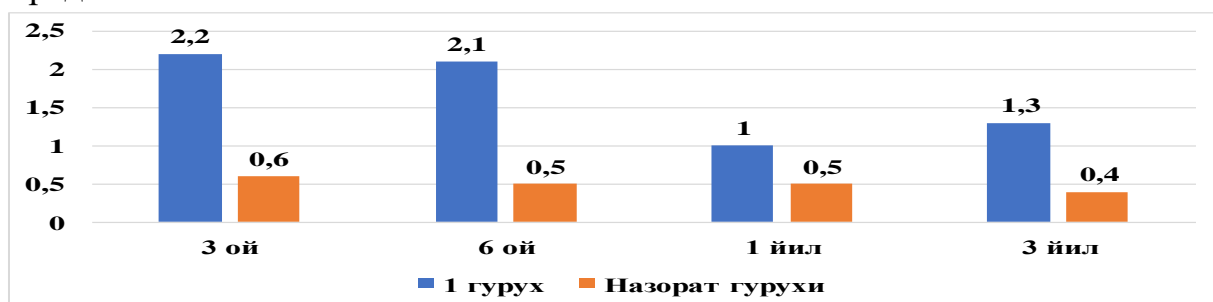
аллел вариантларида СПРС ривожланиш хавфи юкори ($\chi^2=4.2$; $p=0.06$; $OR=2.4$) булган беморларга тизимли кортикостероид (преднизолон 0,5мг\кг) йилига 1 мартаба, ИнтГКС 3-бойгача ва антигистамин дори воситалари тизимли равишда даво муолажалари ўтказилди. Кузатув динамикасидаги бурун орқали нафас олишнинг ўртача кўрсаткичлари (балларда) 24-расмда келтирилган.



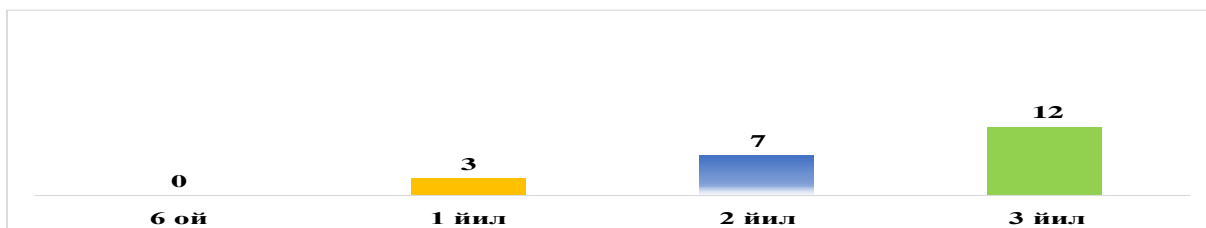
24-расм. Тадқиқот босқичларида бурун орқали нафас олиш ҳолати.

Балларни миқдорий баҳолашда назорат ва тадқиқот гуруҳи ўртасида ишончли фарқлар мавжуд эмас. Аммо, касалликнинг клиник хусусиятлари, айнан тадқиқот гуруҳларида бурун полипларининг тез ўсганлиги сабабли оператив даволанишга бир неча бор муурожаат қилган беморлар тўпланганлиги ҳисобга олсак, фарқлар янада ишончлироқ бўлади. Шундай қилиб, IL-4 ва TLR2 генотипли шахслар гуруҳида комплекс даво тайинланганда давонинг шишга қарши энг яхши самарасига эришилди.

Ринореяни субъектив баҳолашнинг ўртача кўрсаткичлари 25-расмда келтирилган. Симптом динамикасини умумий баҳолаш барча беморларда тадқиқотнинг 2 ва 3 босқичларида оддий тумовнинг намоён бўлиши 1-тадқиқотга қараганда анча паст ($p<0,05$) деган хулосага келишимизга имкон беради.



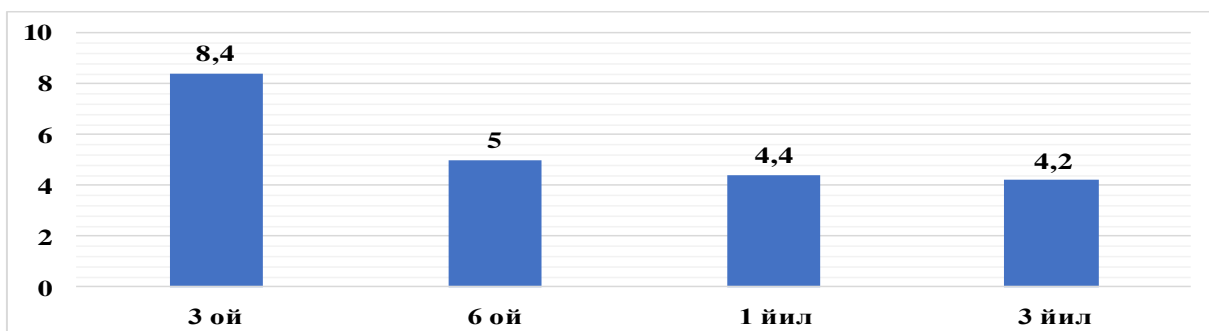
25-расм. Тадқиқот босқичларида ринореяни субъектив баҳолашнинг ўртача баллари.



26-расм. Жаррохлик амалиётидан кейинги даврда полипоз жараённинг қайталаниш ҳолатлари.

Кузатувга кўра, 3 ойдан кейин бурун бўшлиғида полипоз жараённинг қайталаниши аниқланмади. 1 йилдан сўнг, битта бурун йўлидаги бурун бўшлиғи полиплари 3 та беморда, 2 йилдан сўнг 7 нафар ва 3 йилдан сўнг 12 нафар беморда аниқланди. Полипоз жараённинг қайталаниш динамикаси 26-расмда келтирилган.

Дастлаб, биринчи гуруҳдаги беморларда қон эозинофилияси 5% ва ундан юқори (максимал - 12%, ўртача - 8,5%) аниқланди. 6 ойлик кузатув давомида, текширувлар пайтида қонда эозинофилия даражасининг пасайиши қайд этилди. Иккинчи тадқиқотда қон эозинофилияси 3-7%, учинчи тадқиқотда 3-6% оралиғида бўлди. 1 гуруҳдаги беморларда қон эозинофилиясининг ўртача кўрсаткичлари 27-расмда келтирилган.

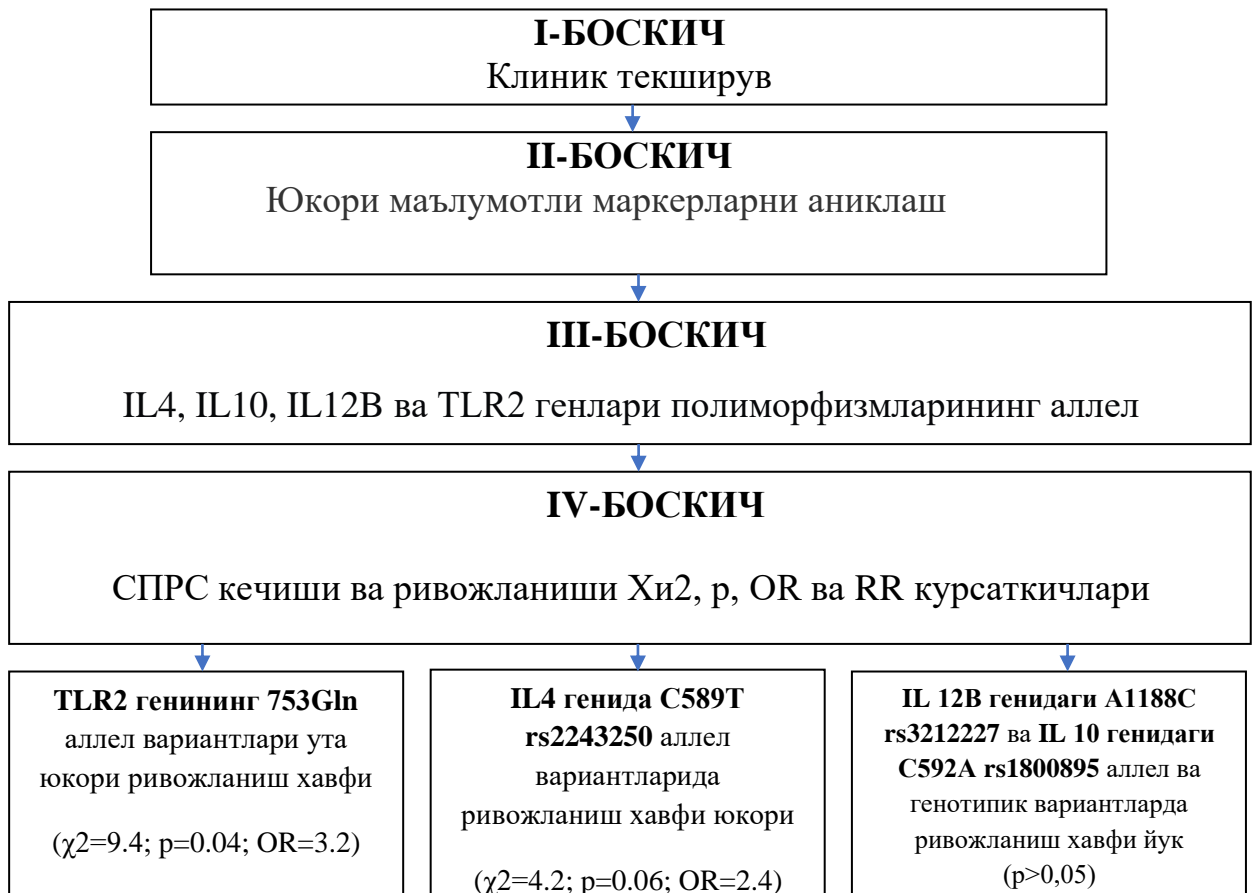


27-расм. Тизимли кортикостероидли даво пайтида қон эозинофилиясининг ўртача кўрсаткичлари.

Шундай қилиб, етакчи яллиғланиш олди цитокинларининг аниқланган IL-4 ва TLR2 генотиплари бўлган СПРСли беморларни клиник кузатиш натижалари танланган терапиянинг юқори самарадорлигини кўрсатди, бу тез-тез қайталанадиган СПРС ҳолатида даволанишга анъанавий ёндашувдан кўра самаралироқ бўлди. Юқоридагилардан келиб чикиб, куйидаги ташхислаш, даволаш ва прогнозлаш алгоритмлари ишлаб чиқилди (расм-28,29,30).



28-расм. Сурункали полипоз риносинуситли беморларда ташхислаш алгоритми.



29-расм. Сурункали полипоз риносинусит прогнозлашни баҳолаш схемаси.



30-расм. СПРСни комплекс даволаш усули алгоритми

ХУЛОСА

«Полипоз риносинуситларнинг ривожланишида клиник-генетик омилларнинг аҳамияти ва даволаш самарадорлигини ошириш» мавзусидаги тиббиёт бўйича фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Морфологик текширув натижасида полипларнинг турли шакллари, яъни 21,2% ҳолда шиллик, 5% ангиоматоз, 18,75% яллиғланиш, 6,25% аллергик, 12,5% безли-кистоз, 18,75% безли-шиллик, 6,25% аденоматоз, 3,75% фиброз, 5% пролиферацияланган полип эпителий метаплазияси билан, 2,5% антрохоанал полип турлари аниқланди;

2. СПРС аёлларга нисбатан 1-1,5 баробар кўпроқ эркакларда учраши кузатилди, жумладан, аёлларда 10% ҳолда шиллик, 10% яллиғланиш, 1,5% аденоматоз, кистоз полип 8,75%, 1,25% антрохоанал, эркакларда эса 16,25% ҳолда шиллик, 11,25% яллиғланиш, 2,5% безли-кистоз, 18,75% безли-шиллик, 3,45% аденоматоз, кистоз полип 10%, 1,25% антрохоанал полип турлари, шунингдек генларнинг нохуш аллеллари нисбати IL4 ва TLR2 монозигота вариантларининг асосан 31-40 ёшлар орасидаги эркакларда учраши кузатилди;

3. СПРСнинг асосан икки томонлама учраши, ушбу жараённинг узок вақт давом этиши, касалликнинг қайталаниши ва оғир кечишига олиб келиши аниқланди;

4. СПРСни юзага келтириш ва клиник кечишини ривожлантириш хавфига генетик мойилликда IL4 генида TT салбий аллел вариантининг ташувчилигида СПРС ривожланиш хавфи 2 баравардан кўпроққа ошади. TLR2 генининг 753Gln салбий аллел варианты СПРС ривожланиш хавфига мойил таъсир кўрсатишининг яққол тенденцияси аниқланди ва юзага келиш хавфини 3,2 мартадан кўпроққа оширади ($\chi^2=9.4$; $p=0.04$; $OR=3.2$);

5. СПРС билан касалланган беморлар гуруҳида ва шартли-соғлом донорлар ўртасида IL12B генидаги rs1143634 ва IL10 генидаги rs1800895 аллел ва генотипик вариантлар частотасининг тарқалишида фарқлар аниқланмади ($p>0,05$). Ушбу генлар салбий генотип вариантларининг СРС ҳосил бўлиши ва клиник кечишига (ёки патогенезида) мустақил равишда қўшган ҳиссаси сезиларсиз даражада бўлди;

6. СПРС беморларда комплекс даволашда нохуш IL4 TT ва TLR2 753Gln генларнинг нохуш аллел ва генотипик вариантлар кузатилган ҳолатларда тизимли кортикостероид, ИнтГКС ва антигистамин дори воситалари билан ўтказилган даво муолажалари юқори самара бериши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ДЖУРАЕВ ЖАМОЛБЕК АБДУКАХХОРОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ
ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЕГО
ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.04 – Оториноларингология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2. DSc/Tib408

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.tsdі.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Научный руководитель:	Хасанов Улугбек Саидакрамович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Гусеунов Назим Мамед оглы доктор медицинских наук, профессор (Баку, Азербайджан) Гильдиева Маргарита Собировна доктор биологических наук, профессор Шамсиев Джахонгир Фазлитдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Сеульский Национальный Университет (Корея)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100016, город Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, дом 103. Тел./Факс: +99871-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирована под номером___). Адрес: 100016, город Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, дом 103. Тел./Факс: +99871-230-20-73.

