

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

---

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

**БЕКМИРЗАЕВ РАХИМЖОН МЕЛИКУЗИЕВИЧ**

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

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

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

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

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

**Бекмирзаев Рахимжон Меликузиевич**

Юз-жағ сохаси хавfli нозпителиал ўсмаларини

даволашни такомиллаштириш..... 5

**Бекмирзаев Рахимжон Меликузиевич**

Совершенствование лечения неэпителиальных

злокачественных опухолей челюстно-лицевой области..... 22

**Bekmirzaev Rakhimjon Melikuzievich**

Improvement of treatment non-epithelial malignant

tumors of the maxillofacial region..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 45

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

---

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

**БЕКМИРЗАЕВ РАХИМЖОН МЕЛИКУЗИЕВИЧ**

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

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2017.2.PhD/Tib248 рақам рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Хасанов Акбар Ибрахимович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:** **Полатова Джамила Шагайратовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Баймурадов Шухрат Абдужалилович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:** **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz), Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Онкология ва радиология республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**М.Н. Тилляшайхов**

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

**А.А. Адилходжаев**

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

**М.Х. Ходжибеков**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

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

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

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

<sup>1</sup>K Christopher McMains, MD; Chief Editor: Arlen D Meyers, Pathology - Sarcomas of the Head and Neck Otolaryngology and Facial Plastic Surgery Updated: Jun 10, 2019 Alishahi B1, Kargahi N2, Homayouni S1. Epidemiological Evaluation of Head and Neck Sarcomas in Iran (the Study of 105 Cases Over 13 Years). Iran J Cancer Prev.2015

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

касалликларини ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга қаратилган йўналишдаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

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

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

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

дориларни ўсма жойлашган соҳани қон билан таъминловчи асосий артериал томири ичига киритиш ҳисобланган. Бу усул ёрдамида кимёвий дориларнинг ўсма соҳасида юқори миқдорда бўлишига ва аксинча организмнинг турли орган ва системаларига дорининг минимал таъсирига эришилган.(Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А., Долгушин Б.И., Ахундов А.А., Трофимов И.А.) Шу билан бирга охириги йилларда юз-жағ соҳасининг маҳаллий тарқалган хавфли ўсмаларини регионар артерия ичи кимётерапиясининг турли хил усуллари ишлаб чиқилган. Бу усуллар ёрдамида дорининг токсик таъсирларини камайтиришга эришилган. Ўсма соҳасида эса дори миқдорининг бир неча маротаба юқори бўлиши кузатилган. Натижада даволаш самараси ортади ва операция хажми кичрайишига сабаб бўлади (Y. Lii, 2014).

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

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

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига №5.3.9. «Турли хил жойлашувдаги хавфли ўсмаларни комплекс ва қўшма даволашда регионар томир ичи даволаш ва эндоскопик аралашувларнинг самарадорлигини баҳолаш» мавзусига амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

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

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

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

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

таклиф этилаётган усулни бажаришга кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни баҳолаш;

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

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

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

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

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

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

юз-жағ соҳаси хавфли нозпителиал ўсмаларида қон кетиш асоратларни бартараф қилишга қартилган артерия ичи кимётерапиясининг даволаш усули ишлаб чиқилган;

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

патомарфознинг III-IV даражасида узок муддатли артерия ичи кимётерапия қабул қилган беморларда тизимли кимётерапияси билан даволанган беморларнинг нисбатан даволанишнинг ижобий натижаси исботланган;

юз-жағ соҳаси хавфли нозпителиал ўсмаларида узок муддатли артерия ичи кимётерапияси+ультра юқори частотали гипертермия анъанавий даво усулга нисабатан неоадьювант режимида утказишда даволаш тартиби исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ташқи уйқу артерияси ва унинг тармоқларига катетер қўйиш тартиби замонавий вариант ишлаб чиқилган;

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

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

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

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

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

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

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

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

«Юқори жағнинг нозителлиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 05452, 2015). Натижада ушбу усул юз-жағнинг нозителлиал хавфли ўсмаларни самарали ташхислаш ва замонавий хирургик даволаш тизимини яратишга имкон берган;

юқори жағнинг нозителлиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш бўйича ишлаб чиқилган «Юқори жағнинг нозителлиал хавфли ўсмалари билан беморларни даволаш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8н–д/219–сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома қовуқ инвазив саратони бўлган беморларни даволашнинг самарадорлигини ошириш имконини берган;

Юз-жағ хавфли нозителлиал ўсмаларини даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиалига фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 октябрдаги 8н–д/219–сон маълумотномаси). Натижада юз-жағ хавфли ўсмалари билан хасталанган беморларнинг 3 йиллик ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари 1-гуруҳда 5 йиллик яшовчанлик 1,27 марта, 2-гуруҳ 1,24 баравар ортиши

билан таққосланганда эса бу кўрсаткичлар 1,84 ва 1,80 марта узайганлиги беморларнинг умрини узайиши ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

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

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмаларини даволашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, шунингдек, қўлланилган тадқиқот усуллари тартиби бўйича маълумотлар келтирилган. РИО ва РИАТМнинг бош-бўйин ўсмалари бўлимида 2000-2016 йилларда юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан даволанган 117 нафар беморларнинг даволаш натижаларини таҳлил қилдик. Эрақлар 72 (61,5%),

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

### 1-жадвал

#### Даволаш усулларига кўра беморларнинг гуруҳларга тақсимланиши

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

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

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

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

Масофавий телегаммотерапия «Тератрон» (Канада) ва Агат-С (Россия) қурилмалари ишлатилган. Нур терапия иккита майдонларга, асосан қунига

бир марталик умумий доза 3 грейдан, хафтасига 5 маротаба, Умумий доза 40 Грейдан ўтказилган. Кимё нур тугаганидан 3 хафта ўтгач, беморларга хирургик даво ўтказилган. Ўсмаларнинг морфологик тузилиши ўрганилганда остеосаркома ва фибросаркома энг кўп учраши аниқланди.

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

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

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

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

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

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

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

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

Шу билан бирга, 3 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи  $25,3 \pm 4,9\%$ , 5 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи  $13,3 \pm 5,7\%$  ни ташкил этди. Комбинирлашган усулда даволанган 15 нафар беморнинг 86,7 фоизида ўсма қайталаниши кузатилган, фақат нур терапиясини олган беморларнинг яшовчанлиги ўрганилганда, 5 йиллик даврга ҳеч ким ўтмаганлиги аниқланди.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

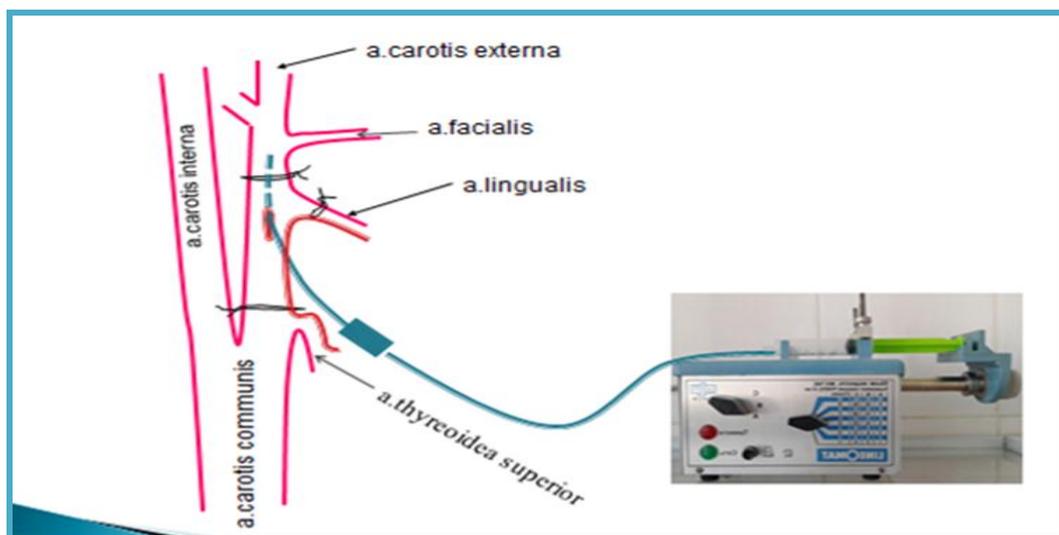
Катетерлаш усулини иккала турини таққослаганда, оғрик, қон томирнинг яллиғланиши, ва қон томирнинг тикилиши (қоннинг ивиб қолиши ҳисобига) кўрсаткичларининг нисбати иккала гуруҳда бир хил. Аммо, бизнинг ишлаб чиқилган янги усулимизга кўра, тил артериясини ретроград катетерлаш ўтказган 12 нафар беморларда катетерни тил артериясидан олиб ташланганидан кейин қон кетиш асоратлари кузатилмади. Аънавий усулда катетер ўрнатилган 35 нафар беморларда катетер олиб ташланганидан кейин

турли даражадаги қон кетиши 4 нафар беморларда бўлган. Босувчи тампон кўйилгандан сўнг қон кетиш тўхтатилган.

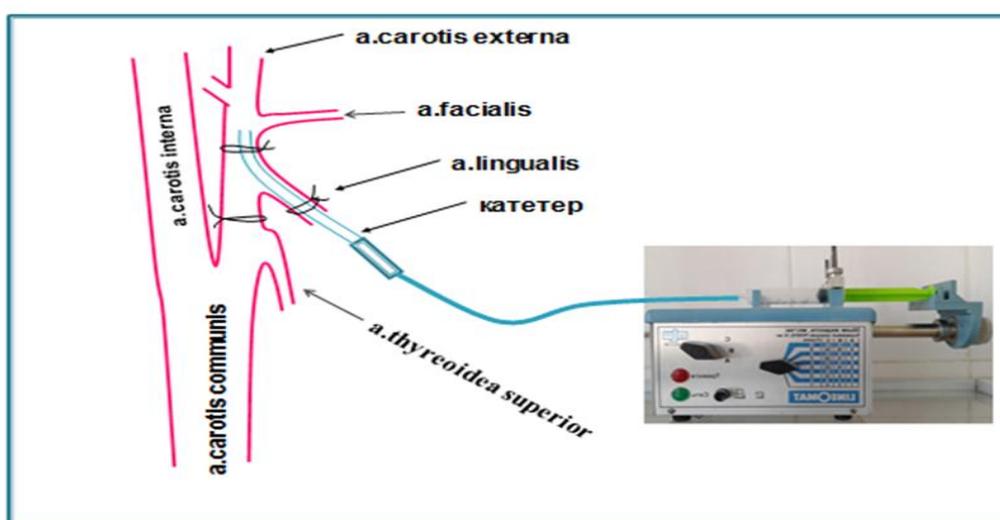
Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳаси хавфли нозопителиал ўсмалари билан беморларни даволашда узок муддатли артерия ичи кимётерапия ва катетерлаш усулини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш**» деб номланган бешинчи бобда ташқи уйқу артериясига катетер ўрнатиш орқали ўтказилган регионар кимётерапия самарадорлигини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

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

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



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



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

Кимё-нур даво олган барча беморларда маҳаллий реакциялардан стоматит кузатилган. 1-гурухда 50% ва 2- гурух беморларда 51,8% II-III даражали стоматит ривожланган, қолган беморларда 1-даражали стоматит кузатилган. 3-гурухда ушбу кўрсаткич беморларнинг 31,7 фоизида қайд этилган, бу 1-ва 2-гурух кўрсаткичларига нисбатан 1,6 марта камдир. Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг тўқималарида некроз 1-гурухдаги 1 нафар беморда, юз нервининг неврити 2-гурухдаги 1нафар беморда кузатилган. 3-гурухда тўқима некрози ва юз неврити каби маҳаллий асоратлари кузатилмади.

3-гурухда ўтқазилган даводан маҳаллий реакциялар 1-2 гурухларга караганда камроқ аниқланди, бу ўсма соҳасида кимёвий дорининг дозаси кам бўлганлиги сабабли маҳаллий таъсирни ҳам кам бўлганлиги билан боғлиқдир. Дорилар регионар артерия орқали ўсма соҳасига киритилганда, дорининг миқдори нафақат ўсма соҳасида балъки унга яқин жойлашган

соғлом анатомик сохаларда ҳам юқори бўлиши кузатилади. Шунинг учун II-III даражали стоматит 1-2 гуруҳларда юқори бўлганлиги кузатилган.

**3-жадвал**

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

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

Бизнинг илмий ишимизда, бошқа илмий ишларда бўлгани каби, кимёвий даво олган беморларнинг барча гуруҳларида умумий токсикликнинг асосий мезонлари, кўнгил айланиш ва қайт қилиш бўлган. Шу билан бирга, енгил ва ўртача кўнгил айланиш 1-гуруҳда 30% беморларда, 2-гуруҳда 25,9% ва энг кўпи 3-гуруҳда 48,8% ташкил этган, яъни 1,6-1,8 баравар 1 ва 2-гуруҳ беморларга нисбатан кўп кузатилган. Лейкопения II даражаси. 1-гуруҳда 5% беморларда, 2-гуруҳда 3,7% ва 3-гуруҳда 12,1% беморларда аниқланган, бу артерия ичи кимётерапия олган беморларга қараганда 2-3 баравар юқори. 1-даражали алопеция билан – енгил соч тўкилиши, бу ҳолат беморларнинг 1-ва 2-гуруҳларига нисбатан 5,5 ва 3,9 мартага кўпайган.

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

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

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

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

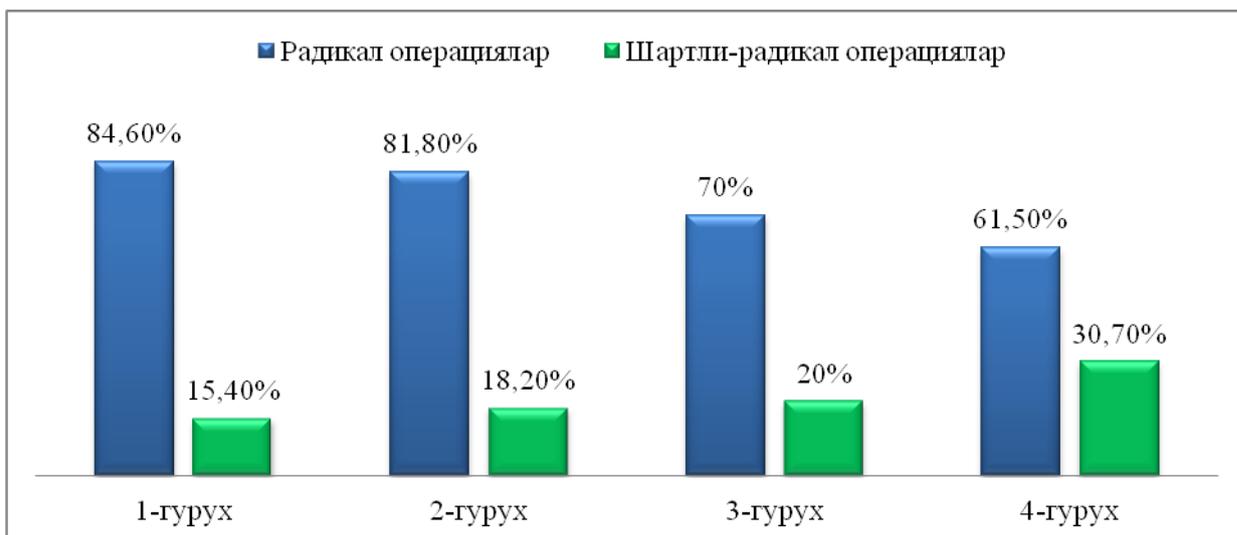
Даволашнинг бевосита самарадорлиги натижаларидан кўриниб турибдики, кимётерапия олган 3 та гурӯҳ беморлардан, артериал кимёвий терапия олган беморларда, айниқса УВЧ-гипертермия билан юқори самара қайд этилди.

#### 4-жадвал

#### Даво усулига кўра даволашнинг бевосита натижалари

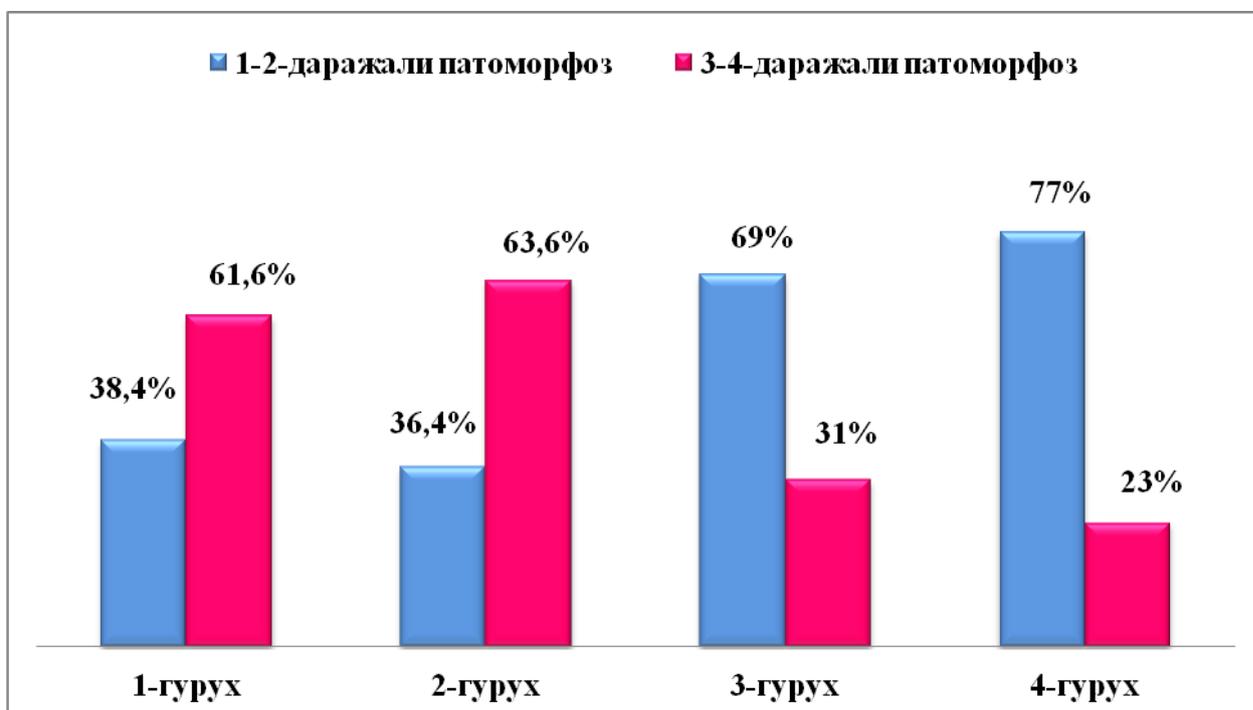
Кўрсаткичлар	Гурӯҳлар		
	1-гурӯҳ, n=20	2-гурӯҳ, n=27	3-гурӯҳ, n=52
Бевосита самара			
Тўлиқ самара	7(35%)	9(33,3%)	6 (11,5%)
Қисман самара	12 (60%)	14 (51,8%)	31(59,6%)
Даволаш самарасизлиги	1 (5%)	3(11,1%)	12 (23%)
Ўсмани жадал ўсиши	-	1 (3,7%)	3 (5,7%)

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



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

1, 2 ва 3 гуруҳларда комплекс даводан ва 4-гуруҳ беморларида комбинирлашган даводан кейинги ўсма патоморфозини ўрганиш шуни кўрсатдики, патоморфоз III-IV даражаси, 1-гуруҳда 61,6% беморларда, 2-гуруҳда - 63%, 3-гуруҳда - 31% ва 4-гуруҳда - 23% беморларда аниқланди. Кўриниб турибдики, III-IV даражали патоморфоз узок муддатли артерия ичи кимёвий терапия олган беморларнинг 1 ва 2-гуруҳларида кўпроқ кузатилган. 4-гуруҳда IV даражали патоморфоз аниқланмади. I-II даражали патоморфоз беморларнинг 3 ва 4- гуруҳларида кўпроқ қайд этилган (5-расм).



**5-расм. Гуруҳлар бўйича даводан кейинги патоморфозни кўрсаткичлари.**

Каплан Е.Л. ва Мейер Р. яшовчанлик кўрсаткичлари бўйича 1, 2, 3 ва 4 гуруҳлардаги беморларнинг таққосланганда турли маълумотлар олинган.

Шундай қилиб, беморларнинг 1-гурӯҳида умумий 3 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи 70,5% ни, 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса 61,5% ни ташкил этди. 2-гурӯҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда 73,2% ва 60,0%, 3-гурӯҳида - 61,3% ва 48,3%, 4-гурӯҳида - мос равишда 47,1% ва 33,3% ни ташкил этди ( $P < 0,060$ ). 1, 2, 3 ва 4 гурӯҳлар учун ўртача яшовчанлик муддати 71, 70, 57 ва 44 ой. Умумий яшовчанлик бўйича узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия УВЧ гипертермия билан ва УВЧ гипертермиясиз олган 1 ва 2-гурӯҳ беморларда юқори кўрсаткичлар кузатилди (6-расм).

Шу билан бирга, рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичлари ҳам умумий яшовчанлик кўрсаткичлари каби узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия УВЧ гипертермия билан ва УВЧ гипертермиясиз олган 1 ва 2-гурӯҳ беморларда кўрсаткичлар юқори бўлди 3-чи ва 4-чи гурӯҳлар билан таққосланганда. Касалликни қайталаниш вақти бўйича 1 ва 2 гурӯҳ беморлар 3-4 гурӯҳ беморлар билан таққосланганда сезиларли даражада тафовут кузатилди. 1-гурӯҳида 53,8% холларда, 2-гурӯҳида 53,3%, 3-гурӯҳида (системали вена ичига кимётерапия олган) беморлар - 69,0% ва 4-гурӯҳида (фақат нур терапияси ва операция бажарилган) 86,7% қайталаниш кузатилган. 1 ва 2-гурӯҳида (узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия олган беморлар) кўрсаткичларни баланд бўлиши даволашнинг афзаллигини яна бир бор исботлайди. Ушбу ҳолат ўлим кўрсаткичларини ўрганиш жараёнида ҳам кузатилади, 1-гурӯҳида 38,5% беморлар вафот этган, 2-чи гурӯҳида - 40,0%, 3-гурӯҳида - 51,7% ва 4-гурӯҳида - 66,7%.

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

Шундай қилиб, таҳлиллар шуни кўрсатдики, 1 ва 2-гурӯҳ беморларида тавсия этилган неоадювант узоқ муддатли артерия ичи кимётерапия даволаш усулида бевосита ва узоқ муддатли натижалар 3-гурӯҳга таққосланганда яхшироқ.

## 5-жадвал

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

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

5- йиллик	61,5±5,3*^^	60,0±4,9^	48,3±4,9	33,3±4,8	%
-----------	-------------	-----------	----------	----------	---

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

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

## ХУЛОСАЛАР

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

1. Беморларнинг анъанавий комбинирлашган (нур терапия + жаррохлик) даволаш усуллари натижасида 5 йиллик яшаш кўрсаткичи  $33,3 \pm 4,8\%$  ни ташкил этди. Комплекс даволанган (3-гуруҳ, системали яъни вена орқали кимётерапия + нур терапия + жаррохлик) беморларнинг яшаш кўрсаткичи  $48,3 \pm 4,9\%$  ни ташкил этди. Бевосита тўлиқ ва қисман самара  $11,5\%$  ва  $59,6$  да қайд этилди.

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

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

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

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

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

---

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

**БЕКМИРЗАЕВ РАХИМЖОН МЕЛИКУЗИЕВИЧ**

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

**14.00.14 – Онкология**

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

**Ташкент – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2.PhD/Tib248**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.cancercentr.uz](http://www.cancercentr.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

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

**Официальные оппоненты:** **Полатова Джамила Шагайратовна**  
доктор медицинских наук  
**Боймурадов Шухрат Абдужалилович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).

**М.Н. Тилляшайхов**

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

**А.А. Адилходжаев**

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

**А.Н. Абдихакимов**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Развитие промышленных предприятий в мире, использование в них химикатов, ряд недостатков в лечении и диагностике, несоблюдение населением мер профилактики заболеваний приводят к увеличению опухолей различных органов и систем. По данным Всемирной организации здравоохранения саркомы относящиеся к неэпителиальным опухолям составляют 1 % от всех злокачественных опухолей человека. Эпидемиологические данные демонстрируют следующее распределение: мягкотканые саркомы составляют 80% всех видов сарком, костные – 20%. Саркомы головы и шеи составляют 5-15% от всех сарком, чаще всего они локализованы в придаточных пазухах полости носа и в шейной области. 80% сарком головы и шеи встречаются у взрослых пациентов, 20% - у детей.<sup>3,4</sup>

Лечение злокачественных неэпителиальных опухолей челюстно-лицевой области представляет сложную и актуальную проблему современной клинической онкологии в связи с длительным бессимптомным течением и значительными трудностями в диагностике. В связи с чем многие больные (70-90%) обращаются к онкологу с местнораспространенными стадиями заболевания (Любаев В. Л., 2005, Nishino H., 2003).

Во всем мире проводится ряд научных исследований для обоснования современных подходов к улучшению результатов лечения злокачественных неэпителиальных опухолей челюстно-лицевой области.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, снижения злокачественных опухолевых заболеваний среди мужчин определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»<sup>5</sup>.

Выполнение этих задач позволит снизить опухолевые заболевания путем совершенствования применения современных технологий при поднятии на новый уровень современных медицинских услуг и оказании качественной медицинской помощи при диагностике и лечении опухолевых заболеваний среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию

---

<sup>3</sup> K Christopher McMains, MD; Chief Editor: Arlen D Meyers, Pathology - Sarcomas of the Head and Neck Otolaryngology and Facial Plastic Surgery Updated: Jun 10, 2019

<sup>4</sup> Alishahi B1, Kargahi N2, Homayouni S1. Epidemiological Evaluation of Head and Neck Sarcomas in Iran (the Study of 105 Cases Over 13 Years). Iran J Cancer Prev.2015

<sup>5</sup>Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

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

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики.**

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

**Степень изученности проблемы:** Среди опухолей челюстно-лицевой области опухоли челюстей встречаются в 22%, из них лишь 8,7% имеют злокачественный характер. Разнообразие гистологических форм неэпителиальных опухолей челюстей, редкость данной патологии обуславливают недостаточность данных о результатах лечения.<sup>6</sup>

Современные успехи в лечении опухолевой патологии челюстно-лицевой области базируются не только на достижениях хирургии. Радикальное увеличение выживаемости пациентов с опухолевым поражением основания черепа и челюстно-лицевой области невозможно без применения новейших методик комплексного лечения. Большинство опухолей поражающих челюстно-лицевой области чувствительны к применению химио-лучевой терапии, что позволяет активно использовать её в плане комплексного лечения.<sup>7</sup>

В связи с этим становится понятной причина отсутствия к настоящему времени сформулированной тактики лечения пациентов с этой разнообразной по морфологическому составу группой опухолей. Комплексный характер поражения, свойственный опухолям этой локализации, заставляет тщательно планировать хирургические вмешательства, что является залогом успешного исхода радикальной операции. Последнее невозможно без использования всего комплекса современных возможностей лучевых методов диагностики, среди которых ведущую роль играют мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

В последние годы одним из перспективных способов повышения эффективности лекарственной терапии опухолей считается введение

<sup>6</sup> Кротов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса Москва, 2009, С.32-35

<sup>7</sup> Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2е издание. -Москва: Медицина, 2015. С.695

химиопрепарата в магистральный артериальный сосуд, снабжающий кровью зону расположения опухоли. При этом достигается максимальное повреждение опухоли при минимальном воздействии химиопрепаратов на различные органы и системы организма. (Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А., Долгушин Б.И., Ахундов А.А., Трофимов И.А.)

В связи с этим, в последнее время разрабатываются различные методы и способы регионарной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Они способствуют снижению токсического действия химиопрепаратов и увеличению их концентрации в опухоли, вследствие чего усиливается их лечебный эффект и в последующем уменьшается объем оперативного вмешательства.<sup>8</sup>

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

В настоящее время в Узбекистане проведена работа по применению эффективных методов лечения при раке верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух с помощью длительной регионарной внутриартериальной химиотерапии, но не изучена эффективность регионарной внутриартериальной химиотерапии при саркомах челюстно-лицевой области.<sup>9</sup> Таким образом, необходимо отметить, что при саркомах челюстно-лицевой области не существует единого мнения касательно лечения разнообразной по морфологическому составу группы опухолей, не изучена эффективность лекарственных веществ при внутриартериальном и системном их введении. Изучению этих проблем посвящена настоящая научная работа.

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

Диссертационная работа выполнена в отделении опухолей головы и шеи в соответствии с планами НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз за 2001-2003 гг. (шифр 5.3.9) «Оценка эффективности регионарной эндоваскулярной терапии и эндоскопических вмешательств в комплексном и комбинированном лечении злокачественных опухолей различных локализаций» и за 2004-2006 гг. (шифр П-14 225) «Разработка новых методов

---

<sup>8</sup> Y. Li, L.J. Li, L.J. Wang et al. Selective intra-arterial infusion of rAd-p53 with chemotherapy for advanced oral cancer: a randomized clinical trial. Med. 2014

<sup>9</sup> Хасанов А.И. Диссертационная работа: Совершенствование комплексного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. 2011 г. С.56-61

комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей различных локализаций с использованием модификаторов».

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

**Задачи исследования:**

оценить результаты традиционных методов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области;

разработать новый способ внутриартериального метода лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и определить показания и противопоказания к выполнению предложенного метода лечения.

изучить непосредственную эффективность предложенного метода длительной внутриартериальной химиотерапии у больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области;

оценить отдаленные результаты предложенного способа лечения.

**Объектом исследования** являются 117 больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, которые находились на лечении в хирургическом отделении опухолей головы и шеи в РСНПМЦОиР с 2000 по 2016 гг. Основным критерием включения пациентов в исследуемую группу является наличие неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области, исходящих из костей лицевого скелета, полости носа и придаточных пазух.

**Предметом исследования** явились неэпителиальные злокачественные опухоли челюстно-лицевой области, которые подверглись длительной внутриартериальной химиотерапии с УВЧ-гипертермией и лучевой терапией, с последующей операцией.

**Методы исследования.** В работе использованы инструментальные, морфологические и клинические методы исследования с проведением аналитической статистической обработки полученных результатов.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

разработанный новый метод лечения при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области позволил снизить количество осложнений при проведении внутриартериальной химиотерапии (Патент № IAP 05452);

доказано что, длительная внутриартериальная химио- и лучевая терапии проведенная больным с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, снижает токсичность химиопрепаратов в 5-6 раз по сравнению с системной химиотерапией по традиционному методу;

патоморфоз III-IV степени был обнаружен в группах больных, которые получали длительную внутриартериальную химиотерапию чаще, по сравнению с контрольной группой больных;

сравнительный анализ различных методов лечения у больных с неэпителиальными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области показал достоверное преимущество метода, включающего длительную внутриартериальную химиотерапию, лучевую терапию и операцию по непосредственным и отдаленным результатам лечения в сравнении со следующими методами: системная химиотерапия + лучевая терапия + операция; лучевая терапия + операция.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

результаты данного исследования позволили усовершенствовать методы катетеризации наружной сонной артерии и её ветвей, тем самым устранив осложнения при проведении внутриартериальной химиотерапии;

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

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

снижена токсичность химиопрепаратов, что в свою очередь привело к улучшению качества лечения и жизни больных.

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

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

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

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

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

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по разработке нового способа лечения при неэпителиальных злокачественных опухолях челюстно-лицевой области опубликовано методическое пособие «Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух».

Получен «Патент на изобретение» №IAP05452 «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики

Узбекистан №8 н-д/121. 23.05.2018 г.), который внедрен в практику отделения опухолей головы и шеи Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Онкологии и Радиологии МЗ Республики Узбекистан и Ферганского филиала РСНПМЦОиР. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедрах онкологии Ташкентской медицинской академии и её Ферганского филиала. На базе Ферганского филиала РСНПМЦОиР.

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

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 28 научных публикаций, из них: 1 методическое пособие, 10 журнальных статей, 6 из которых в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций, 16 тезисов в сборниках материалов региональных и международных съездов и конференции. Получен патент на изобретение «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» №IAP05452 2017 год.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного набора и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы с важными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистана, а также раскрывается научная новизна подтвержденный Патентом № IAP 20150463, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

**В первой главе диссертации** «Обзор литературы» посвящена анализу современного состояния проблемы и перспективы лечения неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и регионарной внутриартериальной химиотерапии.

**Во второй главе диссертации** «Материал и методы исследования», посвящена характеристике клинического материала и методов. Для реализации поставленной цели были проанализированы результаты лечения 117 больных со злокачественными неэпителиальными опухолями челюстно-лицевой области, находившихся на лечение в отделении опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР МЗ РУз в период с 2000 по 2016 гг. Мужчин было 72

(61,5%), женщин – 45 (38,5%). Возраст больных колебался от 18 до 75 лет. Средний возраст больных составил  $39,1 \pm 1,5$  лет. Все 117 больные в зависимости от метода лечения были разделены на 4 группы. Из них прооперированы 72 больных, а остальным по разным причинам операция не проведена. (табл. 1).

I группу составили 20 больных, которым для лечения была применена длительная внутриартериальная полихимиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией с последующей операцией (операция проведена у 13-больных).

II группу составили 27 больных, которым была проведена длительная внутриартериальная полихимиотерапия и лучевая терапия с последующей операцией (операция проведена у 15-больных). В этой группе у 12 больных длительная внутриартериальная полихимиотерапия проведена по новой нами разработанной и запатентованной методике.

**Таблица 1**

**Распределение больных по группам и в зависимости от схемы лечения**

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

III группу (контрольную) составили 52 больных, которые получали системную внутривенную полихимиотерапию и лучевую терапию с последующей операцией (операция проведена у 29-больных).

IV группу (контрольную) составили 18 больных, которым была проведена лучевая терапия с последующей операцией (операция проведена у 15 больных).

При изучении морфологической характеристики опухолей, было показано, что наиболее часто встречался остеосаркомы и фибросаркомы (табл.2).

Как известно, по классификации TNM саркомы подразделяются на T<sub>1a-б</sub>, T<sub>2a-б</sub> стадии. Согласно клинической классификации и классификации по системе TNM (2010) (AJCC), в нашем исследовании T<sub>1a</sub> и T<sub>1б</sub> составило 29(24,8%) больных, а опухоли с T<sub>2a</sub> и T<sub>2б</sub> стадией - 88(75,2%) больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи были отмечены у 25(21,3%) больных. Отдаленные метастазы - 9 (7,6%).

В нашем исследовании мы также изучали степень дифференцировки клеток опухоли. Высокодифференцированные опухоли («G<sub>1</sub>- G<sub>2</sub>» - 59,7%) встречались больше чем низкодифференцированные («G<sub>3</sub>- G<sub>4</sub>»-40,3%).

Обращает на себя внимание преобладание более распространенных T<sub>26</sub> процессов у больных 1-й группы 16(80%), 2-й группы T<sub>26</sub> 21(77,7%), Во 3-й и 4-й группах, соответственно 42,3% и 66,6%. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наиболее часто встречалось в 1-й и во 2-й группах, чем в 3-й и 4-группах соответственно.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для общей токсичности в наших исследованиях основным критерием были тошнота и рвота, как и в других работах. Тошнота и рвота II степени, требующая лечения отмечена у 20 (48,8%) больных. Алопеция первой степени (легкое выпадение волос) наблюдалась у 12 (29,3%) больных.

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

После применения полихимиотерапии и лучевой терапии полного эффекта удалось достичь у 6 (11,5%) из 52 пролеченных больных и

частичного – у 31 (59,6%) пациентов. У 12 (23%) больных получен эффект в виде стабилизации опухоли, прогрессирование роста опухоли отмечено у 3 (5,7%) больных. Таким образом, объективный (полный + частичный) эффект на проводимое лечение в этой группе наблюдался у 37 (71%) больных

Общей 3-летней кумулятивной выживаемости в 3-й группе составил  $61,3 \pm 4,1\%$ , а 5-летняя выживаемость –  $48,3 \pm 4,9\%$ . Около 50% рецидивов появились в первые 2 года после комплексного лечения, что подтверждается и данными литературы. 3-летняя безрецидивная кумулятивная выживаемость составила  $40,9 \pm 4,9\%$ , 5-летняя безрецидивная выживаемость –  $31,0 \pm 5,2\%$ .

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

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

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

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

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

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

Согласно разработке, после пересечения язычной артерии, в её центральную часть устанавливают катетер и конец катетера проводят ретроградно в наружную сонную артерию, и далее в дистальную её часть. Установленный катетер в последующем перевязывают вместе с язычной артерией и наружной сонной артерией с целью фиксации. Преимущество установления катетера именно в язычную артерию заключается в том, что её диаметр  $2,3 \pm 0,6$ мм и давление кровотока намного меньше, чем в наружной

сонной артерии, у которого диаметр составляет 4,4+-0,6мм. В связи с этим во время удаления катетера из язычной артерии кровотечение не происходит, что позволяет без осложнений проводить методику внутриартериальной химиотерапии. На эту разработку «Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти» получен Патент на изобретение № IAP 05452 2017 год. Авторы Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. (рис. 1,2,3).

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

**В пятой главе диссертации** освещались следующие вопросы. Для повышения эффективности внутриартериальной химиотерапии, которая осуществлялась катетеризацией наружной сонной артерии, в 1-й группе мы применяли локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 мГц и лучевую терапию, которая была проведена у 20 больных. При этом добивались возрастания местной температуры в очаге опухоли до 41-43°C в течение 40 минут. Процедуру повторяли 4 раза, через день. Сеанс гипертермии проводили, когда больные получали внутриартериально цисплатин по 15 мг/м<sup>2</sup>. Это способствовало ускорению кровотока, увеличению абсорбции препарата опухолевыми клетками, а также переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул вследствие ускорения обменных процессов.

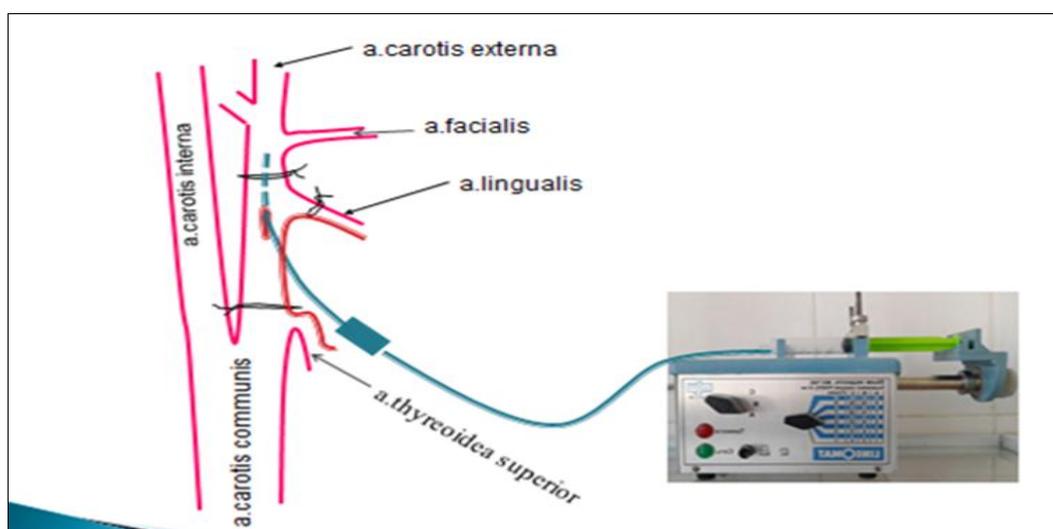
Больным 1-й группы проводилось исследование статуса Карновского и ECOG-ВОЗ при выписке. При этом по шкале Карновского активность 100% и ECOG 0 балл отмечен у 10% больных, активность 90/80% и ECOG 1 балл – у 80%, активность 70/60% и ECOG 2 балла – у 10% больных

Такие же схожие данные были получены и при использовании внутриартериальной полихимиотерапии без УВЧ-гипертермии (2-я группа больных). В свою очередь, в 3-й группе, больных с 2 и 3 баллами отмечено у 25% больных, что несколько раз больше чем в 1-й и 2-й группе больных.

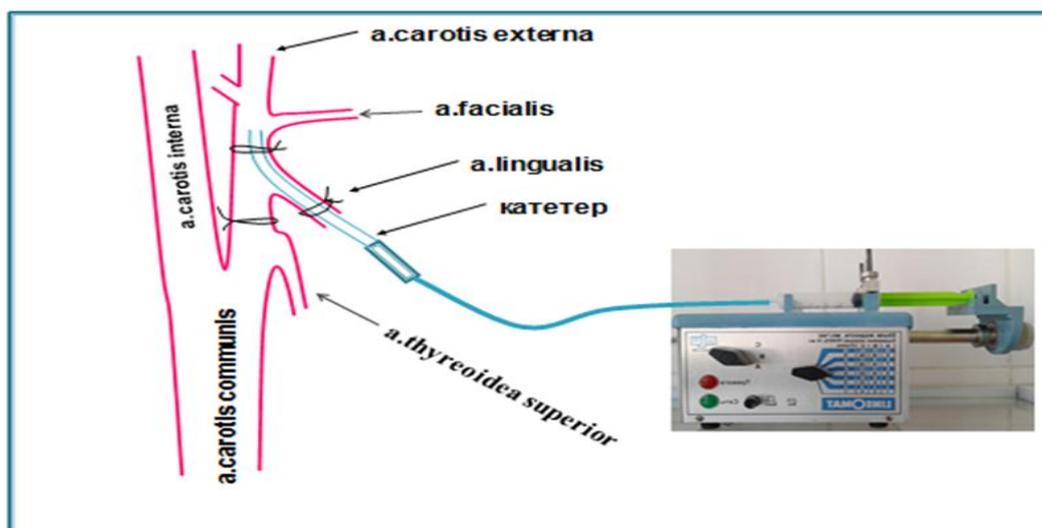
В 1-й и 2-й группах у больных токсичность не выявлена у 20 и 18,5% больных, тогда как во 3-й группе больных она отмечена лишь у 2,4% пролеченных. 1 -я степень токсичности отмечена у 75% больных с предлагаемыми методами лечения, а при традиционном лечении она несколько меньше. При изучении 2-й степени токсичности в 1-й группе выявлялась у 5% больных, во 2-й группы у 7,4%, а в 3-й группы выявлялась у 36,6% больных. Это показатель 7 и 5 раз больше чем у больных 1-й и 2-й группы больных, пролеченных внутриартериальным методом лечения. Как показывают данные применение внутриартериальных методов лечения

способствовало уменьшению токсического действия химиотерапии, чем при системном их введении (3-я группа). (табл. 3).

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



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



**Рис. 2.** Схема разработанной нами перевязки и ретроградной катетеризации язычной артерии - ветви наружной сонной артерии. Проведено у 12 больных.

**Таблица 3**

**Сравнительная оценка токсического действия химиолучевой терапии по критерию Common Toxicity Criteria**

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

В 3-й группе местные реакции на проводимую терапию выявлялась меньше, чем в 2-х предыдущих группах, что, видимо, связано с меньшим местным воздействием химиопрепаратов на пораженный участок. При внутриартериальном введении концентрация химиопрепаратов увеличивается на пораженном участке и близко расположенных анатомических участках, организма и связи с чем явление стоматита II-III степени встречается больше.

В нашей научной работе как и в других научных работах основными критериями общей токсичности во всех группах больных получивших химиотерапию были тошнота и рвота. При этом тошнота слабой и умеренной степени отмечены в 1-й группе у 30% больных, во 2-й группе у 25,9% и самый больше в 3-й группе у 48,8% больных, что 1.6-1.8 раз больше чем 1-й и 2-й группы больных. Лейкопения II степени выявлены в 1-й группе у 5% больных, во 2-й группе у 3,7% и в 3-й группе наблюдался у 12,1% больных, это 2-3 раза больше чем у больных получивших внутриартериальную химиотерапию. При аллопеции 1-й степени - легкое выпадение волос тоже наблюдалась такая тенденция, увеличение на 5,5 и 3,9 раз по сравнению с 1-й и 2-й группах больных.

Как видно из таблицы в 1-й и 2-й группах общая токсичность было несколько раз меньше по сравнению с 3-й группой больных. Такое явление характеризуется тем, что при внутриартериальном введении химиопрепаратов обеспечивается длительный контакт препарата с опухолевыми клетками, при котором в зоне поражения создается концентрация химиопрепарата, в 4-6 раз превышающая уровень при внутривенном введении. Тем самым в нормальных органах и тканях накопление химиопрепарата при его внутриартериальном введении, в 1,5-2 раза меньше, чем при внутривенном введении, за счет чего снижается токсическое действие химиотерапии.

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

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

При сопоставлении результатов лечения 1-й и 2-й группы с больными 3-й группы, полный эффект наблюдался 3 раза больше, результаты частичного эффекта почти были одинаковы, а вот процесс стабилизации – отмечен более 2 раза реже, чем в 3-й группы больных. Прогрессирование заболевания в процессе проведения лечения больше всего отмечено в 3-й группе. Летальности от осложнений внутриартериальной и системной полихимиотерапии + лучевой терапии не было. Оперативное вмешательство на очаге поражения было проведено у 72. больных.

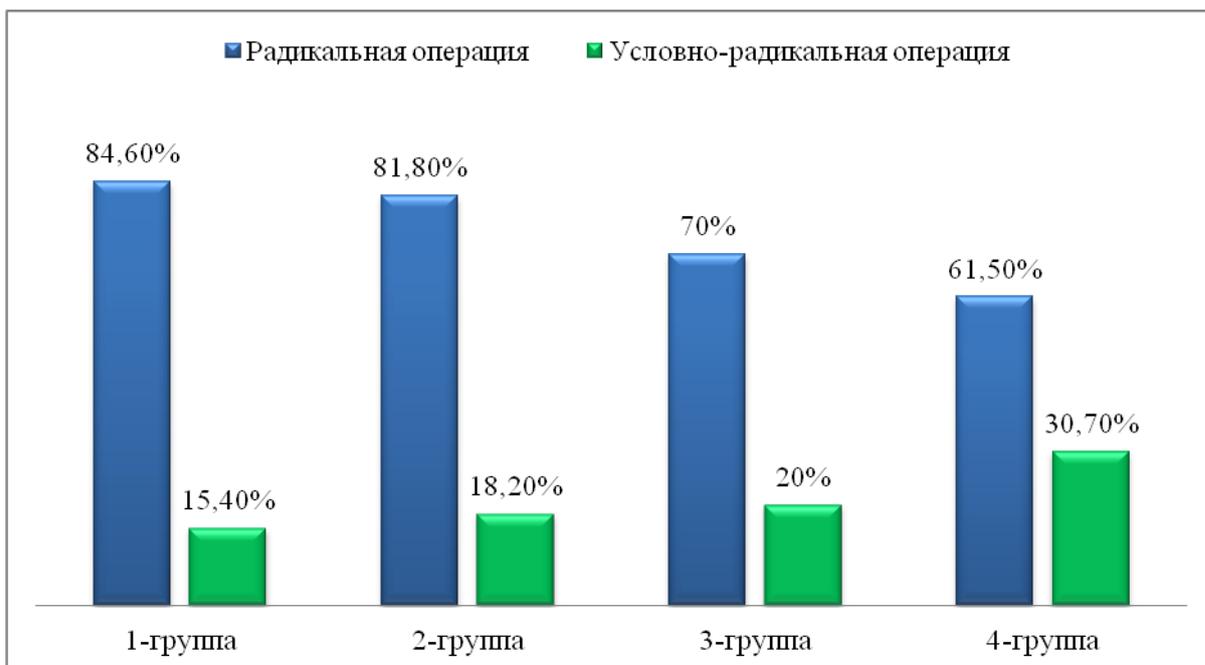
Как видно по результатам непосредственной эффективности лечения, в трех группах высокой эффективностью отмечено в группе больных получивших внутриартериальную полихимиотерапию, особенно в сочетании с УВЧ-гипертермией.

**Таблица 4**

**Непосредственные результаты лечение в зависимости от способа  
лечения**

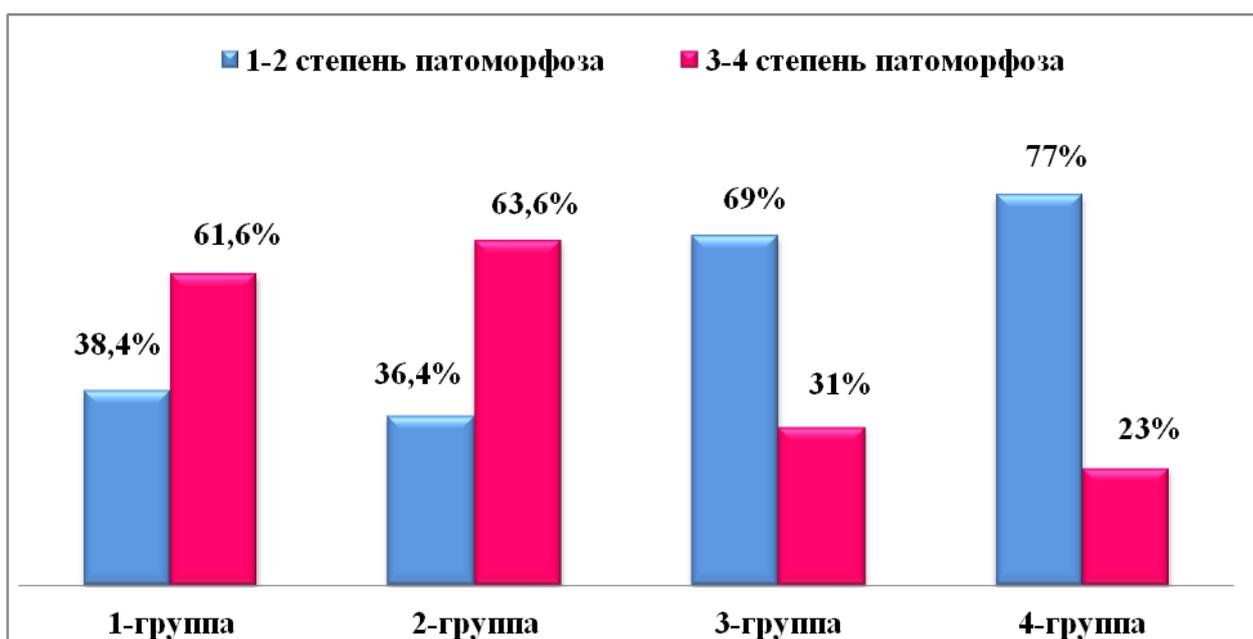
Показатели	Группы		
	1-я, n=20	2-я, n=27	3-я, n=52
Непосредственный эффект			
Полный	7(35%)	9(33,3%)	6 (11,5%)
Частичный	12 (60%)	14 (51,8%)	31(59,6%)
Стабилизация	1 (5%)	3(11,1%)	12 (23%)
Прогрессирование	-	1 (3,7%)	3 (5,7%)

При сравнительном изучении проведенных радикальных операций после неоадьювантной химиотерапии и лучевой терапии, более высокие показатели 80% отмечены в 1-й и в 2-й группах больных по сравнению с 3-й – у 70%, и 4-й группе – у 61% больных. Такой высокий процент радикальных операций обеспечивается благодаря проведенной неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии в 1-й и 2-й группах больных и это в свою очередь увеличивало количество больных переходящих из условно-нерезектабельного состояния в резектабельное. При этом противоположная тенденция, т.е. проведение условно радикальных операции отмечены больше в 4-й и в 3-й группах больных (рис.4.).



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

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



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

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

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

При изучении частоты рецидивов в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й и 4-й группами существенно различались. Если в 1-й группе рецидив опухоли развился у 53,8% случаев, во 2-й – 53,3%, то в 3-й группе получившие системную химиотерапию – 69,0% и в 4-й группе получившие только лучевую терапию и операцию рецидив опухоли отмечался в – 86,7% случаев. Это еще раз отмечает преимущество длительной внутриаартериальной химиотерапии получивших в 1-й и 2-й группах больных. Такая тенденция отмечалась при изучении смертности в течение наблюдения, при этом в 1-й группе умерло 38,5%, во 2-й – 40,0%, в 3-й – 51,7% и в 4-й – 66,7% больных.

**Таблица 5**

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

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

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

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

Таким образом, проведенный анализ показал, что в 1-й и 2-й группе больных, изучение непосредственных и отдаленных результатов предложенного способа лечения показали высокую эффективность неоадьювантной длительной внутриартериальной химиолучевой терапии. Непосредственные и отдаленные результаты лечения в 1-й и во 2-й группах лучше, чем в 3-й, группы которые получали химиолучевую терапию системно внутривенно капельным путем, и, особенно 4-й группе больных, которые получали комбинированное (лучевая терапия+операция) лечение.

Такие изменения обусловлены тем, что при внутриартериальной химиотерапии максимальное количество химиопрепаратов концентрируется в опухоли, чем в других органах и системах организма. Это приводит к снижению токсического действия химиопрепаратов на организм в целом.

Применение в первые нами разработанного метода ретроградной катетеризации язычной артерии является профилактикой кровотечения, после удаление катетера из язычной артерии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

4. Разработка и внедрение нового способа лечения – показала её эффективность, при этом в 1-й группе больных непосредственно полный эффект отмечен у 35%, а частичный у 60% больных, во 2-й группе соответственно 33,3% и 51,8%. Во время изучения токсических проявлений

химиотерапии в 1-й и 2-й группах отмечена меньшая токсичность предложенного способа лечения, по сравнению с 3-й группой больных, которые получили химиотерапию системно внутривенно.

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

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01at REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL**

---

**MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

**BEKMIRZAEV RAKHIMJON MELIKUZIEVICH**

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

**14.00.14 – Oncology**

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

**Tashkent – 2020**

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

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

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

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

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

**Boymurodov Shukhrat Abdujalilovich**  
Doctor of medicine

**Leading organisation:**           **Andijan State Medical Institute**

The defense will be take place on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_ o clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018.Tib.77.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Address: 100174, Tashkent c.,Farobistr., 383. Phone/fax: (+99871)227-13-27, e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz)).

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

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020.  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2020).

**M.N. Tillyashaykhov**

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

**A.A. Adilkhodjayev**

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

**A.N. Abdikhakimov**

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

## **INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)**

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

**The object of the research work:**

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

**The scientific novelty of the research work is the following:**

1. The developed new method of treatment for non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region eliminates the complication of intra-arterial chemotherapy.

2. Long-term intra-arterial chemotherapy and radiation therapy for patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region, reduces the toxicity of chemotherapy by 5-6 times in comparison with patients who received systemic chemotherapy according to the traditional method.

3. A comparative analysis of various treatment methods in patients with non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region showed a significant advantage of the method, including long-term intra-arterial chemotherapy + radiation therapy + surgery for immediate and long-term treatment results compared with the following methods: systemic chemotherapy + radiation therapy + surgery ; radiation therapy + operation.

**Introduction of research results.**

Based on the obtained scientific results on the development of a new method of treatment for non-epithelial malignant tumors of the maxillofacial region, the head and neck tumors department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, and the Ferghana Regional Branch of the RSMPCO & R were introduced into the practice using teaching aids "Development of a method of intra-arterial regional chemotherapy in the treatment of non-epithelial malignant tumors of the upper elyusti, nasal cavity and paranasal sinuses "and Patent 20150463 № IAP" method of treating patients with malignant tumors neepitelialnymi maxilla "(Ministry of Health Conclusion Uzbekistan № 8N-d / 121 from 23.05.2018..g). The main provisions of the thesis will be used in the educational process at the oncology departments of the Tashkent Medical Academy and its Ferghana branch.

Approbation of work. The main provisions of the dissertation were presented and discussed at the annual conferences of oncologists of Uzbekistan (Tashkent 2014, 2016, 2017), at the IV Congress of Otorhinolaryngologists (Tashkent, 2015), at the III Congress of Oncologists of Uzbekistan (Tashkent, 2015), at the

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

Publication of research results. 26 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which: 1 teaching aids, 10 journal articles, 6 of which in republican and 4 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations, 14 abstracts in materials of regional and international congresses and conferences. A patent for the invention “A method for the treatment of patients with non-epithelial malignant tumors of the upper jaw” No. IAP 05452 2017 was received.

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

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

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

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

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

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

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

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

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

8. Бекмирзаев Р.М., Хасанов А.И. Боймирзаев А.Д. «Юқори жағ саркомаларини кечки босқичларда аниқланишини сабабларини ўрганиш ва даволашнинг такомиллаштириш». //Журнал назарий ва клиник тиббиёт. 2018.№2. -36-39 бетлар. (14.00.00; №3).

9. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М, Патент на изобретение Способ лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти (№ IAP 05452).

**II бўлим (II часть; II part)**

10. А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Д.А. Нишонов. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности комплексного лечение в сочетании с внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных

злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016. №1. С.45-50

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

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

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

14. Бекмирзаев Р.М Хасанов А.И., Результаты лечения неэпителиальных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.«Актуальные проблемы опухолей Опорно-двигательного аппарата и головы-шеи». г.Нукус, 21-22 ноября 2014. С-21.

15. Хасанов А.И.,Бекмирзаев Р.М. Отдаленные результаты эндovasкулярной химиотерапии с гипертермией в лечении рака верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух «Актуальные проблемы опухолей Опорно-двигательного аппарата и головы-шеи». г.Нукус, 21-22 ноября 2014. С- 21.

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

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

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

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

20. Бекмирзаев Р.М, Хасанов А.И., Бурун ва ёндош бўшлиқлари ўсмаларида даволаш тактикасини белгилашда компьютер ва магнит-резонанс томографияни ахамияти Сборник материалов III конгресса

онкологов Узбекистана. г. Ташкент 14-16 мая 2015. С-82.

21. Khasanov.A.I Bekmirzayev.R.M Immediate Results Treatment of Non Epithelial Malignant Tumours of Nasal and Paranasal Sinus.ECHNO2016 7th European congress on head and neck oncology 7-10 september 2016. Poster.

22. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М. Значение внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении саркомы верхней челюсти и околоносовых пазух. Журнал IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 15-17 июня 2016 года. Минск, Республика Беларусь. Устный доклад.

23. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М, Изучение лечебного патоморфоза в зависимости от метода лечения неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти и придаточных пазух носа. Евразийский онкологический Журнал. 2016 года. Том 4.№2.

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

25. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М, Боймирзаев А.А. Юз-жағ соха неэпителиал ўсмаларини даволашда ўсма хажмини ахамиятини ўрганиш. “Клиническая и экспериментальная ОНКОЛОГИЯ” Научно практический журнал ассоциации онкологов Узбекистана 2017 4.№1 С..37.

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

27. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М., Юсупов Б.Ю., Шукуров З.И., Примкулов Б.К. Роль внутриартериальной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Евразийский онкологический журнал (тезисы VIII съезда онкологов и радиологов снг и еврвзии) Казань, Россия 23-25 апрел 2020. С.705.

28. Хасанов А.И., Бекмирзаев Р.М, методическое пособие «Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии в лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух».