

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЯРМУХАМЕДОВА НАРГИЗА ФОТИХОВНА

**ГЕМОБЛАСТОЗЛАРДА ЛОР АЪЗОЛАРИ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
КЛИНИКАСИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

САМАРҚАНД - 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ярмухамедова Наргиза Фотиховна

Гемобластозларда ЛОР аъзолари касалликларининг клиникаси,
диагностикаси ва даволаш..... 3

Ярмухамедова Наргиза Фотиховна

Клиника, диагностика и лечение заболеваний ЛОР органов
у больных с гемобластозами..... 23

Yarmukhamedova Nargiza Fotikhovna

Clinic, diagnosis and treatment of diseases of the ENT organs in
hemoblastosis..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЯРМУХАМЕДОВА НАРГИЗА ФОТИХОВНА

**ГЕМОБЛАСТОЗЛАРДА ЛОР АЪЗОЛАРИ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
КЛИНИКАСИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

САМАРҚАНД - 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib621 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.sammi.uz) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Бакиева Шахло Хамидуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Джахонгир Фазлиддинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Рязанцев Сергей Валентинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

Милан университети (Италия)

Диссертация ҳимояси Самарканд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140100, Самарканд ш., Амир Темур кўчаси 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс: 66233775 (366); e-mail: sammi@sammi.uz).

Диссертация билан Самарканд давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ - рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140100, Самарканд ш., Амир Темур кўчаси 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс: 66233775 (366)).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____куни тарқатилди.
(2022 йил «___» _____даги _____рақамли реестр баённомаси).

Ж.А.Ризаев,
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

Г.У.Самиева,
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

К.Э.Шомуродов,

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

САМАРҚАНД - 2022

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда риносинуситларнинг узоқ чўзилувчи ва қайталанувчи шакллари ҳамда касалликни ноодатий кечиш ҳолатлари сонининг ортиши кузатилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...юқори нафас йўллариининг йирингли-яллиғланиш касалликлари ЛОР аъзолари патологияларининг 70-80% ни ташкил қилади. Сўнгги 10 йил ичида синусит билан касалланиш икки баробардан ҳам кўпайиб ЛОР стационарларида госпитализация қилинадиган беморларнинг улуши ҳар йили 1,5-2%га ортмоқда.....»¹. Амалиётда риносинуситлар умумий касалликларнинг фақатгина 5-15% ини ташкил қилишига қарамасдан ЛОР шифохоналарига госпитализация қилинадиган касалликлар орасида биринчи ўринда туради. Гемобластозларда, шу жумладан, сурункали миелолейкозлар натижасида келиб чиқадиган патологик жараёнлар юқори нафас йўллари шиллик қаватининг репарация ва тикланиш жараёнларининг бузилишига олиб келади ва уларнинг инфекцияларга чидамлилигини пасайтиради. Шу сабабли гемобластозларда ЛОР аъзолари касалликларининг кечиши, ташхисоти ва даволашда самарали натижаларга эришиш замонавий оторинолорингологиянинг энг муҳим ва муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда гемобластозли беморларда ЛОР аъзолари касалликларининг диагностикаси ва даволаш усулларини такомиллаштириш борасида қатор мақсадли илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, ЛОР аъзолари касалликлари ва сурункали миелолейкознинг учраш даражасини, риносинуситнинг клиник кечишида сурункали миелолейкознинг аҳамиятини, ўткир ва сурункали риносинуситларда генлар полиморфизмининг ўзига хосликларини ҳамда сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситларнинг башоратлаш алгоритми ишлаб чиқиш ва даволаш самарадорлигини баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим илмий-амалий йўналишлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишнинг сифати, самарадорлиги ва оммабоплигини тубдан оширишни таъминлайдиган соғлиқни сақлаш тизимини ташкил этиш, жумладан, гемобластозларда ЛОР аъзолари касалликларни ташхислаш, даволаш ва башоратлаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган кенг камровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, сурункали

¹ЖССТнинг ташкилотининг йиллик ҳисоботлари

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

миелолейкозли беморларда риносинуситларни ташхислаш, даволаш, башоратлашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронликни ва ўлим кўрсаткичини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар 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»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЛОР аъзолари касалликларининг умумий тузилмасида бурун ва бурун ёндош бўшлиғи яллиғланиш касалликлари сезиларли ўсиши сўнги ўн йилликда қайд этилмоқда, жумладан синуситлар билан касалланиш деярли уч мартага ошгани аниқланган (А.С.Лопатин, 2014), яъни йилига касалланишнинг 1,5-2% ўсиши қайд этилган (Г.З.Пискунов, С.З.Пискунов, 2013; Ю.К.Янов ва бошқалар, 2019). Ҳозирги кунда адабиётларда ринит ва синусит патогенезининг умумийлиги ва уларнинг анатомик яқинлигини инобатга олган ҳолда «синусит» эмас «риносинусит» атамасидан фойдаланилади (А.С.Лопатин, 2018; В.М.Свистушкин, 2012; А.Б.Туровский, 2012; Д.Ю.Семенюк, 2013; С.М.Свистушкин ва бошқалар, 2019). Риносинуситнинг патогенези ва даволаш масалаларини ўрганишни амалий ва ижтимоий аҳамияти нафақат уларнинг клиник кечиб давомийлигига, балки сони ортиб бораётгани, ҳамда уларнинг оғир орбитал ва бош чаноғи ичи асоратлари билан ҳам боғлиқдир (Г.З.Пискунов, С.З.Пискунов, 2013; А.А.Кривопаолов, 2015). Риносинуситларнинг ривожланишида муҳим аҳамиятга бурун бўшлиғини латерал деворини: *concha bullosa*, шакллантирувчи остеомеатал мажмуани тузилиш аномалияларига, илмоқсимон ўсимтанинг гипертрофиясига, ғалвирсимон суяк тузилишини ўзига хосликларига ажратилади. Бурун тўсиғини қийшайиши ва гипертрофик ринит ҳам ўткир риносинуситни ривожланишига сабаб бўлиши мумкин (Д.Ю.Семенюк, С.А.Артюшкин, 2013). Иммуно тизим дисфункцияси, эндокрин тизим касалликлари, баъзи туғма касалликлар (Веженер гранулематози, саркоидоз, муковисцидоз, Картагенер синдроми), тишлар инфекцияси ва бурун бўшлиғини анатомик девиацияси риносинуситнинг ривожланишига олиб келиши мумкин (А.С.Лопатин, 2018; А.М.Мельник, 2019; Е.Ю.Радциг, Л.В.Малыгина, А.С.Лапицкая, 2014; Ahn J.C., Kim J.W., Lee C.H., Rhee C.S.,

2016; Gao W.X., Ou C.Q., Fang S.B. et al., 2016). Гемобластозларда, шу жумладан, сурункали миелолейкозлар натижасида келиб чиқадиган патологик жараёнлар юқори нафас йўллари шиллиқ қаватининг репарация ва тикланиш жараёнларининг бузилишига олиб келади ва уларнинг инфекцияларга чидамлилигини пасайтиради (Ш.Х.Бакиева, 2015), бемор организмнинг иммунологик реактивлигининг ўзгариши риносинуситнинг турли шакллари патогенезида катта аҳамиятга эгаллиги тасдиқланган (Л.Ф.Азнабаева, 2016; А.В.Федин, 2015).

Ўзбекистонда сурункали риносинуситларнинг замонавий ташхислаш ва самарали даволашга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилиб (У.С.Хасанов 2017, У.Н.Воҳидов, 2017, Ж.А.Джураев, 2018), ушбу касалликнинг бошқа соматик касалликларда ривожланиши, уларнинг иммунологик, метаболик ва яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқлиги аниқланган. Бироқ, сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни клиник-генетик кечишини ўзига хосликларини ўрганиш борасида илмий изланишлар етарли даражада олиб борилмаган.

Шу сабабли сурункали миелолейкозли беморларда сурункали риносинуситларни самарали даволаш комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01997390385 «Асосий оториноларингологик касалликларнинг ташхислаш, даволаш ва оқилона олдини олиш усуллариининг янги йўллариини излаш» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни клиник-генетик кечишини ўзига хосликларини ўрганиш ва самарали даволаш комплексини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЛОР аъзолари касалликлари ва сурункали миелолейкознинг учраш частотаси ва динамикасини баҳолаш, касаллик структурасида яшаш жойи, жинси ва ёшини аҳамиятини баҳолаш;

сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР аъзолари патологияларининг учраш частотасини ва риносинуситни клиник кечишида сурункали миелолейкознинг аҳамиятини баҳолаш;

ўткир ва сурункали риносинуситларда генлар полиморфизмининг ҳамда сурункали миелолейкознинг юзага келиши мумкин бўлган асоратларини башоратлаш учун риносинуситларда генетик полиморфизмнинг ўзига хосликларини баҳолаш;

сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситларни башоратлаш алгоритми ва самарали даволаш комплексини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг катталар ва болалар ЛОР бўлими ва Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази

клиникасида даволанаётган асосий гуруҳдаги 106 нафар ва таққослаш гуруҳдаги 65 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб Республика статистика департаментидан олинган таҳлилий материаллар, «GIPAP» гуманитар дастури доирасида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг маслаҳат поликлиникасида даволанаётган СМЛли беморларнинг тиббий ҳужжатларидан кўчирмалар, шунингдек, қоннинг молекуляр-генетик таҳлида TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) ген полиморфизми, сурукали миелолейкозли беморларда бурун бўшлиғининг эндоскопик текшириш натижаларига кўра, ўрта/юқори бурун йўлларидаги шиллиқ қавати ҳолати ва/ёки шиллиқ йирингли ажралмаларнинг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни клиник-генетик кечишини ўзига хосликларини ўрганишда клиник, инструментал, функционал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат: гемобластозларда ЛОР аъзолари касалликларининг учраш частотаси ҳамда сурункали миелолейкозли беморларда регенерация ва репарация жараёнининг бузилиши сабабли сурункали риносинуситларининг атрофик шакли билан касалланиш кўпроқ учраши аниқланган;

сурункали миелолейкозли ва сурункали миелолейкозсиз риносинуситли беморлар орасида TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) ген полиморфизмлари, нохуш алелл ва мутант генотипларига нисбатан аниқ тенденциянинг мавжудлиги риносинуситнинг ривожланишига олиб келувчи патологик жараёнларни реализациясида уларнинг генетик аҳамияти аниқланган;

сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситлар ривожланишини башоратлашда TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) яллиғланиш олди цитокинлари генларининг нохуш генотиплари ўзаро таъсирининг аҳамияти аниқланган;

сурункали миелолейкозли беморларда сурункали риносинуситларни кечиш хусусиятини инобатга олган ҳолда такомиллаштирилган даволаш комплекси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат: риносинусит турларини тез ва аниқ ташхислаш учун таклиф этилган баҳолаш мезонлари сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситларни қиёсий ташхислаш ва оғирлик даражасини аниқлашнинг самарадорлигини оширган;

сурункали миелолейкозли беморларда сурункали риносинуситнинг клиник кўриниши асосий патологиянинг кечиш жараёнига боғлиқ бўлиб, уларда сурункали риносинуситнинг асосий симптомлари сурункали миелолейкоз бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ учраши баҳоланган;

сурункали миелолейкозли беморларда сурункали риносинуситнинг атрофик шакллари устунликка эга бўлиб, касаллик узоқ давом этиши ва

клиник белгиларининг кам намоён бўлиши билан характерланиши очиб берилган;

сурункали миелолейкозли ва сурункали миелолейкозсиз риносинуситли беморлар орасида IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) ген полиморфизмлари, нохуш алелл ва мутант генотипларига нисбатан аниқ тенденциянинг мавжудлиги риносинуситни ривожланиш хавфини орттирганлиги асосланган;

тавсия этилган даволаш алгоритми яллиғланиш жараёни белгиларининг намоён бўлиши ва учраш частотасининг сезиларли камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, функционал, молекуляр-генетик ва статистик усуллари асосида гемабластозларда ЛОР-аъзолари касалликларининг клиникаси, диагностикаси ва даволаш бўйича олинган натижалари ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СРС билан касалланган беморларда касалликнинг клиник-функционал, эндоскопик, молекуляр-генетик, қон биокимёвий текширув усуллари орқали ўзига хос хусусиятларини ўрганишга катта ҳисса қўшганлиги, шунингдек, даволаш ва башоратлашнинг самарали алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган даволаш ва башоратлаш алгоритми даволаш тартибига татбиқ этилганлиги орқали касалликни ташҳислаш ва даволаш сифати оширилганлиги ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни клиник-генетик кечишини ўзига хосликларини ўрганиш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР аъзолари касалликлари клиникаси, диагностикаси ва даволаш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Оптимизация эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух больных с гемобластозами» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 мартдаги 8н-р/114-сон хулосаси). Натижада сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни даволашнинг оптимал тактикасини танлаш ҳамда ихтисослаштирилган ёрдамни такомиллаштириш имконини берган;

сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситлар ривожланишини башоратлашда генетик омилларнинг аҳамияти бўйича тадқиқотнинг илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситнинг ривожланишини эрта аниқлашда генетик омилларни аҳамияти» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 июлдаги 8н-р/619-сон хулосаси). Натижада сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситларни ривожланишини башоратлаш ҳамда патологиянинг оғирлик даражасини самарали аниқлаш имконини берган;

сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР аъзолари касалликлари клиникаси, диагностикаси ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ва Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 10 августдаги 8н-д/105-сон ва 2021 йил 5 августдаги 8н-д/263-сон хулосалари). Натижада сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситлар ривожланишини эрта ташхислаш, касалликни самарали даволаш мажмуасини жорий қилиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Гемабластозларда ЛОР-аъзолари касалликларини ташхислаш ва даволашнинг замонавий талқини» деб номланган биринчи бобида чет эл ва юртимиз адабиётларида риносинуситларнинг

эпидемиологияси, этиологияси, диагностикаси, клиникаси ва даволаш бўйича, онкогематологияда ёндош ЛОР касалликлари клиник кечишининг ва генетикасининг ўзига хослиги, диагностика ва башоратлашда яллиғланишга қарши цитокинларнинг аҳамияти бўйича замонавий тасаввурга оид саволлар очиб берилган.