Авторефера диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2021 года)

Н.К.Хайдаров,
председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук,

Л.Э.Хасанова,
ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.А.Абдукаюмов,
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора медицинских наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно мировой статистике, «... 2-4% населения страдает хроническим полипозным риносинуситом, при этом у 40% пациентов хронический полипозный риносинусит (ХПРС) осложнен развитием бронхиальной астмой...»¹. По данным ряда зарубежных авторов, «...средний показатель обращаемости амбулаторных больных с хроническим полипозным риносинуситом составляет 4,9 случая на 10 000 населения, среднее количество пациентов, пролеченных в больницах, составляет 7,5%, среди больных с первичным диагнозом ХПРС 80% это люди старше 40 лет...»². При достаточно широкой распространенности хронического полипозного риносинусита среди населения на фоне недостаточно эффективных средств лечения, приобретает особую актуальность дальнейшее изучение этиопатогенетических механизмов и клинических проявлений данного заболевания. Общие вопросы патогенеза этого заболевания широко освещены в литературе, но до настоящего времени не удалось определить механизм и последовательность биологических процессов, приводящих к формированию основного, т.н. пускового звена патогенеза, а также морфологических преобразований структур при полипозе. Кроме того, отсутствует картина начальных стадий образования полипов на слизистой оболочке полости носа. Особое значение имеет создание системного подхода к методам лечения, направленных на улучшение качества жизни пациентов с хроническим полипозным риносинуситом у пациентов.

В мире существует ряд надежных клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающих важность генетических факторов, влияющих на хронический полипозный риносинусит, его генетическая основа остается в значительной степени неопределенной. В связи с этим выявление морфологических типов полипов при хроническом полипозном риносинусите; иммуногистохимические исследования ткани полипа; выявление генетических предрасположенностей с высоким патогенетическим значением в развитии полипозного риносинусита; роль генетических факторов в лечении и рецидивах полипозного риносинусита остается приоритетом научных исследований. Все это свидетельствует об актуальности проблемы в связи с распространенностью хронического полипозного риносинусита и склонностью заболевания к спаду.

Развитие и дальнейшая модернизация медицинской отрасли в соответствии с требованиями мировых стандартов, профилактика распространения заболеваний органов слуха и снижение осложнений, а также «...повышения эффективности, качества и доступности медицинской помощи, а также усовершенствование системы медицинских стандартов лечения, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения,

¹Годовые отчеты организации ВОЗ

²Steehler A. J. et al. Central compartment atopic disease: outcomes compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps //International Forum of Allergy & Rhinology. – 2021.

создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров, поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»³ являются основными задачами, поставленными руководством страны. Решение этих задач позволит снизить причины инвалидности и смертности за счет совершенствования использования современных технологий в оценке эффективности современной диагностики и лечения исследуемого заболевания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан за №-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП за №-4985 от 16 марта 2017г. «О мерах по совершенствованию экстренной медицинской помощи», УП №-5590 от 7 декабря 2018г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП №-3071 от 20 июня 2017г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Заболевания придаточных пазух носа относятся к числу наиболее распространенных патологий в отоларингологии, которые связаны с современной экологической обстановкой, широкой распространенностью аллергических и вирусных заболеваний органов дыхания, снижением местного и общего иммунитета. Все исследователи согласны с тем, что в последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости хроническим синуситом, в том числе хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) (Lin Y.T., Lin C.F., Liao C.K., Chiang B.L., Yeh T.H., 2021). Проведенные в европейских странах в течении 10 лет эпидемиологические исследования распространения ХПРС, показывали, что распространенность данного заболевания в каждом конкретном регионе в течение определённого выбранного времени существенно не меняется. По ряду причин (состояние экологии, социальные стрессы, изменения функциональных показателей важнейших параметров гомеостаза организма человека и т.д.) не следует ожидать снижения заболеваемости ХПРС. Следует отметить, что независимо от региональных особенностей или других внешних факторов, стабильность показателей заболеваемости ХПРС дает основание считать, что основополагающим фактором развития данного заболевания необходимо считать генетическую предрасположенность данной нозологии (Cho S.W., Who D.Y., Choi S., Won S., Kang H. R., Yi H., 2021).

³Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

Многие данные подтверждают генетическую гипотезу развития ХПРС. При наличии наследственного фактора предрасположенности к полипозу, риск развития ХПРС увеличивается в 25 раз, при наличии гетерозиготного носителя фенотипа MZ (недостаточность алфа-1 антитрипсиназы) в 4 раза, при сухом типе ушной серы достоверно увеличивается в 3 раза; у пациентов с ХПРС выявляются изменения кариотипов клеток периферической крови (Klingler, A.I., Stevens, W.W., Tan, B.K., Peters, A.T., Poposki, J.A., Grammer, 2021).

Несмотря на проведенные многочисленные масштабные исследования распространения ХПРС, полученные данные носят фрагментарный характер, использованные методы исследования столь разительны, что это не дает основания для сопоставления. Одним из основных причин развития полипоза околоносовых пазух (ОНП) является нарушение различных биологических процессов вследствие воздействия различных экологических факторов как на уровне макроорганизма, так и на клеточном уровне (Курбачева, О. М., Дынева, М. Е., Шиловский, И. П., Шачнев, К. Н., Ковчина, В. И., Никольский, 2021). Согласно последним данным отечественных и зарубежных исследователей, полипы носовой полости формируются вследствие развития хронического воспалительного процесса и представляют собой гиперпластическое образование слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, которое развивается в виде осложнения при хроническом рините и риносинусите (ХРС). ХПРС имеет характерные клинические симптомы, такие как нарушение носового дыхания, гипо- или anosmia, наличие отделяемого субстрата в носовых ходах, чувство заложенности в корне носа, наличие роста полипоза на слизистой оболочке полости носа и околоносовых полостей (Пискунов Г. З., Гришина Е. А., 2021). Утолщение слизистой оболочки неравномерное. Полипы в основном обнаруживаются в глубоких отделах остеомастального комплекса, в области крючковидного отростка, среднем носовом ходу и во фронтальном кармашке. В околоносовых пазухах полипы чаще встречаются в средних и задних ячейках решетчатого лабиринта, а также в верхнечелюстной пазухе.

Выбор и объем тактики хирургического вмешательства при ХПРС определяется полиэтиологичностью заболевания, морфологическим разнообразием полипозных тканевых структур, налицо практическая значимость дифференциальной диагностики полипозных процессов (Хасанов У.С., Вохидов У.Н., 2017). Вследствие аэродинамических нарушений эндоскопическое хирургическое лечение при полипозе проводится с одновременной коррекцией внутриносовых структур носа, это в свою очередь приводит к изменению направления воздушного потока. Таким пациентам дальнейшее медикаментозное лечение в послеоперационном периоде не требуется. При полипозах, формирующихся вследствие хронического гнойного воспаления придаточных пазух носа, назначают хирургическое вмешательство для устранения анатомических нарушений в остеомастальном комплексе. Пациентам данной категории требуется длительная антибактериальная терапия до и после операции. Несмотря на то,

что в Узбекистане разработаны современные методы диагностики и лечения хронического полипозного риносинусита (Шамсиев Д.Ф., 2015) при патогенетическом лечении пациентов с хроническим полипозным риносинуситом не были учтены особенности генетических факторов, не был разработан полностью эффективный алгоритм лечения.

Таким образом, большой опыт хирургического лечения полипов носовой полости показал, что при лечении ХПРС не следует рассматривать хирургическое вмешательство как основной вид лечения, а изначально надо подходить как заболеванию, требующее прежде всего лечение терапевтического плана. По мнению ведущих ученых разных стран, эффективность лечения ХПРС будет зависеть прежде всего от степени изученности патогенеза заболевания и создания новых, эффективных лекарственных препаратов, в отличие от совершенствования хирургических схем лечения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках проектов Ташкентской медицинской академии в соответствии с планом научно-исследовательской работы №01997390385 «Поиск новых способов диагностики, лечения и эффективной профилактики основных оториноларингологических заболеваний» (2017-2021 гг.).

Целью исследования является изучение влияния генетических факторов на течение и развитие хронического полипозного риносинусита, а также в разработке эффективной схемы лечения больных с хроническим полипозным риносинуситом.

Задачи исследования:

проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления различных форм хронического полипозного риносинусита;

выявление степени распространенности и гендерные особенности различных форм хронического полипозного риносинусита;

выявление особенностей различных видов хронического полипозного риносинусита при проведении эндоскопических и рентгенологических исследований;

изучить особенности распространенности аллелей и генотипических вариантов полиморфизмов генов IL4, IL10, IL12B и TLR2 у больных с хроническим полипозным риносинуситом;

изучить патогенетическую значимость генов IL4, IL10, IL12B и TLR2 в развитии и клиническом течении аллельных вариантов хронического полипозного риносинусита;

разработать алгоритм диагностики, лечения и оценки прогноза течения хронического полипозного риносинусита.

Объектом исследования выступили 140 пациентов, получивших лечение в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии и частной клинике ProfMedService, из них 1 группу составили 80 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, 2 группа – 60 больных с

диагнозом хроническим риносинуситом (без полипов), контрольную группу составили 50 человек, признанных практически здоровыми.

Предмет исследования послужили больные с хроническим риносинуситом (полипозным и неполипозным), а также данные общего анализа крови, а также образцы периферической крови для проведения биохимических и генетических исследований, образцы тканей полипов для морфологических исследований.

Методы исследования. Для решения поставленных задач и достижения целей применены клинические, эндоскопические, радиологические, инструментальные, морфологические, генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлены риноэндоскопические проявления различных морфологических форм хронического полипозного риносинусита;

впервые выявлено значимый независимый вклад полиморфизма IL4 rs1143634 и отрицательных вариантов аллеля 753Gln гена TLR2 в генетическую предрасположенность к риску развития и тяжелому клиническому течению хронического полипозного риносинусита;

впервые были выявлены неблагоприятных аллелей генов IL4 и TLR2 в слизистых, аллергических, воспалительных гистологических формах хронического полипозного риносинусита;

выявлено, независимый вклад генов rs1143634 IL12B и rs1143634 IL10 в развитие хронического полипозного риносинусита оказался незначительным;

впервые определена эффективность лечения хронического полипозного риносинусита с учетом генетических факторов;

впервые у носителей генов IL4 rs1143634 и TLR2 753Gln хронического полипозного риносинусита выявлена склонность к рецидивам этого заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

данные, полученные в ходе исследования определены высокую эффективность при выборе диагностической стратегии в практике отоларинголога, а также тактики лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом;

в группах с риском возникновения хронического полипозного риносинусита проведение молекулярно-генетических исследований необходимы, как для определения полиморфных вариантов гена, так и для оценки риска развития полипозного процесса;

результаты, полученные в результате исследования, дополняют современную теорию морфогенеза слизистой оболочки полости носа человека в динамике постнатального отогенеза в норме и на начальных стадиях формирования патологического процесса;

полученные результаты клинических и морфологических исследований, имеют важное значение для совершенствования методов ранней диагностики и профилактики развития хронического полипозного риносинусита, а также

оптимизации методов консервативного и хирургического лечения полипозного риносинусита.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих клинических, эндоскопических, радиологических, инструментальных, морфологических, генетических, а также и статистических методов исследования, данные по повышению эффективности диагностики, лечения и прогнозирования были подтверждены проведенными морфологическими и генетическими исследованиями, сравнены с результатами международных и местных исследователей, заключение и полученные результаты подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Выводы и рекомендации, основанные на научной значимости проведенных клинико-функциональных, эндоскопических, морфологических, эндоскопических, генетических методов исследования больных с хроническим полипозным риносинуситом, а также научно обоснованно полученных результатов вносят значительный вклад в изучение особенностей течения заболевания, у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, научно обоснованы, а также в разработку эффективного алгоритма лечения.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанный алгоритм лечения позволяет повысить качество реализации лечебной тактики и, в свою очередь, имеет возможность улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов о влиянии клинико-генетических факторов в развитии полипозных риносинуситов и повышения эффективности лечения:

утверждена методическая рекомендация «Особенности морфологических показателей хронического полипозного риносинусита» (заключение № 8н-р/15 Министерства здравоохранения РУз от 12 января 2021г.). Результаты исследований, отраженных в методической рекомендации позволяет повысить эффективность диагностики хронических риносинуситов (кистозного), дают возможность предотвращения осложнений;

утверждена методическая рекомендация «Морфологическая характеристика кист верхнечелюстной пазухи» (заключение № 8н-р/16 Министерства здравоохранения РУз от 12 января 2021г.), где разработаны методы по улучшению эффективности диагностике гистологических типов хронических риносинуситов (полипозный). Результаты исследований, отраженных в методических рекомендациях позволяют повысить эффективность ранней диагностики хронических риносинуситов

(полипозного), дают возможность предотвращения осложнений и инвалидности у больных;

на основе проведенных научно-генетических исследований разработана и утверждена методическая рекомендация "Значение генетических факторов в развитии полипозного риносинусита" (заключение № 8н-р/17 Министерства здравоохранения РУз от 12 января 2021г.). Данная методическая рекомендация на основе проведения генетических исследований по изучению генотипически неблагоприятных аллелей позволила повысить эффективность лечения, улучшить профилактику рецидивов и прогнозирование течения хронического полипозного риносинусита;

результаты научных исследований, направленных на повышение эффективности диагностики, лечения и прогнозирования хронического полипозного риносинусита внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в практическую деятельность отделения оториноларингологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, Республиканского патологоанатомического центра, клиническую деятельность научно-практического центра Гематологии и переливания крови, клиник "InViVo" и "ProfMedService" (заключение №8н-д/46 Министерства здравоохранения РУз от 29 января 2021г.). Внедрение полученных результатов в практику, дает возможность повысить эффективность лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, увеличить продолжительность жизни пациентов на основе повышения качества лечения и проводимых профилактических мероприятий, улучшить качество жизни пациентов на 29%, и тем самым значительно уменьшить количество рецидивов заболевания.

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

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 22 научных работ, из них 15 журнальных статей, в том числе в 9 республиканских и 6 зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 213 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и

практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Актуальные вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения хронического полипозного риносинусита**» представлен обзор зарубежной и отечественной литературы по данной теме. Проанализированы данные о современном состоянии изученности проблем хронического полипозного риносинусита, этиологии, патогенезе, дифференциальной диагностике заболевания, важности классификации клинических проявлений заболевания в отоларингологической практике, диагностике, роли генетических маркеров в патогенезе этого заболевания, проанализированы современные подходы диагностики и лечения данной патологии, и на основании выше перечисленного, разработан авторский подход по научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**», представлены результаты обследований 140 пациентов ЛОР-отделения многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и частной клиники ProfMedService, которые проходили лечение в 2018-2020 годах. Были изучены истории болезни и результаты обследования данной группы пациентов. Во время подготовки к хирургическому лечению полипозного риносинусита было проведено детальное обследование больных в соответствии с правилами подготовки к хирургическим вмешательствам. Основную группу пациентов составили 44 мужчины (55,0%) и 36 женщин (45,0%) в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст пациентов составил $41,2 \pm 3,1$ года. Распределение пациентов с хроническим полипозом и кистозным риносинуситом по возрасту и полу представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных с ХПРС по полу и возрасту

пол	Возраст больных, лет						всего
	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
мужчины	5	8	7	11	9	4	44
%	6.25	10	8.75	13.75	11.25	5	55%
женщины	3	9	6	9	4	5	36
%	3.75	11.25	7.5	11.25	5	6.25	45%
Всего	8	17	13	20	13	9	80
%	10	21.25	16.25	25	16.25	11.25	100%

Таблица 2

Распределение больных с ХРС по полу и возрасту

пол	Возраст больных, лет						всего
	До 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
мужчины	1	11	15	1	2	2	32
%	1.7	18.3	25	1.7	3.3	3.3	53.3%
женщины	4	10	8	4	1	1	28

%	6.7	16.7	13.3	6.7	1.7	1.7	46.7%
Всего	5	21	23	5	3	3	60
%	8.4	35	38.3	8.3	5	5	100,0

Как видно из данных, ХПРС чаще выявляется в возрасте 21-30 лет (21,25%) и 41-50 лет (25%). Чаще встречается у мужчин, чем у женщин (1,5:1). Большинство взрослых пациентов составили люди трудоспособного возраста (от 21 до 60 лет - 78,75%), что подчеркивает социальную значимость исследуемой проблемы.

Полученные цифровые данные статистически обрабатывались с определением средней арифметической, ее погрешности, степени достоверности с вероятностью 95%.

В третьей главе диссертации **«Морфологические показатели исследования хронического риносинусита»** были проанализированы результаты гистологического исследования полученных образцов тканей у 80 больных 1 группы (хронический полипозный риносинусит) и 2 группы больных (18 пациентов) с кистозными образованиями верхнечелюстной пазухи.

Во всех случаях при макроскопическом осмотре отмечается, что ткань от светло-коричневого до белесероватого цвета, в основном с гладкой поверхностью, в некоторых случаях бугристая, мягкой консистенции, имеет полиповидные утолщения размером от 1x0,5 см до 3x2,5 см.

Воспалительный полип определялся в 15 случаях, что составило 18,75% от всех случаев, гистологические изменения характеризуются в виде отека интерстиция, очаговой или диффузной полиморфно воспалительно-клеточной инфильтрацией лимфоцитами и гистиоцитами, при развитии хронического процесса увеличивается количество плазматических клеток, лейкоцитов с полиморфными ядрами, одиночных крупных желез в фазе секреции, местами участки кровоизлияний (рисунок 1).

Поверхность аллергического полипа покрыта многослойным, в некоторых случаях однослойным цилиндрическим эпителием, в строме большое количество волокон рыхлой соединительной ткани миксоидно отечны, отмечается гиперемия сосудов, большое количество эозинофильных лейкоцитов, одиночные крупные лимфоидные фолликулы с просветленным центром в середине, пролиферация лимфоцитов. В некоторых местах встречается десквамация эпителия (рисунок 2).

В строме ангиоматозного полипа множественные очаги лимфолейкоцитарной инфильтрации с пролиферацией сосудов капиллярного типа, в участках, подверженных грануляционным изменениям сосуды. В некоторых ангиоматозных полипах обнаружены тонкостенные сосуды капиллярного типа, данный тип полипов был обнаружен в 4х случаях, что составило в общей сложности 5% (рисунок 3).

Аденоматозные полипы были обнаружены в 5-6, 25% случаев. Строма полипа состоит из большого количества железистых структур, иногда

секреторно-активных желез различной формы и размеров, эпителий которых часто находится в состоянии клеточной пролиферации, при которой, наряду с небольшим количеством кровеносных сосудов встречаются клетки гематоген-гистиогенной природы (рисунок 4).

Железа-кистозная форма полипов определялась в 10 случаях, что составила 12,5% от всех случаев, на поверхности участка пролиферации, покрыта многорядным цилиндрическим ресничатым эпителием, местами десквамация эпителия с метаплазией в многорядный плоский неорогевающий эпителий. Строма характеризуется неравномерной отечностью, диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, ангиоматозом и большим количеством в рыхлой соединительно-тканной строме кистозно расширенных серозных желез. В участках пролиферации эпителия расположение многослойных и многорядных желез (рисунок 5).

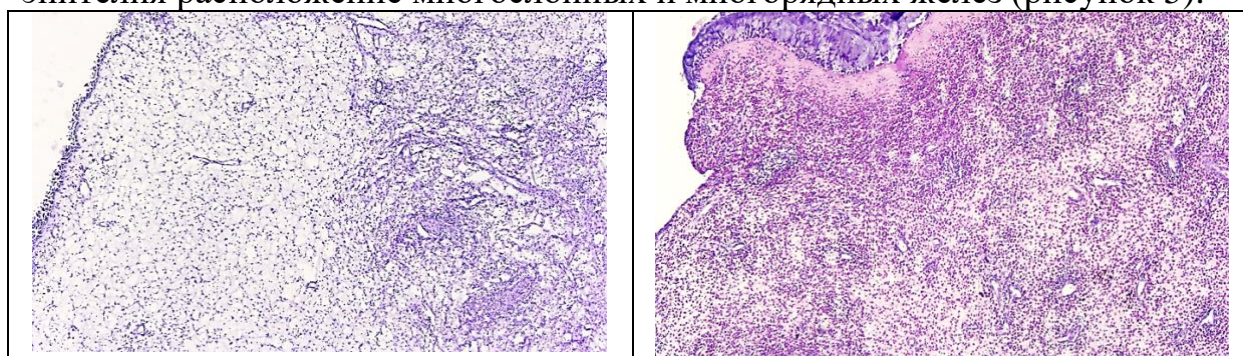


Рисунок 1. Слизистый воспалительный полип. Строма образования представлена рыхлой соединительной тканью с неравномерным отёком (а), рассеянной и очаговой инфильтрацией лимфоцитами, с примесью эозинофилов (б), скопления небольших слизистых желез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. x10.0.

Рисунок 2. Аллергический полип. В строме рыхлая соединительная ткань с обильным миксоидным отёком (а), гиперемией сосудов, многочисленными эозинофильными лейкоцитами, отдельными крупными лимфоидными фолликулами (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. x10.0.

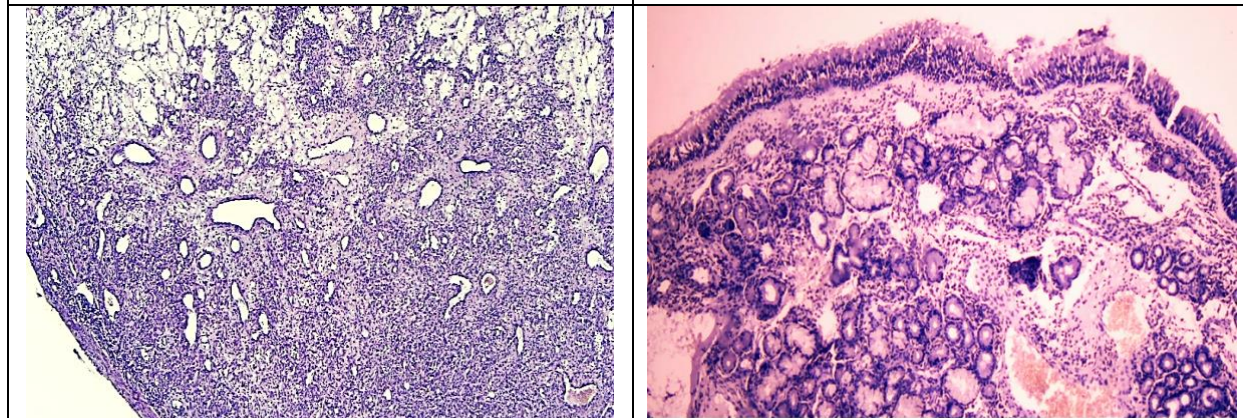


Рисунок 3. Ангиоматозный полип носа с элементами воспаления. Фиброзная ткань образования полипозного строения, в строме множественные пролиферирующие сосуды капиллярного типа (а) с очагами лимфо - лейкоцитарной инфильтрации, многочисленными сосудами с участками грануляции (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. x10.0.

Рисунок 4. Аденоматозный полип покрыт пролиферирующим призматическим эпителием с фокусами метаплазии (а). В рыхлой строме множество железистых структур (б) с пролиферацией их эпителия без признаков атипии, воспалительной инфильтрации вокруг них и фокусы кровоизлияния (в). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. x10.0.



Рисунок 5. Железисто-кистозный полип с пролиферацией клеток эпителия. Железы извитые, просвет кистозно расширен, покрыта пролиферирующим многослойным цилиндрическим мерцательным эпителием (а). Строма состоит из клеточно-волоконистой сети соединительной ткани с обильной, неравномерной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией и гиперемией сосудов (б). Ув. об. x10.0.

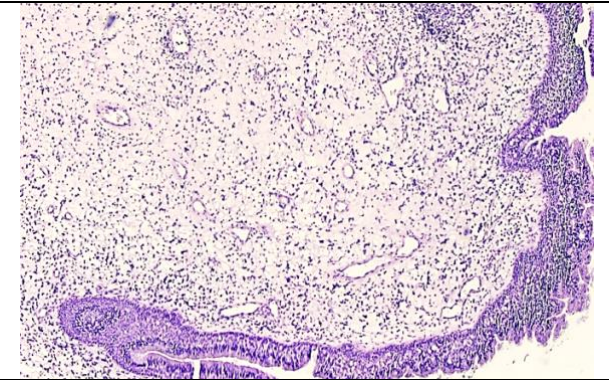


Рисунок 6. Слизистый полип с элементами хронического воспаления: поверхность покрыта многослойным цилиндрическим эпителием с очагами пролиферации (а), деструкции и дистрофии. Строма состоит из отечной, тонкой сети соединительной ткани с очагами повышенной эозинофильной, плазмоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации, обилием сосудов (б). Отмечаются очаги гистиоцитоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. x10.0.

Слизистая форма полипозного риносинусита, как наиболее распространенная форма, встречалась в 17 случаях, то есть в 21,2%, гистологическая картина характеризуется неравномерной отечностью стромы, ангиоматозом, полнокровием кровеносных сосудов, очаговой или диффузной лимфоцитарно-эозинофильной инфильтрацией, скоплением мелких желез слизистого типа, гиперемией стромы. В строме всегда обнаруживаются миксоидные массы (рисунок 6).

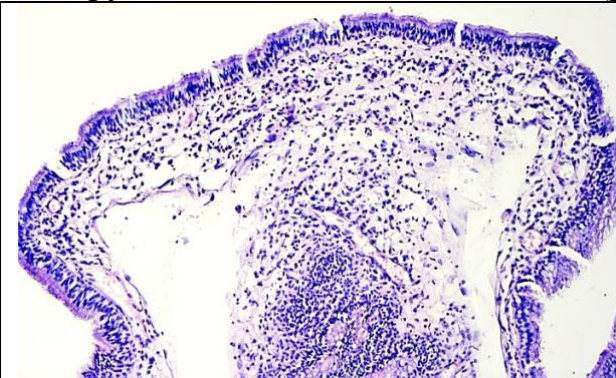


Рисунок 7. Респираторная киста с очагами воспаления стенка кисты выстлана респираторным эпителием с очагами пролиферации, десквамации (а). Строма представлена фиброваскулярной тканью с гиперемией, диффузной воспалительной инфильтрацией смешанного характера. Также отмечается слизь в кистозной полости (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об.х 10.0.

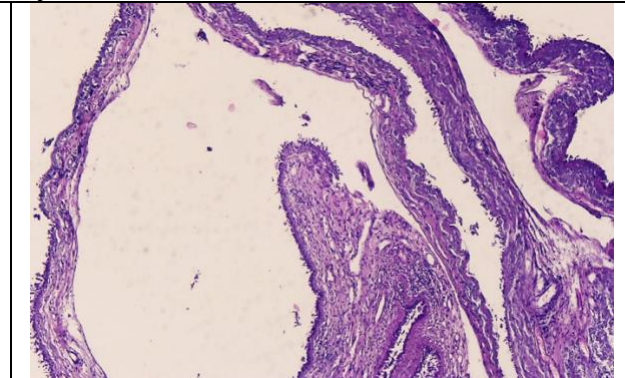


Рисунок 8. Слизистая киста воспалительного генеза. Стенка кисты выстлана цилиндрическим многослойным эпителием (а) с очагами десквамации, в просвете кист гомогенное, а местами пенистое эозинофильное содержимое (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об.х 10.0.

У 18 пациентов второй группы отмечались кистозные изменения желез слизистой оболочки, атрофия эпителия, на фоне пролиферации эпителия протоки желез изогнутые. Покровный эпителий кистозно измененный, предствален призматическим или цилиндрическим эпителием. Большая часть

стромы уменьшена в объеме за счет увеличения внутренней поверхности желез, местами выявлена неравномерная воспалительно-клеточная инфильтрация и миксоматозные изменения (рисунок 7-8).

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Результаты собственных исследований и их обсуждение**», анализируются результаты обследований больных с хроническим риносинуситом (полипозным и непипозным) до проведения лечения, а также методы лечения больных данной группы.

У обследованных больных предъявляемые жалобы были характерными для ХПРС с длительным течением.

Для определения мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки носовой полости 140 пациентам был проведен стандартный сахаринный тест. Для сравнения полученных результатов были обследованы практически здоровые люди без заболеваний полости носа и околоносовых пазух (контрольная группа). У здоровых людей время задержки сахараина было зафиксировано, время сохранения сладкого вкуса во рту составило 5-19 минут.

В основной группе больных и контрольной группе (относительно здоровые) было проведено исследование функционального состояния слизистой оболочки полости носа до и после операции. Результаты обследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты исследования функции слизистой оболочки полости носа у пациентов с ХПРС

Показатели	Общее количество больных (n=140)		Контроль, n=40
	1-группа, n=80	2-группа, n=60	
Мукоцилиарный клиренс (мин.)	36,3±0,27***	35,1±0,4***	11,7±1,3
	17,6±0,17	23,2±0,18	
Показатели концентрации ионов водорода (pH)	7,42±0,01***	7,36±0,01***	7,0±0,01
	7,3±0,01	7,3±0,01**	
Функция всасывания (время реакции зрачка (мин))	85,1±0,86***	82,3±2,3***	65,8±0,6
	73,8±0,52	74,4±0,66**	
Выделительная функция (все ватного тампона (млгр))	59,1±0,53***	53,6±0,2***	42,3±0,08
	47,2±0,05	42,7±0,07**	

Примечание: числитель – результаты до лечения, знаменатель – спустя 6 месяцев, *- различия достоверны относительно контрольной группы (* - P <0,05; ** - P <0,01; *** - P <0,001)





Из указанных выше результатов можно сделать вывод, что у большинства пациентов с ХПРС функциональное состояние слизистой оболочки было значительно изменено, так мукоцилиарный клиренс составил $36,64 \pm 0,36$; функция всасывания (время реакции зрачка) $89,54 \pm 0,77$; показатель концентрации ионов водорода составил $7,38 \pm 0,01$, показатель выделительной функции (вес ватного тампона) составил $58,75 \pm 0,21$. Полученные данные говорят, что у больных отмечается достоверное снижение качества жизни.


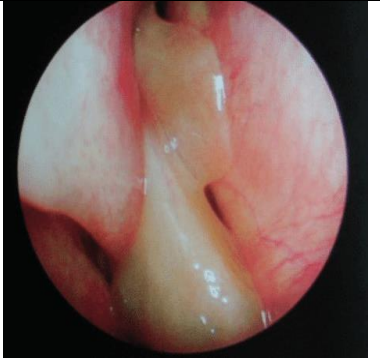
Всем 140 пациентам до начала и после лечения была выполнена эндоскопия полости носа. При эндоскопическом исследовании полости носа у обнаруженные полипы – образования на слизистой оболочке серого цвета, относительно подвижные, не прилежат к окружающим тканям, поверхность полипов гладкая, блестящая, носовые ходы достаточно сужены, без признаков кровотечения при проникновении зондом.

Эндоскопическое обследование позволило выделить разные формы ХПРС. Например, у 34 пациентов (42,5%) с «эозинофильной» формой ХПРС эндоскопия полости носа выявила прозрачно «сероватого» цвета слизисто-секретируемые полипы. Часто при хроническом гнойном риносинусите выявляются гнойные выделения (53,2%). Особенности риноэндоскопической картины носовой полости представлена в таблице 4.

Таблица 4

Результаты риноэндоскопического обследования больных с ХПРС

			
Светло-серый, гладкая поверхность, блестящий слизистый полип		Ангиоматозный полип в виде розово-красной сосудистой инъекции	
			
Воспаленный полип с серым тусклым слизистым секретом		Аллергический полип со слегка красновато-коричневыми пятнами серого цвета	

	
Аденоматозный полип со слегка неровным морщинистым серым контуром	Полип фиброзного типа с сероватой ориентацией волокон



Полипоз слизистой оболочки полости носа был обнаружен у всех пациентов, так у 29 больных (36,25%) выявлено полное закрытие полипами носового хода, у 24 больных (30%) до области среднего носового хода, у 27 пациентов (33,75%) полипы были выявлены непосредственно в среднем носовом ходу.

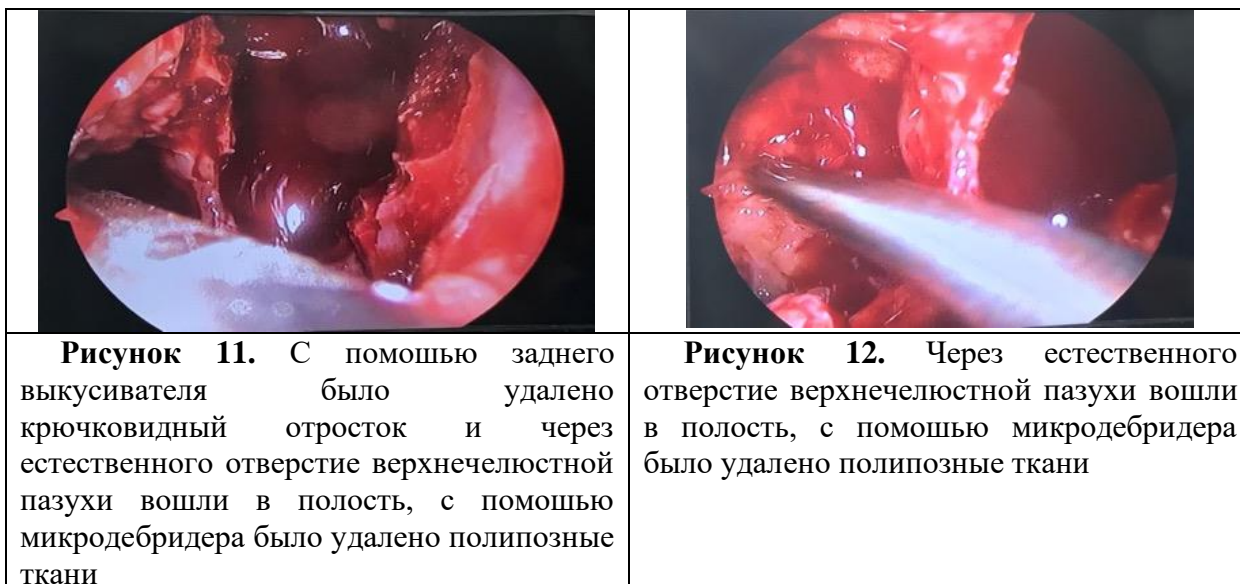
У некоторых пациентов полное обследование остеомеатального комплекса полости носа оказалось невозможным. У 65 (81,25%) пациентов с ХПРС все структуры остеомеатального комплекса были полностью обследованы, у оставшихся 9 (11,25%) пациентов в результате гипертрофии крючковидного отростка, выявлено закрытие естественного отверстия верхней челюсти, и как следствие невозможность проведения осмотра.

Объем операций варьировался от проведенной интраназальной полипотомии до одновременной коррекции других интраназальных структур, а также проведения одновременных сочетанных (симультантных) операций на нескольких околоносовых пазухах. Произведена эндоскопическая назальная полипотомия с удалением полипов и кист из верхнечелюстной пазухи и решетчатого лабиринта (у 87,2% пациентов от всех случаев), экстраназальные операции в верхнечелюстной пазухе выполнены у 17,1% больных (24 случаев) (таблица 5, рисунок 9,10,11,12)).

Таблица 5

Этапы хирургических операций, проводимых больным.

	
Рисунок 9. Обнаружение полипа полости носа. Процесс удаления полипа с помощью всасывателя.	Рисунок 10. Процесс удаления полипов с помощью специального микродебредера (Шейвер).



Результаты исследования генов интерлейкинов IL1, IL4, IL10 и TLR2 у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

Сравнительный анализ частоты полиморфизма rs 5743708 гена TLR2 в группе пациентов с ХПРС и ХРС.

Изучение частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизмов Arg753Gln в гене TLR2 показало, что существуют различия в их распределении между основной и контрольной группами (таблица 5).

Таблица 5

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg753Gln в гене TLR2 у пациентов с ХПРС и ХРС

№	группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		Arg		Gln		Arg\Arg		Arg\Gln		Gln\Gln	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	ХПРС (n=31)	54	87.09	6	9.67	24	77.41	6	19.35	1	3.22
2	ХРС (n=40)	69	86.25	11	13.75	30	75	9	22.5	1	2.5
3	Контрольная группа (n=73)	135	92.5	11	15.1	64	87.7	8	11.0	1	1.4

В ходе исследования частота обнаружения аллеля Arg была в 9,0 раз выше в 1-й группе, в 6,27 раза во 2-й и в 6,12 раза выше в контрольной группе по сравнению с аллелем Gln. В 1-й группе генотип Arg \ Arg был в 4,0 и 24,0 раза выше по отношению к генотипам Arg \ Gln и Gln \ Gln, а по отношению к контрольной группе – выше в 7,9 и 62,6 раза соответственно (рисунок 13).

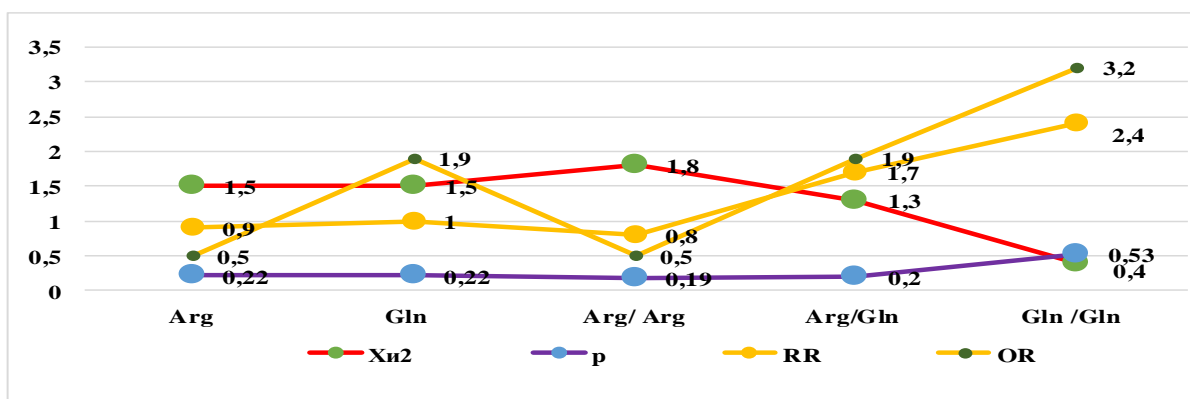


Рисунок-13. Различия в частоте аллелей и вариантов генотипа полиморфизма гена TLR2 rs5743708 у пациентов с ХПРС и ХРС.

Как видно из рисунка, частота выявления генотипа Arg в контрольной группе была несколько более значимой, чем у пациентов с ХПРС, но статистически недостоверной, т.е. увеличилась в 1,06 раза ($\chi^2=1.511$; $p=0.421$; $RR=0.942$; $OR=0.550$; 95% CI: 2.898-1.427). Было отмечено, что частота выявления генотипа Gln была всего в 1,71 раза выше среди пациентов с ХПРС. Частота выявления генотипа Gln/Gln составила 3,23% среди пациентов с ХПРС, что является статистически достоверным показателем, в 2,35 раза превышающим популяционную выборку, его частота составила 1,35% ($\chi^2=0.397$; $p=0.294$; $RR=2.355$; $OR=2.4$; 95% CI: 37.92-36.50).

На рисунке-14 представлены результаты сравнительного анализа частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена TLR2 rs5743708 у пациентов с ХРС и в контрольной группе.

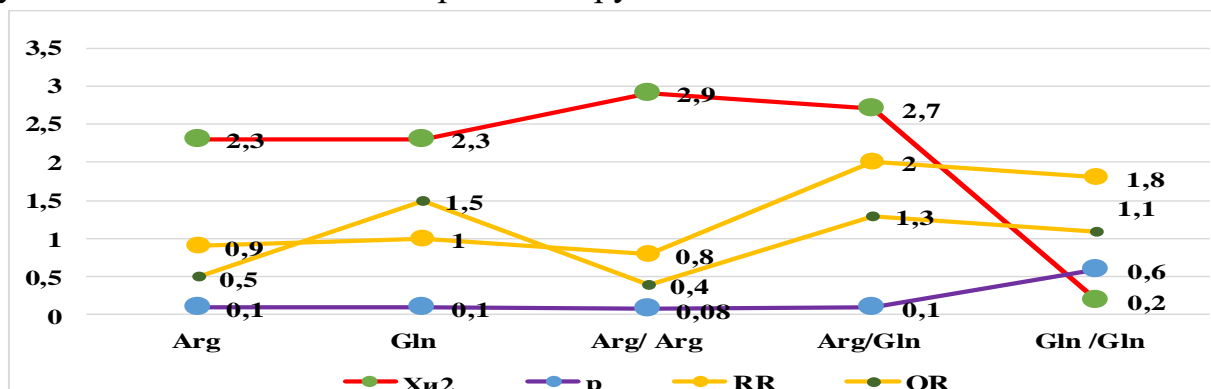


Рисунок-14. Различия в частоте выявления аллелей и генотипов полиморфизма rs5743708 гена TLR2 у пациентов с ХРС и в контрольной группе.

Частота встречаемости аллеля Arg и полиморфизма гена TLR2 rs5743708 статистически недостоверна и в 1,07 раза выше среди условно здоровых людей ($\chi^2=2.27$; $p=0.5$; $RR=0.93$; $OR=0.51$; 95% CI: 2.29-1.22). Генотип Arg/Arg в выборке населения выявлялся в 1,16 раза чаще, чем у пациентов с ХРС, что является статистически недостоверной разницей ($\chi^2=2.96$; $p=0.52$; $RR=0.85$; $OR=0.42$; 95% CI: 2.36-1.12). Сравнительный анализ встречаемости генотипа Gln/Gln показал незначительную тенденцию к увеличению относительно популяционной выборки среди пациентов с

ХРС, со значениями 2,5% и 1,37% соответственно. В то же время генотип Gln/Gln встречался в 1,82 раза чаще среди пациентов с ХРС, чем в контрольной группе ($\chi^2=0.19$; $p= 0.35$; $RR=1.82$; $OR= 1.84$; 95% CI: 28.85-29.09).

Таким образом, у пациентов с ХРПС неблагоприятная аллель Arg полиморфизма гена TLR2 rs5743708 встречается чаще, чем у пациентов с ХРС и здоровых лиц. Высокая частота обнаружения данной аллели обнаруживается при преобладании гомозиготного варианта Gln/Gln (от 1,1 до 1,6 раза).

Результаты анализа частоты распределения полиморфизма rs1800895 592 C>A в гене IL10 среди пациентов с ХРПС, ХРС и в контрольной группе.

Изучено распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs1800895 в гене IL10 среди пациентов с ХРПС, ХРС и условно здоровых лиц, результаты проведенного исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6

Частота распространения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800895 592 C> A в гене IL10 среди больных и в контрольной группе

№	Группа	Частота аллелей				Частотат распространения генотипов					
		C		A		C\C		C\A		A\A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	ХРПС (n=31)	50	80.64	12	19.35	21	67.74	8	25.80	2	2.81
2	ХРС (n=40)	65	81.25	15	18.75	27	67.5	11	27.5	2	5
3	Контрольная группа (n=73)	121	82.9	5	3.4	51	69.9	19	26.0	3	4.1

Как видно из таблицы 6, частота распространения аллеля С во всех группах была выше по сравнению с аллелем А, при этом аллель С составлял 19,35%, 18,75% и 3,4%, тогда как аллель А составлял 80,64%, %, 19,35% и 82,9% соответственно. В целом, проявление различий показателей было высоким.

Изучение распределения генотипов в выборке групп выявило различия между значениями встречаемости генотипов, для 1 группы эти различия незначительны. В контрольной группе среди условно здоровых людей, при исследовании гомозиготного генотипа С/С выявлен самый высокий показатель - 69,9%. Наименьший показатель 25,8% был характерен для гетерозиготного генотипа С/А у пациентов с ХРПС. При исследовании гомозиготного генотипа А/А как среди условно здоровых, так и среди лиц с ХРПС, уровень заболеваемости составил всего 4,1% (рисунок 15).

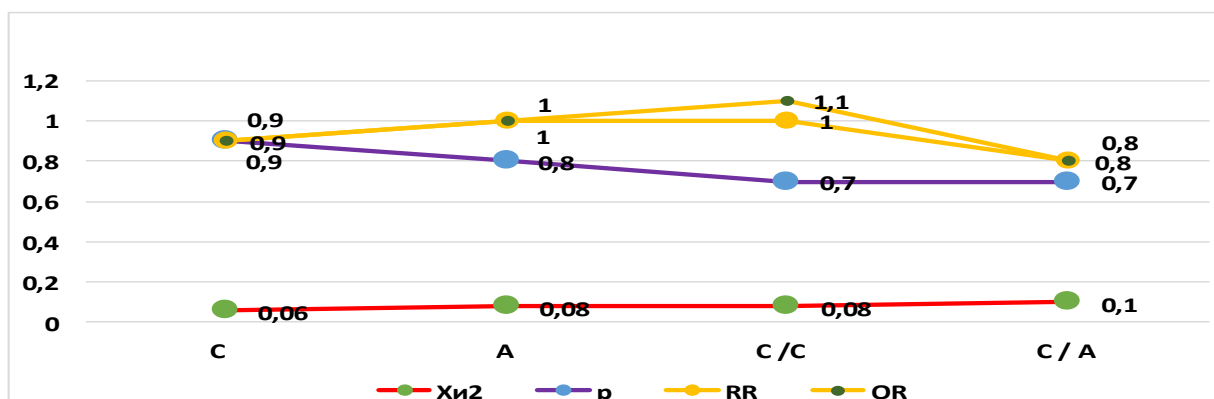


Рисунок-15. Различия в частоте встречаемости полиморфизмов rs1800895 592 C> A аллелей и генотипов в гене IL 10 у пациентов с ХПРС и в контрольной группе

Результаты анализа встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800895 592 C> A в гене IL10 у пациентов группы 2 с ХРС и в выборке групп представлены на рисунке 15.

В ходе исследования частота аллеля С у больных 2 группы (с ХРС) составила 81,25%, что было ниже, чем в контрольной группе - 96,58% соответственно ($\chi^2 = 15.04$; $P=0.75$; $RR=0.84$; $OR=0.15$; 95% CI: 0.15-0.39), показатели аллеля А статистически недостоверно доминировали в 2-ой группе и составили 18,75% ($\chi^2 = 15.04$; $P=0.25$; $RR=1.18$; $OR=6.50$; 95% CI: 6.50-16.76). Гомозиготный генотип А/А ($\chi^2 = 0.04$; $P=0.35$; $RR=1.21$; $OR=1.22$; 95% CI: 10.58- 7.64) и гетерозиготный генотип С/А полиморфного локуса rs1800895 592 C>А в гене IL10 у больных с ХРС по сравнению с группой условно здоровых лиц имела 1,05-кратная тенденция преобладания. Эти данные предполагают, что он обладает защитными свойствами против развития ХРС ($\chi^2 = 0.02$; $P=0.34$; $RR=1.05$; $OR=1.07$; 95% CI: 10.58-2.56) (рисунок 16).

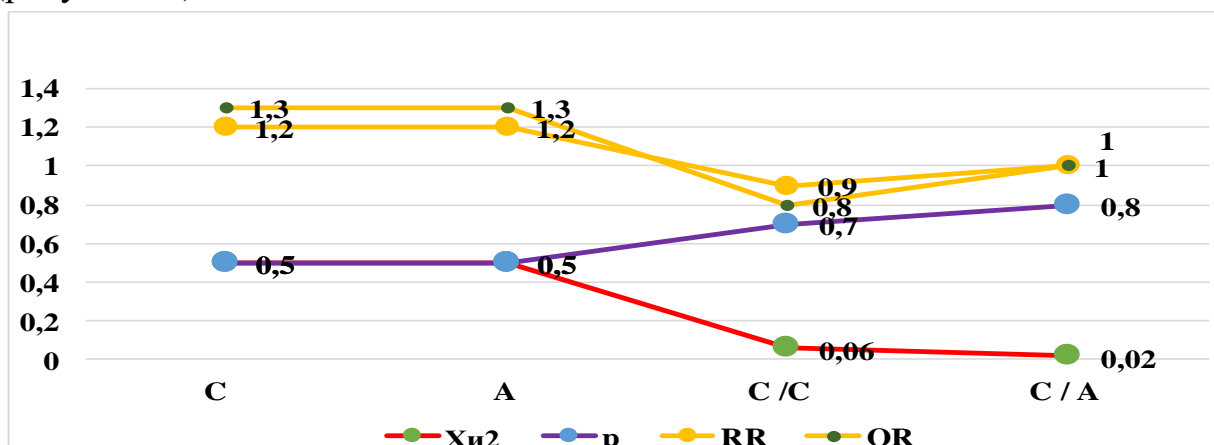


Рисунок 16. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800895 592 C> A в гене IL 10 у пациентов с ХРС и в контрольной группе.

Гомозиготный генотип С/С характеризуется отсутствием различий в частотах выявления как у больных 2 группы с ХРС, так и среди условно здоровых лиц, т.е. эти показатели были практически идентичными ($\chi^2=0.06$; $P=0.37$; $RR=0.96$; $OR=0.89$; 95% CI: 2.71-2.05).

Результаты анализа частоты полиморфизма rs3212227 гена A1188C IL 12B среди пациентов с ХПРС и ХРС.

В таблице 7 показаны значения распределения аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL12B в группах 1-2.

Таблица 7

Частота распространения аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs 3212227 в гене IL12B у пациентов с ХПРС и ХРС

№	Группа	Частота аллелей				Частота распространения генотипов					
		А		С		А / А		А / С		С / С	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная (n = 71)	127	89,4	15	10,6	56	78,8	15	21,1	0	0
2	ХПРС (n = 31)	56	90,3	6	9,6	25	80,6	6	19,3	0	0
3	ХРС (n = 40)	71	88,7	9	11,2	31	77,5	9	22,5	0	0
4	Контрольная (n = 73)	130	89,0	16	10,9	57	78,1	16	21,9	0	0

Учитывая, что частота обнаружения аллеля А была преобладающей во всех исследуемых группах, следует отметить, что показатели частоты аллеля А в 1-ой группе была несколько выше, чем значения в второй группе и группе контроля. Частота выявления аллеля С, напротив, была несколько выше среди пациентов 2-й группы, по сравнению с 1-ой группы и группе контроля.

Исследование распределения генотипов показало, что гомозиготный генотип А/А был значительно выше в группе 1, почти в 4,16 раза (80,64%), в то время как частота обнаружения гетерозиготного генотипа А/С была значительной во всех группах наблюдения. При изучении неидентифицированного гомозиготного генотипа С/С среди всех исследуемых групп наблюдали обратную тенденцию.

На рисунке 17 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов среди представителей популяционной группы и больных 1-2 групп наблюдения.

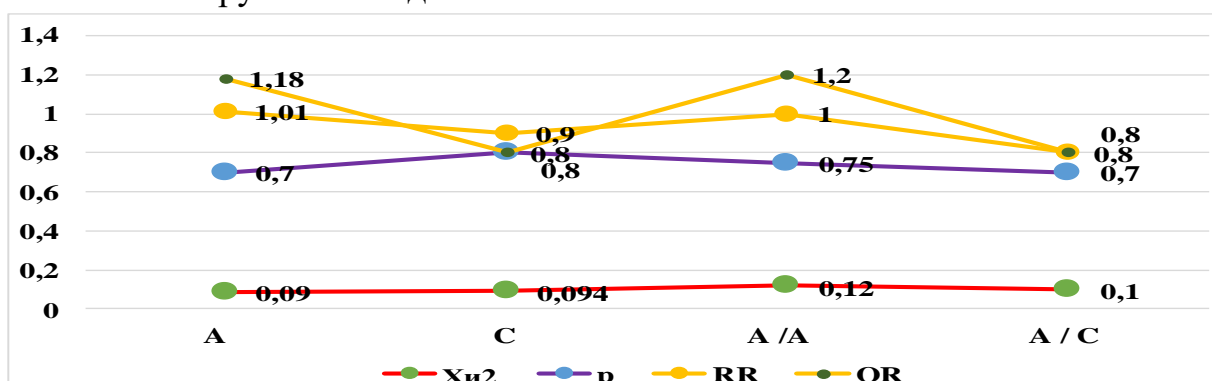


Рисунок 17. Различия в частоте аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL 12B у пациентов с ХПРС и в контрольной группе

Анализ показал, что частота выявления аллеля А не различалась статистически в обеих группах, но среди больных с ХПРС наблюдалась достоверно незначительная тенденция к увеличению показателей ($\chi^2 = 0.07$; $P=0.2$; $RR=1.01$; $OR=1.14$; 95% CI: 4.13- 3.09), в то время как показатели аллеля С, напротив, увеличиваются среди условно здоровых лиц ($\chi^2=0.07$; $P=0.7$; $RR=0.98$; $OR=0.87$; 95% CI: 1.68- 2.33).

На рисунке 18 видно, что результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL12В среди больных с ХРС и условно здоровых людей показывают одинаковые показатели.

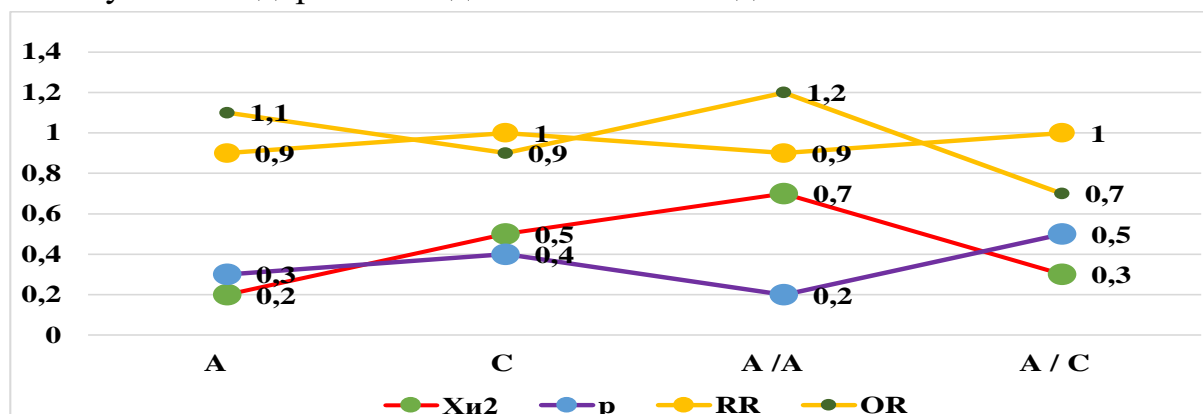


Рисунок 18. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL12В у больных ХРС и у условно здоровых людей.

Анализ распределения аллелей А и С показал, что в контрольной группе показатели значений аллели А был чуть меньше 1,0 раза, что оказалось статистически недостоверным ($\chi^2=0.004$; $P= 0.36$; $RR=0.99$; $OR=0.97$; 95% CI: 2.95- 2.30). Распространенность аллеля С среди пациентов с ХРС была менее 1,0 раза ($\chi^2=0.04$; $P=0.6$; $RR=1.0$; $OR=1.03$; 95% CI: 1.84- 2.45).

Среди условно здоровых людей показатели генотипа А/А оказались достоверно недостаточными, в 0,9 раза выше, чем в группе с ХРС ($\chi^2 = 0.005$; $P=0.35$; $RR=0.99$; $OR=0.96$; 95% CI: 3.18-2.43).

Кроме того, было обнаружено, что гетерозиготный генотип А/С полиморфного локуса А1188С rs3212227 в гене IL12В был равномерно распределен в 2-й группе и группе контроля, и частота его обнаружения была почти одинаковой в обеих исследованных группах. В небольшой группе пациентов с ХРС было отмечено очень незначительное и статистически недостоверное распределение ($\chi^2 = 0.005$; $P=0.3$; $RR=1.02$; $OR=1.03$; 95% CI: 3.29- 2.59).

Результаты анализа частоты распределения полиморфизма С589Т rs2243250 в гене IL4 у пациентов с ХПРС и ХРС.

Исследование частот выявления аллелей и генотипов полиморфизма С589Т rs2243250 в гене IL4 показало, что существуют различия в их распределении между 1-2 группами и группой контроля (таблица 8).

Таблица 8

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C589T rs2243250 в гене IL4 в группах пациентов с ХПРС и ХРС

№	группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С\С		С\Т		Т\Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	ХПРС, n=31	56	90.32	6	9.67	25	80.64	6	19.35	0	0
2	ХРС, n=40	61	76.25	19	23.75	24	60	13	32.5	3	7.5
3	Контрольная группа, n=73	133	91.1	13	8.9	61	83.6	11	15.1	1	1.4

В ходе исследования было установлено, что аллель С выявлялся в 9,3 раза чаще, чем аллель Т в группе 1, и в 3,2 раза чаще в группе 2, в 10,1 раза чаще в контрольной группе соответственно. По сравнению с генотипами С/Т и Т/Т, генотип С/С в первой группе был идентифицирован в 4,16 раза, во 2-ой группе 1,84 раза, и в 5,53 раза чаще в группе популяционной выборке соответственно.

Результаты сравнительного анализа частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма C589T rs2243250 в гене IL4 в контрольной и основной 1-ой группах представлены на рисунке 19.

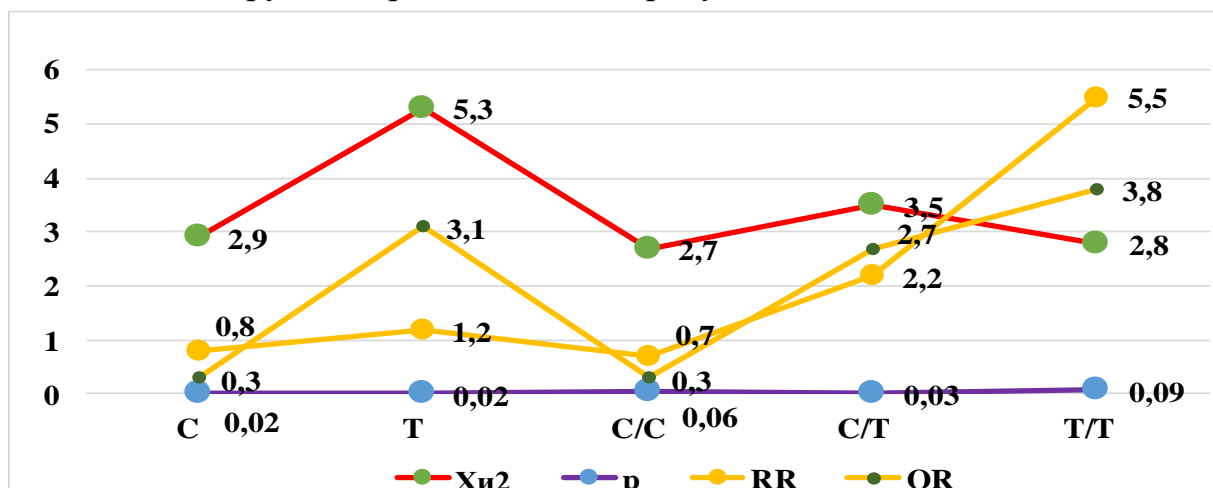


Рисунок-19. Различия в частоте аллелей и генотипических вариантов полиморфизма C589T rs2243250 в гене IL4 у пациентов с ХПРС и условно здоровых людей

На рисунке 20 показаны результаты сравнительного анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов C589T rs2243250 в гене IL4 в группе 2 и группе контроля.

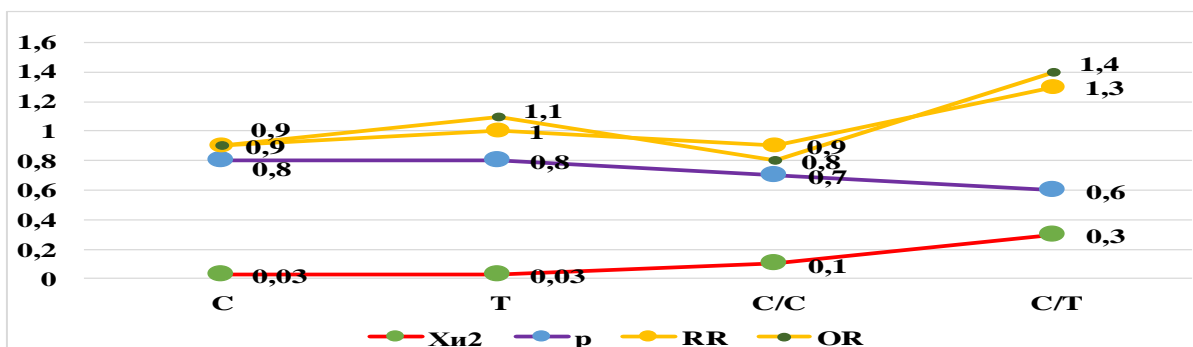


Рисунок-20. Различия в частоте аллеля полиморфизма C589T rs2243250 и вариантов генотипа в гене IL4 у больных ХРС и у условно здоровых людей

Частота встречаемости аллеля С полиморфизма C589T rs2243250 в гене IL4 была статистически недостоверной, в 1,19 раза выше среди условно здоровых людей ($\chi^2=9.3$; $p=0.59$; $RR=0.83$; $OR=0.31$; 95%CI: 1.675-0.65) и значения аллеля Т были в 2,6 раза выше у пациентов 2 группы с ХРС ($\chi^2=9.37$; $p=0.40$; $RR=1.19$; $OR=3.18$; 95%CI: 2.77-6.69). Генотип C/C выявлялся в 1,39 раза чаще в группе контроля, чем у пациентов с ХРС во второй группе, выявляется статистически недостоверная разница ($\chi^2=7.6$; $p=0.57$; $RR=0.71$; $OR=0.29$; 95% CI: 1.79-0.69). Частота выявления генотипа C/T статистически достоверна, в 1,9 раза выше среди пациентов с ХРС, чем у условно здоровых лиц ($\chi^2=4.69$; $p=0.3$; $RR=2.15$; $OR=2.71$; 95%CI: 5.57-6.69). Сравнительный анализ совпадения генотипа T/T показал увеличение частоты его выявления среди пациентов с ХРС по сравнению с группой условно здоровых, со значениями в диапазоне от 7,5% и 1,37%, соответственно, по сравнению с группой контроля среди группы больных с ХРС встречается в 1,39 раза чаще ($\chi^2=1.37$; $p=0.33$; $RR=5.4$; $OR=5.3$; 95% CI: 18.57- 45.37).

Таким образом, статистическая значимость предрасположенности к риску развития ХПРС у отрицательного аллельного варианта 753Gln гена TLR2 оказалась высокой ($\chi^2=9.4$; $p=0.09$; $OR=3.2$). Пациенты, несущие отрицательные генотипы этого гена, более чем в 3,2 раза более склонны к развитию ХПРС. Это согласуется с концепцией возможных синтропных взаимодействий продуктов гена TLR2 в формировании и развитии ХПРС.

Было обнаружено, что вариант с отрицательным аллелем полиморфизма C589T в гене IL4 имеет большое значение в формировании, развитии и клиническом течении ХПРС. Носители TT-отрицательного гомозиготного варианта этого гена имеют достоверно повышенный риск развития ХПРС, приблизительно в 2,6 раза ($p = 0,07$; $OR = 2,6$).

Различий в частотном распределении аллелей и генотипических вариантов rs1143634 в гене IL12B и rs1800895 в гене IL10 не обнаружено в группе пациентов с ХПРС и среди условно здоровых людей ($r>0,05$). Выявлено, что вклад отрицательных вариантов генотипов этих генов в формирование и клиническое течение ХПРС, независимо от патогенеза болезни, статистически недостоверно и незначительно.

Проведенные генетические анализы показали, что соотношение монозиготных вариантов неблагоприятных аллелей IL4 и TLR2 генов наблюдалось в основном среди мужчин в возрасте 31-40 лет. У большинства больных с ХПРС, именно с воспалительными и эозинофильными типами наблюдалось двустороннее поражение, тяжелое течение заболевания, частые рецидивы и гистологических типах полипов как слизистые, аллергические, воспалительные часто встречались неблагоприятные аллели генов IL4 и TLR2 (рис.-21,22,23).

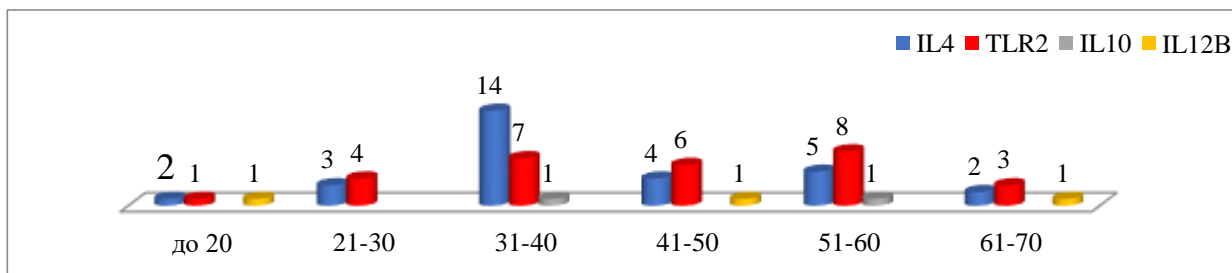


Рисунок-21. Взаимосвязь генов по возрасту пациентов.

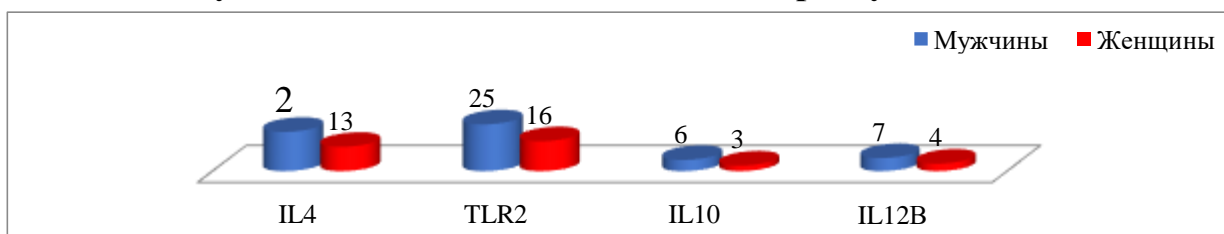


Рисунок-22. Взаимосвязь генов по полу пациентов.

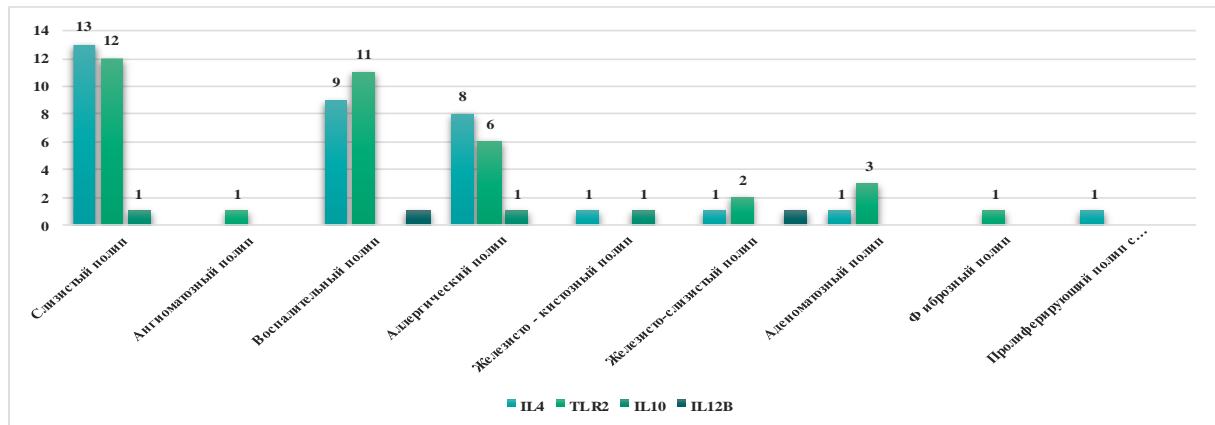


Рисунок-23. Взаимосвязь генов по гистологическим типам ХПРС.

В пятой главе диссертации «Анализ эффективности лечения рецидивов ХПРС в зависимости от исходного генотипа больного» анализируются результаты комплексного лечения больных с хроническим полипозным риносинуситом, рецидивами в послеоперационном периоде.

У больных с вариантами аллеля 753Gln гена TLR2 и с высоким риском развития ХПРС ($\chi^2=9.4$; $p=0.04$; $OR=3.2$) получали два раза в год системные кортикостероиды (преднизолон 0,5 мг/кг), ИнТГКС в течение 3-6 месяцев и антигистаминные препараты; пациенты с высоким риском развития ХПРС в генотипических вариантах аллеля гена IL4 rs2243250 ($\chi^2=4.2$; $p=0.06$; $OR=2.4$) получали системные кортикостероиды (преднизолон 0,5 мг / кг)

один раз в год, ИнтГКС в течение 3-6 месяцев и антигистаминные препараты по схеме лечения. Средние значения (в баллах) носового дыхания в динамике наблюдения представлены на рисунке 24.

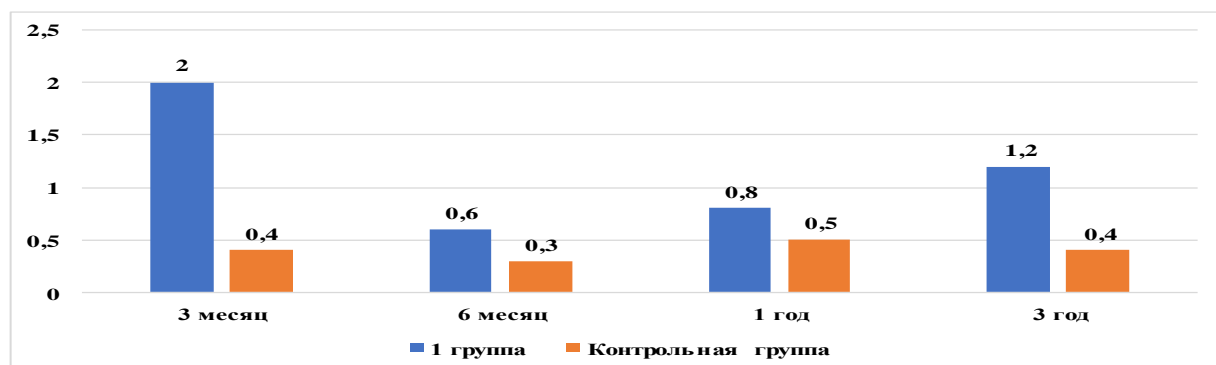


Рисунок-24. Состояние носового дыхания на этапах исследования.

Нет никаких достоверных различий между контрольной и основной группами при количественной оценке баллов. Однако, учитывая клинические особенности заболевания, различия еще более убедительны с учетом того, что именно в основную группу были собраны больные с множественными рецидивами хирургического лечения из-за быстрого роста полипов носа. Таким образом, наилучший противоопухолевый эффект был достигнут при назначении комплексного лечения группе лиц с генотипами IL-4 и TLR2.

Субъективная оценка ринореи показала следующую динамику. При первичном осмотре симптом наличия ринореи оценивался пациентами в диапазоне от 1 до 3 баллов. Спустя 3 и 6 месяцев при последующем наблюдении наличие заложенности носа оценивалась пациентами в диапазоне от 0 до 2 баллов. Средние значения субъективной оценки ринореи показаны на рисунке 25. Общая оценка динамики симптомов позволяет сделать вывод, что наличие насморка на 2 и 3 стадиях исследования у всех пациентов значительно ниже ($r < 0,05$), чем в первом исследовании.

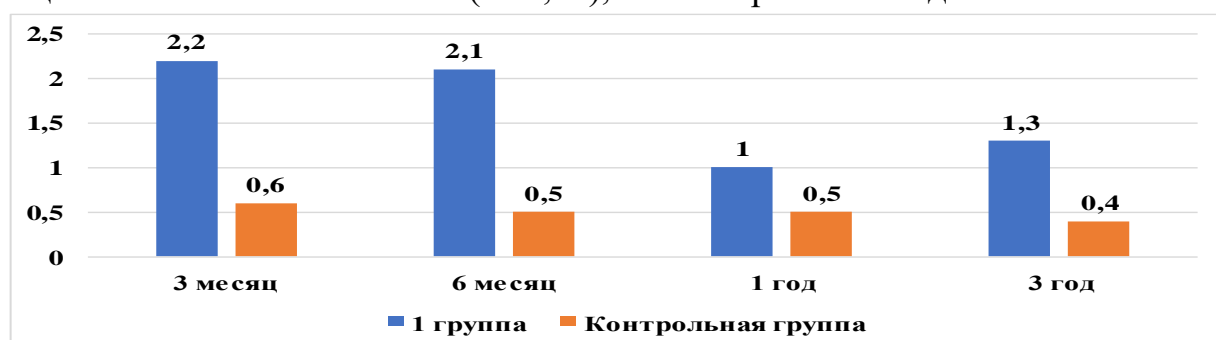


Рисунок-25. Средние баллы субъективной оценки ринореи на этапах исследования.

Риноскопия была затруднена при первичном осмотре из-за наличия полипозного образования, которая частично или полностью закрывало носовой ход. На свободных участках носовой полости слизистая оболочка отечная, у 35 пациентов слизистая сероватая, а у 45 больных красного цвета. Было обнаружено корреляции между цветом слизистой оболочки носовой полости и морфологической структурой полипов, а также характером

выделений из носа. Таким образом, преобладание инфекционного или аллергического компонента воспалительного процесса коррелирует с вариантами клинических признаков, что подчеркивает общность патогенеза ХПРС у обследованных пациентов.

По данным наблюдения рецидива полипозного процесса в полости носа спустя 3 месяца не выявлено. Спустя год после проведения лечения полипы в полости носа были обнаружены у 3 больных в одном носовом ходу, у 7 пациентов через 2 года, через 3 года у 12 пациентов. Динамика рецидивов полипоза представлена на рисунке 26.

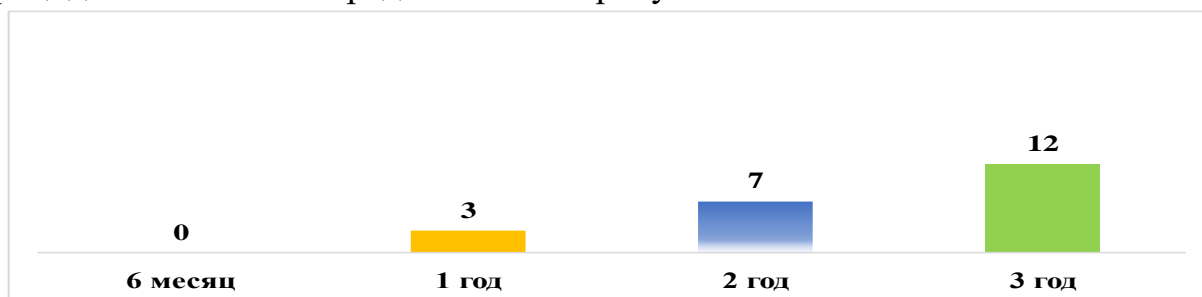


Рисунок-26. Рецидив полипа в послеоперационном периоде.

Учитывая частые рецидивы полипозного процесса у пациентов первой и второй групп, результат, сопоставимый с контрольной группой, свидетельствует о высокой эффективности выбранной терапии.

Первоначально эозинофилия в анализах крови в первой группе больных выявлялась у 5% и выше (максимум - 12%, в среднем - 8,5%). В течение 6 месяцев наблюдения во время обследований было отмечено снижение уровня эозинофилии в крови. Эозинофилия крови находилась в диапазоне 3–7% во втором исследовании и 3–6% в третьем исследовании. Средние значения эозинофилии крови у пациентов 1-й группы показаны на рисунке 27.

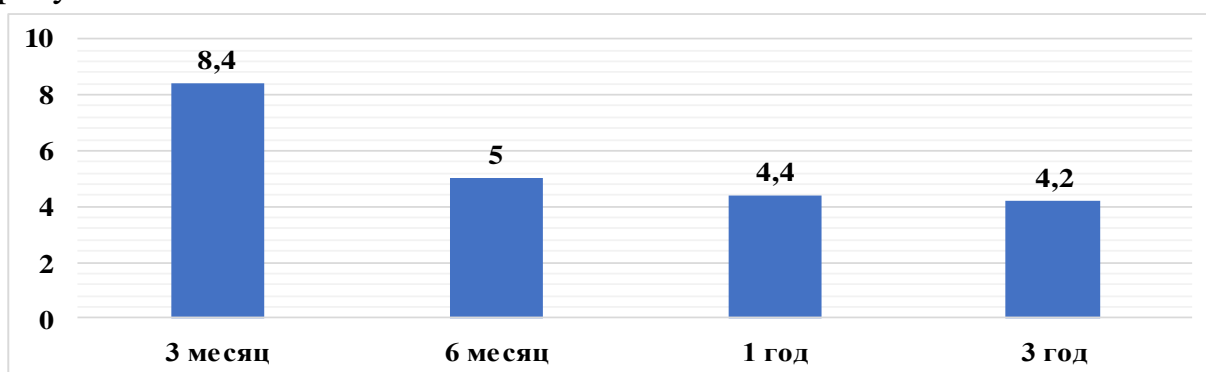


Рисунок-27. Средние значения эозинофилии крови при системной терапии кортикостероидами.

Таким образом, в результате клинического наблюдения за больными с выявленными генотипами IL-4 и TLR2 в группе пациентов ХПРС изменения показателей цитокинов показали высокую эффективность предложенной терапии в отличие от традиционной схемы лечения как заболевания, так и рецидивов. На основании вышеизложенного были разработаны следующие алгоритмы диагностики, лечения и прогноза (рисунок 28,29,30).

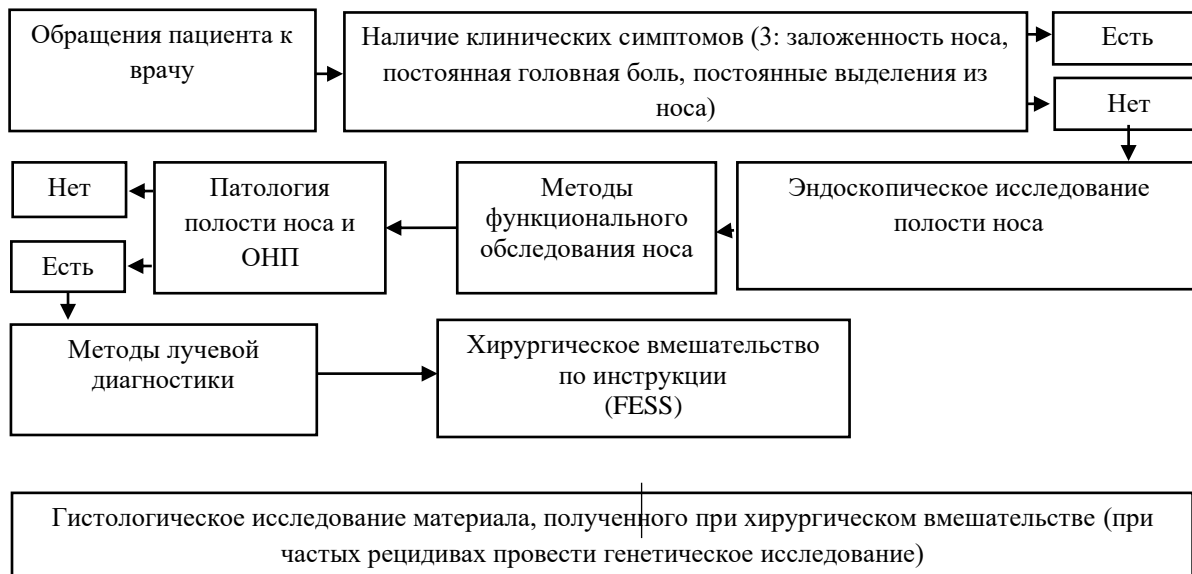


Рисунок-28. Алгоритм диагностики больных хроническим полипозным риносинуситом.

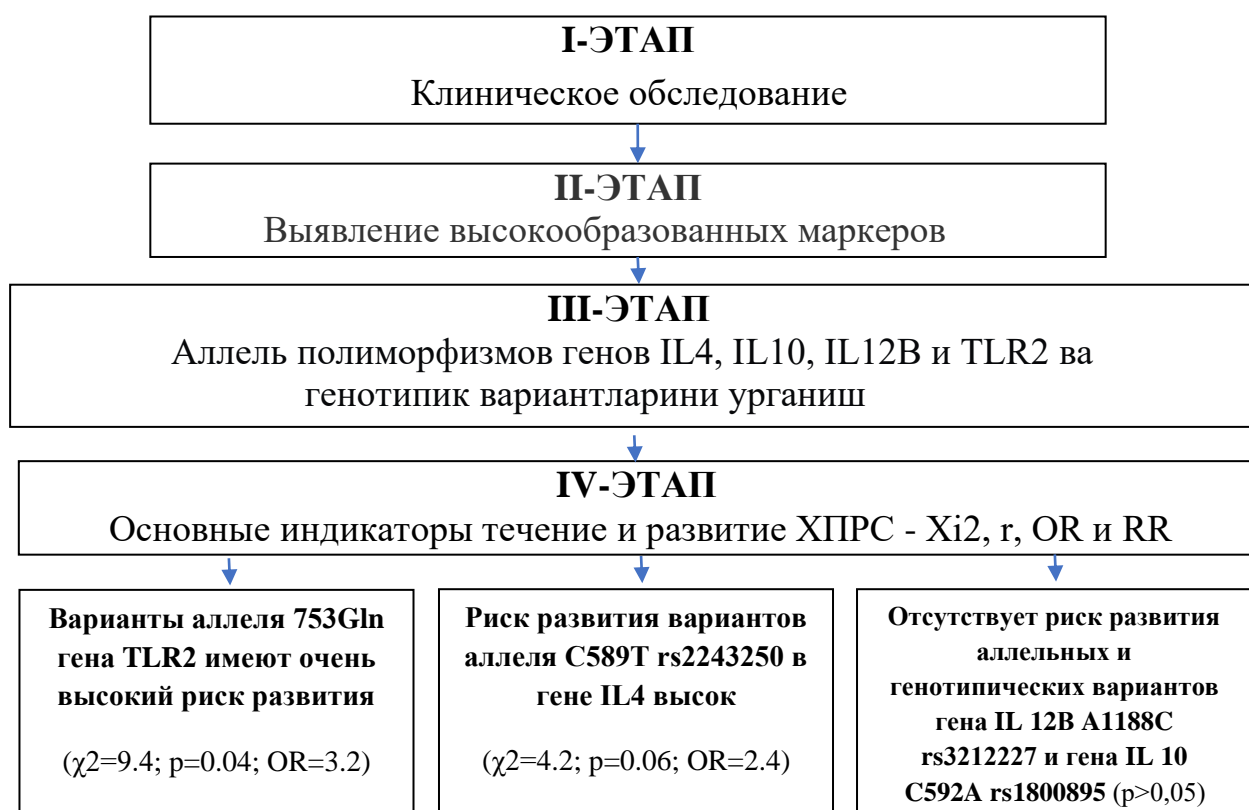


Рисунок-29. Схема оценки прогноза хронического полипозного риносинусита.



Рисунок-30. Алгоритм комплексного лечения ХПРС

ВЫВОДЫ

На основе проведенного исследования по диссертации диссертации доктора медицинских наук «**Значение клиничко-генетических факторов в развитии полипозного риносинусита и совершенствование его лечения**» были сделаны следующие выводы:

1. В результате морфологического исследования были обнаружены следующие виды полипов: 21,2% слизистые, 5% ангиоматозные, 18,75% воспалительные, 6,25% аллергические, 12,5% железисто-кистозные, 18,75% железисто-слизистые, 6,25% аденоматозные, 3,75% фиброзные, 5% пролиферативные полипы с эпителиальной метаплазией, 2,5% антрохоанальные полипы.

2. Хронический полипозный риносинусит встречался 1-1.5 раза больше у мужчин, нежели у женщин. Тем самым у женщин были обнаружены в 10% случаях слизистые, в 10% воспалительные, в 1,5% аденоматозные, кистозные полипы составляли 8,75% и 1,25% антрохоанальные виды полипов, а у мужчин в 16,25% случаях слизистые, в 11,25% воспалительные, в 2,5% железисто-кистозные, в 18,75% железисто-слизистые, в 3,45% аденоматозные, кистозные полипы в 10% случаях, 1,25% антрохоанальные виды полипов, а так же наблюдалось соотношение монозиготных вариантов неблагоприятных аллелей генов IL4 и TLR2 в основном среди мужчин в возрасте 31-40 лет.

3. Установили, что ХПРС в основном встречается с обеих сторон, процесс протекает длительно, часто рецидивирует и приводит к тяжелому течению;

4. Генетическая предрасположенность риска развития ХПРС и клинического течения при носительстве отрицательного ТТ аллеля в гене IL4

увеличивает риск развития ХПРС в 2 раза больше. Выявлена четкая тенденция влияния риска развития ХПРС при отрицательном аллеле 753Gln гена TLR2 и повышение риска возникновения заболевания более чем в 3,2 раза ($\chi^2=9.4$; $p=0.04$; $OR=3.2$);

5. Среди пациентов с ХПРС и практически здоровых доноров в rs1143634 аллеле гена IL12B и rs1800895 аллеле гена IL10, а так же в генотипических вариантах частоты распространения различий не выявлено ($p>0,05$). Самостоятельное влияние отрицательных генотипических вариантов этих генов на развитие ХПРС и его клиническое течение было не значительным;

6. При выявлении у больных с ХПРС неблагоприятных аллелей и генотипических вариантов генов IL4 TT и TLR2 753Gln включение в комплекс лечения системных кортикостероидов, ИнтГКС и антигистаминных препаратов способствует повышению эффективности лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01
AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

DJURAEV JAMOLBEK ABDUKAKHOROVICH

**THE IMPORTANCE OF CLINICAL AND GENETIC FACTORS IN THE
DEVELOPMENT OF POLYPOSIS RHINOSINUSITIS AND THE
IMPROVEMENT OF ITS TREATMENT**

14.00.04 – Otorhinolaryngology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCE (DSc)**

TASHKENT – 2021

The theme of the doctor of medical science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.2. DSc/Tib408.

The dissertation (DSc) was carried out in Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Scientific council www.tsd.uz and on the website «Ziyonet» information and education portal www.ziyonet.uz.

Scientific leader:

Khasanov Ulugbek Saidakramovich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Guseunov Nazim Mamed oglu
doctor of medical sciences, professor
(Baku, Azerbaijan)

Gildieva Margarita Sobirovna
doctor of biological sciences, professor

Shamsiev Djakhongir Fazlitdinovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Seoul National University (Korea)

Defense will take place «___» _____ 2021 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 at the Tashkent State Dental Institute: (Address: 100047, Tashkent, Yashnabad district, Makhtumkuli street, 103. (Tel./fax (99871)-230-20-65; e-mail: tdi2016@mail.ru)).

Dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent State Dental Institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Tashkent, Yashnabad district, Makhtumkuli street, 103. (Tel./fax (99871)-230-20-65)).

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2021 year.
(mailing report № _____ on «___» _____ 2021 year).

N.K.Khaydarov,

Chairman of the scientific Council for the award
of scientific degree, Doctor of Medical Sciences

L.E. Khasanova,

Scientific secretary of the scientific Council for
the award of scientific degree, Doctor of Medical
Sciences, Associate professor

A.A. Abdukayumov,

Chairman of the Scientific seminar at the
scientific Council for the award of scientific
degree, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work study of the influence of genetic factors on the course and development of chronic polypous rhinosinusitis, as well as in the development of an effective treatment regimen for patients with chronic polypous rhinosinusitis.

The object of the research: 140 patients who received treatment in the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and the private clinic ProfMedService.

The scientific novelty of the research is as follows:

rhinoendoscopic manifestations of various morphological forms of chronic polypous rhinosinusitis have been revealed for the first time;

a significant independent contribution of the allele variant with negative polymorphism rs1143634 of the IL4 gene to the genetic predisposition to the risk of developing chronic polyposis rhinosinusitis and the development of its clinical course was determined;

for the first time it was proved that the variant with the negative 753Gln allele of the TLR2 gene increases the risk of developing chronic polyposis rhinosinusitis;

for the first time, the independent contribution of rs1143634 in the IL12B gene and rs1143634 in the IL10 gene in the development of chronic polypous rhinosinusitis was found to be insignificant;

determined the effectiveness of coordinated treatment of chronic polyposis rhinosinusitis, taking into account genetic factors;

it was found that the genes IL4 rs1143634 and TLR2 753Gln are very important in recurrent cases of chronic polypous rhinosinusitis.

Implementation of the research results.

Based on the scientific results obtained on the influence of clinical and genetic factors in the development of polyposis rhinosinusitis and increasing the effectiveness of treatment:

approved methodological recommendations "Features of the morphological indicators of chronic polypous rhinosinusitis" (conclusion No. 8n-r / 15 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 12, 2021) and "Morphological characteristics of cysts of the maxillary sinus" (conclusion No. 8n-r / 16 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 12 2021), where methods have been developed to improve the efficiency of diagnosis of histological types of chronic rhinosinusitis (polyposis and cystic types). The results of the studies reflected in the guidelines make it possible to increase the efficiency of early diagnosis of chronic rhinosinusitis (polyposis and cystic), make it possible to prevent complications and disability in patients;

on the basis of the conducted scientific and genetic studies, a methodological recommendation "The value of genetic factors in the development of polyposis rhinosinusitis" was developed and approved (conclusion No. 8n-r / 17 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 12, 2021). This methodological recommendation, based on genetic studies to study genotypically unfavorable alleles, made it possible to increase the effectiveness of treatment,

improve the prevention of relapses and predict the course of chronic polyposis rhinosinusitis;

the results of scientific research aimed at improving the efficiency of diagnosis, treatment and prognosis of chronic polyposis rhinosinusitis have been introduced into practical health care activities, in particular, into the practical activities of the otorhinolaryngology department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the Republican pathological center, clinical activities of the scientific and practical center of Hematology and blood transfusion, clinics “InViVo” and “ProfMedService” (conclusion No. 8n-d / 46 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 29, 2021). The implementation of the obtained results into practice makes it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with chronic polyposis rhinosinusitis, increase the life expectancy of patients on the basis of improving the quality of treatment and preventive measures, improve the quality of life of patients by 25%, and thereby significantly reduce the number of relapses of the disease;

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 213 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хасанов У.С., Вохидов У.Н., Джураев Ж.А. Сравнительная оценка риноэндоскопического исследования у больных с полипозным риносинуситом // Ўзбекистон тиббиёт журналы, №5, 2019, С.10-13. (14.00.00. №12)
2. Хасанов У.С., Вохидов У.Н., Джураев Ж.А. Хронический полипозный риносинусит: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение // Ўзбекистон тиббиёт журналы, №4, 2019, С.25-29. (14.00.00. №8)
3. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Vokhidov U.N. Morphological characteristics of the mucous membrane of the nose and paranasal sinuses in case of chronic rhinosinusitis // Uzbek medical journal, 2020, Volume 5, Issue 1, P. 49-61. (14.00.00. №7)
4. Вохидов У.Н., Джураев Ж.А., Махситалиев М.И., Хамиджонов Ш.О. Сурункали полипоз риносинуситни даволашнинг замонавий муаммолари // Биомедицина ва амалиёт журналы, 2020, 2 сон, 5 жилд, С. 15-25. (14.00.00. №8)
5. Djuraev J.A., Khodkanov Sh.Kh., Botirov A.J., Akhundjanov N.A. Clinical and morphological characteristics of anthrochanal polyps // Uzbek medical journal, 2020, Volume 6, Issue 1, P. 43-49. (14.00.00. №8)
6. Хасанов У.С., Джураев Ж.А. Сурункали полипоз риносинуситли беморлар орасида ИЛ10 генидаги rs1800895 592 С>А полиморфизми тарқалиш частотасининг таҳлил натижалари // Тиббиётда янги кун, 2021, 2 (34), С. 527-535 (14.00.00. №22)
7. Khasanov U.S., Djuraev J.A. Results of frequency analysis distribution of polymorphism rs1800895 592ca in IL10 gene among patients with chronic rhinosinusitis // International journal of medical science and clinical research studies, 2021, volume 01, issue 06, P.129-134 (14.00.00. №10)
8. Хасанов У.С., Джураев Ж.А., Махситалиев М.И., Хамиджонов Ш.О. Полипоз риносинуситли беморларда алергологик ва иммунологик тадқиқотлар натижалари // Биомедицина ва амалиёт журналы, 2020, 3 сон, 5 жилд, С. 18-28. (14.00.00. №12)
9. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Vokhidov U.N., Botirov A.J. Frequency analysis results distribution of C589T rs2243250 polymorphism in IL4 gene among patients with chronic rhinosinusitis // Journal of biomedical research&envorimental sciences: Otolaryngology, 2021, Volume 2, Issue 6, P. 486-492 (14.00.00. №9)
10. Khasanov U.S., Djuraev J.A. Results of Frequency Analysis Distribution of A1188c Rs3212227 Polymorphism in the IL12b Gene among Patients with

Chronic Polypoid Rhinosinusitis // International Journal of Advanced Dental Sciences and Technology, 2021, Volume-1 Issue-2, P.6-10 (14.00.00. №7)

11. Djuraev J.A. Prevalence of Allelic and Genotypic Variants of IL4, IL10, IL12b and TLR2 Gene Polymorphism in Patients with Chronic Polypoid Rhinosinusitis // International Journal of Advanced Dental Sciences and Technology, 2021, Volume-1 Issue-2, P.11-19 (14.00.00. №11)

12. Хасанов У.С., Джураев Ж.А. Сурункали полипоз риносинусит билан касалланганлар орасида IL4 генида C589T rs2243250 полиморфизми тарқалиш частотасини таҳлил қилиш натижалари // Биомедицина ва амалиёт журнали, 2020, 3 сон, 5 жилд, С. 18-28 (14.00.00. №12)

13. Хасанов У.С., Вохидов У.Н., Джураев Ж.А., Шарипов С.С., Шаумаров А.З. Сурункали полипоз риносинуситли беморларда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг натижалари // Ўзбекистон тиббиёт журнали, №3, 2020, С.36-41. (14.00.00. №8)

14. Khasanov U.S., Vokhidov U.N., Djuraev J.A., Sharipov S.S. Results of Allergological and Immunological Research in Patients with Polypoid Rhinosinusitis // Asian journal of immunology, 2020, 3 (3), P. 34-40. (14.00.00. №8)

15. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Vokhidov U.N., Botirov A.J. Morphological characteristics of the cysts of the maxillary sinuses // IJAMST, 2021, Volume 1, Issue 3, pgs. 3-11. (14.00.00. №10)

16. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Vokhidov U.N., Khodjanov Sh.Kh., Akhundjanov N.A., Botirov A.J., Ergashev U.M., Shaumarov A.Z. Distribution of Allel Variants and Genotypes of IL4, IL10, IL12b, Tlr2 Genes in the Group of Patients with CPRS // Annals of R.S.C.B., 2021, volume 25, issue 1, pgs. 4466-4470. (14.00.00. №9)

17. Khasanov U.S., Vokhidov U.N., Djuraev J.A., Khodjanov Sh.Kh., Botirov A.J., Akhundjanov N.A. Results of an immunohistochemically study in patients with polypoid rhinosinusitis // Journal of research in health science, 2020, volume 7-8, issue 4, P. 72-93. (14.00.00. №9)

II бўлим (II часть; II part)

18. Хасанов У.С., Джураев Ж.А., Вохидов У.Н. Распространённость полипозного риносинусита // Биология ва тиббиёт муаммолари, №3.1 (119), 2019, С. 31

19. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Vokhidov U.N. Etiopatogenesis of chronic polypoid rhinosinusitis // Биология ва тиббиёт муаммолари, №3.1 (112), 2019, С. 110-111

20. Khasanov U.S., Djuraev J.A. Morphological characteristics of chronic polypous rhinosinusitis // International scientific and practical conference cutting edge-science, 2020, Shawnee, USA, DOI: http://doi.org/10.37057/U_7

21. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Zokirova Z.J. Microbiocenosis of the nose cavity in patients with chronic polypoid rhinosinusitis // VIII международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи, 28–31

мая 2020 г., Москва, head and neck Russian journal vol 8, no2 – 2020 (supplement),

22. Khasanov U.S., Djuraev J.A., Zokirova Z.J. Functional disorders of the nasal mucosa in chronic polypoid rhinosinusitis // VIII международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи, 28–31 мая 2020 г., Москва, head and neck Russian journal vol 8, no2 – 2020 (supplement)

23. Shaikhova Kh.E., Shaumarov A.Z., Djuraev J.A. Assessment of the influence of nose tamponade on quality of life in the early postoperative period after septoplasty // Uzbek medical journal, 2020, volume 5, issue 1, pgs. 39-44

24. Khaikhova Kh.E., Shaumarov A.Z., Djuraev J.A. Comparative indicators of the use of local hemostatic agents in surgical interventions in the nasal cavity // Journal of research in health science, 2020, Volume 7-8 issue. 4, pp. 61-71

25. Shaikhova Kh.E., Shaumarov A.Z., Djuraev J.A., Narmurotov B.K. Role of Hemostatic Agents in Simultaneous Surgical Interventions in the Nasal Cavity // International Journal of Advanced Dental Sciences and Technology (IJADST), 2020, Volume-1 Issue-1, pgs. 8-12

26. Маткулиев Х.М., Ботиров А.Ж., Ходжанов Ш.Х., Исроилов Р.И., Джурев Ж.А. Тимпанопластика куй перикардидан тайёрланган ксенотрансплантатнинг морфологик тавсифи // Биомедицина ва амалиёт журнали, 2020, махсус сон, стр. 366-377

27. Narmurotov B.K., Djuraev J.A., Akhmedov J.M., Shaumarov A.Z. Prevalence and structure of purulent inflammatory diseases of the maxillofacial area // Central Asian Journal of Medicine, 2020, Volume 2020, issue 1, article 13, pgs. 116-130

28. Shaikhova Kh.E., Shaumarov A.Z., Djuraev J.A. The Results Of Combined Endonasal Operations In Deformations Of Septum Of The Nose With Using Hemostatic Sponges // Journal of biomedicine and Practice, 2020, Special issue-2, 145-158

29. Boymuradov Sh.A., Nigmatov I.O., Yusupov Sh.Sh., Djuraev J.A. Features of the application of fat tissue auto transplantation (lipofiling) in patients with deformities of the maxillofacial region // Academia an international multidisciplinary research journal, 2021, volume 11, issue 1

30. Boymuradov Sh.A., Nigmatov I.O., Yusupov Sh.Sh., Djuraev J.A. Post-Traumatic Defects And Face Deformations: Features Of Diagnostics And Treatment // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020, volume 3, issue 01-09, pgs. 55-67

31. Boymuradov Sh.A., Kurbonov Y.Kh., Djuraev J.A. Overview Of Comprehensive Treatment Of Acute Purulent- Inflammatory Diseases Of The Face And Neck // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020, volume 3, issue 01-04, pgs. 15-23

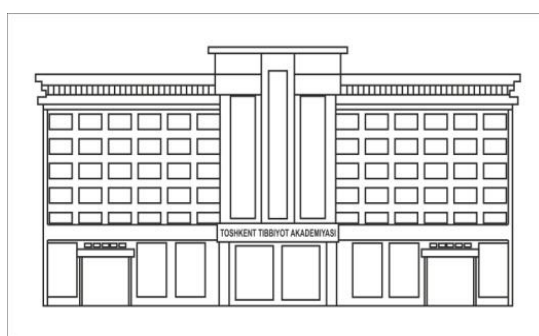
32. Boymuradov Sh.A., Kurbonov Y.Kh., Djuraev J.A. Purulent-Necrotic Diseases Of The Face: Aspects Of Diagnostics And Treatment // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020, volume 3, issue 01-05, pgs. 24-30

33. Makhsitaliev M.I., Djuraev J.A., Khodjanov Sh.Kh., Botirov A.J., Akhundjanov N.A. The Functional State Of The Mucous Membrane Of The Nasal Cavity And Paranasal Sinuses After Radical And Minimally Invasive Surgical Interventions // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020, volume 3, issue 01-06, pgs. 31-40

34. Botirov A.J., Matkuliev Kh.M., Khasanov U.S., Djuraev J.A., Khodjanov Sh.Kh., Akhundjanov N.A., Shaumarov A.Z., Akhmedov S.E. Clinical and morphological results of xenografts to use in myringoplasty // International Tinnitus Journal, 2020; 24 (1): 01-6

35. Shaikhova Kh.E., Shaumarov A.Z., Djuraev J.A., Shaumarov A.Z., Narmurotov B.K. Role of hemostatic agents in simultaneous surgical interventions in the nasal cavity // Journal of experimental and clinical surgery, 2021, 51 (2), pgs. 175-180

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2021 года
Объем – 3,1 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1263-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru