

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАХАМАДАМИНОВА ШОИРА АБДУВАЛИЕВНА

**БОЛАЛАР ХИҚИЛДОҚ ПАПИЛЛОМАТОЗИНИНГ КЛИНИК-
ФУНКЦИОНАЛ ТАВСИФИ, ТАШХИС ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.04 - Оториноларингология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

ТОШКЕНТ-2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Махамадаминова Шоира Абдуваалиевна

Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини клиник-функционал тавсифи, уни
ташҳислаш ва даволашни оптималлаштириш

3

Махамадаминова Шоира Абдуваалиевна

Клинико-функциональная характеристика, оптимизация диагностики и
лечения папилломатоза гортани у детей

29

Mahamadaminova Shoira Abduvalievna

Clinical and functional characteristics, optimization of diagnosis and
treatment of papillomatosis of mountain in children

51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

56

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАХАМАДАМИНОВА ШОИРА АБДУВАЛИЕВНА

**БОЛАЛАР ХИҚИЛДОҚ ПАПИЛЛОМАТОЗИНИНГ КЛИНИК-
ФУНКЦИОНАЛ ТАВСИФИ, ТАШХИС ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.04 - Оториноларингология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

ТОШКЕНТ-2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 28.04.2016/В2016.2.Tib719 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tdsi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот - таълим тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Абдуллаева Нигора Нусратовна

Тиббиёт фанлари доктори, доцент

Исмаилова Адолат Абдурахимовна

Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Қарабоев Хуррам. Эсамкулович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипова Тамарахон Уктамовна

Тиббиёт фанлари доктори, профессор. ЎзР ФА академиги

Тулебаев Раис Каженович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор. Қазақстан Республикаси ФА академиги

Етакчи ташкилот:

Krfnktnhaus Hietzing, Austria. Австрия
Хиетцинг госпитали, Австрия.

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.28.12.2017.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103. Тел/факс: (+99871)230-20-65, 230-47-99, e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (____ - сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103. Тел/факс: (+99871)230-20-65, 230-47-99).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ кун тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

Ж. А. Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Л. Э. Хасанова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А. А. Абдукаюмов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
Қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан ҳиқилдоқ папилломатози (ХП) одам папилломаси вируси (ОПВ) ОПВ-6 ва ОПВ-11 билан чақириладиган касаллик сифатида белгиланган бўлиб, текширувлари натижаларига асосланган ҳолда болалар ҳиқилдоқ папилловирус инфекцияси шаклланган иммунтанқислик ҳолатига киритиш мумкин¹. Бунда папилломалар ҳиқилдоқ, ҳиқилдоқ ости ва кекирдакнинг ҳар-хил паст қисимларида шаклланиб, болалар ҳаётига обструкция туфайли жиддий муаммо келтириб чиқариши мумкин. ХП асосан 5 ёшдан кичик болаларда кузатилиб балоғат ёшигача қайталаниши мумкин. Шимолий Америка ва Ғарбий Европа давлатлари бўйича педиатрик популяцияда ХПнинг тарқалиши ўртача 100 000га 4,3 нафарни ташкил қилади, АҚШда ўтказилган тадқиқотларга асосан ЛОР шифокорлари ўртасида ўтказилган сўров натижалари бўйича педиатрик популяцияда 100000 болага 4,3 та ХП тўғри келади.

Бундан ташқари, аксарият тадқиқотчилар асосан паст ижтимоий-иқтисодий мавқега эга оилаларнинг болалари ўртасида мазкур касалликни ривожланишини ўзига ҳослигини таъкидлаб ўтадилар. Дунё миқёсида болалар ҳиқилдоқ папилломатози касаллигини ташхислаш, даволашга тизимли ёндашувнинг юқори самарадорлигига эришиш усуллари ва профилактикага оид бир қатор йўналишлар бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Буларга интерферон ва цитокин ҳолат (ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИФН-альфага ИЛ-6, ФНО-альфа нисбатан антитаналар)ни баҳолаш; ҳиқилдоқ шиллиқ пардасининг морфоцитологик ўзига ҳос хусусиятларини ва унинг бирламчи цитодиагностикаси имкониятларини аниқлаш ва 3-Д режимидаги МСКТ текширувлар киради. Одатда ҳиқилдоқда ўсиш билан чегараланувчи папилломалар яхши сифатли касаллик бўлишига қарамай, клиник кечиши, тез-тез қайталаниши ва бутун нафас йўли паренхимасига, яъни, ўпка тўкимаси бўйлаб тарқалиш мумкин. Бунга трахеостомия, интубацион трубка тегиши ёки Пирагов –Вальдер ҳалқа касалликлари ҳам сабаб бўлади.

Вирусологлар ва иммунологлар текширувлари натижаларига асосланган ҳолда болалар ҳиқилдоқ папилловирус инфекцияси шаклланган иммунтанқислик ҳолатига киритиш мумкин, эҳтимол у иммун жавобнинг бир ёки бир неча механизмларидаги нуқсонлар билан боғлиқ. Иммунтанқислик – иммун тизими етишмовчилиги билан тавсифланувчи мустақил касалликдир. Албатта, инфекцияларда илгари меъёрда фаолият кўрсатган иммун тизими фонида ривожланувчи клиник-иммунологик синдром ҳисобланмиш иккиламчи иммунтанқислик шаклланади ва у иммунрезистентликни специфик ва/ёки носпецифик омилларини миқдорий ва функционал кўрсаткичларини турғун кучли пасайиши билан тавсифланади. ХП билан оғриган беморларни даволашнинг кўплаб ҳар хил

¹БЖССТ ВОЗ. Одам папилломавирусига қарши вакцина: БЖССТ манзил ҳужжати, октябр 2014// Ҳар ҳафталик эпидемиологик бюллетень 2014 йил 24 октябр.

усуллари мавжудлигига қарамай, папилломовирусли инфекция муаммосини ҳал қилишга оптимал ёндашув ишлаб чиқилмаган. Оператив муолажалар сонининг ошиши туфайли касаллик рецидиви частотаси ҳамда ҳиқилдоқ ва трахеяда чандиқ ҳосил бўлиш жараёнларининг ривожланиши пасайиш тенденцияси кузатилмоқда. Бундан ташқари, ХП билан оғриган болаларни даволаш динамикасида альфа, бетта, гамма интерферонлари, шунингдек, альфа интерферонга нисбатан антитаналар миқдорини ўрганиш, айниқса, муҳим аҳамиятга эга. Мазкур илмий тадқиқот папилломатозни даволаш ва унинг рецидивлашувини қисқартириш борасида эришилган ютуқлар билан бир қаторда мамлакатимизда оғир беморлар контингентини самарали реабилитациялаш учун хизмат қилувчи беморларни юритиш схемаси татбиқ этилган.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари орасида қатор юқумли ва соматик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайитиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирларни амалга ошириш муҳим ўрин тутди. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегиясининг бешта устувор йўналишида «болаларга сифатли тиббий хизмат кўрсатиш имкониятларини кенгайтириш, ихтисослаштирилган ва юқори технологик ёрдам кўрсатиш»нинг ўта муҳимлиги белгиланган бўлиб, бу аҳоли, хусусан болалар ва ўсмирлар саломатлигини мустаҳкамлаш борасида амалга оширилаётган ишларни янада ривожланишини таъминлайди².

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини эрта ташхислаш, касаллик ривожланишидаги вирусологик-иммунологик факторлар ва олдини олиш чора тадбирлари дунёнинг бир қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Academic Medical Center, Amsterdam, (Netherlands); Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, London (United Kingdom); Queens Medical Centre, Nottingham, (United Kingdom); Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, (Spain); Yong Loo Lin School of Medicine, National University (Singapore); Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, (USA); Medical

²2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси² ПФ-4947-сонли фармони

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий-илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://www.uva.nl/en/faculties/faculteit-der-geneeskunde/faculty-of-medicine-amc.html>; <http://www.uclh.nhs.uk/OurServices/OurHospitals/RNTNE/Pages/Home.aspx>; <https://www.nhs.uk/Services/hospitals/Overview/DefaultView.aspx?id=2027>; <https://www.me-oto.com/en/me-oto-/Rhinology.html>; <http://hubc.ub.edu/en/entitats/mapa-actors/university-hospital-clinic-de-barcelona>; <http://www.nuhs.edu.sg>; <https://www.pennmedicine.org/departments-and-centers/otorhinolaryngology>; <https://www.cancer.com.au/locations/macquarie-university-hospital>

University of South Carolina, Charleston, (USA); St Vincents Hospital, University of New South Wales & Macquarie University, Sydney, (Australia); «Хиқилдоқ микрохирургияси» илмий-клиник оториноларингология маркази (ФГБУ НКЦО ФМБА Россия) ва ТМА (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Болалар хиқилдоқ папилломатози эрта ташхислаш ва даволашга тизимли ёндашувларни оптималлаштиришни илмий асослашга йўналтирилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, куйидаги натижалар олинган: болаларда хиқилдоқ папилломатозини тарқалиши, асоратлари ва эпидемиологияси бўйича ўтказилган изланишлар натижаларига кўра, Q. Cue, Н. Ван, J. Ван нафас йўллари папиолломатозига хиқилдоқ соҳасининг зарарланиши билан кечувчи касаллик сифатида қараб, уни ҳаёт учун хавфли касалликлар қаторига киритишди; хиқилдоқ папилломатози социал ҳолати паст булган оила фарзандларида олиб келиши исботланган (University Dusseldorf Medical Center Германия); папилломатозни ташхислаш тизими, унинг 30 дан HPV ортик вирус генотиби юқори концероген хусусиятга эга эканлиги ва бу эса карцинома ривожланишига олиб келишини такидлаган (New South Wales Medical clinics state Австралия); хиқилдоқ папилломатози 6-11 типдаги вирус олиб келиши полимераза занжирли реакция (ПЗР) диагностикаси йўли билан исботланган (Indiana University School of Medicine, Хиндистон); ОПВ тарқалишини фақат эмлаш дастурларини киритилгандан кейин кескин тўхтатиш мумкинлиги аниқланган (Cleveland Clinic АҚШ); тадқиқотлар кўпчилиги ХПга эмас, балки папиллома вируси инфекциясига ва у билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган касалликларга, яъни унинг тарқалишининг асосий манбаи бўлган генитал ОПВнинг турлари аниқланган (University of Miyazaki, Япония); касаллик онкопротеинлари Е6 ва Е7 нинг р53 бўлиб, бу онкопротеинлар функцияси ва эпителия хужайраларида ретинобластома генини ингибиция қилишдаги ўрни, пролифератив жараёнларни индукциялашга олиб келадиган вируснинг бошқа хусусиятлари асосланган (Yokohama City University, Япония, University Miami, АҚШ); ХП билан оғриган болаларда аниқланган D14.1 ген, касалликни яхши сифатли табиатини исботлайди (University of Waterloo, Канада); ХП да трахеостомик амалиётдан сунг упка паренхимасига вирусни тарқалиши аниқланган (Mumbai University, Хиндистон), ларингологик субклиник белгиларини аниқлаш мақсадида перинотал скрининг дастури ишлаб чиқарилган (Австралия), хиқилдоқ папилломатозини ташхислаш ва даволашга тизимли ёндашувни оптималлаштириш тартиби исботланган (3-ТМА клиникаси).

Ҳозирги кунда дунё миқёсида болалар хиқилдоқ папилломатози касаллигини ташхислаш, даволашга тизимли ёндашувнинг юқори самарадорлигига ва профилактикага оид бир қатор йўналишлар бўйича эришиш усуллари илмий ва изланишлар олиб борилмоқда; касалликнинг клиник кечишига мос равишда хиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалардаги интерферон ва цитокин ҳолат (ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИФН-альфага ИЛ-6, ФНО-альфа нисбатан антитаналар)ни баҳолаш; хиқилдоқ шиллик пардасининг тўқималар хужайралари ўзига хос хусусиятлари ва

унинг бирламчи хужайрани баҳолаш; олинган клиник-иммунологик маълумотлар асосида рецидивланиш муддатини қисқартириш бўйича чораларни ишлаб чиқиш, касалликни башоратлаш ва уни олдини олиш чораларини кўриш тизими кўриб чиқиш; болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини клиник кечишини ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва унинг қайталанишига таъсир қилувчи омилларни белгилаш; ҳиқилдоқ папилломатозининг клиник кечишини ўзига хослигига мос равишда болаларнинг иммунреактивлиги (хужайравий ва гуморал омиллар)ни ўзига хос хусусиятларини аниқлаш; лазер технологияси ёрдамида янги замонавий консерватив ва жарроҳлик даволани кўриб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Респиратор папилломатозни ўрганишнинг янги даври унинг вирус табиатга эга эканлиги аниқлангандан кейингина (1980 ва 2000 йиллар) бошланди ва у мазкур соҳадаги тадқиқотларни жадал ривожланишига олиб келди (Ашуров З.М., Зенгер В. Г., 2004;). Бироқ, шуни қайд этиб ўтиш лозимки, аксарият тадқиқотлар ва кашфиётлар узоқ хорижий олимлар билан боғлиқ, чунки вирус табиатли касалликларни ўрганиш катта молиявий маблағ ва инновацион технологияларни талаб қилади.

Аксарият тадқиқотлар касалликни тарқалганлиги ва эпидемиологиясига бағишланган (Born H., Ruiz R., Verma A., 2014) томонидан респиратор папилломатоз асосан ларингеал соҳани жароҳатланиши билан боғлиқ ва потенциал ҳаётга хавф солувчи касаллик сифатида белгиланган (Andrus J. G., Sharshay S. M., 2006). Тадқиқотларнинг аксарияти эса аниқ ХП эмас, балки папилломовирус инфекцияси ва у билан ассоциацияланган касалликларга бағишланган. Кўпинча касаллик тарқалишининг асосий манбаи бўлмиш генитал одам папиллома вирусининг (ОПВ) турли томонлари ёритилади.

Ўзбекистонда болалар ҳиқилдоқ папилломатози муаммоси ўтган асрнинг 90-йилларида (Якубов М. М., 1993), яъни мазкур касалликни ОПВ-инфекцияси билан алоқадорлиги маълум бўлмаган бир вақтда ўрганилган. Шунинг учун ҳам, тадқиқотлар кўпроқ анатомик ўзига хос хусусиятлар (тарқалганлиги бўйича тақсимлаш)ни камраб олган. ХП ва унинг тез-тез қайталаниш ҳолатини иммун тизимидаги бузилишлар билан боғлашга уринишлар бўлган, шу сабабли даволаш комплексига иммун тизимни кучайтирувчи, хусусан интерферонлар киритилган (Lee R. G., Vecchiotti M. A., Hearhy J., 2010). Бироқ, гарчанд морфологик биоптатларда вирус этиологиясига хос булган номаълум хужайралар, кейинчалик койлоцитлар деб номланган ва шунингдек хужайралар цитоплазмасида вирусологик йирик вакуолалар аниқланган бўлсада, тадқиқотларда ҳам ОПВнинг бўлиши мумкин этиологик омили ҳақидаги маълумотлар келтирилмаган. Ҳозирги вақтда мазкур хужайралар койлоцитлар деб номланади ва улар ОПВнинг бевосита исботи деб синалади (Larson D. A., Derkay C. S., 2010; Иванченко Г. Ф. 2000). 2000чи йилларда ҳиқилдоқ папилломатози бўйича мақсадга йўналтирилган тадқиқотлар ўтказилмаган, турли даволаш усуллари бўйича

тарқоқ маълумотлар мавжуд бўлиб, бу борада яхлит бир бутун илмий тадқиқот ишлари ўтказилмаган.

Ҳозирги вақтда Америка, Европа ва Австралиялик тадқиқотчилар томонидан ОПВга қарши вакцинация дастури киритилгандан сўнггина респиратор папилломатозни назорат қилиш мумкин деган ҳулосага келинган.

Барча ўтказилган тадқиқотларга қарамай, ХПни қайталаниши аниқ сабаблари маълум эмас, аниқ дори воситалари, ХПни кечишига оид башорат мезонлари, уни клиникагача аниқ, эрта ташхисоти ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш бўйича янги илмий изланишларни ўтказиш ўта муҳимдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент Тиббиёт Академияси, «Оториноларингология ва стоматология» кафедрасининг «Ички ва ташқи мухитнинг салбий омилларининг ҳисобга олиб, қулоқ, юқори нафас йўллари ва юз-жағ соҳа касалликларини даволаш, диагностика, реабилитация ва касалликни олдини олишни такомиллаштириш 00101.1100156» (2015-2020йил) ва ЎР Академияси Иммунология институти қошидаги Иммунопатология ва иммунофармакология лабораториясида «Метаболик синдромда иммунодиагностика ва иммундаволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш ва жорий қилиш ПЗ-20170929377» (2017-2019йил) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини ўрганиш, унинг ташхисий ва башорат мезонларини аниқлаш ҳамда қайталаниш кечишида таркибий даволаш чораларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини клиник кечишини ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва унинг қайталанишига таъсир қилувчи омилларни белгилаш;

ҳиқилдоқ папилломатозининг клиник кечишини ўзига хослигига мос равишда болаларнинг иммунқаршилиги (хужайравий ва гуморал омиллар)ни ўзги хос хусусиятларини аниқлаш;

касалликнинг клиник кечишига мос равишда ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалардаги интерферонлар ҳолати (ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИФН-альфага нисбатан антитаналар)ни баҳолаш;

касалликнинг клиник кечишига мос равишда ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалардаги цитокинлар ҳолати (ИЛ-6, ФНО-альфа)ни баҳолаш;

ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда ҳиқилдоқ шиллик пардасининг морфоцитологик ўзига хос хусусиятларини ва унинг бирламчи цито-ташхислашни имкониятларини такомиллаштириш;

олинагн клиник-иммунологик маълумотлар асосида рецидивланиш муддатини қисқартириш бўйича чоралар комплексини ишлаб чиқиш, касаллик ни башоратлаш ва уни олдини олиш чораларини кўриш.

Тадқиқотнинг объекти: 6 ойликдан 15 ёшгача бўлган ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган 186 бола, ҳамда назорат гуруҳига кирувчи шу ёшдаги 80 нафар соғлом бола ташкил килади.

Тадқиқотнинг предмети: кон, кон зардоб, лунж, ҳиқилдоқ-халқум ва ҳиқилдоқдан олинган суртма, оператив жарроҳлик амалиётида олинган ўсма бўлакчалари.

Тадқиқотнинг усуллари. умумклиник, инструментал (эндоскопия), функционал (МФВ – максимал фонация вақти), 3D МСКТ-текшируви, иммунологик (гуморал ва ҳужайравий иммунитетни ўрганиш), морфологик, статистик текширув усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда ОПВ борлигини аниқлаш учун юзага келадиган вирус этиологик, морфологик ва цитологик ўзгаришлар орасида корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланган;

илк бор ОПВ борлигини аниқлаш учун вирусологик текширув билан ҳиқилдоқ папилломатози 6-11 типдаги вирус олиб келишини полимераз занжирли реакция (ПЗР)си исботлаган;

ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалардаги касалликни клиник кечишида цитокинлар ҳолати, ФНО кўрсаткичлари, альфа- ва гамма ИФН даражасининг кўрсаткичлар корреляцияси билан бирга мунтазам боғлиқлиги топилган;

илк бор яллиғланиш олди цитокинлари (ФНО) миқдорининг маълум кўрсаткичлари болалардаги ҳиқилдоқ папилломатозининг рецидивланиши даражасини аниқлашнинг башорат омили эканлиги аниқланган;

индукция вақтида интерферон статус (альфа-, гамма-ИФН) ўзгаришлари динамикасини аниқлаб, ҳиқилдоқ папилломатозини иммундаволаш дори воситаларини тайинлаш исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасининг цитологик текширувларини ўтказиш папилломатоз касаллигини ривожланиш эҳтимолини башоратлаб, папилломовирусли инфекцияни ташхислашнинг экспресс имконини берган;

илк бор болалардаги ҳиқилдоқ папилломатозини босқичма-босқич ташхислаш бўйича комплекс чоралар, шунингдек бундай болаларни юритиш тактикасини патогенетик асосланган схемаси ва вирусга қарши иммундаволаш тамойиллари ишлаб чиқилган;

яллиғланиш олди цитокинлари (ЦИК) миқдорини аниқланиб, болаларда ҳиқилдоқ папилломатозининг кечишини башорат қилиш ва беморни юритиш тактикасини йўлга қўйилган;

3D режимидаги МСКТ текширувлар ва Пирогов – Вальдейер ҳалқа ҳолатини текшириш, касалликни башоратлаш жарроҳлик тактикасини режалаштириш учун имкон берган;

ишлаб чиқилган даво-ташҳисот алгоритми патологик жараённинг кечишини клиник ўзига хос хусусиятлари ўрганилиб, даволаш тактикасини белгилаш учун ахборий, оптимал даражада йўлга қўйилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, ҳиқилдоқ эндоскопия, стробоскопия, 3D МСКТ ва Пирогов-Вальдер ҳалқаси касалликларини текшириш сингари стандарт оториноларингологик текширувлар билан бир қаторда махсус иммунологик-вирусологик усуллар ердамида ишлов берилганлиги, шунингдек, касалликни ташҳиси ва даволашга тизимли ёндашув натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти - болалар ҳиқилдоқ папилломатози қайталаниш этиологияси ХП вируси тажжавузини иммун ҳолат ошқозон-ичак система касалликларини мавжудлиги, Пирогов-Вальдер ҳалқа касалликларини мавжудлиги аниқланиб уларни бартараф этиш чоралари белгиланган. Шу қаторда илк бор ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда ОПВни аниқлаб касалликни башорат қилиш, морфо-цитологик иммунологик ва 3D МСКТ текширувларни аҳамияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини қайталаниш даврини кескин узайиши клиник, морфо-цитологик, иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда касалликни самарали турғун ремиссиясини таъминловчи омилларга катта аҳамият бериб даволаш алгоритми ишлаб чиқилган. Мазкур алгоритм ХП қайталанишини истисно қилиш имконини беради, болалар товуш системаси чандиқли асоратларини камайтиради, самарали жаррохлик, консерватив даволаш тизимини яхшиланиши, иқтисодий самарага эришилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозининг эрта ташҳиси ва даволашга тизимли ёндашув бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Инсон қон зардобидида айланадиган иммун комплексларини аниқлаш» бўйича Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (IAR №20180218, 2018 йил). Мазкур ихтиро патенти инсон қон зардобидида айланадиган иммун комплексларини вирус ҳужум қаршилигини аниқлаб, касалликни қайталанишига сабабчи факторларнинг олдини олиш тизимини шакллантириш имконини берган;

«Болалар ҳиқилдоқ папилломатозида иммунқаршилиқни ташҳислашда замонавий тамойиллар» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 майдаги 8-н-р/135-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма касалликни ташҳислаш мезонлари, олиб келувчи сабабларни аниқлаш ва қайталанишига сабабчи факторларнинг олдини олиш тизимини шакллантириш имконини берган;

«Ҳақилдоқ папилломатози билан оғриган болаларни юритиш тамойиллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 майдаги 8-н-р/136-сон маълумотномаси). Натижада ҳақилдоқ папилломатози билан оғриган болаларни ўз вақтида ташхислаш ва уларни патогенетик асосланган юритиш тактикасини ишлаб чиқиш имконини берган. Бу эса ўз навбатида ХПнинг оғир шакллари билан беморлар сонини камайиши ҳамда ҳақилдоқнинг торайиши ҳолатларини камайишига олиб келган;

ҳақилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда ўтказилган даво-ташхисот чоралари ўз вақтида ташхислаш ва уларни патогенетик асосланган юритиш тактикаси бўйича ишлаб чиқилган илмий тадқиқот натижалари (АДСС 15.27.3-2017.25.04; №133) амалий ва (СС-Итаб-2018-10; 22.05; №197) иновация грант лойиҳаларда акс эттирилган;

олинган илмий натижалар болаларда ҳақилдоқ папилломатоз клиник-функционал тавсифи, ташхис ва даволашни такомиллаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар Республика илмий иммунология маркази цитокинларни тадқиқ қилиш лабораториясининг амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 майдаги 80н-д/140-сон маълумотномаси). Натижада болаларда учрайдиган ҳақилдоқ папилломатозининг клиник-патогенетик ривожланишини башорат қилиб, папилломатоз жараёнини узоқ ремиссиясига ва болаларни чуқур гипоксия ҳолатига тушмасдан ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, шундан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш қисми, адабиётлар шарҳи, тадқиқотнинг материал ва усуллари, 4 боб шахсий кузатувлар, ҳулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 184 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгилаб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти баён этилган, ишнинг апробацияси, чоп этилган ишлар, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда ҳақилдоқ папилломатози муаммоси ҳолати**» деб номланувчи ва бешта бобчадан иборат биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Адабиётлар шарҳи ҳақилдоқ папиллома-

тозининг эпидемиологияси, этиологияси, ташҳисоти, касаллик ривожланишининг патогенетик жиҳатлари ва коморбидлик масалаларига бағишланган. ОПВ (одам папилломаси вируси) билан ассоциирланган касалликларнинг ривожланиш механизмлари, умумий вирусли касалликлар ва хусусан ОПВ билан инфекцияланганда иммунреактивликнинг ўзига хослиги кўриб чиқилган. Болаларда ХПнинг кечишини клиник ўзига хос хусусиятлари; ХПда замонавий ташҳисот ва даволаш усуллари, хирургик тактика масалалари тақдим этилган. Махсус терапияни ўтказишга кўрсатмалар, унинг самарадорлиги ва ХП билан оғриган болаларни юритиш муҳокама қилинган. Кейинги ишлаб чиқишни талаб қилувчи мунозарали ва ҳал бўлмаган масалалар кўрсатилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материали ва усуллари» деб номланувчи иккинчи бобида тадқиқот материали ва усуллари келтирилган. Ишда Тошкент тиббиёт академиясининг ЛОР клиникасида 2008-2017 йилларда ҳиқилдоқ папилломатози бўйича даволанган 6 ойликдан 18 ёшгача бўлган 186 беморни даволаш натижалари таҳлил қилинган.

Текширилганлар орасида ўғил болалар 54,8%ни ташкил қилди, бироқ жинсга оид ишончли фарқлар аниқланмади. Беморлар ёш таркиби бўйича кўриб чиқилганда, аксарият беморлар (150, 80,6%) 7 ёшгача болалар эканлиги аниқланди, уларнинг катта улуши – 39,2%ни эрта ёшдаги (3 ёшгача) болалар ташкил қилиб, уларда касаллик товуш ёриғининг кучли торайиши ва нафас етишмовчилигининг ривожланиши билан кечди. Барча беморлар тўлиқ клиник ва иммунологик текширувдан ўтказилди. Махсус текширув қуйидагиларни ўз ичига олди. Ҳиқилдоқни текшириш – ларингоскопия стандарт усулда амалга оширилди. Эндоскопик текширувлар қаттиқ эндоскоплар ёрдамида бажарилди. МСКТ-текшируви виртуал ларингоскопия билан 3D режимда ўтказилди. Дисфония ва МФВ (максимал фонация вақти) товуш ёриғига ўсиш ҳажмига мос равишда товуш боғламларининг туташмаганлик даражасига асосланган стандарт усулларда амалга оширилди. Гистологик ва цитологик усулларни ўз ичига олган морфологик текширувлар ўтказилди. Иммунологик ва вирусологик текширувлар ҳужайравий ва гуморал иммунитет, цитокин статус ва ОПВни ПЦР-идентификациясини ўз ичига олди.

Беморлар касалликнинг клиник кечиши, рецидивланиши частотасига мос равишда гуруҳларга бўлинди: касалликнинг доимий рецидивланувчи, тез-тез рецидивланувчи ва камдан-кам рецидивланувчи шакллари. Бунда деярли 47%ни касалликнинг йилига 3 мартадан ортиқ рецидивлари билан кечадиган тез-тез рецидивланувчи (ва 53% камдан-кам рецидивланувчи) шаклининг кўп учраши қайд этилди.

Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини ривожланишининг демографик ва ижтимоий омиллари анамнезини ўрганиш натижасида қуйидагилар аниқланди:

- 71,5% оилалар (133 бемор бола) да болаларнинг оталари меҳнат муҳожирларидир.

- Паст ижтимоий статусга эга оилалар (ота ҳам, она ҳам олий ёки махсус маълумотга эга эмас) кўпчиликни ташкил этди – 142 (76,4%).

- Шу билан бирга 137 (73,7%) оила (ота-оналар)да бўйин, орқа ва тананинг бошқа қисмларидаги терининг кўплаб папилломаси кўринишида ОПВ билан ассоциирланган бошқа касалликлар аниқланиб, улар папилломовирус инфекцияси бўйича салбий «оила фони»га киритилди.

Бундан ташқари, биз текширувдан ўтказган 90,8% (n=169) болалар оилада биринчи фарзанд эканлигини аниқладик. Текширувдан ўтказилган оилада биринчи туғилган болаларнинг оналари жинсий алоқадан сўнг биринчи йил ҳомиладор бўлган бўлиб, бу ўз-ўзидан тузалиш ёки сурункали шаклга ўтиш билан папиллома ва кандилома кўринишидаги клиник белгиларга эга вирусларни фаоллашуви ва кучли кўпайиши 24 ойгача (ўртача 6-12 ой) давом этиши ҳақидаги адабиётлардан олинган маълумотларга мос келади (Förster G., Boltze C., Seidel J., Pawlita M., Müller A., 2008).

Диссертациянинг **«Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган беморларни даволашгача бўлган клиник текширув натижалари»** деб номланувчи учинчи бобида болаларда ХПнинг клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари баён этилган. Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларни шифокорга мурожаат қилишининг асосий клиник симптомлари товушнинг бўғилиши ва нафас етишмовчилигидир. Бироқ, фаол ўсиш ва иммун тизимининг ривожланиши, шунингдек ҳаво-томчи инфекцияси (вирусларни ривожланиш омилларини провокацияловчи) билан фаол алоқада бўладиган ёши 1 дан 3 ёшгача аксарият (71,5%) беморларда касаллик товушнинг бўғилиши ва нафас етишмовчилиги билан бошланиши аниқланди.

Касаллик дебютининг иккинчи энг кўп учрайдиган симптоми кучли даражада ривожланган нафас етишмовчилигидир. Мазкур симптом билан ташҳис қўйилмаган 132 бемор (71%) клинкага бирламчи тушган. Уларнинг аксарияти (49,2% 2 ва 3 даражали) кучли нафас етишмовчилиги мавжуд болалардир.

Болаларда ўсиш жараёни, касалликнинг қайталаниши ва эҳтимол, даволаш натижасига таъсир қилувчи респиратор ХП тавсифида патологик ўчоқнинг бирламчи жойлашуви аҳамиятга эга. ХП билан оғриган 86 беморда бирламчи жойлашув тавсифи таҳлил қилинди. 58,1% ҳолатда 3 ёшгача манифестация кузатилди, бунда аксарият ҳолатларда ОПВ-6 тури аниқланди, ОПВ-11 тури эса эрта манифестацияли ва тез-тез рецидивланувчи кечимга эга (12,8%) беморларда қайд этилди. Тарқалган шаклли бирламчи локализация фақатгина 3 ёшгача манифестацияга эга гуруҳда кузатилди, 5 ёшгача бўлган беморларда ҳиқилдоқ усти соҳаси – кўпинча бу қизилўнгачнинг бошланғич қисми ва тилча билан танглай муртакларида жароҳатланиш кузатилди. 5 ёшдан катта беморларда манифестация вақтида фақатгина ҳиқилдоқ алоҳида якка жароҳатланди, бунда жароҳат товуш боғламлари билан чегараланди, камдан-кам ҳолларда жараён морганиев қоринчалари соҳасига тарқалди.

Эндоскопик ларингоскопия ва 3Д виртуал ларингоскопия билан МСКТ манзара - бир-бирини тўлдирувчи текширув усуллари бўлиб, улар ўсиш характерини аниқлаш билан ҳиқилдоқ юзасини текшириш, шунингдек кириб бўлмайдиган (товушости ва бош бронхгача ҳиқилдоқости) соҳаларни текшириш имконини берди.

МФВ кўрсаткичлари папилломаларнинг ўсиши ва товуш бурмаларининг қўшилмаганлик даражасини қисман тавсифлайди: папиллома қанча катта бўлса, максимал фонация вақти шунча кам, бу ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли учун хос бўлиб, МФВ етарли даражада паст бўлди ($3,2 \pm 0,85$ сек), ҳатто ҳиқилдоқ юзасини обтурацияловчи йирик папилломалардан фарқ қилиб, фонация вақтида папилломанинг силжиши ҳисобига МФВ юқори рақамларга эга бўлиши мумкин.

Доимий рецидивланувчи шаклга эга ХП билан оғриган беморлар ҳиқилдоғида рН миқдорини ўлчаш натижасида кислоталилик даражасининг <4 дан ишончли юқорилиги аниқланди ва бу ҳолат кўпчилик тадқиқотчилар томонидан фаринголаренгиал рефлюкс сифатида белгиланади (Smit C.F., Koufman J.A.). Олинган қийматлар ишончли ва улар хушёрлик ҳолатида ўтказилган қўшимча текширувлар билан исботланди. Бу мазкур соҳа шиллик пардасининг доимий яллиғланишини таъминловчи, ҳиқилдоқда папилломанинг ўсишига олиб келувчи ва антирефлюкс терапия ўтказишни талаб қилувчи қўшимча патогенетик омил ҳисобланади.

Диссертациянинг **«Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда иммунореактивлиқнинг ўзига хос хусусиятлари»** деб номланувчи тўртинчи бобида ХПбилан оғриган болаларнинг даволашгача бўлган иммунореактивлиги ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Касалликнинг клиник кечишига мос равишда ХП билан оғриган болаларни иммунореактивлиқ ҳолати лейкоцитларнинг энг кўп камайиши касалликнинг доимий рецидивланувчи шаклида 96% аниқланишини кўрсатди, камдан-кам рецидивланувчи шаклида эса лейкоцитлар сони бирмунча 112% ошди. Бу ХПда хужайравий иммунтанқислиги ҳолатини шаклланишидан далолат беради. Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциясини ўрганиш уларнинг энг кўп 82% камайиши ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли учун хос эканлигини кўрсатди. Лимфоцитларнинг субпопуляцияларини ўрганиш ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли билан оғриган болалар гуруҳида хужайравий иммунитетнинг энг чуқур пасайиши билан Т-хелпер/индукторларнинг нисбий миқдорини камайишини аниқлаш имконини берди. Лимфоцитларнинг апоптоз маркерини ўрганиш шуни кўрсатдики, ҳиқилдоқ папилоломатозининг доимий рецидивланувчи шакли билан оғриган болалар гуруҳида лимфоцитларнинг апоптозга тайёргарлигининг энг юқори фойизи аниқланди.

Мазкур далил айниқса, ХПнинг доимий рецидивланувчи шаклига эга болалар учун хос иммунтанқислик ҳолатини шаклланганлигини исботлаш учун асос бўлади. Гуморал иммунитетни ўрганиш унинг кучли фаоллашувини кўрсатди. Энг кўп иммуноглобулинлар миқдори ҳиқилдоқ

папилломатозининг тез-тез рецидивланувчи шакли билан оғриган беморларда кузатилди. ЦИК миқдорини текшириш шуни кўрсатдики, унинг энг юқори қиймати ҳиқилдоқ папилломатозининг доимий рецидивланувчи шаклига эга болалар гуруҳида қайд этилди. Олган натижаларимиз В-хужайравий (гуморал) иммун жавобни проактивацияси фонида чуқур Т-хужайравий иммунтанқислигини ривожла-нишини тасдиқлайди, бу ҳолат хужайра ичи вирусли инфекциясига қарши курашишда самарали натижа бермайди. Бизнинг аниқлашимизча, инфекцияланган хужайраларни йўқотишда Т-хужайравий иммун жавоб асосий рол ўйнайди ва ҳиқилдоқ папилломатозида у етарли даражада фаоллашмаган бўлади (1-расм).



1-расм. Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда касалликнинг клиник кечишига мос равишда иммунореактивлик ҳолати

Касалликнинг доимий рецидивланувчи шаклида ИФН-альфага нисбатан антитаналар концентрацияси меъёр кўрсаткичларидан 2,6 марта, тез-тез рецидивланувчи шаклида – 2,3 марта, камдан-кам рецидивланувчи шаклида эса 2 марта кўп бўлди. Демак, ИФН-альфага нисбатан антитаналар ҳосил бўлишининг кучайиши кузатилади ва бу патологик жараённинг аутоиммунизацияси ҳамда унинг прогрессивлашувини таъминлайди.

Касалликнинг доимий рецидивланувчи шаклида ИФН-гамма миқдори 3,5 марта, тез-тез рецидивланувчи шаклида – 2,4 марта, камдан-кам рецидивланувчи шаклида эса 5 марта кўп бўлди. Шундай қилиб, биз, касалликнинг

ривожланиши мобайнида ИФН-альфа ни камайиши, ИФН-альфага нисбатан антитаналарнинг кўпайиши ва ИФН-γ нинг камайишини таъкидлашимиз мумкин (1-жадвал).

ХПда иммун тизимининг асосий регулятор цитокинлари спектри касалликнинг клиник кечишига мос равишда ХП билан оғриган болаларда ФНО-альфа миқдорининг ошишини кўрсатди ($p < 0,001$). Кўриниб турганидек, касалликнинг доимий рецидивланувчи шакли билан болаларда ФНО-α нинг зардоб миқдори назорат кўрсаткичларига нисбатан 5 марта, касалликнинг тез-тез рецидивланувчи шакли билан болаларда - 5,2 марта, камдан-кам рецидивланувчи шаклида эса - 9 марта ошди.

1-жадвал

Ҳақиқатдоқ папилломатозидида касалликнинг клиник кечишига мос равишда интерферон статус ҳолати

Текширилган гуруҳлар	ИФН-α	ИФН-γ	Антитела к ИФН- α
Доимий-рецидивланувчи шакл	11,8±2,2***	13,7±1,9***	8,4±1,7**
Тез-тез рецидивланувчи шакл	13,2±2,4***	9,2±1,9**	7,2±1,3**
Камдан-кам рецидивланувчи шакл	17,6±2,62***	19,7±2,1***^	6,4±1,29*
Назорат	44,25±3,4	3,86±0,48	3,2±0,64

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Қизиғи шундаки, ХПнинг доимий рецидивланувчи шаклига эга болалар гуруҳида ФНО-α қийматининг назоратга нисбатан деярли - 9 марта, тез-тез рецидивланувчи шаклига нисбатан - 2 марта ва камдан-кам рецидивланувчи шаклига нисбатан - 1,8 марта сезиларли ошишидир.

Шундай қилиб, ФНО-альфа шундай цитокинки, у ўзининг хусусиятлари ва биологик таъсир спектрига кўра макрофаглар Т-лимфоцитларнинг ўзини маҳсулоти ҳисобланади. Демак, биз ишонч билан таъкидлашимиз мумкинки, ҳақиқатдоқнинг доимий рецидивланувчи папилломатозидида касалликнинг оғир кечиши кузатилади, бу иммунитетнинг хужайравий бўғинини пасайиши, гуморал омилларини фаоллашуви ва ўз навбатида яллиғланиш жараёнини қўллаб-қувватловчи ФНО-альфанинг камайиши билан боғлиқ (2-жадвал).

2-жадвал

Ҳақиқатдоқ папилломатозидида яллиғланишолди цитокинларининг қиёсий таъсифи, ($M \pm m$) нг/мл

Текширилган гуруҳлар	ФНО-α	ИЛ-6
Доимий рецидивланувчи шакл	22,9±3,1***	18,5±1,01***

Тез-тез рецидивланувчи шакл	23,7±4,1***	11,3±4,1^
Камдан-кам рецидивланувчи шакл	42,5±9,1***^	4,9±1,5^^^
Назорат	4,58±0,81	3,42±0,28

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$), ^ - фарқлар доимий-рецидивланувчи шакл кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

Барча ўрганилган гуруҳларда ИЛ-6 концентрацияси юқори бўлди. ИЛ-6 концентрацияси таҳлили ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли билан оғриган болалар гуруҳида ИЛ-6 миқдори – 5,4 марта, тез-тез рецидивланувчи шаклида – 3,3 марта, камдан-кам рецидивланувчи шаклида эса – 1,4 марта ошишини кўрсатди.

ИФН-альфани спонтан ишлаб чиқарилишини ўрганиш таҳлили шуни кўрсатдики, митоген таъсир этмаганда цитокин ишлаб чиқарилмайди. Асосан, спонтан ишлаб чиқариш даражаси ХПнинг доимий ва тез-тез рецидивланувчи шаклида назорат кўрсаткичларига нисбатан ишончли пасайди, яъни назорат гуруҳига нисбатан ИФН- α ни спонтан ишлаб чиқарилиши бир неча марта камайди (3-жадвал).

3-жадвал

Ҳақиқатдоқ папилломатози билан оғриган болаларда ИФН- α ни ишлаб чиқарилиши (спонтан ва индуцирланган)ни ўрганиш

Ҳақиқатдоқ папилломатози шакллари	ИФН- α	
	Спонтан ишлаб чиқарилиши	Индуцирланган ишлаб чиқарилиши
Доимий-рецидивланувчи шакл	22,8±0,7***	26,4±1,8***
Тез-тез рецидивланувчи шакл	26,9±1,7*^	37,3±4,1***^
Камдан-кам рецидивланувчи шакл	32,1±2,8^^	44,1±1,6***^^
Назорат	31,1±1,6	58,4±3,6

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$), ^ - фарқлар доимий-рецидивланувчи шакл кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

Мазкур таҳлил касалликни ривожланиши билан вирусга қарши кучли цитокин, шунингдек ўсмага қарши таъсирга эга бўлган ИФН- α нинг нафақат концентрацияси, балки ишлаб чиқарилишини ҳам пасайишидан далолат беради. Демак, болалардаги ҳақиқатдоқ папилломатози интерферонлар миқдорининг камайиши билан тавсифланади, бироқ, спонтан ишлаб чиқаришдан ташқари ИФН- α нинг индуцирланган ишлаб чиқарилишини ҳам аниқлаш муҳимдир, мазкур кўрсаткич вирусга қарши муҳим ИФН- α ни ишлаб чиқариш учун иммункомпетент ҳужайралар заҳираси, яъни имкониятларини кўрсатади.

Мазкур далил доимо иммунотерапияга ёндошувда ўз аксини топади, чунки иммунотерапия масаласини албатта чуқур таҳлил қилиш асосида ва индивидуал ҳал этиш лозим. Яъни, интерферон дори воситалари билан ўрин эгалловчи терапияни ёки қачонлардир иммун тизимининг қўшимча пасайишига олиб келувчи интерферонларнинг индукторларини тайинлаш лозим.

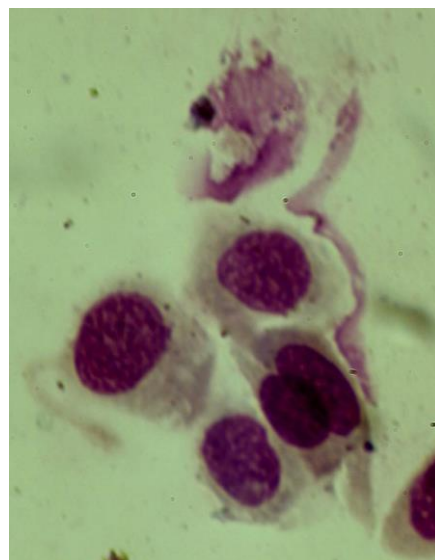
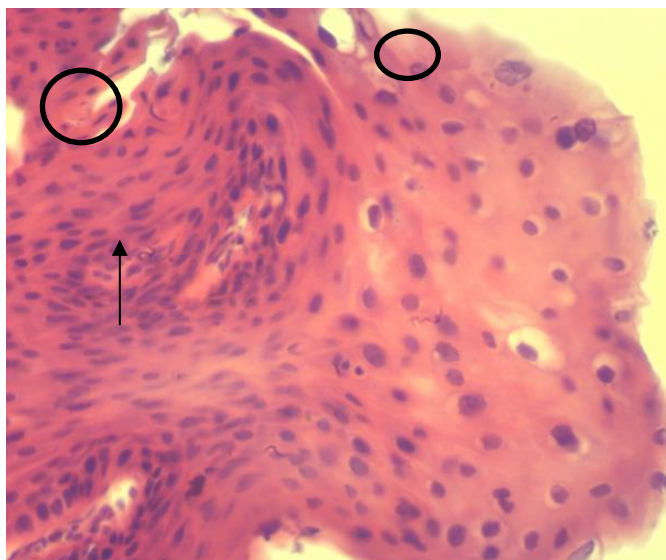
Шундай қилиб, болалардаги ҳиқилдоқ папилломатозидида яллиғланиш олди цитокинлари (альфа-ФНО) миқдорини таҳлил қилиш касалликнинг кечиши ва унинг ривожланишини башорат қилиш мезони ҳисобланади, шунингдек спонтан ва индуцирланган альфа-ИФНни ўрганиш вирусга қарши ИФН-α ни ишлаб чиқариш учун иммункомпетент ҳужайралар захираси, яъни имкониятларини аниқлаш ва ўз навбатида интерферон дори воситаларини тайинлашни корреляциялаш имконини беради.

Диссертациянинг **«Папилломавирусли инфекцияда нафас йўлларидаги ўзгаришларни морфологик белгилари»** деб номланган бешинчи бобида гистологик ва цитологик текширувлар асосида ҳиқилдоқнинг шиллиқ пардасидаги ўзгаришларнинг морфологик ўзига хос хусусиятлари тақдим этилган. Морфологик тадқиқотлар натижасида ОПВ инфекциясига мансуб белгилар аниқланди: койлоцитлар, суркалган хроматин расми билан гипохромия, паракератоз белгилари ва юқори митотик фаоллик ва болалар учун хос бўлган – дискератозсиз эпителий базал қаватининг пролиферацияси. Гистологик ва цитологик маълумотларни таққослаш, хусусан, койлоцитлар (голоядроли ҳужайралар)ни аниқланиши цитологик текширувлардан бола-ларда ҳиқилдоқ папилломатозини бирламчи ташҳислашда ОПВнинг мавжудлигини экспресс аниқлаш усули сифатида фойдаланиш имконини беради.

Шундай қилиб, болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини бирламчи ташҳислаш папилломавирусли инфекцияни цитологик аниқлаш билан 3D МСКТ эндоскопик текширувлар натижасида олинган маълумотларга асосланади.

Юқорида қайд этилганлар асосида биз ХПНи клиник кечиши таснифини ва ўз навбатида ХП билан оғриган болаларни юритиш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқдик.

ХПнинг камдан-кам рецидивланувчи шакли касалликнинг йилига бир марта рецидив бериб, яхши кечиши билан тавсифланади, ёки бундан ташқари нафас етишмовчилиги белгилари кузатилмайди, товуш функциясининг бузилиши билан бирга кечади; оператив муолажадан сўнг қолдиқ ўзгаришларсиз товуш функциясининг тўлиқ тикланиши билан тавсифланади (2-расм).



2-расм. Койлоцитлар, паракератоз, хроматиннинг суркалган расми билан гипохромия. Кат. 40×10 . Гематоксилин-эозин билан бўйланган. Цитология: кўпол хроматин, голоядроли шакллар

Шундай қилиб, болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини бирламчи ташхислаш папилломавирусли инфекцияни цитологик аниқлаш билан 3D МСКТ эндоскопик текширувлар натижасида олинган маълумотларга асосланади.

Юқорида қайд этилганлар асосида биз ХПНи клиник кечиши таснифини ва ўз навбатида ХП билан оғриган болаларни юритиш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқдик.

ХПнинг камдан-кам рецидивланувчи шакли касалликнинг йилига бир марта рецидив бериб, яхши кечиши билан тавсифланади, ёки бундан ташқари нафас етишмовчилиги белгилари кузатилмайди, товуш функциясининг бузилиши билан бирга кечади; оператив муолажадан сўнг қолдиқ ўзгаришларсиз товуш функциясининг тўлиқ тикланиши билан тавсифланади.

Касалликнинг мазкур тури махсус даволашни талаб қилмайди. ХПнинг тез-тез рецидивланувчи шакли рецидивланувчи кечиши, рецидивлари сонининг бир йилда 1 дан ортиқ ва 3 тагача учраши билан тавсифланади, рецидив даврида турли даражада ривожланган нафас етишмовчилиги белгилари билан кечади, турли даражада ривожланган бўғилиш кўринишида товуш функциясининг бузилиши билан кечади; операциядан сўнг товуш функциясининг қолдиқ товуш ўзгаришларсиз тўлиқ тикланиши ёки товушдаги сақланиб қолган турғун ўзгаришлар билан тавсифланади.

ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли рецидивлар билан кечиши, рецидивлараро даврнинг мавжуд эмаслиги, операциялар орасидаги давр 1-2 ойни ташкил қилганда кучли нафас етишмовчилиги белгилари, афониягача кучли товуш бўғилиши кўринишида товуш функциясининг бузилиши билан кечади; операциядан сўнг товушнинг бўғилиши кўринишидаги турғун ўзгаришлар билан тавсифланади.

Клиник ва иммунологик текширувлардан олинган маълумотлар беморларни юритиш ва даволаш алгоритмининг асоси ҳисобланади.

Клиник маълумотлар – муддати 1 ойдан кўп турғун характерли дисфония мавжуд барча болаларни эндоскопик текшириш. Эндоскопик кўрик 3D режимда ҳиқилдоқни виртуал МСКТ билан биргаликда ригид ларингоскопияни ўз ичига олади ва у ҳиқилдоқ папилломатози ташҳисини қўйиш, шунингдек товуш ёриғи юзаси ҳамда папилломани ўсиш давомийлигини ҳолис баҳолаш имконини беради.

Ҳиқилдоқ папилломатозини ташҳислаш шунингдек, иммунологик текширувларни ҳам талаб қилади – цитокинлар ўрганилади, ФНО ва индуцирланган альфа-ИФН миқдори аниқланади. ФНО миқдори бўйича касалликнинг кечишини башоратлаш мумкин - унинг миқдорини назоратга нисбатан 5 мартадан ортиқ бўлиши касалликни яхши кечишидан далолат беради, 5 мартадан кам бўлиши ва меъёрга яқинлашиши цитокин статусни пасайиши ва касалликни нохуш кечиши – тез-тез рецидивланишидан далолат беради (3-расм).



3-расм. Болалар ҳиқилдоқ папилломатозини олиб бориш ва даволаш мезонлари

Индукцирланган ИФН даражаси интерферон препаратларини тайинлашни корреляциялаш имконини беради: микдори камайганда - альфа-ИФН, микдори меъёр даражасида бўлганда – интерферон индукторлари (инозин пранобекс) тайинланади.

Ҳикилдоқ юзасининг торайишини аниқланиши фаол тактика: папилломани хирургик циторедукциясини талаб қилади. Бунда даволаш консерватив ва хирургик қисмлардан иборат бўлади. ҲПнинг доимий ва тез-тез рецидивланувчи шаклларида бир йил давомида антиоксидант қўшимчалар – витамин Е (альфа-токоферол ацетат) ва витамин С (аскорбин кислота) билан биргаликда альфа интерферон - лаферабион ИФН-альфа-2 ни ўз ичига олувчи махсус терапия ўтказилади.

Касалликнинг камдан-кам рецидивланувчи шаклида иммуностимулятор ликопид (ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид) тайинланади, у кучли яллағланишга қарши таъсир кўрсатиб, ФНО ни камайтиради. Иммунологик кўрсаткичлар, хусусан, ФНО микдори специфик давони тайинлаш имконини беради. Масалан, ФНОни назоратга нисбатан 5 марта кўп бўлиши касалликнинг яхши кечиши ва эҳтимол камдан-кам рецидивланувчи шаклидан далолат беради, бунда беморга дори воситаси тайинланади. Унинг таъсири ФНО ва ИЛ-1ни рецепторлар билан боғланишига асосланган бўлиб, бу яллиғланиш жараёнларининг пасайишига олиб келади. Бундан ташқари, у моноцит/макрофагларнинг фаоллигини стимуллайди ва иммунитетнинг барча учта асосий бўғини: фагоцитоз, ҳужайравий ва гуморал иммунитетга таъсир кўрсатади. Ликопид рецепторларнинг ФНО ва ИЛ-1га силжиши (шеддинг)ни таъминлайди ва яллиғланиш жараёнини пасайишига олиб келади. Шундай қилиб, моноцит/макрофагларнинг фаоллигини ошириб, оқибатда ликопид иммунитетнинг барча учта асосий бўғини: фагоцитоз, ҳужайравий ва гуморал иммунитетга таъсир кўрсатади.

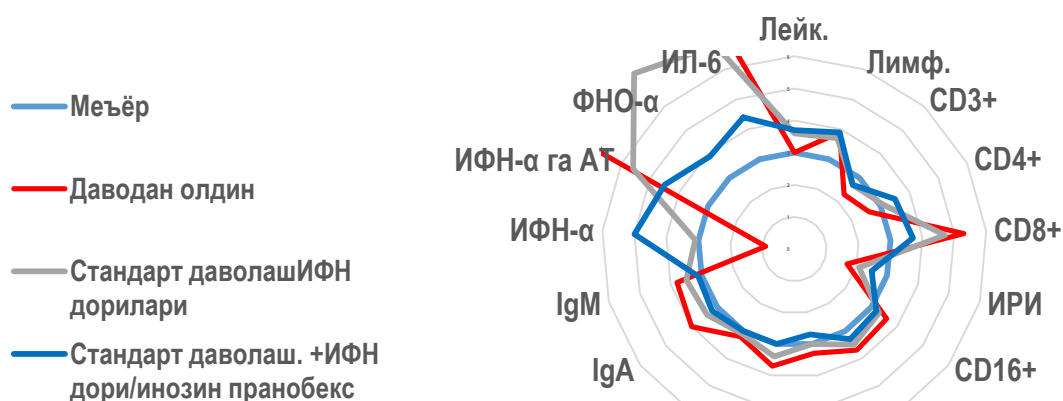
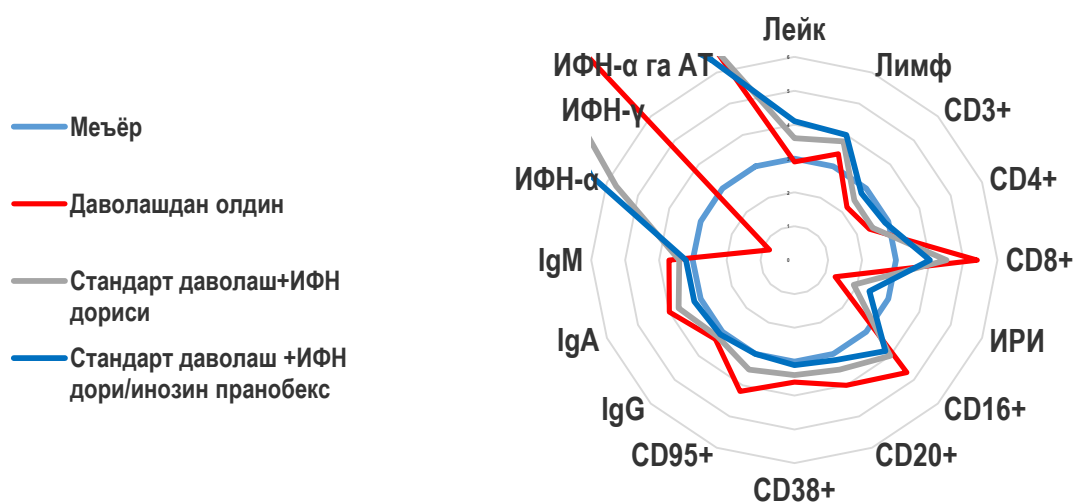
Диссертациянинг «Ҳикилдоқнинг рецидивланувчи папилломатози билан оғриган беморларни юритиш тактикасини ўзига хос хусусиятлари ва даволаш самарадорлигини клиник-иммунологик натижалари» деб номланувчи олтинчи бобида қиёсий аспектда ҲП билан оғриган беморларни даволаш натижалари келтирилган, бунда даволаш самарадорлиги клиник ва иммунологик маълумотлар асосида баҳоланган.

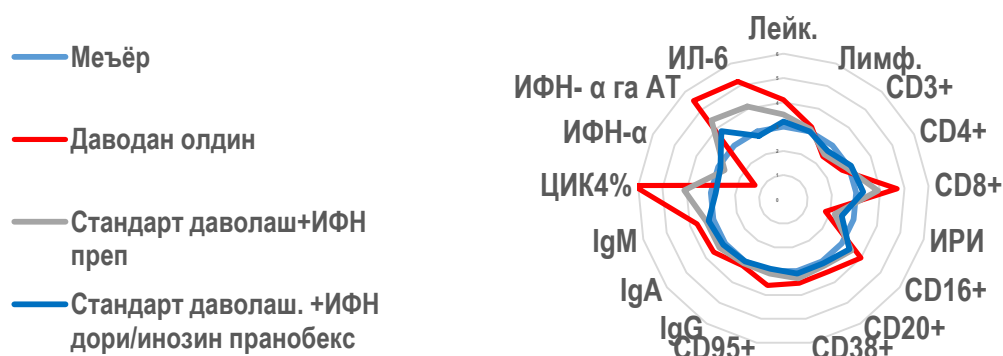
Таклиф этилаётган усулнинг самарадорлигина аниқлаш ва беморларни юритиш алгоритминини ишлаб чиқиш учун беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

Гуруҳ номлари	Гуруҳ	Даволаш
Доимий рецидивланувчи ҲП	1а (26)	Трад/л
	1в (18)	Трад/л+инозин
Тез-тез рецидивланувчи ҲП	2а (23)	Трад/л
	2в (20)	Трад/л+инозин
Камдан-кам рецидивланувчи ҲП	3а (53)	Трад/л
	3в (24)	Трад/л+ликопид

ХПнинг доимий рецидивланувчи шакли билан оғриган беморлар гуруҳида даволашгача бўлган болалар гуруҳига нисбатан ИФН- α миқдори даволаш динамикасида 1а гуруҳ болаларида – 7,1 марта, 1в гуруҳда – 8 марта юқори бўлди.

Шундай қилиб, мавжуд имкониятлар, яъни индукция учун интерферонлар захираси фонида ва интерферонлар индукторлари тайинланганда нафақат ИФН- α ни меъёрда ишланиши билан ифодаланувчи вирусга қарши иммунитетнинг сезиларли яхшиланиши кузатилади. Цитокинлар миқдорини кўрсатишича, ИЛ-6 миқдори даволашдан сўнг даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан 1а гуруҳда – 1,6 марта, 1 в гуруҳда – 2,7 марта камайди. Даволаш фонида шунингдек, ФНО- α миқдори камайди, инозин билан комплексида ўтказилган ИФН-терапия фонида ИЛ-6 ва ФНО- α ни сезиларли камайиши билан ифодаланувчи самаралироқ иммун жавоб кузатилди.





Расм. 4. Болалар ҳиқилдоқ папилломатозининг даволаниш фонидаги иммунологик ҳолат

а) доимий қайталанувчи шакли б) тез-тез қайталанувчи шакли
в) Камдан-кам қайталанувчи шакли

Шундай қилиб, стандарт терапия фонида инозин қабул қилган доимий рецидивланувчи ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалар учун стандарт даволанган болаларга нисбатан ИФН-альфа миқдорининг 1,13 марта, ИФН-γ миқдорининг -1,1 марта ошиши, ИФН-α га нисбатан антитаналарнинг 1,14 марта, ФНО-α нинг 1,5марта, ИЛ-6 нинг 1,74 марта камайиши хос бўлди.

Биз аниқлаган фарқлар ишончли бўлиб, ИРИ кўрсаткичи 1,3 марта юқори бўлди. Клиник жиҳатдан бу ҳолат рецидивларнинг деярли 3 марта камайиши билан ифодаланди (жадвал 4).

Таблица 4

Доимий рецидивланувчи ХП билан оғриган болаларни даволаш самарадорлигини баҳолаш

Клиник мезонлар	1 гуруҳ		
	даволашгача	даволашдан сўнг 1а гуруҳ	даволашдан сўнг Ib гуруҳ
Ҳиқилдоқ папилломатози рецидивларининг сони	3,2±0,8	3,5±1,2	1,3±0,2*
Ремиссиянинг давомийлиги (ойлар)	3,5±0,6	3,6±0,4	6,5±1,2*^
ИРИ	0,72±0,02	1,04±0,04***	1,32±0,02***^^^
ИФН-α	11,9±1,95	84,5±1,92***	95,7±1,80***^^^
ФНО-α	21,9±2,82	12,94±0,73***	8,62±0,41***^^^
ИЛ-6	19,8±1,25	12,70±0,55***	7,3±1,42***^^^

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача бўлган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, *** - $P<0,001$), ^ - фарқлар 1а гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

ХПнинг камдан-кам рецидивланувчи шакли билан оғриган беморлар гуруҳида даволашгача бўлган болалар гуруҳига нисбатан ИФН- α миқдори даволаш динамикасида 2а гуруҳ болаларида – 3,5 марта, 2в гуруҳда – 5,5 марта юқори бўлди. Шундай қилиб, ХПнинг тез-тез рецидивланувчи шакли билан оғриган болалар гуруҳидагидек каби манзара кузатилди, яъни қон зардобиди интерферонларнинг юқори фаоллиги қайд этилиб, бу бемор ҳолатининг клиник яхшиланиши ва рецидивларнинг камайиши билан тасдиқланади. ФНО- α ва ИЛ-6ни ўрганиш шуни кўрсатдики, ИЛ-6 даволаш динамикасида даволашгача бўлган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2а гуруҳда 1,4 марта, 2в гуруҳда 2,2 марта камайган. Даволаш динамикасида ФНО- α кўрсаткичи назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқорилигича қолди, бироқ даволашгача бўлган болалар гуруҳига нисбатан сезиларли паст бўлди. ИРИ миқдори 2в гуруҳда – 1,5 раза, 2а гуруҳда эса – 1,24 марта ошди. Шундай қилиб, ҳиқилдоқнинг тез-тез рецидивланувчи папилломатози билан оғриган болаларда ФНО- α миқдорининг пасайиши аниқланди, инозин билан ИФН-терапия фонида самаралироқ иммун жавоб кузатилди, бу эса мазкур дори воситасининг яллиғланишолди цитокинларини камайиши ҳисобига кучли яллиғланишга қарши самарасидан далолат беради (жадвал 5).

5-жадвал

Тез-тез рецидивланувчи ХП билан оғриган болаларни даволаш
самарадорлигини баҳолаш

Клиник мезонлар	2 гуруҳ		
	даволашгача	Даволашдан сўнг 2 а гуруҳ	Даволашдан сўнг 2 в гуруҳ
Ҳиқилдоқ папилломатози рецидивларининг сони	4,7 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 1,05	0,3 $\pm$ 0,05***^^
Ремиссиянинг давомийлиги (ойлар)	1,1 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,7*	9,5 $\pm$ 1,05***^^^
ИРИ	0,92 $\pm$ 0,04	1,14 $\pm$ 0,03***	1,38 $\pm$ 0,01***^^^
ИФН- α	13,4 $\pm$ 2,4	46,40 $\pm$ 1,65***	74,20 $\pm$ 1,94***^^^
ФНО- α	23,7 $\pm$ 4,1	11,93 $\pm$ 0,80**	6,20 $\pm$ 0,50***^^^
ИЛ-6	11,6 $\pm$ 4,2	8,12 $\pm$ 0,58	5,21 $\pm$ 0,41^^^

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача бўлган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, *** - $P<0,001$), ^ - фарқлар 1а гуруҳ

кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли ($\wedge$ - $P<0,05$, $\wedge\wedge$ - $P<0,001$)

Даволашгача бўлган болалар гуруҳига нисбатан ХПнинг камдан-кам рецидивланувчи шакли билан оғриган беморлар 3а гуруҳида ИФН- α миқдори даволаш динамикасида 2,14 марта, 3в болалар гуруҳида эса – 2,3 марта ошди. Демак, стандарт терапия фонида қон зардобиди интерферонларнинг юқори фаоллиги кўрсатилган, бу эса бемор ҳолатининг клиник яхшиланиши ва рецидивлар сонининг камайиши билан тасдиқланади.

ФНО- α ва ИЛ-6ни ўрганиш шуни кўрсатдики, ИЛ-6 даволаш динамикасида даволашгача бўлган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3а гуруҳда 1,3 марта, 3 в гуруҳда 1,8 марта камайди. Шуни қайд этиб ўтиш лозимки, айнан мазкур болалар гуруҳида ИЛ-6 кўрсаткичлари меъёрга яқинлашди ёки сезиларли камайди. ФНО- α ҳам даволаш динамикасида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқори кўрсаткичларга эгаллигича қолди, лекин даволашгача бўлган болалар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли паст бўлди.

Шундай қилиб, ФНО- α миқдорининг камайиши аниқланди, айнан ликопид билан биргаликдаги ИФН-терапия фонида самаралироқ иммун жавоб кузатилди, бу эса мазкур дори воситасининг кучли яллиғланишга қарши таъсиридан далолат беради. Демак, стандарт терапия фонида ликопид қабул қилган камдан-кам рецидивланувчи ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болалар учун стандарт даволанган болаларга нисбатан ИФН-альфа миқдорининг 1,1 марта ошиши, ФНО- α нинг 1,9 марта камайиши, ИЛ-6 нинг 1,4 марта камайиши, ИРИнинг 1,1 марта ошиши хос бўлди.

6-жадвал

Камдан-кам рецидивланувчи ХП билан оғриган болаларни даволаш
самарадорлигини баҳолаш

Клиник мезонлар	3 гуруҳ		
	даволашгача	Даволашдан сўнг 3а гуруҳ	Даволашдан сўнг 3в гуруҳ
Ҳиқилдоқ папилломатози рецидивларининг сони	1,02 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,52	0
Ремиссиянинг давомийлиги (ойлар)	10,1 $\pm$ 0,7	14,1 $\pm$ 2,4	28,8 $\pm$ 7,5*
ИРИ	0,98 $\pm$ 0,03	1,22 $\pm$ 0,04***	1,35 $\pm$ 0,03*** $\wedge$
ИФН- α	18,5 $\pm$ 1,42	39,70 $\pm$ 0,88***	42,60 $\pm$ 1,55 ***
ФНО- α	34,4 $\pm$ 1,35	14,30 $\pm$ 0,81***	7,40 $\pm$ 1,35*** $\wedge\wedge$

ИЛ-6	6,20±0,55	4,90±0,45	3,29±0,40 ***^^
------	-----------	-----------	-----------------

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача бўлган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, *** - $P<0,001$), ^ - фарқлар 1а гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

Шундай қилиб, иммунреактивликнинг даволашгача ва вирусга қарши даволаш динамикасида иммунитетнинг ҳужайравий кўрсаткичларини фаоллашуви, лимфоцитларнинг фаол маркерлари ва иммунитетнинг гуморал омилларини пасайиши билан бир томонлама йўналган ўзгаришлари даволашнинг яллиғланишга қарши таъсирдан далолат беради, болаларда ХПни даволаш учун жараённинг кечишига мос равишда микроэндоскопик ларингохирургиядан фойдаланган ҳолда оптималлаштирилган комплекс ёндошувни қўлланилиши эса рецидивларнинг камайиши, ҳаёт сифатини объектив яхшиланиши билан клиник тузалишни таъминлайди.

ХУЛОСА

1. Касаллик манифестацияси ёши, лимфоҳалқум ҳалқаси патологиясининг мавжудлиги, шунингдек меъда-ичак найи фаолиятини коррекциялашни талаб қилувчи ҳиқилдоқ-ҳалқум соҳасида кислоталиликнинг ошиши болаларда ҳиқилдоқ папилломатозининг қайталанишига таъсир қилувчи омиллар ҳисобланади.

2. Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини клиник ривожланиши унинг рецидивлашувини ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб, касалликнинг кейинги ривожланиши ва башоратини белгилайди.

3. Ҳиқилдоқнинг рецидивланувчи папилломатози билан оғриган болаларни иммунологик текширувлари ҳужайраичи вирус инфекцияси билан курашишда самарасиз бўлган В-ҳужайравий (гуморал) иммун жавобни проактивацияси фонида чуқур Т-ҳужайравий иммунтанқисликни ривожланишини аниқлади.

4. Иммунологик таҳлил ИФН-гамма миқдорини назорат кўрсаткичларига нисбатан ошишини кўрсатди ($p < 0,05$), бунда ИФН-гамманинг энг юқори кўрсаткичи ҳиқилдоқ папилломатозининг камдан-кам рецидивланувчи шаклига эга болалар учун хос бўлди, энг кам миқдори эса ҳиқилдоқ папилломатозининг тез-тез қайталанувчи шаклида кузатилди.

5. Яллиғланишолди цитокинлари кўрсаткичларининг ўзгариши, хусусан, ФНО миқдори касалликнинг клиник кечиши, айнан ҳиқилдоқ папилломатозининг рецидивланиши частотаси билан тўғри корреляцион алоқага эга бўлиб, ундан ўтказиладиган давони башоратлаш самарасини баҳолаш ва ташҳислаш учун фойдаланиш мумкин.

6. Митогенлар таъсирида цитокинлар (ИФН-альфа)ни индуцирланган ва спонтан ишлаб чиқарилишини таҳлил қилиш иммун тизими ҳужайраси имкониятларини тавсифлаш имконини беради ва ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда иммунтерапияни ўтказишга ёндашувларни аниқлайди.

7. Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларда оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасини цитологик текширувларида койлоцитлар ва юқори пролифератив фаолликка эга кўп ядроли ҳужайралар, бир вақтнинг ўзида морфологик биоптатларда кўп қаватли ясси эпителийда койлоцитларнинг аниқланиши, стромада кенгайган ва қон билан тўлган капиллярларнинг мавжудлиги тўқималарнинг папилломовируслар билан инфекцияланиш манзарасини ифодалайди.

8. Ҳиқилдоқ папилломатози билан оғриган болаларни юритишга клиник-иммунологик комплекс ёндашув қўлланилганда ремиссия вақтининг чўзилиши билан рецидивлар сонини камайиши, шунингдек иммунитетнинг ҳужайравий кўрсаткичларини фаоллашуви, лимфоцитларнинг фаоллашув

маркерлари ва иммунитетнинг гуморал омилларини пасайиши кузатилди, бу ўтказилган давонинг яллиғланишга қарши таъсиридан далолат беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

МАХАМАДАМИНОВА ШОИРА АБДУВАЛИЕВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАТОЗА
ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ**

**14.00.04 - Оториноларингология
14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 28.04.2016/B2016.2.Tib719

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научные руководители: **Абдуллаева Нигора Нусратовна** доктор мед наук, доцент

Исмаилова Адолат Абдурахимовна доктор мед наук, в.н.с.

Официальные оппоненты: **Қарабоев Хуррам. Эсамкулович** доктор мед наук, профессор

Арипова Тамарахон Уктамовна доктор мед наук, профессор академик РУз АН

Тулебаев Раис Кажкенович доктор мед наук, профессор академик РКаз АН

Ведущая организация: **Krfnktnhaus Hietzing, Austria. Австрия**
Хиетцинг госпитали, Австрия.

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.28.12.2017.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100047, город Ташкент, Яшнобадский район, улица Махтумкули, 103 (Тел./факс: (+99871) 230-20-65, 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Ташкентском государственном стоматологическом институте (зарегистрирован за № _____), (Адрес: 100047, г. Ташкент, Яшнобадский район, улица Махтумкули, 103. (Тел./факс: (+99871) -230-20-65, 230-47-99).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(протокол рассылки № _____ от _____ 2018 года).

Ж. А. Ризаев

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., доцент

Л. Э. Хасанова

Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., доцент

А. А. Абдукаюмов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Введение (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всемирная организация здравоохранения определяет папилломатоз гортани (ПГ) редким заболеванием, вызванным вирусом папилломы человека (ВПЧ) ВПЧ-6 и ВПЧ-11, при котором папилломы формируются в гортани или других частях дыхательных путей¹. Несмотря на редкость патологии, его развитие в детском возрасте может привести к серьёзной проблеме из-за обструкции дыхательных путей. ПГ наблюдается в основном у детей в возрасте младше 5 лет. Распространённость ПГ в педиатрической популяции по странам Северной Америки и Западной Европы в среднем составляет 4,3 на 100 000, полученными в исследовании в США, при опросе ЛОР врачей выявил, что частота ПГ в педиатрической популяции составляет 4,3 на 100 000 (Larson D. A., Derkay C. S., 2010, 7A, 9A, 6J). Кроме того, стоит отметить, особенность развития заболевания среди детей в семьях с низким социально-экономическим статусом, которое отмечают многие исследователи (Larson D. A., Derkay C. S., 2010, 7A)

ПГ является наиболее распространённым доброкачественным новообразованием гортани среди детей и второй по частоте причиной охриплости у детей. Несмотря на то что ПГ доброкачественное заболевание, которое обычно ограничивается ростом в гортани, оно имеет тенденцию к прогрессированию с непредсказуемым клиническим течением, с рецидивированием и распространением по всему дыхательному тракту, а также может претерпеть злокачественную конверсию (Derkay Craig S., Wiatrak Brian, 2008).

Так, можно уверенно отнести папилловирусную инфекцию к сформированному иммунодефицитному состоянию, который скорее всего, обусловлен дефектами одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Иммунодефициты — это самостоятельные заболевания, характеризующиеся недостаточностью иммунной системы [168, 172]. Конечно же, при инфекциях формируется вторичный иммунодефицит, который является клинко-иммунологическим синдромом, развивающимся на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, характеризующийся устойчивым выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности [29, 69, 82, 148]. (Плужников М. С., 2002; Семенов А. В., 2005)

Несмотря на многочисленность различных способов методов лечения больных с ПГ до сих пор не разработан оптимальный подход к решению проблемы папилломовирусной инфекции. Частота рецидивирования и развитие процессов рубцевания в гортани и трахее вследствие возрастающего количества операций неуклонно растёт без видимой тенденции к снижению (Каримова Ф. С., 2003, Feltkamp M. C., Broer R., 2003).

Кроме того, исследование иммунной системы и интерферонового статуса, включающего изучение содержания основных интерферонов альфа, бета, гамма, а также антител к интерферону-альфа при папилломатозе гортани у детей в динамике лечения представляется особенно значимым.

¹ ВОЗ. Вакцина против вируса папилломы человека: ВОЗ адрес документа, октябрь 2014//
Еженедельный эпидемиологический бюллетень 2014 год 24 октября.

Данное научное исследование наряду с достижениями в лечении и сокращении рецидивирования папилломатоза в нашей стране внедрена схема ведения больных которая послужит эффективной реабилитации тяжёлого контингента больных. В программе стратегии по пяти приоритетным направлениям развития республики Узбекистан в 2017-2021 годах определена важность «расширения доступа к получению качественного медицинского обслуживания детям, предоставления специализированной и высокотехнологичной помощи», что будет способствовать дальнейшему развитию укрепления здоровья населения, в частности касаясь охраны здоровья детей и подростков.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научно-исследовательские работы, посвящённые проблеме папилломатоза гортани у детей направленные на эпидемиологические, клиничко-иммунологические факторы развития, механизмы патогенетического развития заболевания, а также диагностирования, лечения и предупреждения этой болезни, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях, в их числе: Academic Medical Center, Amsterdam, (Netherlands); Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, London (United Kingdom); Queens Medical Centre, Nottingham, (United Kingdom); Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, (Spain); Yong Loo Lin School of Medicine, National University (Singapore); Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, (USA); Medical University of South Carolina, Charleston, (USA); St Vincents Hospital, University of New South Wales & Macquarie University, Sydney, (Australia).

В результате исследований, проведенных в мире, распространенности и эпидемиологии. Q. Cue, H. Ван, J. Ван определяют респираторный папилломатоз как заболевание с преимущественным поражением ларингеальной области и относят к заболеваниям потенциально угрожающим жизни.

В настоящее время в мировом масштабе по диагностированию, лечению, эффективной профилактике этой болезни ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлений, в том числе: изучения патогенеза папилломатоза гортани; разработка критериев диагностики и лечения; разработке новых,

²2017-2021 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» указ №ПФ-4947

³Зарубежные литературные источники по теме диссертационной работе:

<http://www.uva.nl/en/faculties/faculteit-der-geneeskunde/faculty-of-medicine-amc.html>;

<http://www.uclh.nhs.uk/OurServices/OurHospitals/RNTNE/Pages/Home.aspx>;

<https://www.nhs.uk/Services/hospitals/Overview/DefaultView.aspx?id=2027>; <https://www.me-oto.com/en/me-oto-/Rhinology.html>;

<http://hubc.ub.edu/en/entitats/mapa-actors/university-hospital-clinic-de-barcelona>;

<http://www.nuhs.edu.sg>; <https://www.pennmedicine.org/departments-and-centers/otorhinolaryngology>;

<https://www.cancer.com.au/locations/macquarie-university-hospital>

эффективных методик консервативного и хирургического лечения с применением лазерных технологий.

Степень изученности проблемы. Новая эра в исследовании респираторного папилломатоза началась только после определения её вирусной природы (1980 –е и 2000-е годы), что вызвало всплеск исследований в сфере респираторного папилломатоза. Однако стоит отметить, что большинство исследований и открытий были связаны с учеными дальнего зарубежья, так как исследования заболеваний вирусной природы требует больших финансовых затрат и инновационных технологий.

Большинство исследований касались распространенности и эпидемиологии. Q. Сие, Н. Ван, J. Ван определяют респираторный папилломатоз как заболевание с преимущественным поражением ларингеальной области и относят к заболеваниям потенциально угрожающим жизни. Большинство же исследований касаются не конкретно ПГ, а папилломовирусной инфекции и возможным заболеваниям, которые могут быть с ней ассоциированы. Так чаще всего освещаются различные стороны генитального ВПЧ, который является основным источником её распространения [1].

В Узбекистане проблема папилломатоза гортани изучалась в 90-х годах прошлого столетия (Якубов М. М., 1993), когда данное заболевание не связывали с ВПЧ-инфекцией. Поэтому и исследования больше касались анатомических особенностей (разделение по распространенности). Проводились попытки связать развитие ПГ и её частые рецидивы с развитием иммунных нарушений, в связи с чем в лечение включались иммуностимуляторы, в том числе интерферон. Однако данных о возможном этиологическом факторе ВПЧ в исследовании не говориться, хотя в морфологических биоптатах уже находили клетки с вакуолизированным ядром и просветленным матриксом, а также выявляли огромные вакуоли в цитоплазме происхождения которых, в те годы было ещё неясным. В настоящее время эти клетки именуются койлоцитами – прямым свидетельством ВПЧ-инфекции (Якубов М. М., 1993). В 2000-х годах целенаправленных исследований в области папилломатоза гортани не было, были разрозненные данные по различным методам лечения, однако цельного исследования не было.

В настоящее время исследователи Австралии в своих работах пришли к выводу, что респираторный папилломатоз можно будет контролировать только после того, как будут введены программы вакцинации от ВПЧ [6Л].

Несмотря на все исследования неясны причины рецидивирования ПГ, необходимы новые научные изыскания в разработка прогностических критериев течения ПГ и его ранней до клинической диагностики и мер профилактики.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация отражена в следующих проектах: диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры оториноларингологии Ташкентской медицинской академии.

Цель исследования - изучить и выявить диагностические и прогностические критерии папилломатоза гортани у детей и разработать комплексные лечебные мероприятия при его рецидивирующем течении.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

выявить особенности клинического течения папилломатоза гортани у детей и определить факторы, влияющие на его рецидивирование;

выявить особенности иммунореактивности (клеточные и гуморальные факторы) детей в зависимости от клинического течения папилломатоза гортани;

оценить интерфероновый статус (ИФН-альфа, ИФН-гамма, антитела к ИФН-альфа) у детей с папилломатозом гортани в зависимости от клинического течения;

оценить цитокиновый статус (ИЛ-6, ФНО-альфа) у детей с папилломатозом гортани в зависимости от клинического течения;

выявить морфоцитологические особенности слизистой оболочки гортани у детей папилломатозом гортани и определить возможности её первичной цитодиагностики;

на основании полученных клинико-иммунологических данных разработать комплекс мер по сокращению сроков рецидивирования, дать прогноз заболевания и меры её профилактики.

Объект исследования: 186 больных детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с респираторным папилломатозом гортани.

Предмет исследования: кровь, сыворотка крови, слюна, мазок из гортаноглотки и гортани, кусочки удаленных тканей при оперативном вмешательстве.

Методы исследования. Использованы общеклинические, инструментальные (эндоскопия), функциональные (ВМФ – время максимальной фонации), МСКТ, исследование, иммунологические (исследование гуморального и клеточного иммунитета), морфологические, статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основании данных диссертации выявлены особенности эпидемиологии развития ПГ в детской популяции. Кроме того, определены факторы, способствующие развитию и рецидивированию папилломатоза у детей в узбекской популяции и меры их ликвидации. Впервые выявлена роль цитологических исследований в определении факта вирус инфицированности ВПЧ у детей папилломатозом гортани, выявлена корреляционная связь между морфологическими и цитологическими находками у больных с папилломатозом гортани у детей;

выявлены особенности цитокинового статуса у детей папилломатозом гортани, в частности показатели ФНО, уровень альфа- и гамма ИФН, корреляция показателей которых являются закономерностями проявления и рецидивирования папилломатоза гортани у детей;

впервые выявлено что определенные показатели уровня провоспалительных цитокинов (ФНО) являются прогностическим критерием определения степени рецидивирования папилломатоза гортани у детей;

впервые разработаны комплексные меры по этапной диагностике папилломатоза гортани у детей, а также патогенетически обоснованные схемы тактики их ведения и принципы иммунотерапии.

Практические результаты исследования состоят в определении на первичном этапе диагностики факторов развития папилломатоза гортани у детей даст возможность раннего и своевременного выявления и направления детей с папилломатозом гортани в специализированные центры, предотвращая состояния, угрожающие их жизни.

Проведение цитологического исследования слизистой полости рта является экспресс методом диагностики папилломовирусной инфекции с прогнозированием возможного развития папилломатоза гортани у детей.

Определение динамика изменений интерферонового статуса (альфа-, гамма-ИФН) при индукции служит прогностическим критерием назначения препаратов иммунотерапии при папилломатозе гортани у детей.

Определение уровня провоспалительных цитокинов даст возможность прогнозировать течение папилломатоза гортани у детей и определять тактику ведения больного.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм является информативным, оптимально достаточным для выявления клинических особенностей течения патологического процесса и определения тактики его лечения.

разработке алгоритма стратегии и алгоритма тактики комплексного лечения хронических заболеваний носа и околоносовых пазух у лиц с хроническим гломерулонефритом, а также и без него. Внедрение малоинвазивной синусирургии в комплексе с оптимизированной схемой приема антибиотиков, топических кортикостероидов, противогрибковых препаратов, антиоксидантов и муколитиков позволило провести радикальное удаление очагов хронической инфекции и модуляции иммунной системы у больных хроническими риносинуситами, в том числе и из группы высокого хирургического риска – с ХГН. В катамнезе доказана высокая эффективность предлагаемого способа лечения, позволившего сократить число рецидивов и продлить ремиссию при хронических заболеваниях носа и околоносовых пазух.

В практическое здравоохранение внедрены методические рекомендации: «Принципы ведения больных с хроническими риносинуситами без назальных полипов при хроническом гломерулонефрите».

Достоверность результатов исследования. Исследование проведено на достаточном количестве клинического материала – 186 больных с папилломатозом гортани. Использованы современные и информативные методы исследования – эндоскопия, МСКТ. Иммунологические методы стандартизованы, т.к. тесты выполнены с использованием стандартных наборов реагентов. Цифровой материал подвергнут статистической обработке с использованием Т-критерия Стьюдента, данные представлены в виде $M \pm m$.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты имеют фундаментальное и прикладное значение, т.к. установлены клинические, морфологические и иммунологические особенности течения папилломатоза гортани у детей, на основании чего разработан эффективный алгоритм ведения и лечения, обеспечивающий эффективную стойкую ремиссию, что позволяет исключить рецидивы ПГ и улучшает качество жизни больных, чем достигается экономический эффект.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования отражены в методических рекомендациях для ЛОР врачей, ВОП врачей, врачей первичного звена и вирусологов-иммунологов.

Проведенные лечебно-диагностические мероприятия привели к своевременной диагностике и патогенетически обоснованной тактике ведения больных с папилломатозом гортани у детей, что повлекло сокращение больных тяжелыми формами ПГ и уменьшению случаев с выраженной обструкцией гортани.

Методической рекомендации «Принципа ведения больных с папилломатозом гортани у детей», которая внедрена в практику здравоохранения и используется в лечебно-диагностической деятельности 3 клиники Ташкентской медицинской академии. На основе разработанных алгоритмов диагностики достоверная диагностика выявлена у 98,6% больных.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования, изложенные в диссертации, доложены и обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международного и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования по теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 10 статей, из них 7 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследования, заключения и литературы. Диссертационная работа изложена на 184 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Состояние проблемы папилломатоза гортани у детей**» приведён обзор литературы, состоящий из пяти подглав. Обзор посвящен вопросам эпидемиологии, этиологии, диагностики папилломатоза гортани, патогенетическим аспектам развития заболевания и коморбидности. Рассмотрены механизмы развития ВПЧ (вирус папилломы человека) ассоциированных заболеваний, особенности иммунореактивности при вообще вирусных заболеваниях и в частности при ВПЧ-инфицированности. Представлены клинические особенности течения ПГ у детей; современные диагностические приемы, способы лечения и хирургической тактики при ПГ. Рассмотрены показания и эффективность применения специфической терапии и ведение детей с ПГ. Указаны дискуссионные и нерешенные вопросы, требующие дальнейшей разработки.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» описаны материалы и методы исследования. В работе проведен анализ лечения 186 больных, которые были обследованных с 2008 по 2017 годы с папилломатозом гортани в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в ЛОР клинике Ташкентской медицинской академии.

Среди обследованных нами больных преобладали лица мужского пола, что составило 54,8%, однако достоверных половых различий не выявлено. При рассмотрении возрастного состава выявлено, что основное количество больных приходится на возраст до 7 лет (150, 80,6%), при этом немалый процент из них приходится на ранний возраст (до 3-х лет) – 39,2%, что сопряжено с выраженным сужением голосовой щели и развитием дыхательной недостаточности. Всем больным проведено полное клиническое и иммунологическое обследование. Специальное обследование включало нижеследующее. Исследование гортани - ларингоскопия проводилось по стандартной методике. Эндоскопические исследования осуществляли при помощи жестких эндоскопов. МСКТ-исследование проводили в 3Д режиме с виртуальной ларингоскопией. Определение дисфонии и ВМФ (времени максимальной фонации) проводили по стандартным методикам, основанным на степени несмыкания голосовых связок в зависимости от объема разрастаний в голосовой щели. Проводили морфологические исследования, включавшие гистологические и цитологические методы. Иммунологические и вирусологические исследования включали исследование клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса и ПЦР-идентификации ВПЧ.

В структуре ПГ проводили деление по группам в зависимости от клинического течения по частоте рецидивирования: непрерывно-рецидивирующие формы, часто-рецидивирующие формы и редко-рецидивирующие формы, что выявило высокие показатели встречаемости часторецидивирующих форм почти 47% с рецидивами более 3 раз в год (и редко рецидивирующих форм 53%).

Исследование анамнеза демографических и социальных факторов развития папилломатоза гортани у детей выявило:

- в 71,5% случаев (133 больных детей) семей отцы являлись трудовыми мигрантами.
- Социальный статус семьи выявил преобладание семей с низким социальным уровнем (в которых оба родителя не имеют высшего или специального образования – 142 (76,4%)),
- так же мы выявили наличие других ВПЧ ассоциированных заболеваний в виде множественных папиллом кожи шеи, спины и других частей тела выявлялись в 137 семьях (у родителей), что составило 73,7%, относящийся, к неблагоприятному «семейному фону» по папилломавирусной инфекции.

Кроме того, выявлено, что 90,8% (n=169) обследованных нами детей - первенцы. При этом матери обследованных детей-первенцев беременели в первый год после первого контакта с половым партнером, что соответствует данным литературы, что активация и усиленное размножение вируса с клиническими проявлениями в виде папиллом и кондилом происходит в течении

до 24 месяцев (в среднем 6-12 месяцев) с самоизлечением или переходом в хроническую форму (Förster G., Boltze C., Seidel J., Pawlita M., Müller A., 2008) при которой вирус перестает определяться доступными в настоящее время методами диагностики.

В третьей главе **«Результаты клинических исследований больных с папилломатозом гортани до лечения»** описаны особенности клинического течения ПГ у детей. Основными клиническими симптомами поступления детей с папилломатозом гортани явились охриплость и дыхательная недостаточность. Однако дебютом все же являлась дисфония вплоть до афонии, которая появлялась в возрасте от 1 до 3 лет у большинства больных (71,5%) период активного роста и развития иммунной системы, а также периода активного контакта детей с воздушно-капельной инфекцией (провоцирующего факторы вирусного прогрессирования). Вторым наиболее частым симптомом дебюта является в разной степени выраженная дыхательная недостаточность, с которой без установленного диагноза первично поступали 132 больных (71%). Из них достаточно высокие показатели количества детей с выраженной дыхательной недостаточностью (2 и 3 степенью 49,2%).

К характеристикам респираторного ПГ у детей оказывающего влияние на сам процесс роста, рецидивирования и возможно реакции на лечение оказывает первичная локализация. Анализ характеристики первичной локализации проведен у 86 больных с ПГ. Отмечено, что манифестация в 58,1% случаях наблюдалась до 3-х лет, при этом идентифицировали в большинстве ВПЧ 6 типа, а ВПЧ 11 типа наблюдался у больных с ранней манифестацией и часто рецидивирующим течением (12,8%). Первичная локализация с распространенной формой наблюдалась только в группе с манифестацией до 3х лет, у больных до 5 лет встречалась поражение надгортанной области – это чаще всего устье пищевода и небные миндалины с язычком. При манифестации в возрасте старше 5 лет изолированно поражалась только гортань при этом поражение ограничивалось голосовыми связками, редко процесс распространялся на область морганиевых желудочков.

Эндоскопическая ларингоскопия и МСКТ картина в 3д с виртуальной ларингоскопией – взаимодополняющие обследования которые давали возможность осмотреть полость гортани с определением характера роста, а также возможность осматривать недоступные (подголосовые отделы и субгортанные области вплоть до главного бронха).

Показатели ВМФ частично характеризовали степень роста папиллом и несмыкаемость голосовых складок: чем больше папиллом, тем меньше время максимальной фонации, кроме того при стелющемся росте при фиксированности папиллом, что характерно для непрерывно рецидивирующих форм ПГ ВМФ так же было достаточно низким ($3,2 \pm 0,85$ сек), в отличии от крупных папиллом даже обтурирующих просвет, могло дать более высокие цифры ВМФ за счет смещения папиллом при фонации

Измерение рН уровня кислотности в гортани у больных с ПГ непрерывно-рецидивирующей формой было выявлено достоверное повышение кислотности <4 констатируемое многими исследователями как фаринголаренгиальный рефлюкс (Smit C. F., Koufman J. A.). При этом значения были достоверны и подтверждены дополнительно исследованием в состоянии бодрствования, когда

исключен физиологический заброс. Это является дополнительным патогенетическим фактором, способствующим постоянному воспалению в слизистой данной области, приводящим к более бурному росту папиллом в гортани и требующим проведения антирефлюксной терапии.

В четвертой главе представлены данные иммунореактивности детей с ПГ до лечения. Состояние иммунореактивности детей ПГ в зависимости от клинического течения заболевания выявило, что наибольшее подавление лейкоцитов было выявлено в группе детей с непрерывно-рецидивирующей формой 96%, а в группе детей редко-рецидивирующей формой, количество лейкоцитов было незначительно повышенным 112%. Это свидетельствует о формировании клеточного иммунодефицитного состояния при ПГ. Исследование популяции Т-лимфоцитов и их субпопуляции показало, что наибольшее подавление в 82% было характерно при непрерывно-рецидивирующей форме папилломатоза гортани. Изучение субпопуляций лимфоцитов позволило выявить подавление относительного содержания Т-хелперов/ индукторов с наибольшей глубиной подавления клеточного иммунитета была в группе детей с непрерывно-рецидивирующей формой ПГ. Изучение маркера апоптоза лимфоцитов показало, что наибольший процент готовности лимфоцитов к апоптозу выявлено в группе детей непрерывно-рецидивирующей формой папилломатоза гортани. Этот факт является обоснованием сформированного иммунодефицитного состояния, который особенно был характерен для детей с непрерывно-рецидивирующей формой.

Исследование гуморального иммунитета показал, его выраженную активацию. Причем, наибольшие значения иммуноглобулинов встречались в группе больных часто-рецидивирующей формой папилломатоза гортани. Изучение содержания ЦИК показало, что наибольшее содержание ЦИК наблюдалось в группе детей с непрерывно-рецидивирующей формой папилломатоза гортани.

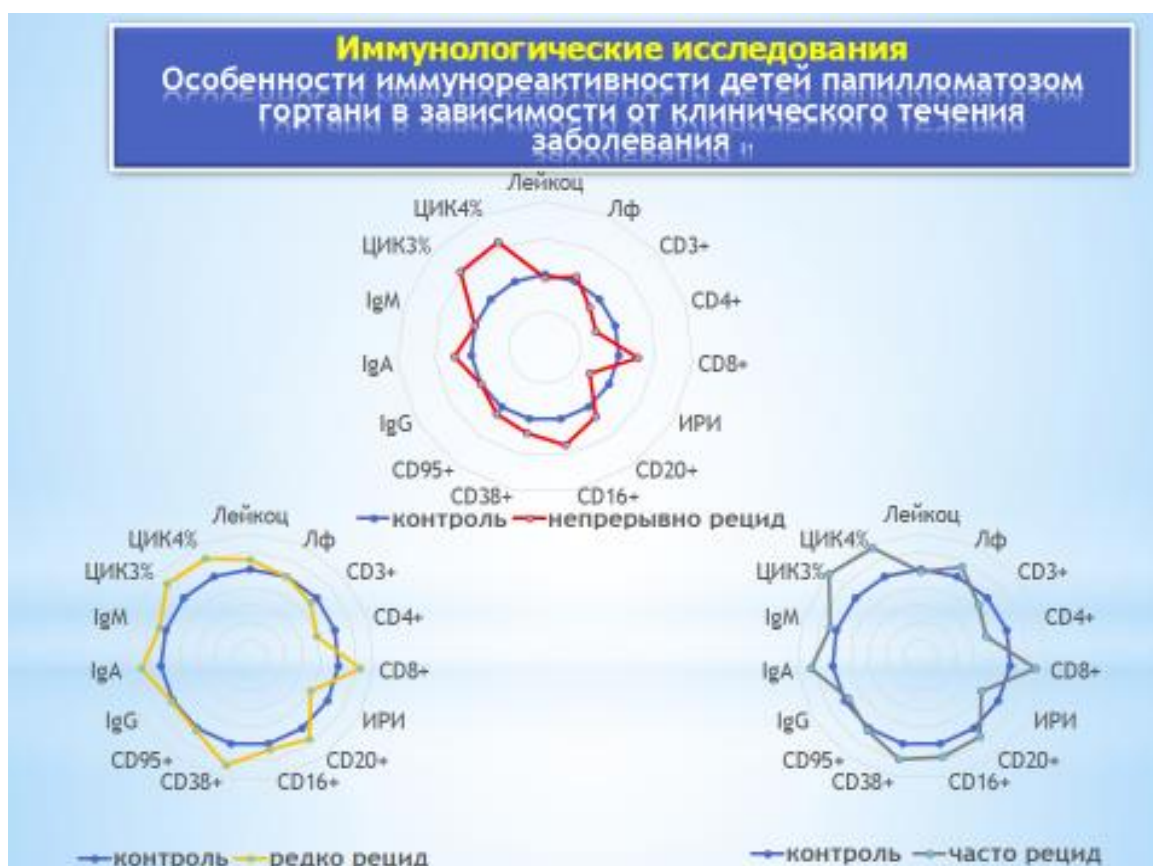


Рис.1. Состояние иммунореактивности детей папилломатозом гортани в зависимости от клинического течения заболевания.

Полученные нами данные подтверждают глубокий Т-клеточный иммунодефицит на фоне проактивации В-клеточного (гуморального) иммунного ответа, который не эффективен в борьбе с внутриклеточной вирусной инфекцией. Нами установлено, что главную роль в уничтожении инфицированных клеток играет Т - клеточный иммунный ответ, и при папилломатозе гортани он недостаточно активирован.

Так, при непрерывно-рецидивирующей форме концентрация антител к ИФН-альфа была повышена по сравнению к нормальным значениям в 2,6 раза, при часто-рецидивирующей форме – в 2,3 раза, а при редко-рецидивирующей форме – в 2 раза. Следовательно, наблюдается повышение образования антител к ИФН-альфа, что способствует аутоиммунизации патологического процесса и его прогрессированию. Содержание же ИФН-гамма при непрерывно-рецидивирующей форме было повышено в 3,5 раза, при часто-рецидивирующей форме- в 2,4 раза, а при редко-рецидивирующей форме – в 5 раз. Таким образом мы можем говорить, что по мере прогрессирования заболевания наблюдается подавление ИФН-альфа, повышение антител к ИФН-альфа и подавление ИФН-γ.

Таблица 1

Состояния интерферонового статуса при папилломатозе гортани в зависимости от клинического течения заболевания

Группы обследованных	ИФН-α	ИФН-γ	Антитела к ИФН- α
Непрерывно-рецидивирующая форма	11,8±2,2***	13,7±1,9***	8,4±1,7**

Часто-рецидивирующая форма	13,2±2,4***	9,2±1,9**	7,2±1,3**
Редко-рецидивирующая форма	17,6±2,62***	19,7±2,1***^	6,4±1,29*
Контроль	44,25±3,4	3,86±0,48	3,2±0,64

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы непрерывно-рецидивирующей формы значимы (^ - P<0,05)

Спектр основных регуляторных цитокинов иммунной системы при ПГ в зависимости от клинического течения заболевания выявил по уровню ФНО-альфа данные детей с папилломатозом гортани были повышены (p<0,001). Видно, что в группе детей с непрерывно-рецидивирующей формой сывороточный уровень ФНО-α был повышен по отношению к контрольным данным в 5 раз, в группе детей с часто-рецидивирующей формой – в 5,2 раза, а в группе детей с редко-рецидивирующей формой – в 9 раз. Интересным оказался, тот факт, что в группе детей с непрерывно-рецидивирующей формой папилломатоза гортани наблюдается значительное повышение значения ФНО-α, практически в 9 раз по отношению к контролю, в 2 раза по отношению к значениям группы часто-рецидивирующим папилломатозом гортани и в 1,8 раз по отношению к значениям группы детей редко-рецидивирующим папилломатозом гортани. Таким образом, ФНО-альфа представляют собой цитокин, который по свойствам и спектру биологического действия является продуктом макрофагов самих же Т-лимфоцитов. Следовательно, мы можем уверенно говорить, что при непрерывно-рецидивирующем папилломатозе гортани наблюдается тяжелое течение заболевания, которое спровоцировано подавлением клеточного звена иммунитета, активацией гуморальных факторов иммунитета и подавление ФНО-альфа, который в свою очередь поддерживает воспалительный процесс.

Концентрация ИЛ-6 была повышена во всех исследуемых группах. Анализ концентрации ИЛ-6 показал, что уровень ИЛ-6 в группе детей непрерывно-рецидивирующей формой папилломатоза гортани был повышен в 5,4 раза, в группе часто-рецидивирующей формой – в 3,3 раза, а в группе редко-рецидивирующей формой – в 1,4 раза. При этом видно, что повышение значений ИЛ-6 идет по нарастающей.

Таблица 2

Сравнительная характеристика провоспалительных цитокинов при папилломатозе гортани, M±m нг/мл

Группы обследованных	ФНО-α	ИЛ-6
Непрерывно-рецидивирующая форма	22,9±3,1***	18,5±1,01***
Часто-рецидивирующая форма	23,7±4,1***	11,3±4,1
Редко-рецидивирующая форма	42,5±9,1***^	4,9±1,5^^^

Контроль	4,58±0,81	3,42±0,28
----------	-----------	-----------

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** - $P<0,001$), ^ - различия относительно данных группы непрерывно-рецидивирующей формы значимы (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

Анализ изучения спонтанной продукции ИФН-альфа показал, что при отсутствии воздействия митогена наблюдается отсутствие продукции цитокина. Как видно из таблицы 3. уровень спонтанной продукции в группах детей с непрерывно- и часто-рецидивирующей формой папилломатоза гортани была достоверно подавлена по сравнению с данными контрольных значений. что спонтанная продукция ИФН-α была подавлена по сравнению с контролем в несколько раз. Данный анализ свидетельствует о том, что по мере прогрессирования заболевания наблюдается подавление не только концентрации, но и продукции ИФН-α, который является мощным противовирусным цитокином, обладающим еще и противоопухолевым действием. Следовательно, папилломатоз гортани у детей характеризуется пониженным уровнем интерферонов, но кроме спонтанной продукции важным является определение индуцированной продукции ИФН-α, которая покажет потенциал, то есть резерв иммунокомпетентных клеток на выработку важного противовирусного ИФН-α.

Этот факт всегда отражается на подходах к иммунотерапии, потому что необходимо сугубо аналитически и персонифицированно решать вопрос иммунотерапии. То есть назначать заместительную терапию интерфероновыми препаратами, либо индукторы интерферонов, которые когда-либо приведут к дополнительному истощению иммунной системы.

Таблица 3

Изучение спонтанной и индуцированной продукции ИФН-α у детей папилломатозом гортани

Формы папилломатоза гортани	ИФН-α	
	Спонтанная продукция	Индуцированная продукция
Непрерывно-рецидивирующая форма	22,8±0,7***	26,4±1,8***
Часто-рецидивирующая форма	26,9±1,7^	37,3±4,1***^
Редко-рецидивирующая форма	32,1±2,8^^	44,1±1,6***^^
Нормативные данные	31,1±1,6	58,4±3,6

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** - $P<0,001$), ^ - различия относительно данных группы непрерывно-рецидивирующей формы значимы (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,01$, ^^ - $P<0,001$)

Таким образом, выявлено, что анализ уровня провоспалительных цитокинов (альфа-ФНО) при папилломатозе гортани у детей является критерием прогнозирования течение процесса и его прогрессирования, а

также исследования спонтанной и индуцированной альфа-ИФН может выявить потенциал - резерв иммунокомпетентных клеток на выработку противовирусного альфа-ИФН, что даст возможность коррелировать назначение препаратов интерферона

В пятой главе диссертации **«Морфологические особенности изменений дыхательных путей при папилломавирусной инфекции»** приведены результаты морфологических особенности состояния слизистой гортани в гистологическими и цитологическими методами.

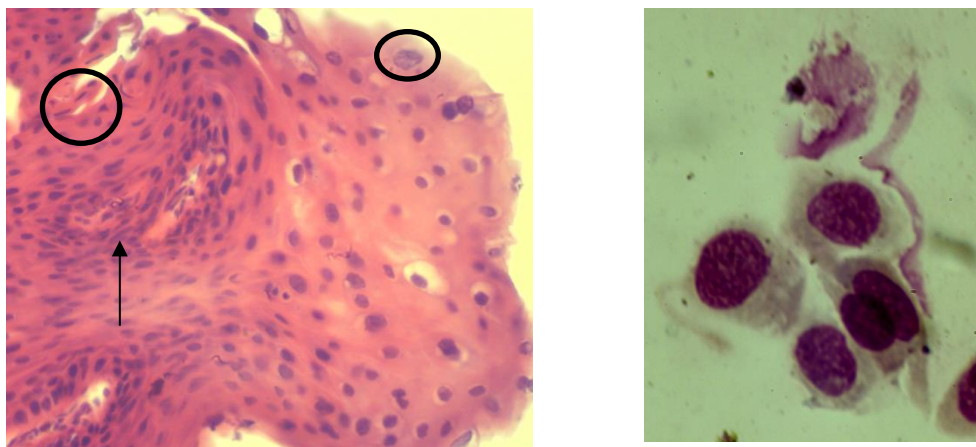


Рис. 2. Койлоциты, паракератоз, гипохромия со смазанным рисунком хроматина. Ув. 40×10. Окр. Гемм.-эозин. Цитология: грубый хроматин, голаядерные формы

Морфологические исследования обнаружили признаки ВПЧ инфекции: Койлоциты, гипохромия со смазанным рисунком хроматина, признаки паракератоза и высокая митотическая активность, и что характерно для детского возраста - пролиферация базального слоя эпителия без дискератоза. Сопоставление гистологических и цитологических данных, в частности обнаружение койлоцитов (это галюадерные клетки) дает возможность использовать цитологические исследования в качестве экспресс диагностики наличия ВПЧ инфицирования при первичной диагностике папилломатоза гортани у детей

Таким образом, мы можем сказать, что первичная диагностика папилломатоза гортани у детей основывается на данных эндоскопии с 3Д-МСКТ с цитологической верификацией папилломавирусной инфекции.

На основании вышеуказанных данных исследования нами разработана классификация клинического течения ПГ и в свою очередь разработан алгоритм ведения и лечения детей с ПГ.



Редко рецидивирующая форма ПГ – характеризуется доброкачественным течением с рецидивами 1 раз в год или менее того, не сопровождается признаками дыхательной недостаточности, сопровождается нарушением голосовой функции в; после операции характеризуется полным восстановлением голосовой функции без остаточных голосовых изменений. Не требует применения специфического лечения. ПГ часто рецидивирующая

форма – характеризуется рецидивирующим течением с рецидивами более 1 раз в год до 3 раз в год, сопровождается признаками дыхательной недостаточности различной степени в период рецидива, сопровождается нарушением голосовой функции в виде охриплости различной степени выраженности; после операции может характеризоваться как полным восстановлением голосовой функции без остаточных голосовых изменений, так и с явлениями стойких изменений голоса. ПГ непрерывно рецидивирующая форма – характеризуется рецидивирующим течением отсутствием межрецидивного периода, когда период между операциями составляет 1- 2 месяца, сопровождается признаками выраженной дыхательной, сопровождается нарушением голосовой функции в виде выраженной охриплости вплоть до афонии; после операции характеризуется стойкими изменениями голоса в виде охриплости.

Основой алгоритма ведения и лечения являются данные клинических и иммунологических исследований. Клинические данные - эндоскопическое исследование всех детей с дисфонией стойкого характера, длительность которой превышает один месяц. Эндоскопический осмотр охватывает проведение ригидной ларингоскопии, сочетанной с виртуальной МСКТ гортани в 3Д режиме, что даст возможность постановку диагноза папилломатоза гортани, а также объективно оценить просвет голосовой щели и протяженность роста папиллом. Диагностика папилломатоза гортани так же требует проведения иммунологических исследований – проводится исследование цитокинов определяется уровень ФНО и индуцированной альфа-ИФН. На основании уровня ФНО мы можем прогнозировать течение заболевания – его повышенный уровень выше контроля более чем в 5 раз будет свидетельствовать о благоприятном течении, менее 5 раз и приближение к норме будет свидетельствовать об угнетении цитокинового статуса и неблагоприятном течении – частых рецидивах. Уровень индуцированной ИФН даст нам возможность коррелировать назначение препаратов интерферона: пониженный уровень – назначаются альфа-ИФН, нормальные значения – индукторы интерферона (инозин пранобекс).

Выявленное наличие сужение просвета гортани – требует активной тактики: хирургическая циторедукция папиллом. При этом лечение складывается из двух составляющих консервативное и хирургическое. Специфическое лечение альфа интерферон - лаферабион ИФН-альфа-2 в сочетании с антиоксидантными добавками — витамином Е (альфа-токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) на год при непрерывно и часто рецидивирующих формах ПГ.

При редко рецидивирующей форме назначается иммуномодулятор липопид (ГМДП –глюкозаминилмурамилдипептид), который уменьшает ФНО, оказывая выраженное противовоспалительное действие. Иммунологические данные, в частности уровень ФНО дает возможность назначения специфического лечения. Так повышенный уровень ФНО выше контроля более чем в 5 раз будет свидетельствовать о благоприятном

течении и возможно редко рецидивирующей форме, при этом больному назначается препарат Его действие основано на связывании рецепторов к ФНО и ИЛ-1, что приводит к подавлению воспалительных процессов. кроме того он стимулирует активность моноцитов/ макрофагов и воздействует на все три основных звена иммунитета: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет. Ликопид Ликопид стимулируется сползание (шеддинг) рецепторов к ФНО и ИЛ-1, что приводит к подавлению воспалительных процессов. Таким образом, стимулируя активность моноцитов/ макрофагов, ликопид в конечном итоге воздействует на все три основных звена иммунитета: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

В шестой главе диссертации «**Особенности тактики ведения больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и клиничко-иммунологическая оценка эффективности лечения**» представлены в сравнительном аспекте результаты лечения больных ПГ, при этом эффективность лечения оценивалась на основании клинических и иммунологических данных.

Для определения эффективности предложенного способа и алгоритма ведения больных проведено разделение на следующие группы:

Название группы	Группа	Лечение
Непрерывно-рецидивирующий ПГ	1а (26)	Трад/л
	1в (18)	Трад/л+инозин
Часто-рецидивирующий ПГ	2а (23)	Трад/л
	2в (20)	Трад/л+инозин
Редко-рецидивирующий ПГ	3а (53)	Трад/л
	3в (24)	Трад/л+ликотид

Данные в группе больных ПГ с непрерывно рецидивирующим течением сывороточное содержание ИФН-α в динамике лечения в группе детей 1а был повышен в 7,1 раз, а в группе детей 1в – в 8 раз по сравнению с группой детей до лечения.

Следовательно, на фоне имеющегося потенциала т.е. резерва интерферонов на индукцию и при назначении индукторов интерферонов наблюдается значительное улучшение не только противовирусного иммунитета, который выражается в нормальной продукции ИФН-α. Уровень цитокинов показал, что уровень ИЛ-6 после лечения по сравнению с данными до лечения в группе 1а был подавлен 1,6 раз, а в группе 1в – в 2,7 раз.

На фоне терапии наблюдается так же подавление уровня ФНО-α, причем на фоне ИФН-терапии в комплексе с инозином наблюдается более эффективный иммунный ответ, который выражается в значительном подавлении ИЛ-6 и ФНО-α.

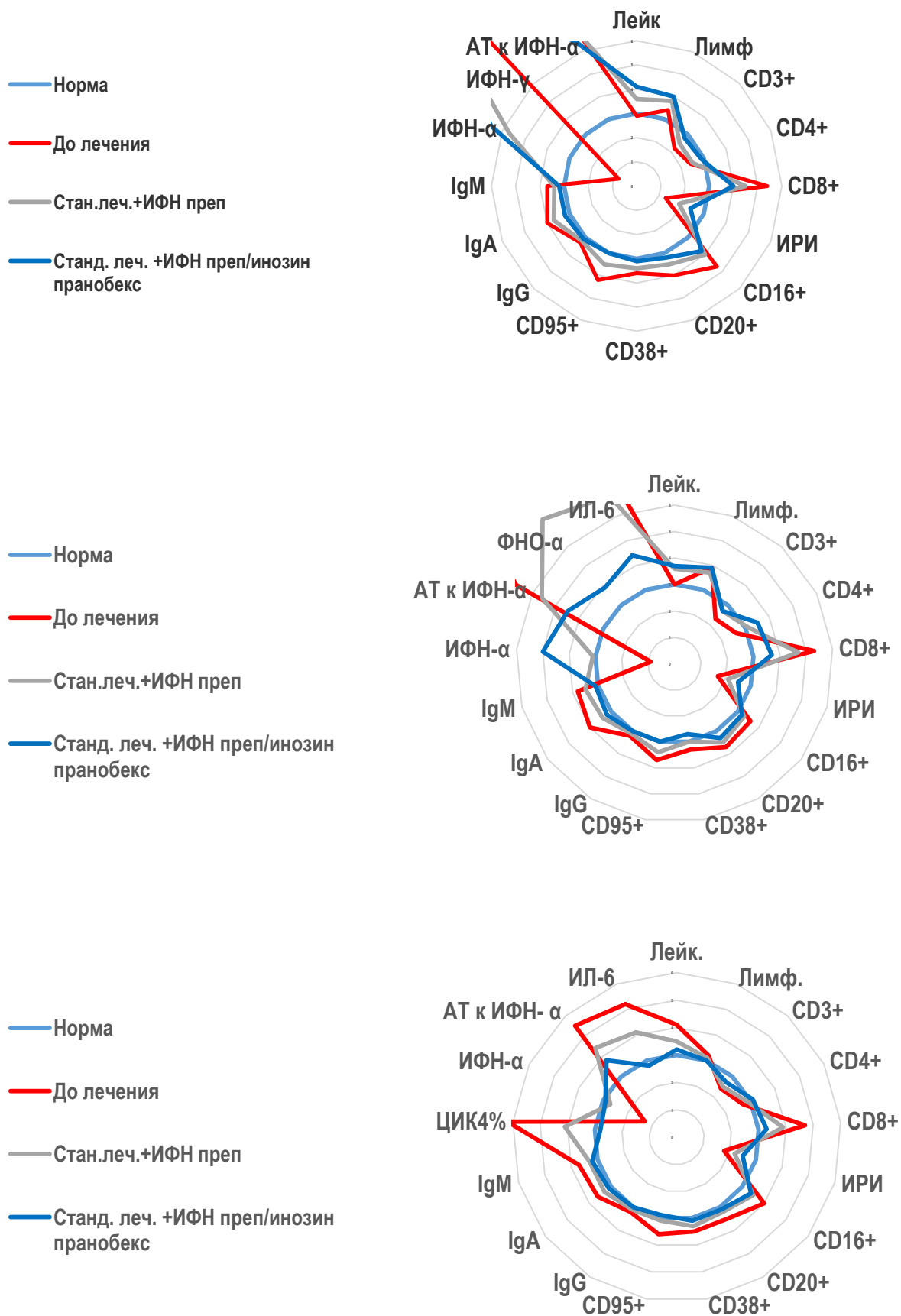


Рис. 4. Состояние иммунной системы у детей ПГ на фоне лечения
 а) непрерывно-рецидивирующая группа б) часто-рецидивирующая группа

в) редко-рецидивирующая группа

Таким образом, для детей непрерывно-рецидивирующим папилломатозом гортани, принимающих на фоне стандартной терапии в комплексе инозин в динамике лечения по сравнению с данными стандартной группы, было характерно повышение ИФН-альфа в 1,13 раза, ИФН-γ в 1,1 раз, снижение антител к ИФН-α в 1,14 раз, ФНО-α снижен в 1,5 раза, ИЛ-6 – в 1,74 раза. Выявленные нами различия были достоверными. повышение ИРИ в 1,3 раза. Клинически это проявлялось уменьшением рецидивов почти в 3 раза (табл. 4).

Таблица 4

Оценка эффективности лечения ПГ у детей непрерывно рецидивирующим течением

Клинические критерии	1 группа		
	До лечения	1а группа после лечения	1б группа после лечения
Количество рецидивов папилломатоза гортани	3,2±0,8	3,5±1,2	1,3±0,2 *
Длительность ремиссии (месяцы)	3,5±0,6	3,6±0,4	6,5±1,2 *^
ИРИ	0,72±0,02	1,04±0,04***	1,32±0,02***^^
ИФН-α	11,9±1,95	84,5±1,92 ***	95,70±1,80***^^
ФНО-α	21,9±2,82	12,94±0,73 **	8,62±0,41***^^
ИЛ-6	19,8±1,25	12,70±0,55 ***	7,3±1,42***^^

Примечание: * - различия относительно данных группы до лечения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1а группы значимы (^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

В группе больных с ПГ редко - рецидивирующим течением выявлено, что содержание ИФН-α в динамике лечения в группе детей 2а был повышен в 3,5 раз, а в группе детей 2в – в 5,5 раз по сравнению с группой детей до лечения. Следовательно, опять-таки наблюдается такая же картина, которая была выявлена в группе детей часто-рецидивирующей формой ПГ, где показана большая активность интерферонов в сыворотке крови, что и подтверждается клинически улучшением состояния, и меньшими рецидивами. Изучение ФНО-α и ИЛ-6 показало, что ИЛ-6 в динамике лечения по сравнению со значениями до лечения в группе 2а был подавлен в 1,4 раза, в группе 2в – в 2,2 раза. ФНО-α в динамике лечения тоже остается повышенным по сравнению с данными контрольной группы, но значительно

сниженными в сравнении с данными детей до лечения. Повышение ИРИ в 2в группе – в 1,5 раза, а в 2а группе – в 1,24 раза.

Таким образом, для детей часто-рецидивирующим папилломатозом гортани выявлено снижение уровня ФНО- α , причем на фоне ИФН-терапии в комплексе с инозином наблюдается более эффективный иммунный ответ, который выражается в выраженном противовоспалительном эффекте подавлением провоспалительных цитокинов (табл. 5).

Таблица 5

Оценка эффективности лечения ПГ у детей часто рецидивирующим
Течением

Клинические критерии	2 группа		
	До лечения	2а группа после лечения	2в группа после лечения
Количество рецидивов папилломатоза гортани	4,7 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 1,05	0,3 $\pm$ 0,05***^^
Длительность ремиссии (месяцы)	1,1 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,7*	9,5 $\pm$ 1,05***^^^
ИРИ	0,92 $\pm$ 0,04	1,14 $\pm$ 0,03***	1,38 $\pm$ 0,01***^^^
ИФН- α	13,4 $\pm$ 2,4	46,40 $\pm$ 1,65***	74,20 $\pm$ 1,94***^^^
ФНО- α	23,7 $\pm$ 4,1	11,93 $\pm$ 0,80**	6,20 $\pm$ 0,50***^^^
ИЛ-6	11,6 $\pm$ 4,2	8,12 $\pm$ 0,58	5,21 $\pm$ 0,41***^^^

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных 2а группы значимы (^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$)

В группе больных редко- рецидивирующим течением ПГ выявлено, что содержание ИФН- α в динамике лечения в 3а был повышен в 2,14 раз, а в группе детей 3в – в 2,3 раза по сравнению с группой детей до лечения. Следовательно, показана большая активность интерферонов в сыворотке крови на фоне стандартной терапии, что и подтверждается клинически улучшением состояния, и меньшими рецидивами.

Изучение ФНО- α и ИЛ-6 показало, что ИЛ-6 в динамике лечения по сравнению со значениями до лечения в группе 3а был подавлен в 1,3 раза, в группе 3в – в 1,8 раза.

Следует отметить, что именно в этой группе детей значения ИЛ-6 приближаются к норме и значительно снижены. ФНО- α в динамике лечения тоже остается повышенным по сравнению с данными контрольной группы, но значительно сниженными в сравнении с данными детей до лечения.

Следовательно, выявлено снижение уровня ФНО- α , причем на фоне ИФН-терапии в комплексе с ликопидом наблюдается более эффективный иммунный ответ, который свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии препарата.

Таблица 6

Оценка эффективности лечения ПГ у детей редко рецидивирующим течением

Клинические критерии	3 группа		
	До лечения	3а группа, после лечения	3б группа, после лечения
Количество рецидивов папилломатоза гортани	1,02 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,52	0
Длительность ремиссии (месяцы)	10,1 $\pm$ 0,7	14,1 $\pm$ 2,4	28,8 $\pm$ 7,5*
ИРИ	0,98 $\pm$ 0,03	1,22 $\pm$ 0,04***	1,35 $\pm$ 0,03***^
ИФН- α	18,5 $\pm$ 1,42	39,70 $\pm$ 0,88***	42,60 $\pm$ 1,55 ***
ФНО- α	34,4 $\pm$ 1,35	14,30 $\pm$ 0,81***	7,40 $\pm$ 1,35***^^
ИЛ-6	6,20 $\pm$ 0,55	4,90 $\pm$ 0,45	3,29 $\pm$ 0,40 ***^^

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных 3а группы значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$)

Таким образом, для детей редко-рецидивирующим папилломатозом гортани, принимающих на фоне стандартной терапии в комплексе ликопид в динамике лечения по сравнению с данными стандартной группы лечения, было характерно повышение ИФН-альфа в 1,1 раз, снижение ФНО- α 1,9 раз, снижение ИЛ-6 в 1,4 раз. повышение ИРИ в 1,1 раз. Таким образом, можно констатировать, что однонаправленные изменения иммунореактивности до лечения и в динамике противовирусной терапии детей, с активацией клеточных параметров иммунитета, снижением активационных маркеров лимфоцитов и гуморальных факторов иммунитета свидетельствовало о противовоспалительном эффекте терапии, а использование оптимизированного комплексного подхода в терапии ПГ у детей в зависимости от течения процесса с микроэндоскопической ларингохирургией способствует клиническому выздоровлению с уменьшением рецидивов объективному улучшению качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных данных исследования диссертационной работы сделаны следующие **выводы**:

1. Факторами, влияющими на рецидивирование папилломатоза гортани у детей являются: возраст манифестации заболевания, наличие патологии лимфоглоточного кольца и повышение кислотности в области гортаноглотки, требующие их коррекции.
2. Иммунологические исследования детей рецидивирующим папилломатозом гортани выявили Т-клеточный иммунодефицит ($\downarrow$ CD4+, ИРИ) на фоне активации гуморальных факторов иммунитета ($\uparrow$ IgG, IgA, ЦИК3%, ЦИК4%). Причем, наиболее глубокий Т-клеточный иммунодефицит был характерен для детей с непрерывно- и быстро-рецидивирующим ПГ.
3. Исследование интерферонового статуса выявило сниженные значения сывороточного уровня ИФН- α во всех группах детей ПГ, с более низкими значениями при непрерывно-рецидивирующем течении ПГ. Уровень спонтанной и индуцированной продукции ИФН- α выявило подавление сывороточной концентрации и продукции интерферонов при прогрессировании ПГ.
4. Изучение основных цитокинов иммунной системы выявило повышенные значения ФНО- α и ИЛ-6 во всех группах детей с ПГ. Наиболее повышенные значения цитокинов были характерны для детей непрерывно-рецидивирующей формой ПГ, что явилось критерием прогнозирования течения процесса и его прогрессирования.
5. Цитологические исследования слизистой полости рта у детей с папилломатозом гортани выявили наличия койлоцитов и высокопролиферирующих многоядерных клеток, что сочеталось с обнаружением койлоцитов в многослойном плоском эпителии в морфологических биоптатах, что отражает картину папилломавирусной инфицированности тканей у детей.
6. При применении клинко-иммунологического комплексного подхода к ведению детей с папилломатозом гортани наблюдалось снижение частоты рецидивов с удлинением времени ремиссии, а также стимуляция клеточных иммунологических параметров, снижение активационных маркеров лимфоцитов и гуморальных факторов иммунитета.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREE
THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MAKHAMADAMINOVA SHOIRA ABDUVALYEVNA

**CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS, OPTIMIZATION
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PAPILLOMATOSIS OF
MOUNTAIN IN CHILDREN**

**14.00.04 - Otorhinolaryngology
14.00.36 - Allergology and Immunology**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № 28.04.2016/B2016.2.Tib719

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council www.tdsi.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific consultant:

Abdullaeva Nigora Nusratovna: doctor of medical sciences, doc.

Ismailova Adolat Abdurahimovna: doctor of medical sciences, v.n.s

Official opponents:

Karabaev Hurram Esankulovich: doctor of medical sciences, professor

Orifova Tamarahon Uktamovna: doctor of medical sciences, professor, akademic AN Repablik of Uzbekistan

Tulebaev Rais Kagkenovich: doctor of medical sciences, professor, akademic AN Repablik of Kazaxtan

The leading organization:

Krfnktnhaus Hietzing, Austria.

Defence will take place «_____»_____2018 at_____at the meeting of Scientific Council DSc.28.12.2017.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation is registered in Information - resource centre of Tashkent state dental institute, registration number №_____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65).

Abstract of dissertation sent out on «_____»_____2018 year

(mailing report №_____on «_____»_____2018 year)

J.A. Rizaev

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

L.E. Khasanova

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, docent

A. A. Abdukayumov

Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

INTRODUCTION (abstract doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation topic. The World Health Organization defines papillomatosis of the larynx (PG) as a rare disease caused by human papillomavirus (HPV) HPV-6 and HPV-11, in which papillomas form in the larynx or other parts of the airways. Despite the rarity of pathology, its development in childhood can lead to a serious problem due to airway obstruction. GHG is observed mainly in children under the age of 5 years.

The prevalence of GHG in the pediatric population in North America and Western Europe is on average 4.3 per 100 000 and, in a study in the US, when interviewing the ENT doctors found that the incidence of PG in the pediatric population is 4.3 per 100,000. In addition, it is worth noting the peculiarity of the development of the disease among children in families with low socioeconomic status, which is noted by many researchers PG is the most common benign neoplasm of the larynx among children and the second most frequent cause of hoarseness in children. Although PG is a benign disease that is usually limited to growth in the larynx, it tends to progress with an unpredictable clinical course, with recurrence and spread throughout the respiratory tract, and may also undergo malignant conversion.

The aim of research work. To study and identify diagnostic and prognostic criteria for laryngeal papillomatosis in children and to develop complex therapeutic measures for its recurrent course.

The Object of research work. 186 sick children aged 6 months to 15 years with respiratory papillomatosis of the larynx.

Scientific novelty of research work:

on the basis of the data of the dissertation, the features of the epidemiology of development of GHG in the children's population are revealed. In addition, factors that contribute to the development and recurrence of papillomatosis in children in the Uzbek population and the measures for their elimination are identified. For the first time, the role of cytological studies in determining the fact of the HPV infection in children in papillomatosis of the larynx was revealed, the correlation between morphological and cytological findings in patients with laryngeal papillomatosis in children was revealed;

features of the cytokine status in children with papillomatosis of the larynx, in particular, indices of $\text{TNF-}\alpha$, of $\text{IFN-}\gamma$, correlations of their indices are regularities in the manifestation and recurrence of laryngeal papillomatosis in children;

for the first time it was revealed that certain pro-inflammatory cytokine levels (TNF) are a prognostic criterion for determining the degree of recurrence of laryngeal papillomatosis in children;

for the first time, comprehensive measures have been developed for the step-by-step diagnosis of laryngeal papillomatosis in children, as well as the pathogenetically grounded strategies of their management and the principles of immunotherapy.

Practical results of research work. Practical results of the study consist in determining, at the primary stage of diagnosis, the developmental factors of laryngeal papillomatosis in children, will enable early and timely detection and direction of children with laryngeal papillomatosis in specialized centers, preventing conditions that threaten their life.

Carrying out a cytological examination of the oral mucosa is an express method for diagnosing papillomavirus infection with prognosis of the possible development of laryngeal papillomatosis in children.

Determination of the dynamics of changes in interferon status (alpha, gamma-IFN) during induction serves as a prognostic criterion for prescribing immunotherapy drugs for laryngeal papillomatosis in children.

Determination of the level of proinflammatory cytokines will make it possible to predict the course of laryngeal papillomatosis in children and to determine the tactics of patient management.

The developed medical diagnostic algorithm is informative, optimal enough for revealing clinical features of the course of the pathological process and determining the tactics of its treatment.

the development of an algorithm strategy and algorithm for the tactics of complex treatment of chronic diseases of the nose and paranasal sinuses in individuals with chronic glomerulonephritis, as well as without it. The introduction of minimally invasive sinus surgery in combination with an optimized regimen for antibiotics, topical corticosteroids, antifungal agents, antioxidants and mucolytics made it possible to radically remove foci of chronic infection and modulation of the immune system in patients with chronic rhinosinusitis, including those with high surgical risk with CGN. In the catamnesis, the high efficacy of the proposed method of treatment has been proven, which has made it possible to reduce the number of relapses and prolong remission for chronic diseases of the nose and paranasal sinuses.

Practical health care has introduced methodological recommendations: "Principles of managing patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps in chronic glomerulonephritis."

Implementation of the research results. The results of the study are reflected in the methodological recommendations for ENT doctors, GP physicians, primary care physicians and virologists-immunologists.

The medical and diagnostic measures carried out led to timely diagnosis and pathogenetically sound management of patients with laryngeal papillomatosis in children, which led to the reduction of patients with severe forms of GHG and a reduction in cases with severe laryngeal obstruction.

Methodical recommendation "Principle of management of patients with papillomatosis of the larynx in children", which is introduced into the practice of public health and is used in medical and diagnostic activities of 3 clinics of the Tash-Kent Medical Academy. Based on the developed diagnostic algorithms, reliable diagnosis was detected in 98.6% of patients.

The outline of the thesis. The thesis consists of introduction, review of literature, materials and research methods, 4 chapters of own research results, conclusions and literature. The thesis is presented on 184 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Махамадаминова Ш. А. Клиническая картина, факторы риска и иммуно-гистохимические маркеры при папилломатозе гортани // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Ташкент, 2010. - №3. – С. 86-89 (14.00.00; 8)
2. Махамадаминова Ш. А. Вопросы патогенеза и лечения больных с папилломавирусной инфекцией гортани // Педиатрия. – 2010. - №3-4. - С. 133-135 (14.00.00; 8)
3. Махамадаминова Ш. А. Стентирование дыхательного тракта после перенесенного папилломатоза гортани у детей // Журнал клинической и теоритической медицины. - Ташкент, 2011. - №7. - С. 83-85 (14.00.00; 3).
4. Махамадаминова Ш. А. Ювенильный папилломатоз гортани. Методы диагностики и лечения // ЖУНГБ. – 2011. - №4. – С. 65-68 (14.00.00; 51).
5. Makhamadaminova Sh. A. Immunological aspects of the juvenile respiratory papillomatosis. of the larynx // European Science Review. – 2016. - May-June. – P. 75-77 (14.00.00; 19)
6. Махамадаминова Ш. А. Лечение больных с ювенильным папилломатозом гортани: клиническая оценка эффективности альфа-интерферонов // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2017. - №3. - С. 56-58 (14.00.00; 13).
7. Makhamadaminova Sh. A. Peculiarities of clinical currency of juvenile recovering papillomatosis of larynx // European Science Review. - Vienna. September-oktober, 2017. - № 9-10. - P. 45-48 (14.00.00; 19).
8. Махамадаминова Ш. А. Изучение состояния иммунной системы детей с папилломатозом гортани на фоне противовирусной терапии // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Ташкент, 2018. - №3. – С. 86-89 (14.00.00; 8).
9. Махамадаминова Ш. А. Состояние иммунной системы у детей с папилломатозом гортани // Журнал клинической и теоритической медицины. - Ташкент, 2018. - №1. – СЧ. 69-74 (14.00.00; 3).
10. Махамадаминова Ш. А. Изучение продукции основных цитокинов иммунной системы у детей с папилломатозом гортани на фоне противовирусной терапии // Журнал клинической и теоритической медицины. - Ташкент, 2018. - №2. (14.00.00; 3).

II Бўлим (II часть; II part)

11. Махамадаминова Ш. А. Респираторный папилломатоз гортани, осложненный обсеменением в средостение и нижние отделы дыхательного

тракта // Стоматология, Материалы III-съезда отоларингологов Узбекистана, Ташкент, 2010. - №3-4. – С. 246-247.

12. Махамдаминова Ш. А., Абдуллаева Н. Н. Иммунологическая характеристика ювенильного папилломатоза гортани // Бас ва Мойын Хирургияси. – 2011. - №1-2. - С. 80-81

13. Махамдаминова Ш. А. Цитологическая характеристика эпителиоцитов глотки и гортани у больных с ювенильным респираторным папилломатозом // Актуальное в оториноларингологии. Материалы конференции. – Москва, 2011. - С.125-126

14. Махамдаминова Ш. А. Определение клинико-иммунологических особенностей детей с респираторным папилломатозом гортани // Актуальное в оториноларингологии. Материалы конференции. - Москва. 2011. - С. 16-17.

15. Махамдаминова Ш. А. Применение циклоферона у детей с папилломатозом гортани // Журнал теоретической клинической медицины – Ташкент, 2015. – С. 252.

16. Makhamadaminova Sh. A., Zaynutdinov N. Applications of interferon inducers on laryngeal papillomatosis in children // 27th International Congress on Anti-cancer treatment. - France, Paris, 2016. - P. 206-207.

17. Makhamadaminova Sh. A. Evaluation of the interferon status in children with laryngeal papillomatosis in relation to clinical course of disease // 3rd International Conference On Biology and Medical Sciences: Inno-vations and practice. - Vancouver March 14, 2018. – P. 15-22

18. Махамдаминова Ш. А., Абдуллаева Н. Н. Современные принципы диагностики иммунореактивности детей с папилломатозом гортани: Методическая рекомендация. - Ташкент, 2018. – 19 с.

19. Махамдаминова Ш. А. Абдуллаева Н. Н. Принципы ведения детей с рецидивирующим папилломатозом гортани: Методическая рекомендация - Ташкент, 2018. – 20 с.

Автореферат «Ўзбекистон хирургияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 14.09.2018.
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 66

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмахонасида чоп этилди.