Диссертациянинг «Гемабластозларда ЛОР-аъзолари касалликларини ташхислаш ва даволашнинг материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва усуллари, тадқиқотнинг умумий хусусиятлари ва босқичлари тўғрисида маълумотлар батафсил баён қилинган. Тадқиқот ишлари бер нечта босқичда амалга оширилган бўлиб, биринчи босқичда ЎзР Статистика Департаментидан олинган материаллар асосида 2010-2020 йиллар мобайнида Республикамиз аҳолиси ўртасида ЛОР касалликлари (сурункали фарингит, ринофарингит, синусит ва ринит) ва сурункали миелолейкознинг (СМЛ) тарқалганлик даражаси тўғрисидаги маълумотлар респектив таҳлил қилинган.

Ишнинг иккинчи босқичида клиник лаборатор ва инструментал (касаллик анамнези, шикоятлар, ЛОР аъзоларини объектив кўрик натижалари, бурун олди бўшлиқларини риноскопияси, эндоскопияси, рентгеноскопияси), ҳамда бошнинг компьютер томографияси, статистик тадқиқот усуллари ва тест ўтказиш усулларида фойдаланилган ҳолда СМЛли ва СМЛ бўлмаган беморларда РС нинг клиник кечишига ва генетикасига қиёсий баҳо берилган.

Ишнинг учинчи босқичида СМЛли беморларда риносинуситни даволашни такомиллаштириш бўйича даволаш алгоритми тавсия этилди ва унинг самарадорлигини баҳоланган.

ТТА кўп тармоқли клиникаси катталар ва болалар ЛОР бўлимида сурункали риносинусит ташхиси тасдиқланган 65 нафар беморлар текширувдан ўтказилган. РС дан азият чекувчи беморлар орасида эркаклар (56,9%) аёлларга нисбатан (43,1%) устунликка эга бўлган.

Тадқиқотда иштирок этганларнинг орасида 40 ёшдан катта шахслар (54,0% ва 53,6%) устунликка эга бўлган.

Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази маслаҳат поликлиникасида диспансер назоратига олинган сурункали миелейкоз сурункали босқичида бўлган ЛОР аъзолари касалликлари кайд этилган 106 нафар беморлар текширувдан ўтказилган. Шу беморлардан 68 нафарига риносинусит ташхиси қўйилган. СМЛдан азият чекувчи беморлар орасида эркаклар (51,5%) устунликка эга бўлди, аёллар эса 48,5% ташкил этган. Профилактик кўрик натижалари бўйича назорат гуруҳини шартли соғломлар гуруҳига киритилган 68 нафар киши ташкил этган.

Тадқиқот дастури куйидаги клиник-лаборатор тадқиқот усуларини ўз ичига қамраб олган: касаллик анамнези, шикоятлар, ЛОР аъзоларини объектив кўрик натижалари, бурун ёндош бўшлиқларини риноскопияси, эндоскопияси, рентгеноскопияси, ҳамда бошнинг компьютер томографияси, статистик тадқиқот усуллари ва тест ўтказиш.

Касалликни умумий оғирлик даражасини аниқлаш учун, бемордан субъектив аналог шкаласида (САШ) уни РС белгилари қанчалик безовта қилаётганини кўрсатиш сўралади. Бурундан нафас олиш қийинлиги даражасини субъектив баҳолаш учун визуал аналог шкаласидан фойдаланилган. СРСнинг оғирлик даражаси: енгил шакли — САШ 0–3 балл; ўртача оғир шакли — САШ > 3–7 балл*; оғир шакли — САШ > 7–10 балл. (*агар СРСда САШ бўйича белгиларнинг умумий кўриниши > 5 балл бўлса, бу беморларнинг ҳаёт сифатига таъсир этади).

Эндоскопик текшириш натижалари асосида симптомларнинг оғирлигига ЭВШ (эндоскопик визуал шкала) бўйича балларда баҳоланган (1- жадвалга қаранг).

1-жадвал

Эндоскопик текшириш натижалари асосида симптомларнинг оғирлигига ЭВШ бўйича баҳолаш, балл

Бурун бўшлиғи шиллик қавати ва чиғаноқлар ҳолати	
Шиш ва гипертрофия белгилари йўқ	0
Атрофия белгилари	1
Шиш ва гипертрофия белгилари	2
Concha bullosa	3
Бурундан ажралма характери	
Ажралма йўқ	0
Ажралма тиниқ, суюқ	1
Шиллик-йирингли	2
Йирингли	3
Қалоқ мавжудлиги	
Йўқ	0
Бор	1
Бурун бўшлиғи шиллик қавати ранги	
Оч пушти	0
Бир оз гиперемия	1
Яққол гиперемия	2
Бурун тўсиғи ҳолати	
Текис	0
бир оз қийшайган	1
шип ва гребень	2
S-симон қийшайган	3

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган, олинган рақамли маълумотларнинг ўртача арифметик қиймати, унинг хатолиги ва ишончлилик даражаси 95% эҳтимолий даража бўйича аниқланган.

Диссертациянинг «Ўзбекистон Республикасида ЛОР касалликлари ва сурункали миелолейкознинг тарқалганлик даражаси. Сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР аъзолари касалликларининг структураси» деб номланган учинчи бобда 2010-2020 йиллар мобайнида Республикамиз аҳолиси ўртасида ЛОР касалликлари ва сурункали миелолейкознинг тарқалганлик даражаси тўғрисидаги маълумотлар респектив таҳлил натижалари ва сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР органлари касалликларининг структураси ўрганиш натижалари келтирилган.

Статистик материалларнинг ретроспектив таҳлили, 2019 йилда ЎзР аҳоли ўртасида сурункали фарингит, назофарингит, синусит ва ринит 238231 ҳолатда, 100 000 аҳолига нисбатан ҳисоб-китоб қилинганда 706,4 ҳолатни ташкил этган. Аниқланган патологияларнинг энг юқори улуши (1083,5) 15-17 ёш оралиғида қайд этилган ва 18 ёшдан катталарда 1,5 баробарга пасайгани (716,4) аниқланган.

Ўрганилган 10 йиллик давомидаги бирламчи касалланишнинг ўртача кўрсаткичи (100000 аҳолига нисбатан) дастлабки 5-йиллик (2010-2014 йиллар) бўйича $539,2 \pm 12,98$ ни ташкил этган ва кейинги беш йилликда (2015–2019 йиллар) $796,8 \pm 63,69$ гача ўсган (1-расмга қаранг).



1-расм. Сурункали фарингит, назофарингит, синусит, ринит билан бирламчи ва умумий касалланиш кўрсаткичлари (100 000 аҳолига нисбатан).

Ўрганилган йиллар давомидаги энг юқори кўрсаткич 2016 йилда қайд этилган бўлиб, 2010 йилга нисбатан 1,7 мартага ошгани, 2019 йилга бориб эса 1,3 мартага камайган. Шуни қайд этиш керакки, сўнгги 10 йилликдаги

бирламчи касалланиш даражаси (2019 йилда 2010 йилга нисбатан олганда) 1,4 мартага ортган.

Умумий касалланиш кўрсаткичларининг таҳлили ушбу патологияларнинг динамикаси нотекис кечаётганини кўрсатди. Биринчи 5 йилликда умумий касалланиш 0,9 мартаба камайиб, ўртача кўрсаткич $1144,3 \pm 16,7$ ни ташкил этган. 2015 йилдан умумий касалланиш кўрсаткичнинг ўсиши кузатилиб ўрганилган йиллар учун максимал кўрсаткич 2016 йилда қайд этилган (2015 йилга нисбатан 1,1 мартабага ортган). Кейинги йилларда касалланиш кўрстакларининг пасайиши (2016 йилдан 2019 йилга нисбатан 1,3 мартабага) кузатилиб, охириги 5 йилликдаги ўртача кўрсаткич $1206,5 \pm 55,3$ га тенг бўлган. Ўрганилган 10 йилликдаги умумий касалланишнинг ўртача кўрсаткичи $1175,4 \pm 29,6$ ни ташкил этиб, 2010 йилга нисбатан касалланиш кўрсаткичи 2019 йилда 0,9 мартабага камайгани аниқланган.

СМЛли беморларда ЛОР аъзолари касалликларининг учраш даражасига баҳо берилган. Беморларнинг 7,5% ида сурункали йирингли ўрта отит; сурункали тонзиллит оддий шакли -14,1%, ТАШ - 6,6%; 23,3% - сурункали фарингит аниқланган. Бурун ва бурун ёндош бўшлиқларининг яллиғланиш касалликлари СМЛли беморларнинг 64,1% ида аниқланган. Аниқланган бурун касалликлари структурасида сурункали атрофик ринит беморларнинг - 45,6% ида, сурункали ринитнинг оддий шакли - 28%ида, гипертрофик шакли - 7,3%ида, нейровегетатив ринит - 4,4%, сурункали ринитнинг аллергик шакли - беморларнинг 35,3% ида қайд этилган.

Бурун ёндош бўшлиқларининг касалликлари ўткир ва сурункали патологияларнинг турли шакллари кўринишида беморларнинг 38,2% ва 61,8% ида учраган. Беморларнинг 36,8%ида сурункали этмоидит, юқори синусларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари - 35,3%ида, беморларнинг 19,1 ва 11,8 %ида сурункали фронтит ва сфеноидит ташхисланган. Текширилган беморларнинг 8% битта синуснинг зарарланиши, 12% - полисинусит, 55% - гемисинусит ва 25%ида - пансинусит аниқланган. Беморларда бурун ва бурун ёндош бўшлиқларининг икки ёки ундан ортиқ касалликлари аниқланган.

Диссертациянинг «**Сурункали миелолейкоз бўлган ва бўлмаган беморларда риносинуситларнинг клиник кечиши, генетик хусусиятлари ва даволаш самарадорлигини ошириш усуллари**» деб номланган тўртинчи боби тўрт қисмдан иборат. Биринчи қисмда таққосланаётган гуруҳларда СРС клиникасининг қиёсий таққослаш натижалари келтирилган. Дастлаб беморлар томонидан ўзларининг аҳволларини субъектив аналог шкала (САШ) бўйича баҳолаш натижаларини таҳлил қилинган. Ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги СРС билан касалланган беморларнинг аксарияти ўзларининг аҳволини енгил (35,3%) ва ўртача (38,2%) деб баҳолаиб, бу эса 74,5% ни ташкил этган. Таққослаш гуруҳида эса беморлар ўзларининг аҳволини енгил (48,6%) ва ўртача (40%) деб баҳолаган.

Таққосланаётган гуруҳлардаги беморлар учун умумий бўлиб нафас олиш қийинлишувига (бурун битишига) бўлган шикоятидир. Бурундан нафас олиш қийинлиги даражасини субъектив баҳолаш учун "Айни вақтда бурун билан нафас олиш қанчалик қийин?" – деган саволга асосий гуруҳнинг – 14,7%, таққослаш гуруҳининг 26,1% бемори "бурундан эркин нафас олаётганини" қайд этган.

Асосий гуруҳнинг - 47,1% бемор, таққослаш гуруҳининг 29,3% бемори бурундан умуман нафас ола олмаётганидан, 38,2 ва 44,6 %дан бемори эса даврий равишда нафас олишда қийналаётганидан шикоят қилган.

Учраш бўйича навбатдаги симптом буруннинг оқиши бўлиб - асосий гуруҳнинг 54 нафар (79,4%), сўнгра ҳид сезишнинг пасайиши – 28 нафар беморида (41,2%), таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткичлар 70,8% ва 29,2% ни ташкил этган. Асосий гуруҳнинг 32 нафар беморда (47,1%) ёноқ ёки пешона соҳасидаги оғирлик ҳисси, 22 нафар беморда (32,4%) бурун-ҳалқумдаги дискомфорт қайд этилган. Таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткичлар 33,8% ва 29,2% ни ташкил этган.

Кейинги ўринда учраш частотасига кўра, бош оғриғи-асосий гуруҳнинг 52 нафар беморида (76,5%) қайд этилди. Таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич 67,7% ни ташкил этган.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида таққосланаётган гуруҳларга киритилган беморларнинг бурун бўшлиғини эндоскопик текшириш ишлари ўтказилди ва натижалар эндоскопик визуал шкала (ЭВШ) ёрдамида баҳоланди. Бурун бўшлиғини эндоскопик текшириш натижалари қуйидаги жадвалда келтирилган (2-жадвалга қаранг).

2-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, атрофия белгилари асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳига нисбатан 1,7 марта кўп қайд этилган (2-расмга қаранг), шиш ва гипертрофия белгилари эса 1,4 марта кам қайд этилиб, атиги 2-3 нафар беморда бурун бўшлиғи шиллик қаватида шиш ва гипертрофия белгилари кузатилмаган.

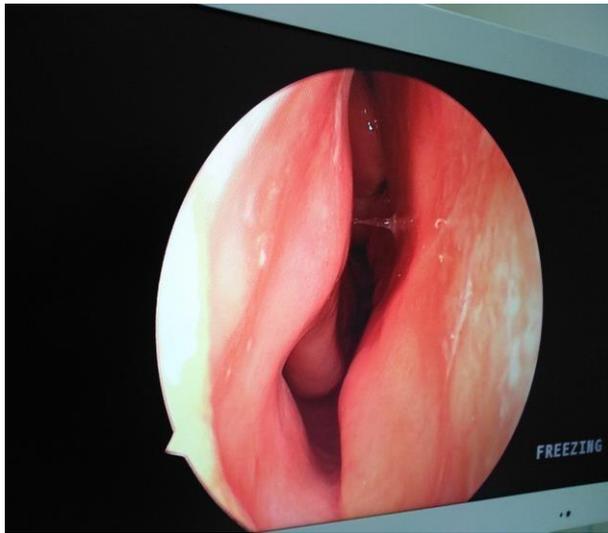
Асосий гуруҳ беморларининг 29,4 %ида бурундан ажралма шиллик-йирингли характерга (таққослаш гуруҳининг 38,5%ида), 50 %ида йирингли характерга (таққослаш гуруҳининг 32,3 %ида) эга эканлиги аниқланди (3-расмга қаранг). Қалокларнинг мавжудлиги асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳига нисбатан 1,7 баробар кўп кузатилиши аниқланди.

4 бобнинг иккинчи ва учинчи қисмларида риносинусит билан оғриган СМЛли ва СМЛ бўлмаган беморлар ҳамда шартли – соғлои шахслар орасида TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) цитокин генларининг полиморфизм вариантларини алелл ва генотипик частотасини тақсимланишини ўзига хосликларини ўрганиш натижалари келтирилган. Шунингдек риносинусит ривожланишида ушбу генларнинг ўрнига баҳо берилган.

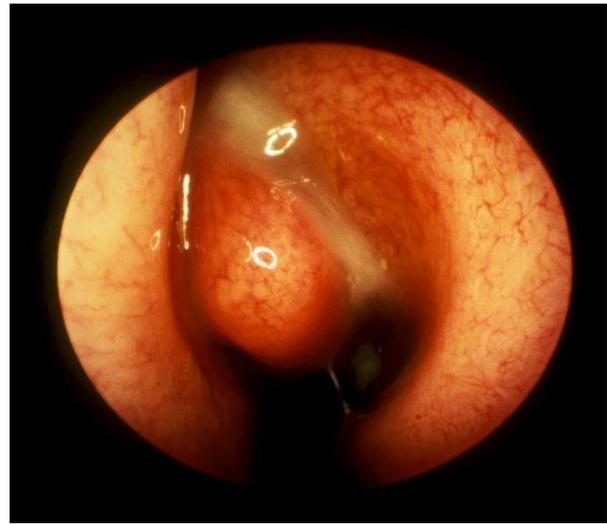
Барча ўрганилган гуруҳларда TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) генларининг полиморфизм вариантларини тадқиқ қилиш натижалари уларнинг алелл ва генотиплар частотасини тақсимланишидаги ўзига хосликлар мавжудлигини кўрсатилган.

Эндоскопик текшириш натижалари асосида симптомларнинг аниқлаш даражаси ва оғирлигига қараб тақсимланиши, %

Симптоматика	Асосий гуруҳ		таққослаш гуруҳи	
	абс	%	Абс	%
Бурун бўшлиғи шиллиқ қавати ва чиғаноқлар ҳолати				
0 – шиш ва гипертрофия белгилари йўқ	6	8,8	3	4,6
1- атрофия белгилари	32	47,1	19	29,2
2- шиш ва гипертрофия белгилари	28	41,2	40	61,5
3-concha bullosa	2	2,9	3	4,6
р қиймат	p<0,013			
Бурундан ажралма характери				
0 (ажралма йўқ)	0	0	2	3,1
1 (ажралма тиниқ, суюқ)	14	20,6	17	26,1
2 (шиллик-йирингли)	20	29,4	25	38,5
3 (йирингли)	34	50	21	32,3
р қиймат	p<0,044			
Қалоқ мавжудлиги				
0-йўқ	44	64,7	51	78,5
1-бор	24	35,3	14	21,5
р қиймат	p=0,08			
Бурун бўшлиғи шиллиқ қавати ранги				
0 – оч пушти	26	38,2	11	16,9
1- бир оз гиперемия	28	41,2	19	29,2
2- яққол гиперемия	14	20,6	35	53,9
р қиймат	p<0,001			
Бурун тўсиғи ҳолати				
0 – текис	34	50	29	44,6
1- бир оз қийшайган	18	26,5	15	23,1
2- шип ва гребень	10	14,7	13	20
3- S-симон қийшайган	6	8,8	8	12,3
р қиймат	p=0,362			



2-расм. СМЛ, сурункали босқичи, атрофик ринит



3-расм. СМЛ, сурункали босқичи, сурункали риносинусит

TNF- α (G-308A) ген полиморфизми бўйича алелл ва генотипларни учраш частотасини таҳлили риносинуситли СМЛ беморларининг 1-асосий гуруҳи билан назорат гуруҳи солиштирганда аҳамиятсиз фарқларни аниқланди.

А алелл (7,7% га қарши 8,1%; $\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; OR=0,95; 95% CI: 0,39-2,3) ва G/A генотипини (15,4% га қарши 16,2%; $\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; OR=0,94; 95% CI: 0,37-2,4) учраш частотасида аниқланган фарқларнинг ишончли эмаслиги, СМЛли беморларнинг асосий гуруҳида риносинуситнинг ривожланиш хавфини ошишида уларнинг аҳамиятли эмаслигидан далолат берди. Худди шу каби ҳолат асосий гуруҳ беморларининг 1А ва 1Б кичик гуруҳларида ҳам кузатилган. Шу билан бирга 2-гуруҳ беморларида А алелл ва (12,9% га қарши 8,1%; $\chi^2 = 1,2$; $p = 0,3$; OR=1,7; 95% CI: 0,67-4,23) G/A генотиплари (25,7% га қарши 16,2; $\chi^2 = 1,34$; $p = 0,3$; OR=1,8; 95% CI: 0,67-4,82) частоталари назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлардан катталиги аниқланган. Бу маълумотлар, ушбу гуруҳ беморларида G-308 А полиморфизми бўйича TNF- α гени G/A генотиплари ва А алелларини ташувчиликда риносинусит ривожланиш хавфи тенденцияси эҳтимолининг мавжудлигидан далолат берган (мос ҳолда 1,7 ва 1,8 мартага).

IL1 β (C3953T) ген полиморфизми алелл ва генотипик частоталари тақсимланишини ўрганиш натижалари риносинуситли СМЛ 1-гуруҳ беморларида T/T генотипи ва Т алелларини ташувчилар орасида ҳам (Т алелли учун - $\chi^2 = 0,63$; $p = 0,5$; OR=1,28; 95% CI: 0,7-2,32; T/T генотип учун - $\chi^2 = 1,22$; $p = 0,3$; OR=2,2; 95% CI: 0,54-8,94), риносинуситли СМЛсиз 2-гуруҳ беморлари орасида ҳам (Т алелл учун - $\chi^2 = 0,24$; $p = 0,7$; OR=1,23; 95% CI: 0,54-2,8; T/T генотип учун - $\chi^2 = 0,95$; $p = 0,4$; OR=2,4; 95% CI: 0,42-13,4) риносинуситни ривожланиш хавфини ортиш тенденцияси мавжудлигини кўрсатувчи фарқларни аниқлашга имкон берди.

Шунингдек, IL6 (C174G) ген полиморфизми алелл ва генотипларини тақсимланиш натижалари бўйича нохуш G алелл ва G/G генотиплари ташувчиларда риносинуситнинг ривожланиш хавфи юқори бўлиши

тенденциялари мавжудлиги аниқланган. Жумладан, риносинуситли СМЛли беморларнинг 1-асосий гуруҳи билан назорат гуруҳи таққосланганда, G алеллари учраш даражаси 1,45 мартага (20,0% га қарши 14,7%; $\chi^2=1,3$; $p=0,3$; OR=1,45; 95% CI: 0,77-2,7) ва G/G генотиплари учраш частотаси деярли уч мартага (7,7% га қарши 3,0%; $\chi^2=1,51$; $p=0,3$; OR=2,75; 95% CI: 0,55-13,85) ошган.

Назорат гуруҳи билан таққослаш натижалари СМЛсиз риносинуситли беморларнинг 2-гуруҳида G алелли 1,6 мартага (21,4% га қарши 14,7%; $\chi^2=1,48$; $p=0,3$; OR=1,6; 95% CI: 0,76-3,3), G/G генотиплари эса 3,1 мартага кўп (8,6% га қарши 3,0%; $\chi^2=1,59$; $p=0,3$; OR=3,1; 95% CI: 0,53-17,9) қайд этилган. Ушбу натижалар текширилган гуруҳ беморларида IL6 (C174G) ген полиморфизми бўйича G алелли ва G/G генотипи ташувчилари орасида риносинуситнинг ривожланиш хавфини ортишига яққол намоён бўлган тенденция мавжудлигини тасдиқлаган.

Шундай қилиб, танлаб олинган беморлар сонининг камлигини ва бурун ва бурун ёндош бўшлиқлари шиллиқ қаватида патологик яллиғланиш жараёнларининг ривожланишида бир нечта генларнинг иштирок этиши эҳтимолини инобатга олиб, тадқиқот натижалари бўйича TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) аниқланган генлар полиморфизмини риносинуситнинг ривожланиш хавфини оширувчи мустақил маркерлар сифатида кўриб чиқишга имкон бермайди. Шу билан бирга, СМли ва СМЛсиз риносинуситли беморлар орасида IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) ген полиморфизмлари, нохуш алелл ва мутант генотипларига нисбатан аниқ тенденциянинг мавжудлиги баробар риносинуситнинг ривожланишига олиб келувчи патологик жараёнларни реализациясида уларнинг генетик ролини таъкидлайди.

Риносинуситни ривожланиш хавфи бўлган TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) генлари полиморф вариантлари нохуш генотиплари ташувчилигини бирга келиш ассоциацияси мавжудлигини аниқлаш учун уларнинг турли комбинациялари ўрганилган. Натижалар фақат риносинуситли СМЛли беморларнинг 1-гуруҳида нохуш генотипларнинг икки ($\chi^2<2,5$; $p>0,05$; OR=3,4) ва учта ($\chi^2<3,85$; $p>0,05$; OR=3,0) ташувчилиги бирга бўлган пациентлар орасида риносинусит ривожланиш хавфининг ортиш тенденциясини мавжудлиги, шунингдек, «2+3» нохуш генотипларнинг ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$; OR=4,5) ўзаро таъсирида 4,5 мартага ортувчи ишончли аҳамият эга ҳавфни аниқлашга имкон берган (4-расмга қаранг).

4 бобнинг тўртинчи қисмида СМЛли беморларда РСни даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган натижалар келтирилган. СМЛни даволашда тавсия этилган ёндашувларнинг аҳамиятини баҳолаш учун биз беморларнинг икки гуруҳида СМЛни даволаш самарадорлигини ва башорати қийосий баҳоланган. Биринчи гуруҳ асосий ҳисобланиб, булар СМЛнинг анъанавий давоси (Гливек) бўйича даволанган беморлар + тавсия этилган дорилар (Синулор, Олифрин), иккинчи гуруҳ эса фақат СМЛ ва СРСнинг анъанавий даволаш курсини оладиган беморлар гуруҳи. СМЛни классик даволаш клиник протоколларнинг тавсияларига асосланган бўлиб, аммо

барча беморларда терапиянинг индивидуал толерантлиги ва самарадорлиги турлича бўлган.

Беморлар томонидан тўлдирилган анкеталарни таҳлил қилиш асосида, даволаниш давомида СРС симптомларининг частотаси ва оғирлигига баҳо берилган. Даво курсини бошлашдан олдин таққослаш гуруҳининг 6,2% бемори "бурундан эркин нафас олаётганини" қайд этилган. Даволанишнинг 7 кунида асосий гуруҳининг 13,9%, таққослаш гуруҳининг 18,8% бемори "бурундан эркин нафас олиш тикланганини" қайд этган.

Асосий гуруҳининг—33,3%и, таққослаш гуруҳининг 28,1% беморларнинг бурундан умуман нафас ола олмаётганидан, 52,8 ва 53,1% бемор эса даврий равишда нафас олишда қийналаётганидан шикоят қилган. Даволанишнинг 14 кунида асосий гуруҳининг 19,4%, таққослаш гуруҳидаги 18,8% бемор "бурундан эркин нафас олаётганини" қайд этган бўлса, бурундан умуман нафас ола олмаётганидан шикоят қилувчилар иккала гуруҳда ишончли камайгани кузатилган.



4-расм. Сурункали риносинуситнинг ривожланишини башоратлаш алгоритми.

Даволанишнинг 7 кунида асосий гуруҳининг 88,9% беморида, таққослаш гуруҳининг 93,8% беморида ринорея кузатилган. Даволаниш курсининг 14 кунида бу кўрсаткичлар 66,7% ва 71,9% ни ташкил қилган. Даволанишнинг 7 кунида асосий гуруҳининг 38,9%, таққослаш гуруҳининг 37,5% бемори бурундаги ажралмалар йирингли характерга эга эканлигини қайд этишган. Даволаниш курсининг 14 кунида бу кўрсаткичлар иккала гуруҳда 25% ни ташкил этган.

Бош оғриғи - даво курсини бошлашдан олдин асосий гуруҳининг 97,2%ида, таққослаш гуруҳининг-90,6%ида кузатилиб, даволанишнинг 7 кунида асосий гуруҳининг 77,8%, таққослаш гуруҳининг 78,1% беморларида турли даражадаги оғриқлар қайд этилган бўлса, даволанишнинг 14 кунида бу

кўрсаткичлар 61,1% ва 71,9% ни ташкил этган. Бош оғриғи кузатилмаган беморлар сони иккала гуруҳда ҳам даволаниш курсининг якунида биринчи кунига нисбатан ишонарли ортган (асосий гуруҳда 2,8% дан 38,9% гача, таққослаш гуруҳида 9,4% дан 28,1% гача), лекин асосий гуруҳда тафовут сезиларли бўлган. Ҳид сезишнинг пасайиши даволанишнинг 7 кунига асосий гуруҳнинг 83,3%ида, 14 кунига – 77,8%ида, таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткичлар 90,7 % ва 84,4 % ни ташкил этган.

Эндоскопик симптомлар учраш частотасининг статистик таҳлили, таққосланган гуруҳ беморларида СРСнинг барча белгиларининг намоён бўлиши ва учраш частотасининг даволаниш давомида камайганини кўрсатган (3-жадвалга қаранг).

Даволанишнинг 7 кунига бурун бўшлиғи шиллик қаватида шиши бор беморлар сони асосий гуруҳда 1,7 баробарга, таққослаш гуруҳида эса 1,4 баробарга камайгани аниқланган. Бурундан йирингли ажралмали беморлар сони асосий гуруҳда 13,9 % га, таққослаш гуруҳида эса 9,4 % га камайган. Таққослаш гуруҳида бурундан шиллик–йирингли ажралма кузатилаётган беморлар сони асосий гуруҳга нисбатан 9%га кўпдир. Даволанишнинг 7 кунига кузатилаётган ижобий динамика билан бир қаторда таққослаш гуруҳида бурун бўшлиғида қалоклар мавжуд бўлган беморлар сони асосий гуруҳга нисбатан 2 %га кўп учрган. Бурун бўшлиғи шиллик қавати яққол гиперемия кузатилган беморлар асосий гуруҳда 8,4% га, таққослаш гуруҳида эса 6,2% га камайган. Даволанишнинг 14 кунига эса бурун бўшлиғи шиллик қаватида шиш ва гипертрофия белгилари кузатилмаган беморлар асосий гуруҳда 7,4, таққослаш гуруҳида эса 4,3 баробарга ошгани қайд этилган. Атрофия белгилари асосий гуруҳда 44,4%ида, таққослаш гуруҳи эса 43,8%ида кузатилган. Бурун бўшлиғи шиллик қаватида шиш асосий гуруҳда–11,1%, таққослаш гуруҳининг–12,5%ида аниқланган.

Бурундан шиллик–йирингли ва йирингли ажралмали беморлар сони иккала гуруҳда ҳам биринчи кўрик натижасига нисбатан ишончли камайган бўлсада, таққослаш гуруҳида бурундан шиллик–йирингли ва йирингли ажралма кузатилаётган беморлар сони асосий гуруҳга нисбатан 1,2 баробарга кўпроқ кузатилган. Бурундан йирингли ажралмали беморлар сони асосий гуруҳда 52,8% дан 25% гача, таққослаш гуруҳида эса 46,9% дан 25% гача камайган.

Таққослаш гуруҳида бурундан шиллик–йирингли ажралма кузатилаётган беморлар сони асосий гуруҳга нисбатан 8,3% кўп. Даволаш якунида таққослаш гуруҳининг 5 нафар, асосий гуруҳнинг 4 нафар беморида бурун бўшлиғида қалоклар мавжудлиги, иккала гуруҳнинг 5 нафардан беморида бурун бўшлиғи шиллик қавати яққол гиперемиясининг кузатилиши СМЛли беморларнинг иммун тизими сустлигидан далолат беради.

Даво курси якунига кўра, РС симптомларининг мавжудлиги, ремиссия давомийлиги ва рецидив частотаси таҳлил қилинди. Комплекс даволаш жараёнида, риносинусит белгилари беморларнинг асосий гуруҳида таққослаш гуруҳига нисбатан 1,2 барабар камлиги, асосий гуруҳдаги

ремиссия давомийлиги таққослаш гуруҳига нисабатан 36 кунга ортган, рецидивлар частотаси 2,4 баравар камайган.

3 -жадвал

Даволаниш давомида эндоскопик симптомларнинг аниқлаш частотаси ва оғирлигига қараб тақсимланиши,% (ЭВШ бўйича баҳолаш асосида), (асосий гуруҳ n=36, таққослаш гуруҳи n=32)

Симптоматика	Асосий гуруҳ			Таққослаш гуруҳи		
	1 кун	7 кун	14 кун	1 кун	7 кун	14 кун
Бурун бўшлиғи шиллиқ қавати ва чиганоқлар ҳолати						
0 –шиш ва гипертрофия белгилари йўқ	2 (5,6)	9(25,0)	15 (41,7)	3(9,3)	7 (21,9)	13(40,6)
1- атрофия белгилари	16(44,4)	16(44,4)	16(44,4)	14(43,8)	14(43,8)	14(43,8)
2-шиш ва гипертрофия белгилари	17(47,2)	10(27,8)	4(11,1)	14(43,8)	10 (31,2)	4 (12,5)
3-concha bullosa	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)
р қиймат				0,719	0,087	0,000216
Бурундан ажралма характери						
0 (ажралма йўқ)	0	4(11,1)	12(33,3)	0	2(6,2)	9(28,1)
1 (ажралма тиник, суюқ)	5(13,9)	8(22,2)	9(25,0)	9(28,1)	12(37,5)	7(21,9)
2 (шиллик-йирингли)	12(33,3)	10(27,8)	6(16,7)	8(25,0)	6(18,8)	8(25,0)
3 (йирингли)	19(52,8)	14(38,9)	9(25,0)	15(46,9)	12(37,5)	8(25,0)
р қиймат				0,362	0,033	0,001
Қалоқ мавжудлиги						
0-йўқ	22(61,1)	30 (83,3)	32 (88,9)	22(68,8)	26 (81,3)	27 (84,4)
1-бор	14(38,9)	6(16,7)	4 (11,1)	10(31,2)	6(18,7)	5 (15,6)
р қиймат				0,514	0,071	0,034
Бурун бўшлиғи шиллиқ қавати ранги						
0 – оч пушти	13(36,1)	19(52,8)	29 (63,9)	10(31,2)	16(50,0)	19(59,4)
1- бир оз гиперемия	13(36,1)	10(27,8)	8(22,2)	14(43,8)	10(31,2)	8(25,0)
2- яққол гиперемия	10(27,8)	7(19,4)	5(13,9)	8(25,0)	6(18,8)	5 (15,6)
р қиймат				0,896	0,231	0,060

Олинган натижалар, биз тавсия қилган схема бўйича даволаш яллиғланиш жараёни белгиларининг намоён бўлиши ва учраш даражасининг сезиларли камайганидан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

«Гемобластозларда ЛОР аъзолари касалликлари клиникаси, диагностикаси ва даволаш» мавзусидаги тиббиёт бўйича фалсафа доктори

диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали фарингит, ринофарингит, синусит ва ринит 2019 йили 100000 аҳолига нисбатан 716,4 ҳолатда қайд этилган бўлиб, патологиянинг энг юқори улуши 15-17 ёш оралиғида (1083,5) аниқланди, 18 ёшдан катталарда эса 1,5 маротабага пасайиши (716,4) кузатилди. Миелолейкоз билан касалланиш 100000 аҳолига нисбатан 0,11 ҳолатда қайд этилиб, жумладан, сурункали миелолейкоз 30%ни ташкил этди. Шаҳар ва қишлоқда истиқомат қилувчи беморларнинг нисбати 46,9% нафар беморга 53,1%ни, эркактар 56,6%, аёллар эса - 43,4% учради ва энг юқори кўрсаткичи 50-69 ёш оралиғида бўлиб, унинг улуши 37% ни ташкил қилди.

2. Сурункали миелолейкозли беморларда ЛОР аъзолари патологиялари орасида бурун ва БЁБ яллиғланиш касалликлар (64,1%) устунликка эга бўлиб, атрофик ринитлар (45,6%), сурункали этмоидитлар (36,8%), юқори жағ бўшлиғининг сурункали синуситлари (35,3%) учраш частотаси кўпроқ қайд этилди. СРСли беморларнинг ярмидан кўпида бир неча бўшлиқларнинг яллиғланиши кузатилди. Субъектив аналог шкала бўйича баҳоланган беморлар риносинуситни нисбатан енгил кечаётганини қайд этишган, аммо объектив тадқиқот натижалари бунинг аксидан далолат беради. СМЛли беморларда СРСнинг клиник кўриниши асосий патологиянинг кечиш жараёнига боғлиқ бўлиб, уларда СРСнинг асосий симптомлари СМЛ бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ учраши ва атрофик шакллари устунликка эга бўлиб, касаллик узоқ давом этиши ва клиник белгиларининг кам намоён бўлиши билан характерланди.

3. Сурункали миелолейкозда СРС ва СМЛсиз риносинуситли беморлар орасида IL1 β (C3953T) ва IL6 (C-174G) ген полиморфизмлари, нохуш алелл ва мутант генотипларига нисбатан аниқ тенденциянинг мавжудлиги билан характерланади. Ва шу билан бирга, TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C174G) генлари полиморфизми нохуш генларининг ўзаро биргалликда таъсир этиши РС ривожланиш хавфини ортишида муҳим ўрин тутди. Ишлаб чиқилган тахислаш алгоритми асосида диспансер назоратидаги СМЛли беморларда яллиғланиш олди цитокинлари TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) ва IL6 (C174G) генлари полиморфизмини ўрганиш СРС ривожланишинини прогнозлаш ва эрта тахислаш имконини берди.

4. Ишлаб чиқилган башоратлаш алгоритми касалликни эрта тахислаш ва даволашнинг самарали тактикасини танлашга имкон берган. Тавсия этилган даволаш комплекси натижалари яллиғланиш жараёни белгиларининг намоён бўлиши ва учраши сезиларли камайганидан далолат берди. Олинган натижалар бурун бўшлиғининг функционал ҳолатини тикланишини (қалоклардан тезроқ тозаланишини ва бурундан ажралмалар миқдорининг камайишини) кўрсатди. Тадқиқот натижалари СМЛ билан касалланганлар учун комплекс даволашни тавсия этишга имкон берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЯРМУХАМЕДОВА НАРГИЗА ФОТИХОВНА

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЛОР ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

САМАРКАНД – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.PhD/Tib621.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Бакиева Шахло Хамидуллаевна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Шамсиев Джахонгир Фазлиддинович доктор медицинских наук, доцент Рязанцев Сергей Валентинович доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)
Ведущая организация:	Миланский университет (Италия)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании научного совета DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 при Самаркандском государственном медицинском университете (Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Тимура, 18: Тел./факс: (99866)-233-07-66; e-mail: sammi@sammi.uz).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № __) Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Тимура, 18. (Тел./факс: (99866)-233-07-66)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2022 года)

Ж.А.Ризаев,
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.У.Самиева,
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

К.Э.Шомуродов,
Председатель научного семинара при Научном Совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире наблюдается увеличение числа случаев нетипичного течения заболевания в форме затяжных и рецидивирующих форм риносинуситов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...частота хронических гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух остается на высоком уровне, составляя 70–80% от общей заболеваемости верхних дыхательных путей. Особенно существенный рост этой патологии отмечен в последние десятилетия, так заболеваемость синуситами увеличилась почти в 2 раза, и ежегодно на 1,5-2% увеличивается количество больных, проходящих лечение в стационарных условиях ...»¹. Несмотря на то, что среди взрослого населения риносинуситы составляют 5–15% от общей заболеваемости, среди госпитализированных в ЛОР-стационары больные хроническим риносинуситом занимают первое место. При гемобластозах, в том числе хронических миелолейкозах, патологические процессы приводят к нарушению процессов репарации и регенерации слизистой оболочки верхних дыхательных путей и снижают их сопротивляемость инфекциям. Поэтому вопросы изучения особенностей клинического течения, диагностики заболеваний ЛОР органов при гемобластозах и соответственно разработка мероприятий по повышению эффективности лечения являются весьма актуальными.

В мировом масштабе проводятся научные исследования по совершенствованию методов диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов у больных с гемобластозами. В связи с этим приобретает особое значение проведение научных исследований, направленных на оценку степени встречаемости заболеваний ЛОР-органов и хронического миелолейкоза, значения хронического миелолейкоза для клинического течения риносинусита, особенностей полиморфизма генов при остром и хроническом риносинусите, а также разработка алгоритма прогнозирования риносинусита у больных хроническим миелолейкозом и оценка эффективности лечения.

В нашей стране осуществляются комплексные мероприятия, направленные на совершенствование методов диагностики, лечения и прогнозирования заболеваний ЛОР-органов при гемобластозах, и достигнуты определенные результаты. В связи с этим, в соответствии с приоритетными семи направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи, как «... повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной помощи ...»¹. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований, по совершенствованию и внедрению в практику современных и эффективных

¹Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года.

методов диагностики, лечения и прогноза риносинуситов при хроническом миелолейкозе, которые будут способствовать снижению показателей инвалидности и смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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. В общей структуре заболеваемости ЛОР органов поражения носа и околоносовых пазух прочно заняли первое место как по частоте обращаемости в поликлинику, так и в группе больных, проходящих лечение в стационарных условиях. Особенно существенный рост этой патологии отмечен в последние десятилетия, так заболеваемость синуситами увеличилась почти в 3 раза (Лопатин А.С., 2014), т.е. отмечается ежегодный рост заболеваемости на 1,5-2% (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2013; Янов Ю.К. и др., 2019). В настоящее время считается, что воспаление в ОНП всегда сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа, и в связи с общностью патогенеза ринита и синусита, их анатомической близостью в литературе используется термин «риносинусит», а не «синусит» (Лопатин А.С., 2018; Свистушкин В.М., 2012; Туровский А.Б., 2012; Семенюк Д.Ю., 2013; Свистушкин С.М., 2019). Практическое и социальное значение изучения вопросов патогенеза и лечения риносинусита обусловлено не только длительностью их клинического течения, но и вызванными ими тяжелыми орбитальными и внутричерепными осложнениями, частота которых неуклонно растет (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2013; Кривопапов А.А., 2015). Важное значение в развитии риносинуситов отводят аномалиям строения остиомеатального комплекса, формирующего латеральную стенку полости носа: *concha bullosa*, гипертрофия крючковидного отростка, особенности строения решетчатой кости. Искривление перегородки носа и гипертрофический ринит также способствуют развитию острого риносинусита (Семенюк Д.Ю., Артюшкин С.А., 2013). Также установлено, что к развитию риносинусита могут приводить некоторые врожденные заболевания (гранулематоз Вегенера, саркоидоз, муковисцидоз, синдром Картагенера), дисфункция иммунной системы, заболевания эндокринной системы, зубная инфекция и анатомические девиации полости носа:

аденоиды, полипы, опухоли полости носа и др. (Лопатин А.С., 2018; Мельник А.М., 2019; Радциг Е.Ю., Малыгина Л.В., Лапицкая А.С., 2014; Ahn J.C., Kim J.W., Lee C.H., Rhee C.S., 2016; Gao W.X., Ou C.Q., Fang S.B. et al., 2016). При гемобластозах, в том числе хронических миелолейкозах, имеющиеся патологические процессы приводят к нарушению процессов репарации и регенерации слизистой оболочки верхних дыхательных путей и снижают их сопротивляемость инфекциям (Бакиева Ш.Х., 2015), а измененная иммунологическая реактивность организма больного играет существенную роль в патогенезе различных форм риносинуситов (Азнабаева Л.Ф., 2016; Федин А.В., 2015).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований, направленных на современную диагностику и эффективное лечение хронического риносинусита (Хасанов У.С., 2017, Вохидов У.Н., 2017, Джураев Ж.А., 2018), установлено развитие этого заболевания при других соматических заболеваниях, их взаимосвязь с иммунологическими, метаболическими и воспалительными заболеваниями. Однако, не в достаточной степени проводились научные исследования по изучению особенностей клинко-генетического течения риносинуситов у больных хроническим миелолейкозом.

На сегодняшний день не проводились углубленные исследования для изучения особенностей клинко-генетического течения риносинуситов у больных с хроническим миелолейкозом, проблема разработки мероприятий по повышению эффективности методов лечения весьма актуальна и важна с практической точки зрения. Данное исследование направлено на выявление особенностей клинко-генетического течения риносинуситов у больных с хроническим миелолейкозом и разработку мероприятий по повышению эффективности лечения

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 01997390385 по теме: «Поиск новых способов диагностики, лечения и эффективной профилактики основных оториноларингологических заболеваний» (2018–2022).

Целью работы явилось изучение особенностей клинко-генетического течения риносинуситов у больных с хроническим миелолейкозом и разработка мероприятий по повышению эффективности лечения.

Задачи исследования:

оценить частоту и динамику возникновения ЛОР заболеваний и ХМЛ, выявить значение места жительства, пола и возраста для развития заболеваний;

оценить частоту возникновения ЛОР патологий у больных ХМЛ, с акцентом на значение риносинуситов для тяжести заболеваний;

оценить особенности полиморфизма генов при острых и хронических риносинуситах, оценить значимость особенности генетического

полиморфизма при риносинуситах для прогноза возможности осложнений ХМЛ;

разработка алгоритма прогнозирования и комплекса лечения риносинусита у пациентов с ХМЛ, оценка его эффективности.

Объектом исследования выступили взрослое и детское отоларингологическое отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и клиника Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра гематологии, а также 106 пациентов основной группы и 65 пациентов группы сравнения.

Предметом исследования послужили отчетные данные, полученные с Департамента статистики РУЗ, выкопировка данных с медицинских карт больных с ХМЛ, получающие лечение по гуманитарной программе «GIPAP» в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре гематологии, а также данные молекулярно-генетического анализа крови-полиморфизм генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G), материалы по результатам эндоскопического исследования полости носа больных с хроническим миелолейкозом – состояние слизистых оболочек средних/верхних носовых путей и/или слизисто-гнойные выделения.

Методы исследования. Для изучения особенностей клинико-генетического течения риносинуситов у больных с гемабластозами использованы клинические, инструментальные, функциональные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена частота встречаемости заболеваний ЛОР-органов при гемобластозах, а также, выявлено, в связи с нарушением процесса регенерации и репарации, у больных с хроническим миелоидным лейкозом чаще встречается атрофическая форма хронического риносинусита;

выявлено наличие четкой тенденции к полиморфизму генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G), неблагоприятных аллелей и мутантных генотипов среди больных риносинуситом с хроническим миелоидным лейкозом и без хронического миелоидного лейкоза, их генетическое значение в реализации патологических процессов, приводящих к развитию риносинусита;

доказана важность взаимодействия неблагоприятных генотипов генов противовоспалительных цитокинов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) в прогнозировании развития риносинусита у больных с хроническим миелоидным лейкозом;

разработан усовершенствованный лечебный комплекс, учитывающий характер течения хронического риносинусита у больных с хроническим миелоидным лейкозом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

расширены функциональные возможности сравнительной диагностики риносинусита у пациентов с хроническим миелолейкозом и увеличена возможность эффективного определения степени тяжести риносинусита, за счет использования объективных критериев оценки;

клиническая картина хронического риносинусита у пациентов с хроническим миелолейкозом зависит от течения основной патологии, при которой основные симптомы хронического риносинусита наблюдались чаще, чем у пациентов без хронического миелолейкоза;

у пациентов с хроническим миелолейкозом атрофические формы хронического риносинусита преобладают и характеризуются стертой клинической картиной и затяжным течением;

среди пациентов с риносинуситами с хроническим миелолейкозом и без хронического миелолейкоза наличие явной тенденции в отношении неблагоприятных аллелей и мутантных генотипов полиморфизмов генов IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) все же подчеркивает их генетическую роль в реализации патологических процессов, приводящих к развитию риносинусита;

Предлагаемый алгоритм лечения указывает на значительное снижение частоты встречаемости проявлений и признаков воспалительного процесса.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного количества больных, современностью применяемых методов, особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний ЛОР органов у больных с гемобластозами на основе взаимодополняющих клинических, инструментальных, функциональных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования – доказано, полученные выводы и предложения расширяют существующие представления, основанные на научной значимости результатов исследования, вносят значительный вклад в изучение клинико-функционального, эндоскопического, цитологического, биохимического исследования крови пациентов с заболеваниями полости носа, а также эффективный алгоритм 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 научных результатов, по изучению современных методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух больных гемобластозами:

утверждены методические рекомендации «Оптимизация эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух больных с гемобластозами» (заключение № 8н-р/114 Министерства здравоохранения РУз от 17 марта 2020г.), “Сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситнинг ривожланишини эрта аниқлашда генетик омилларни ахамияти” (заключение № 8н-р/619 Министерства

здравоохранения РУз от 12 июля 2021г). Результаты внедрения позволили: выявить частоту встречаемости заболеваний ЛОР органов, протекающих на фоне острых и хронических лейкозов; разработать дифференциально-диагностические критерии и алгоритм комплексной диагностики и лечения острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР органов.

Результаты научных исследований, направленных на повышение эффективности ранней диагностики и проведения комплексного лечения заболеваний ЛОР органов при гемабластозах внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в практическую деятельность клиник Андижанского государственного медицинского института и Андижанского областного многопрофильного медицинского центра (справки Минздрава РУз № 8н-д/105 от 10 августа 2020 г. и № 8н-д/263 от 05 августа 2021 г.). Внедрение полученных результатов в практику дает возможность расширить функциональные возможности сравнительной диагностики риносинусита у пациентов с хроническим миелолейкозом и увеличить возможность эффективного определения степени тяжести риносинусита, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и улучшить специализированную помощь за счет использования объективных критериев оценки.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе, на 2-х международных и 2-х республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 7 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 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 **«Современные представления диагностики и лечения заболевания ЛОР-органов при гемобластозах»** рассмотрены многочисленные исследования отечественных и зарубежных

ученых о состоянии на сегодняшний день проблемы ЛОР патологий, их этиологии и патогенезе, дифференциальной диагностике, классификации и описания клинических проявлений заболеваний, методов диагностики, изучения цитокинового профиля больных. Проанализированы современные подходы диагностики, лечения и прогноз подобных патологий полости носа. На основании вышеперечисленного выше, разработан авторский подход по научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования диагностики и лечения заболевания ЛОР-органов при гемобластозах»** приведены описания характера проведенного исследования, использованных методов исследования. Работа осуществлялась в несколько этапов.

На первом этапе работы нами проведен ретроспективный анализ статистического материала по изучению эпидемиологических показателей ЛОР патологий (фарингитов, назофарингитов, синуситов, ринитов) и ХМЛ на всей территории РУз за период 2010-2020 гг.

На втором этапе проведены проспективные исследования репрезентативной группы больных с риносинуситами и больных ХМЛ на предмет выявления патологий ЛОР органов. На основании использования клиничко-лабораторных методов обследования, включающие изучение анамнеза заболевания, жалоб, объективный осмотр ЛОР-органов, риноскопию, эндоскопия, рентгеноскопию околоносовых пазух, компьютерная томография головы, статистических методов исследований и проведение тестирования дана сравнительная оценка клинического течения и оценка генетики ХРС у больных с ХМЛ и без него.

На третьем этапе работы оценена эффективность рекомендованного (алгоритма) лечения ХРС у больных с ХМЛ.

Во взрослой и детской ЛОР отделении многопрофильной клиники ТМА обследовано 65 пациентов с диагнозом хронической риносинусит. Среди пациентов, страдающих РС, мужчины (56,9%) имели преимущество перед женщинами (43,1%).

Среди исследуемых преобладали лица старше 40 лет (54,0% и 53,6%).

В консультативной поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии обследовано 106 пациентов с хроническим миелолейкозом и ЛОР-заболеваниями. У 68 из этих пациентов был диагностирован риносинусит. Среди пациентов, страдающих ХМЛ, преобладали мужчины (51,5%), а женщины составляли 48,5%. Контрольную группу составили 68 человек, отнесенных по результатам профилактического осмотра в группу условно здоровых.

Программа исследования включала использование клиничко-лабораторных методов обследования, включающие изучение анамнеза заболевания, жалоб, объективный осмотр ЛОР-органов, риноскопию, эндоскопия, рентгеноскопию околоносовых пазух, общий анализ крови, биохимические и молекулярно-генетические (ПЦР) анализы крови, статистических методов исследований и проведение тестирования.

Чтобы оценить общую степень тяжести заболевания, пациента просят указать на САШ (субъективно-аналоговая шкала), насколько его беспокоят симптомы риносинусита. Оценка 3 балла и менее соответствует легкой, от 3 до 7 баллов — средней и более 7 баллов — тяжелой степени затруднения носового дыхания (*Доказано, что общая выраженность симптомов по САШ > 5 баллов при ХРС у взрослых достоверно влияет на качество жизни пациента).

По результатам эндоскопического обследования выраженность симптомов оценивалась в баллах по ЭВШ (эндоскопическая визуальная шкала) (см. Таблицу 1).

Таблица 1

Результаты оценки симптомов ХРС с помощью эндоскопической визуальной шкалы, в баллах

Состояние слизистой оболочки полости носа и раковин	
Отсутствие признаков отека и гипертрофии	0
Признаки атрофии	1
Признаки отека и гипертрофии	2
Concha bullosa	3
Характер выделений из носа	
Выделения отсутствуют	0
Выделение прозрачное, слизистое	1
Слизисто-гнойное	2
Гнойное	3
Наличие корок в полости носа	
Нет	0
есть	1
Цвет слизистой оболочки полости носа	
Бледно розовый	0
Легкая гиперемия	1
Яркая гиперемия	2
Состояние носовой перегородки	
Прямая	0
Искривлённая	1
Шип и гребень	2
S-образная	3

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет прикладных программ персонального компьютера «Statistica for Windows 7.0», включая использование встроенных функций статистической

обработки, с определением средней арифметической погрешности, степень достоверности с вероятностью 95%.

В третьей главе диссертации «Распространенность ЛОР заболеваний и хронического миелолейкоза в Республике Узбекистан. Структура ЛОР-заболеваний у больных хроническим миелолейкозом» представлены результаты ретроспективного анализа данных о распространенности ЛОР-патологий и ХМЛ среди населения республики за 2010–2020 гг., а также данные о структуре ЛОР-заболеваний у больных хроническим миелолейкозом.

Ретроспективный анализ статистического материала показал, что в 2019 году среди населения Республики Узбекистан зарегистрировано 238 231 случая хронического фарингита, ринофарингита, синусита и ринита, при перерасчете на 100000 населения – 706,4 случая. Наибольшая доля выявленных патологий (1083,5) зафиксирована в возрастной группе 15-17 лет, в возрасте 18-лет и старше наблюдается 1,5 кратное снижение этого показателя (716,4).

Средний показатель первичной заболеваемости за 5 лет (2010–2014) составил $539,2 \pm 12,98$ случая на 100 000 населения и наблюдается увеличение этого показателя в последующие пять лет (2015–2019) до $796,8 \pm 63,69$ случая (см. Рисунок 1).

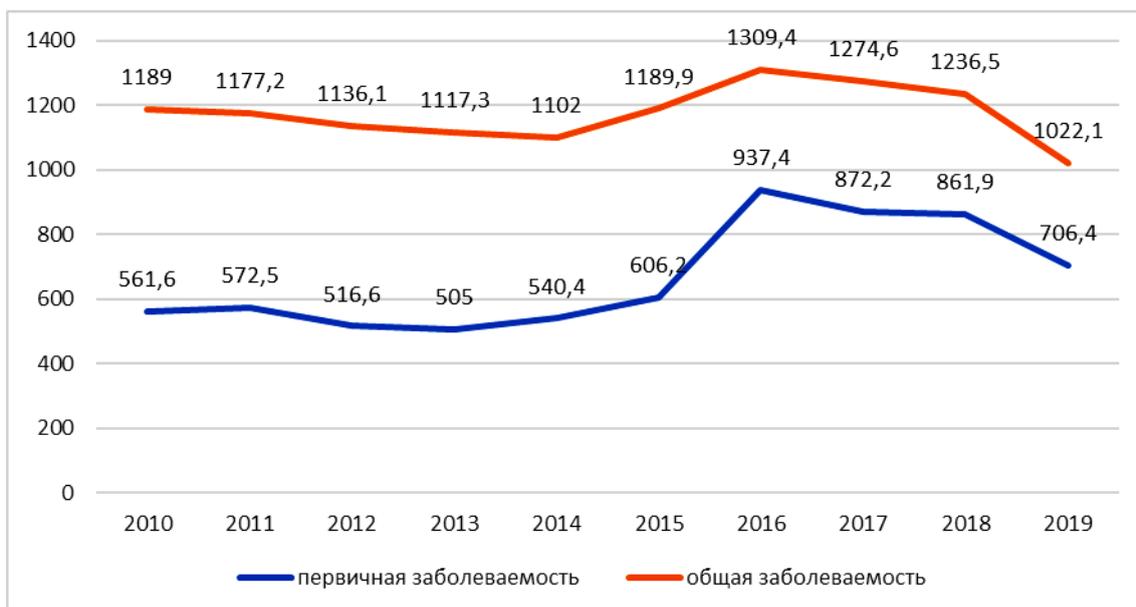


Рис. 2. Показатели первичной и общей заболеваемости хроническим фарингитом, ринофарингитом, синуситом, ринитом в Республике Узбекистан (на 100 000 населения).

Наивысший показатель за исследованные годы был зафиксирован в 2016 году, рост в 1,7 раза по сравнению с 2010 годом и снижение в 1,3 раза к 2019 году. Следует отметить, что уровень первичной заболеваемости за последние 10 лет (в 2019 году по сравнению с 2010 годом) увеличилось в 1,4 раза.

Анализ общей заболеваемости показал, что динамика этих патологий неравномерна. За первые 5 лет общая заболеваемость снизилась в 0,9 раза, составив в среднем $1144,3 \pm 16,7$. Наблюдается рост общей заболеваемости с

2015 года, а максимальный показатель за исследованные годы был зафиксирован в 2016 году (рост в 1,1 раза по сравнению с 2015 годом). В последние годы наблюдается снижение показателей заболеваемости (в 1,3 раза с 2016 по 2019 год), со средним значением $1206,5 \pm 55,3$ за последние 5 лет. Средний уровень заболеваемости за исследуемые 10 лет составил $1175,4 \pm 29,6$, а уровень заболеваемости в 2019 году снизилась в 0,9 раза, чем в 2010 году.

Оценивали заболеваемость ЛОР-заболеванием у пациентов с ХМЛ. Хронический гнойный средний отит у 7,5% пациентов; простая форма хронического тонзиллита -14,1%, ТАФ - 6,6%; хронический фарингит выявлен у 23,3%. Воспалительные заболевания носа и ОНП выявлены у 64,1% пациентов с ХМЛ. В структуре выявленных заболеваний носа и ОНП, в основной группе больных чаще встречались атрофический ринит, хронический этмоидит и хронический синусит верхней челюсти чем в контрольной группе. В структуре выявленных заболеваний носа хронический атрофический ринит отмечен у 45,6% пациентов, простая форма хронического ринита – у 28%, гипертрофическая форма - у 7,3%, нейровегетативный ринит – у 4,4%, аллергическая форма хронического ринита - у 35,3% пациентов.

Острые и хронические формы заболеваний околоносовых пазух встречались у 38,2% и 61,8% больных. Хронический этмоидит выявлен у 36,8% пациентов, хронические воспалительные заболевания верхних пазух – у 35,3%; хронические синуситы и сфеноидиты выявлены у 19,1 и 11,8% пациентов.

У 8% обследованных выявлено поражение одной пазухи, у 12% – полисинусит, у 55% – гемисинусит и у 25% – пансинусит. У пациентов выявлено два и более заболеваний носа и ОНП.

Четвертая глава диссертации **«Клиническое течение, генетические особенности и методы повышения эффективности лечения риносинусита у пациентов с хроническим миелолейкозом и без него»** состоит из четырёх частей. В первом разделе представлены результаты сравнительного анализа клиники СРС в группах сравнения. Первоначально анализировались результаты самооценки состояния пациентов по субъективной аналоговой шкале (САШ). Результаты исследования показали, что большинство пациентов с СРС в основной группе оценили свое состояние как легкое (35,3%) и средней тяжести (38,2%), что составило 74,5%. В группе сравнения 48,6% пациентов оценили свое состояние как легкое и 40% среднетяжелое.

Частая жалоба пациентов сравниваемых групп - это жалоба на затрудненное дыхание (заложенность носа). Чтобы субъективно оценить степень затруднения дыхания через нос был задан вопрос: «Насколько сложно в данный момент дыхание через нос?». 14,7% пациентов основной группы и 26,1% пациентов группы сравнения ответили, что «дыхание свободное через нос».

47,1% пациентов основной группы, 29,3% пациентов группы сравнения предъявляли жалобы на заложенность носа и затруднение дыхания через нос. 38,2 и 44,6% пациентов жаловались на периодическое затруднение дыхания.

Следующим наиболее часто встречаемыми симптомами являются выделения из носа у 54 (79,4%) пациентов основной группы, ухудшение обоняния - у 28 (41,2%) пациентов. В группе сравнения эти показатели составили 70,8% и 29,2% соответственно. 31 пациент (47,1%) основной группы отмечали чувство тяжести в области щек или лба, а у 22 пациентов (32,4%) - дискомфорт в носоглотке. В группе сравнения эти показатели составили 33,8% и 29,2% соответственно.

Головная боль наблюдалась у 52 пациентов (76,4%) основной группы, в группе сравнения этот показатель составил 65,7% соответственно.

На следующем этапе работы было проведено эндоскопическое обследование полости носа пациентов сравниваемых групп, результаты оценивались с помощью эндоскопической визуальной шкалы (ЭВШ). Результаты эндоскопического исследования полости носа приведены в таблице ниже (см. таблицу 2).

Согласно данным представленным в таблице 2, в основной группе пациентов симптомов атрофии регистрировалось в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения (рисунок 2), а симптомов отека и гипертрофии - в 1,4 раза меньше. Только у 2-3 пациентов не отмечены признаки отека и гипертрофии слизистой оболочки носа.

Выявлено, что у 29,4% пациентов основной группы выделения из носа носили слизисто-гнойный характер (38,5% группы сравнения), а у 50% - гнойный характер (32,3% группы сравнения) (рисунок 3). Выявлено, что наличие корок в основной группе пациентов в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения.

Во второй и третьей частях 4-й главы диссертации приведены результаты по изучению особенностей распределения аллельных и генотипических частот полиморфных вариантов генов цитокинов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) среди пациентов с риносинуситами с ХМЛ и без него, а также среди условно-здоровых лиц. Вместе с этим, проведена оценка роли этих генов в развитии риносинусита.

Результаты исследования полиморфных вариантов генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) во всех изученных группах показывают наличие особенностей в распределении частот их аллелей и генотипов.

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена TNF- α (G-308A) позволил выявить незначительные различия в 1-й основной группе пациентов ХМЛ с риносинуситами по сравнению с контрольной группой. Так, установленное отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости аллеля А (7,7% против 8,1%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=0.95; 95%CI: 0.43–2.6) и генотипа G/A (15.4% против 16.2%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=0.94; 95%CI: 0.37–2.4) свидетельствует об отсутствии их значимости в повышенном риске развития риносинусита в основной группе пациентов ХМЛ.

Таблица 2

Распределение симптомов по частоте встречаемости и тяжести на основе эндоскопического обследования, %

Симптоматика	Основная группа		Группа сравнения	
	абс	%	абс	%
Состояние слизистой оболочки полости носа и раковин				
0-Отсутствие признаков отека и гипертрофии	6	8,8	3	4,6
1-Признаки атрофии	32	47,1	19	29,2
2-Признаки отека и гипертрофии	28	41,2	40	61,5
3-Concha bullosa	2	2,9	3	4,6
P	p<0,013			
Характер выделений из носа				
0 (выделения отсутствуют)	0	0	2	3,1
1 (выделение прозрачное, слизистое)	14	20,6	17	26,1
2 (слизисто-гнойное)	20	29,4	25	38,5
3 (гнойное)	34	50	21	32,3
P	p<0,044			
наличие корок в полости носа				
0-нет	44	64,7	51	78,5
1-есть	24	35,3	14	21,5
P	p=0,08			
Цвет слизистой оболочки полости носа				
0 – бледно-розовый	26	38,2	11	16,9
1–лёгкая гиперемия	28	41,2	19	29,2
2–яркая гиперемия	14	20,6	35	53,9
P	p<0,001			
Состояние носовой перегородки				
0 – нормальное	34	50	29	44,6
1–незначительное искривление	18	26,5	15	23,1
2–шип и гребень	10	14,7	13	20
3–S-образное искривление	6	8,8	8	12,3
P	p=0,362			

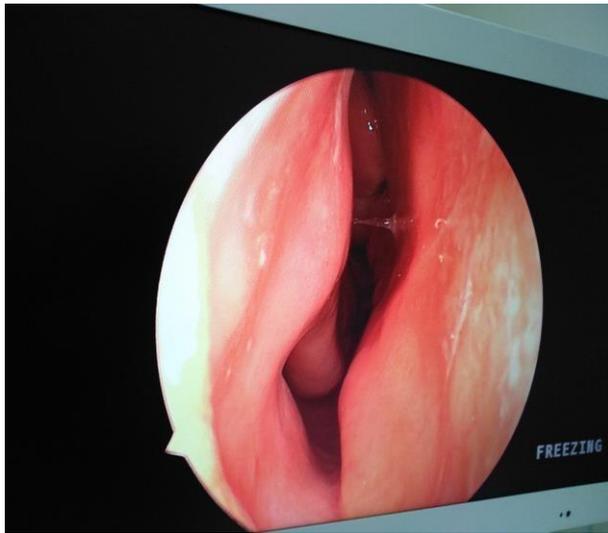


Рис. 2. ХМЛ, хроническая стадия, атрофический риносинусит

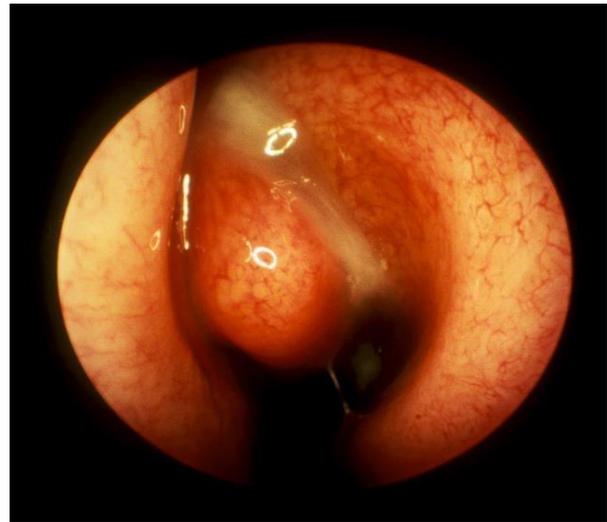


Рис. 3. ХМЛ хроническая стадия, хронический риносинусит

Подобная картина прослеживалась также в 1А и 1Б подгруппах пациентов основной группы. Между тем, во 2-й группе больных частоты аллеля А (12,9% против 8,1%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.7; 95% CI: 0.67-4.23) и генотипа G/A (25,7% против 16,2; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.8; 95% CI: 0.67-4.82) превышали таковые в контроле в 1,7 и 1,8 раз.

Эти факты свидетельствуют о наличии тенденции к возможному повышению риска развития риносинусита при носительстве аллеля А и генотипа G/A в этой группе пациентов.

Результаты полученные при изучении распределения аллельных и генотипических частот полиморфизма гена IL1 β (C3953T) позволили выявить различия показывающие наличие тенденции к повышенному риску развития риносинусита среди носителей аллеля T и генотипа T/T как 1-й группе пациентов ХМЛ с риносинуситами (для аллеля T - $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.28; 95%CI: 0.7-2.32; для генотипа T/T - $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=2.2; 95%CI: 0.54-8.94), так и во 2-й группе пациентов с риносинуситом (для аллеля T - $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.54; 95% CI: 0.77-3.06; для генотипа T/T - $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=2.03; 95% CI: 0.4-10.3).

По отношению результатов распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена IL6 (C174G) также установлена тенденция к повышенному риску развития риносинусита у носителей неблагоприятных аллеля G и генотипа G/G полиморфизма гена IL1 β (C3953T). В частности, в 1-й основной группе пациентов ХМЛ с риносинуситами в сравнении со значениями в контрольной группе, установлены увеличение частоты встречаемости аллеля G в 1.45 раза (20.0% против 14.7%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.45; 95%CI: 0.77-2.7) и генотипа G/G почти в три раза (7.7% против 3.0%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=2.75; 95%CI: 0.55-13.85). Во 2-й же группе пациентов с риносинуситом в сравнении с контролем аллель G регистрировался в 1.6 раза чаще (21.4% против 14.7%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.6; 95% CI: 0.76-3.3), а генотип G/G в 3.1 раза (8.6% против 3.0%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=3.1; 95% CI: 0.53-17.9). Эти данные подтверждают

наличие явной тенденции к повышенному риску развития риносинусита среди носителей аллеля G и генотипа G/G по полиморфизму гена IL6 (C174G) в исследованных группах больных.

Таким образом, приведенные данные не позволяют рассматривать изученные полиморфизмы генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) в качестве самостоятельных маркеров, приводящих к повышенному риску развития риносинусита, что возможно связано с небольшим количеством выборки пациентов и участием нескольких генов в формировании патологического воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. Между тем, среди пациентов с риносинуситами с ХМЛ и без ХМЛ наличие явной тенденции в отношении неблагоприятных аллелей и мутантных генотипов полиморфизмов генов IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) все же подчеркивает их генетическую роль в реализации патологических процессов, приводящих к развитию риносинусита.

Для выявления наличия ассоциации сочетанного носительства неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) с риском развития риносинусита проведено изучение их различных комбинаций, которое позволило выявить только в 1-й группе пациентов ХМЛ с риносинуситами наличие тенденции к повышению риска развития риносинусита среди пациентов с сочетанным носительством двух ($\chi^2 < 2.5$; $p > 0.05$; OR=3.4) и трех ($\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=3.0) неблагоприятных генотипов, а также достоверно значимый риск развития риносинусита при взаимодействии 2+3 неблагоприятных генотипов ($\chi^2 = 4.2$; $p = 0.04$; OR=4.5) (рисунок 4).

В четвертой части 4-й главы диссертации «Методы повышения эффективности лечения риносинусита у пациентов с хроническим миелолейкозом» представлены результаты сравнительной оценки эффективности и прогноза лечения СМЛ в двух группах пациентов. Для оценки значимости рекомендуемых подходов при лечении ХМЛ нами проведена сравнительная оценка эффективности лечения и прогноза ХМЛ в двух группах больных; первая группа- основная – это больные, получившие лечение по классической схеме (Гливек) + рекомендованные препараты (Синулор, Олифрин), вторая группа – группа сравнения только классическое лечение. Классическое лечение при ХМЛ основывалось рекомендациям клинических протоколов, однако индивидуальная переносимость и эффективность терапии у всех больных была различная.

На основе анализа анкет, заполненных пациентами, оценивалась частота и тяжесть симптомов ХРС по окончании лечения. Перед началом курса лечения по 6,2% пациентов обеих групп отметили о «свободном дыхании через нос». На 7-й день лечения 18,8% пациентов основной группы и 13,9% пациентов группы сравнения отметили о «восстановлении свободного дыхания через нос».

33,3% пациентов основной группы, 28,1% пациентов группы сравнения предъявляли жалобы на затруднение дыхания через нос, а 52,8 и 53,1% пациентов жаловались на периодические затруднения дыхания через нос. На

14-й день лечения 19,4% пациентов основной группы и 18,8% пациентов группы сравнения сообщили о «свободном дыхании через нос». Наблюдалось достоверное уменьшение заложенности носа в обеих группах.

Критерии прогнозирования развития хронического риносинусита



Рис. 4. Алгоритм прогнозирования развития хронического риносинусита.

На 7-й день лечения ринорея наблюдалась у 88,9% пациентов основной группы и у 93,8% пациентов группы сравнения. Через 14 дней лечения эти показатели составили 66,7% и 71,9% соответственно. На 7-й день лечения 38,9% пациентов основной группы и 37,5% пациентов группы сравнения отметили, что выделения из носа носили гнойный характер. Через 14 дней лечения эти показатели составили 25% соответственно.

До начала курса лечения головная боль наблюдалась у 97,2% пациентов основной группы и у 90,6% пациентов группы сравнения. Через 7 дней лечения 77,8% пациентов основной группы и 78,1% пациентов группы сравнения отмечали боли различной степени, а через 14 дней лечения эти показатели составили 61,1% и 71,9% соответственно. По окончании курса лечения количество пациентов, отмечающих отсутствие головной боли достоверно увеличилось в обеих группах (с 2,8% до 38,9% в основной группе, с 9,4% до 28,1% в группе сравнения), но разница была значительной в основной группе.

Снижение обоняния наблюдалось у 83,3% пациентов основной группы на 7-е сутки лечения, а на 14-е сутки - у 77,8%. В группе сравнения эти показатели составили 90,7% и 84,4% соответственно.

Анализ частоты встречаемости и проявляемости эндоскопических симптомов ХРС у пациентов сравниваемых групп показал, что по окончании лечения они снизились (см. таблицу 3).

На 7-й день лечения количество больных с отеками слизистой оболочки полости носа уменьшилось в 1,7 раза в основной группе и в 1,4 раза в группе

сравнения. Количество больных с гнойными выделениями из носа уменьшилось на 13,9 % в основной группе и на 9,4 % в группе сравнения.

Таблица 3

Распределение симптомов по частоте встречаемости и тяжести, в период лечения, % (оценка по ЭВШ), (основная группа n=36, группа сравнения n=32)

Симптоматика	Основная группа			Группа сравнения		
	1 день	7 день	14 день	1 день	7 день	14 день
Состояние слизистой оболочки полости носа и раковин						
0-Отсутствие признаков отека и гипертрофии	2 (5.6)	9(25.0)	15 (41,7)	3(9.3)	7 (21.9)	13(40.6)
1-Признаки атрофии	16(44,4)	16(44,4)	16(44,4)	14(43.8)	14(43.8)	14(43.8)
2-Признаки отека и гипертрофии	17(47,2)	10(27.8)	4(11.1)	14(43.8)	10 (31.2)	4 (12.5)
3-Concha bullosa	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)
Показатель P				0,719	0,087	0,000216
Характер выделений из носа						
0 (выделения отсутствуют)	0	4(11.1)	12(33.3)	0	2(6.2)	9(28.1)
1 (выделение прозрачное, слизистое)	5(13.9)	8(22.2)	9(25.0)	9(28.1)	12(37.5)	7(21.9)
2 (слизисто-гнойное)	12(33.3)	10(27.8)	6(16.7)	8(25.0)	6(18.8)	8(25.0)
3 (гнойное)	19(52.8)	14(38.9)	9(25.0)	15(46.9)	12(37.5)	8(25.0)
Показатель P				0,362	0,033	0,001
Наличие корок в полости носа						
0-нет	22(61.1)	30 (83.3)	32 (88.9)	22(68.8)	26 (81.3)	27 (84,4)
1-есть	14(38.9)	6(16.7)	4 (11.1)	10(31.2)	6(18.7)	5 (15.6)
Показатель P				0,514	0,071	0,034
Цвет слизистой оболочки полости носа						
0 – бледно-розовый	13(36,1)	19(52.8)	29 (63.9)	10(31.2)	16(50.0)	19(59.4)
1- легкая гиперемия	13(36,1)	10(27.8)	8(22.2)	14(43.8)	10(31.2)	8(25.0)
2- яркая гиперемия	10(27.8)	7(19.4)	5(13.9)	8(25.0)	6(18.8)	5 (15.6)
Показатель P				0,896	0,231	0,060

Количество пациентов с выделениями из носоглотки в группе сравнения было на 9% больше, чем в основной группе. Помимо положительной динамики, наблюдаемой через 7 дней лечения, количество пациентов с заложенностью носа в группе сравнения было на 2% больше, чем в основной группе. Выявлено, что количество пациентов с выраженной гиперемией слизистой оболочки носа уменьшилось на 8,4% в основной группе и на 6,2% в группе сравнения. На 14-й день лечения количество пациентов без признаков отека и гипертрофии слизистой оболочки носа увеличилось в 7,4 раза в основной группе и в 4,3 раза – в группе сравнения. Симптомы атрофии наблюдались у 44,4% пациентов основной группы и 43,8% пациентов группы сравнения. Несмотря на проведенный полный курс лечения, отек слизистой оболочки полости носа выявлены у 11,1% пациентов основной группы и - 12,5% пациентов группы сравнения. Хотя количество пациентов с слизисто-гнойными и гнойными выделениями из носа значительно уменьшилось по сравнению с первым днем, количество пациентов со слизисто-гнойными и гнойными выделениями из носа в группе сравнения было в 1,2 раза больше, чем в основной группе (50% в группе сравнения, в основной группе – 41,7%). Выявлено достоверное снижение количества больных с гнойными выделениями из носа с 52,8% до 25% в основной группе и с 46,9% до 25% в группе сравнения. Количество пациентов с слизисто-гнойными выделениями из носа в группе сравнения было на 8,3% больше, чем в основной группе. Несмотря на полученный полный курс лечения, а у 5 пациентов группы сравнения, 4 пациентов в основной группе отмечено наличие корок в полости носа, а у 5 пациента как основной группы, так и группы сравнения явная гиперемия слизистой оболочки носа, что указывает на иммуносупрессию у пациентов с ХМЛ.

По окончании курса лечения анализировали наличие симптомов риносинусита, продолжительность ремиссии и частоту рецидивов. При использовании комплексного лечения явления риносинусита отмечается у существенно меньшего числа больных – в 1,2 раза реже чем в группе сравнения. Длительность ремиссий в основной группе оказалось на 36 дней больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Частота рецидивов снизилась в 2,4 раза. Результаты, полученные по окончании курса лечения, показывают, что лечение по рекомендованной нами схеме способствовала уменьшению проявление симптомов воспалительного процесса и значительному снижению частоты их встречаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии медицины на тему: «**Клиника, диагностика и лечение заболеваний ЛОР органов при гемобластозах**» могут быть сделаны следующие выводы и практические рекомендации:

1. В 2019 году среди населения Республики Узбекистан зарегистрировано 706,4 случая хронического фарингита, ринофарингита,

синусита и ринита (при перерасчете на 100000 населения), наибольшая доля выявленных патологий (1083,5) зафиксирована в возрастной группе 15-17 лет, в возрасте 18-лет и старше наблюдается 1,5-кратное снижение этого показателя (716,4). Заболеваемость миелолейкозом составила 0,11 случая на 100 000 населения, в том числе хронический миелолейкоз – 30%. Доля пациентов, проживающих в городской и сельской местности составила – 46,9% и 53,1%, мужчин 56,6%, женщин - 43,4%, причем самый высокий показатель отмечен в возрастной группе 50–69 лет (37%)

2. У 64,1% больных гемобластозами выявлены воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух. В структуре выявленных заболеваний чаще встречались атрофический ринит (45,6%), хронический этмоидит (36,8%), хронический гайморит (35,3%). Воспаление нескольких пазух наблюдалось более чем у половины пациентов с ХМЛ. При оценке состояния пациентов с риносинуситами, по субъективной аналоговой шкале, отмечено относительно легкое течение заболевания. Однако результаты объективных исследований свидетельствуют об обратном. Клиническая картина ХРС у пациентов с ХМЛ зависит от течения основной патологии, при которой основные симптомы ХРС наблюдались чаще, чем у пациентов без ХМЛ. У пациентов с ХМЛ атрофические формы ХРС преобладают и характеризуются стертой клинической картиной затяжным течением.

3. Среди пациентов с риносинуситами с ХМЛ и без ХМЛ наличие явной тенденции в отношении неблагоприятных аллелей и мутантных генотипов полиморфизмов генов IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) подчеркивает их генетическую роль в реализации патологических процессов, приводящих к развитию риносинусита. Наличие ассоциации сочетанного носительства неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (C-174G) играет важную роль повышению риска развития риносинусита. Изучение полиморфизма генов провоспалительных цитокинов TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) и IL6 (S174G) у пациентов с ХМЛ, находящихся в диспансерном учете в ЛПУ, на основе разработанного нами алгоритма, позволяет прогнозировать и раннюю диагностику развития ХРС.

4. Разработанный алгоритм прогнозирования позволяет раннюю диагностику и возможность выбрать наиболее эффективную тактику лечения заболевания. Результаты, полученные по окончании курса лечения, показывают, что лечение по рекомендованной нами схеме способствовало уменьшению проявления симптомов воспалительного процесса и значительному снижению частоты их встреч. Полученные результаты показали, что полость носа быстрее очищалась от корок и количество выделений из носа уменьшалось. Результаты исследования позволяют рекомендовать нами предложенное комплексное лечение пациентам с ХМЛ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02
ON AWARDING ACADEMIC DEGREES AT
SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YARMUKHAMEDOVA NARGIZA FOTIKHOVNA

**CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ENT DISEASES IN
PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS**

14.00.04 - Otorhinolaryngology

**ABSTRACT OF DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) THESIS IN MEDICAL SCIENCES**

SAMARKAND - 2022

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for № B2018.2.PhD/Tib621.

Doctoral dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.sammi.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" www.ziynet.uz.

Scientific adviser: **Bakieva Shahlo Hamidullaevna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Shamsiev Jahongir Fazliddinovich**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Ryazantsev Sergey Valentinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor (Russian Federation)

Lead organization: **University of Milan (Italy)**

The defense of the dissertation will take place on "___"_____2022 at _____hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 at the Samarkand State Medical University (Address: 140100, Samarkand, Amir Temur street, 18. (Tel. / fax: (99866) -233-07-66: e-mail: sammi@sammi.uz.)

The dissertation (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered under No. ___) Address: 140100, Samarkand, Amir Temur street, 18. (Tel./Fax: (99866) -233-07- 66)

The dissertation abstract was sent to "___"_____2022.
(registry of the mailing protocol No. _____dated _____2022)

J.A. Rizaev,

Chairman of the Scientific Council for the award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.U.Samieva,

Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

K.E. Shomurodov,

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation of philosophy (PhD))

Purpose of the study: The study of the features of the clinical and genetic course of rhinosinusitis in patients with chronic myeloid leukemia and the development of measures to improve the effectiveness of treatment.

The object of the study: The adult and pediatric otolaryngological departments of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology, as well as 106 patients of the main group and 65 patients of the comparison group.

The scientific novelty of the study:

the frequency of occurrence of diseases of the ENT organs in hematological malignancies was determined, and it was also revealed that, due to the violation of the process of regeneration and repair, in patients with chronic myeloid leukemia, an atrophic form of chronic rhinosinusitis is more common;

revealed a clear trend towards polymorphism of the genes TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) and IL6 (C-174G), unfavorable alleles and mutant genotypes among patients with rhinosinusitis with chronic myeloid leukemia and without chronic myeloid leukemia, their genetic significance in implementation of pathological processes leading to the development of rhinosinusitis;

the importance of the interaction of unfavorable genotypes of the genes of anti-inflammatory cytokines TNF- α (G-308A), IL1 β (C3953T) and IL6 (C-174G) in predicting the development of rhinosinusitis in patients with chronic myeloid leukemia has been proven;

developed an improved treatment complex, taking into account the nature of the course of chronic rhinosinusitis in patients with chronic myeloid leukemia.

Implementation of the research results. Based on scientific results, on the study of modern methods of treatment of purulent-inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in patients with hematological malignancies:

methodological recommendations were approved: "Optimization of the effectiveness of the treatment of purulent-inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in patients with hematological malignancies" (conclusion No. 8n-r/114 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated March 17, 2020), "The importance of genetic factors in the early detection of rhinosinusitis in patients with chronic myeloid leukemia" (conclusion No.8 n-r/619 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated July 12, 2021). The results of the implementation made it possible to: identify the frequency of occurrence of diseases of the ENT organs occurring against the background of acute and chronic leukemia; develop differential diagnostic criteria and an algorithm for complex diagnostics and treatment of acute and chronic pyoinflammatory diseases of the ENT organs.

The results of scientific research aimed at improving the efficiency of early diagnosis and complex treatment of diseases of the ENT organs in hemoblastoses have been introduced into the practice of health care, in particular, into the practice of clinics of the Andijan State Medical Institute and the Andijan Regional

Multidisciplinary Medical Center (References of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 105 of August 10, 2020 and No. 8n-d/263 of August 05, 2021). The implementation of the results obtained into practice makes it possible to expand the functionality of the comparative diagnosis of rhinosinusitis in patients with chronic myeloid leukemia and increase the possibility of effectively determining the severity of rhinosinusitis,

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I

бўлим (I часть; I part)

1. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Эпидемиология заболеваний носа и околоносовых пазух при гемабластозах // Журнал: Новый день в Медицине. – Бухара, 2019. -№1 (25/1). -С.183-185 (14.00.00; №22).

2. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Некоторые показатели иммунологического статуса больных с гемобластозами при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух // Журнал: Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2020. - №2. - С.181-182 (14.00.00; №13).

3. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Гемабластозли беморларда оппортунистик инфекцияларнинг ўзига хослиги // Журнал: Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарқанд, 2020. -№1.1 (117). -113-114-Б. (14.00.00; №19).

4. Ярмухамедова Н.Ф., Саломова Ф.И., Бакиева Ш.Х. Ўзбекистон Республикасида ЛОР касалликларининг эпидемиологияси // Журнал: Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. – Тошкент, 2021.-№1 (102). -44-49-Б. (14.00.00; №17).

5. Ярмухамедова Н.Ф., Саломова Ф.И., Бакиева Ш.Х. Современные представления об эпидемиологии, этиологии, диагностики, клиники и лечении риносинуситов // Журнал: Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2021. - №2 (103). -С. 59-66 (14.00.00; №17).

6. Yarmukhamedova N.F., Matkarimova D.S., Bakieva S.Kh., Salomova F.I. Features of the frequency of distribution of alleles and genotypes of polymorphisms of the gene TNF- α (G-308A) in patients with rhinosinusitis and the assessment of their role in the development of this pathology // Journal: International Journal of Health & Medical Sciences. – Barcelona Catalonia (Spain), 2021. - № 4(1). - P. 164-168.

7. Yarmukhamedova N.F., Kazakbaeva Kh.M., Azizova F.L., Bakieva S.Kh., Salomova F.I. Peculiarities of the epidemiology of chronic myelogenous leukemia in the republic of Uzbekistan // Journal: American Journal of Medicine and medical Sciences. – United States of America, 2021. - №11(8). -P.602-605 (14.00.00; №2).

8. Ярмухамедова Н.Ф., Маткаримова Д.С., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Риносинуситли беморларда IL1 β (C3953T) ген аллели ва полиморфизм генотиплари тарқалиш частотасининг ўзига хосликлари ва ушбу патологияларни ривожланишида уларнинг ролини баҳолаш // Журнал: Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2021. - №2(34/2). -185-186-Б. (14.00.00; №22).

9. Yarmukhamedova N.F., Bakieva S.Kh., Salomova F.I. Epidemiology of upper respiratory tract diseases in the Republic of Uzbekistan // Journal: Journal of Hunan University (Natural Sciences). – China, 2021. - Vol.48 №.10.- P.752-757.

10. Ярмухамедова Н.Ф., Саломова Ф.И., Самигова Н.Р., Бакиева Ш.Х. Сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситни комплекс даволаш самарадорлиги // Журнал: Ўзбекистон врачлар ассоцияцияси бюллетени.- Тошкент, 2022.- №1 (106). -70-78-Б. (14.00.00; №17).

11. Yarmukhamedova N.F., Salomova F.I., Samigova N.R., Bakieva S.Kh. Effectiveness of complex treatment of rhinosinusitis in patients with chronic myeloleucosis // Journal: Central Asian Journal of Medicine.- Tashkent, 2021.- Vol. 2021, Iss. 3, Article11. - P. 96-108.

II

бўлим (II часть; II part)

12. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Теоретические аспекты изучения патологии ЛОР органов у гематологических больных // Материалы учебно-методической конференции «Инновации в медицине: Взгляд молодых учёных».- Ташкент, 2018. - С.296-297.

13. Yarmukhamedova N.F., Uzakov A.B. Characteristics of sinusitis flow in acute and chronic leukemia // Journal: Bulletin of the Tashkent Medical Academy. - Tashkent, 2019.- Special issue. - P.116-117 (14.00.00; №13).

14. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Особенности течения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух больных с гемобластозами // Материалы II научно-практической видеоконференции студентов-медиков и молодых учёных с международным участием «Инновация в медицине».- Андижан, 2019.- С.300-302.

15. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Оценка эндогенной интоксикации больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух при гемобластозах // Материалы 5-ой Международной конференции КУМС-ТМА: «Достижения медицины будущего и общественного здравоохранения».-Ташкент, 2019.- С.345-347.

16. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Гемабластозли беморларда оппортунистик инфекцияларнинг ўзига хослиги // Тиббий таълимда замонавий тиббий ва инновацион ўқитишнинг долзарб муаммолари. Ҳалқаро онлайн анжуман.- Тошкент, 2020.- 163-165-Б.

17. Yarmukhamedova N.F., Bakieva Sh. N., Salomova F.I. Definitions and characteristics of the main pathogens in patients with hemoblastosis // Materials of the XVI international scientific and practical conference, Cutting-edge science-2020.- Volume 11, Vaku, Education and science ltd, 2020, P.89-90.

18. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Диагностика и клиническое течение патологии носа и околоносовых пазух при онкогематологических заболеваниях // Журнал: Журнал биомедицины и практики.- Самарканд, 2020. - Специальный выпуск, 3 часть. –С. 360-365 (14.00.00; №24).

19. Ярмухамедова Н.Ф., Саломова Ф.И., Бакиева Ш.Х. Бурун ва бурун ёндош яллиғланиш касалликларининг эпидемиологияси // Журнал: Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.- Тошкент, 2021. -Махсус сон.- 233-235-Б.

20. Саломова Ф.И., Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х ЛОР касалликлари эпидемиологиясининг ўзига хосликлари // Журнал: Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.- Тошкент, 2021. -Махсус сон. -178-Б.

21. Ярмухамедова Н.Ф., Казакбаева Х.М., Султонова Ш.Х., Саломова Ф.И., Бакиева Ш.Х. Сурункали миелолейкоз эпидемиологиясининг ўзига хос хусусиятлари // «Юқумли касалликларнинг эпидемиологиясини ўрганишнинг замонавий ютуқлари» мавзусидаги олий таълим муассасаларининг ҳамкорлари иштирокидаги халқаро илмий-амалий анжуман.- Фарғона, 2021.- 489-490-Б.

22. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Эпидемиология заболеваний носа и околоносовых пазух при гемобластозах // Авторское право. Свидетельство №001224 Т.2019.

23. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х. Оптимизация эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух больных с гемобластозами // Методические рекомендации.-Ташкент, 2020. С.12

24. Ярмухамедова Н.Ф., Маткаримова Д.С., Саломова Ф.И. Алгоритм диагностики хронических риносинуситов при ХМЛ // Рационализаторское предложение. №837 17.05.2021.

25. Ярмухамедова Н.Ф., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Алгоритм лечения хронических риносинуситов у больных с ХМЛ // Рационализаторское предложение. №838 17.05.2021.

26. Ярмухамедова Н.Ф., Бобоев К.Т., Бакиева Ш.Х., Саломова Ф.И. Сурункали миелолейкозли беморларда риносинуситнинг ривожланишини эрта аниқлашда генетик омилларни ахамияти // Услубий тавсиянома, Тошкент, 2021.- 25 бет.

Автореферат «_____» журнали
тахририяида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 50/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.