

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тib.17.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМОНОВ ОТАБЕК БАХТИЁРОВИЧ

**БУРУН-ҲАЛҚУМ АНГИОФИБРОМАСИНИ
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Абдурахмонов Отабек Бахтиёрович Бурун-ҳалқум ангиофибромасини ташхислаш ва даволашнинг клиник-патогенетик хусусиятлари.....	5
Абдурахманов Отабек Бахтиярович Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения ангиофибромы носоглотки.....	25
Abdurakhmonov Otabek Bakhtiyorovich Clinico-pathogenetic peculiarities in diagnostics and treatment of nasopharyngeal angiofibroma.....	49
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	70

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тib.17.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМОНОВ ОТАБЕК БАХТИЁРОВИЧ

**БУРУН-ҲАЛҚУМ АНГИОФИБРОМАСИНИ
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб19 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tma.uz), «ZiyoNet» ахборот-таълим ахборот тармоғига (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:** **Джаббаров Карим Джаббарович,**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:** **Кванг Хьюн Ким,**
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Поляков Владимир Георгиевич,
академик, тиббиёт фанлари доктори, профессор
Касымов Кабул Касымович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Грац Тиббиёт Университети (Австрия)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.17.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: +99871-150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (...рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: +99871-150-78-25.

Диссертация автореферати 2016 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил «__» _____ даги № __ рақамли реестр баённомаси)

Ш.И. Каримов,
Фан доктори илмий даражасини бериш бўйича
Илмий кенгаш раиси, ЎзР хизмат кўрсатган фан арбоби,
ЎзР ва РФ ФА академиги, т.ф.д., профессор

Р.Д. Суннатов,
Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби т.ф.д., доцент

Х.Э. Шайхова,
Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар раиси
т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ҳамда Халқаро гистологик тасниф маълумотларига кўра бурун-ҳалқум ангиофибромаси (БХА) қон томир табиатли мезенхимал ўсма бўлиб, бош ва бўйин соҳаси хавфсиз ўсмалари орасида 0,05 фоизни, бурун-ҳалқум хавфсиз ўсмалари ичида эса 50 фоизни ташкил қилади¹. Бу касаллик асосан ўсмир ёшидаги ўғил болаларда учрайди (18:1 нисбатгача)². Ҳозирги кунда оториноларингологик беморлар орасида БХА билан касалланиш кўрсаткичи 1:5,000-1:60,000 нисбатни ташкил қилади ҳамда охириги 15 йилда бу кўрсаткич 3,3 фоизга ошиб, асосан, 4 ёшдан 10 ёшгача бўлган болаларда нисбатан кўп учраши кузатилган³.

Таъкидлаш керакки, БХАни операциядан кейин 10 фоиздан 50 фоизгача қайталаниши, асосан, ўсмир ўғил болаларнинг ногирон бўлиб қолиши, ҳатто баъзан касалликни ўлим билан тугадини ҳисобга оладиган бўлсак, мазкур масаланинг тиббиётда муҳим аҳамият касб этаётгани кўринади⁴.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш борасида амалга оширилаётган кенг қўламли ислохотлар самарасида аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва туғма патологияларнинг олдини олиш, бошқа тиббиёт соҳаси хасталиклари қатори оториноларингологик ва онкологик касалликлар, жумладан, БХАсини ўз вақтида аниқлаб, самарали даволашда самарали натижалар қўлга киритилмоқда.

БХАнинг ривожланиши, деярли фақат ўғил болаларда учраши, стандарт операциялардан кейин беморларнинг маълум бир қисмида тўлиқ тузалиш, бошқаларида эса, ўсманинг қайталаниш сабабларини ҳозиргача етарли даражада ўрганилмаганлиги, шунингдек, касалликнинг патогенетик механизмлари ва ташхисланиши тўғрисидаги тушунчаларнинг етарли даражада эмаслиги БХА шаклланиш муаммосини кўрсатади.

БХАда такрорий операцияларни талаб қиладиган оториноларингологик асоратлар хусусиятидаги фарқланишлар, қолаверса, ушбу муаммони ҳал қилишда унификациялаштирилган ёндашувнинг мавжуд эмаслиги касаллик кечиши прогнозининг ўзига хос мезонларини аниқлаш ҳамда тактик ва ташкилий масалаларнинг тўғри ечими танланишини оптималлаш орқали юқори нафас олиш йўллари органлари операцияларидан кейинги қониқарсиз натижаларнинг таркибий таҳлили ўтказилишини талаб қилади. Шу билан бирга, соғлиқни сақлаш ва муҳофазалашда, биринчи навбатда, вилоят ва туманларда асоратлар ривожланишини профилактика қилиш даражаси, кўрсатилаётган оториноларингологик ёрдам сифатини ошириш билан боғлиқ ҳолатлар тўлиқ ҳал қилинмаган масала ҳисобланадики, бу илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

¹ Lund V.J. Eur. Pos. pap. on en. man. of tum. of nos, par. sin. and sku. base // Rhin. Sup. – 2010. – Vol. 22. – P. 1-143.

² Coetra B.N. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma // Comp. J. Pathol. – 2015. – Vol. 152, №2-3. – P. 274-277.

³ Gates G.A. et al. Flutamide-Induced Regression of Angiofibroma // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 280, №16. – P. 16467-16475.

⁴ Thompson LDR. Head and neck pathology. 1. ed. Cleveland; 2011.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2010 йил 27 январдаги ПҚ-1271-сон Қарори билан тасдиқланган «Баркамол авлод йили», 2013 йил 12 мартдаги ПҚ-1935-сон қарори билан тасдиқланган «2013-2017 йиллар даврида болаликдан ногиронлар туғилишининг олдини олиш учун туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш давлат дастури тўғрисида» ва 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» 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 йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. БҲА ривожланиш хавфининг экологик, клиник-иммунологик, гормонал, ирсий омиллари, патогенетик ривожланиш механизмлари, ушбу касалликни ташхислаш, даволаш ва унинг олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Cambridge (Англия), University of Melbourne (Австралия), University of Auckland, Harvard University (АҚШ), Heidelberg University, Department of Human Genetics and Treatology (Германия), National University of Singapore (Сингапур) ва Vrije Universiteit Brussel (Бельгия), Graz University (Австрия), Radboud University (Голландия), Россия Онкология Илмий Маркази (Россия), Самарқанд тиббиёт институти, Республика Онкология илмий маркази (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

БҲАсини ташхислаш ва даволаш борасида жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги илмий натижалар олинган, жумладан, БҲАнинг апоптоз, митоз, пролифация жараёни ўсма ривожланиш босқичига таъсир қилиши аниқланган (University of Auckland, Harvard University, АҚШ); БҲАни морфологик, иммуногистохимик текширишлар асосида ген-супрессор P53, С-МҮС ва С-FOS онкогенларнинг Ki-ras, Ha-ras ва Her-2/neu билан мутацион узвий боғлиқлик борлиги кўрсатиб берилган (Vrije Universiteit Brussel, Бельгия); БҲАни лаборатор-тажриба шароитида текшириш орқали қондаги жинсий гормонларнинг миқдори нур билан даволашдан сўнг ўзгариши илмий асослаб берилган (Radboud University, Голландия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида БҲА ташхислаш, даволаш, самарали профилактикаси бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: БҲАни келтириб чиқарувчи ирсий омилларни аниқлаш; БҲАга ташхис қўйишда янги иммуногенетик маркерларни белгилаш; касалликни даволашда миниинвазив эндоскопик жарроҳлик усулини қўллаш ва операциядан кейин юзага келадиган юз-жағ соҳасидаги асоратларнинг олдини

олиш; БХАга ташхис қўйиш ва даволашда замонавий клиник-морфологик тадқиқот усуллари амлиётда қўллаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. С. Brunner (2012) маълумотига кўра, БХА ўсма рецепторлари бўйича эстрогенлар 25 фоизни, прогестеронлар 58% фоизни, андрогенлар 25 фоизни ташкил этади. В.Р. Чистяков экологик омилларни инсон организмига таъсирини ўрганиб, кичик радиация мавжуд географик ҳудудларда БХА ривожланиши мумкинлигини исботлаб берган (2008). В. Cummings (2004) БХАни 3 ҳафта давомида юқори фракцияли нур билан даволаган ва касалларнинг 80 фоизида ўсма регрессияга учраганини аниқлаган, бироқ ушбу беморларнинг 4 фоизида кейинчалик бошқа турдаги хавфли ўмалар ривожланган.

Мамлакатимизда ушбу мавзуга бағишланган илмий ишлар орасида У.С.Хасановнинг⁵ юқори нафас йўллари касалликларида олиб борган илмий тадқиқот ишини алоҳида кўрсатиб ўтиш мумкин. Мазкур тадқиқот натижаларига кўра тўқималардаги апоптоз ва митоз даражаси муҳим ташхислаш кўрсаткичларидан бири ҳисобланиб, ҳужайраларнинг ўз-ўзидан (спонтан) ёки сунъий қўзғатилган (индуцияланган) апоптозининг паст даражаси ҳар қандай пролифератив ҳосилани унга қарши терапияга чидамлилиқни кучайтириш учун асос бўла олади.

Г.У.Лутфуллаевнинг⁶ тадқиқотида, асосан, БХА билан оғриган беморларнинг қонида махсус онкологик маркерлар миқдорининг ўзгариши ўрганилган, олинган натижалар асосида онкомаркерларнинг қондаги кўрсаткичи касалликнинг оғирлик даражасини белгилаб бериши исботланган.

Мамлакатимизда мазкур хасталикка оид ишларда кўрсатилишича, Ўзбекистонда охириги 30 йилда ушбу касалликнинг 10–12% га ўсгани кузатилган⁷.

Ўзбекистон бўйича сўнги маълумотлар таҳлилига кўра болаларнинг БХА билан касалланиш частотаси, уларнинг тарқалганлиги, патогенези ҳақидаги маълумотлар тарқоқ бўлиб, тўлиқ ўрганилган эмас.

И.М.Мусаевнинг маълумотларига кўра балоғат ёшига етиш билан БХА кичрайиши ёки тўлиқ инволюция (йўқ бўлиб кетиш)га учраши мумкин. Бундай беморларнинг деярли барчасида секинлашган жинсий ривожланиш қайд этилиб, ўсмаларнинг пайдо бўлиши ва қайталанишида гормонал бузилишларга катта аҳамият бериш таклиф этилган (1981).

С.С.Арифов ва бошқа ҳаммуаллифлар БХАда янгича ташхислаш ва даволаш имкониятларини яратувчи технологиялар, шу жумладан, оториноларингологияда кенг татбиқ қилинадиган компьютер ёрдамида моделлашни такомиллаштирди (2009).

Ҳозирги кунга келиб, республиканинг экологик ноқулай ҳудудларида кулоқ, бурун, томоқ ўсмаларининг тарқалганлик частотаси ва ривожланиш эҳтимолини оширувчи омилларнинг тизимли ва мажмуавий таҳлили ўтказилмаган. Шунингдек, болаларда операциядан олдинги ва кейинги

⁵Хасанов У.С. Автореф. ... дис. док. мед. наук. – Ташкент, 2008. – С. 11-23.

⁶Лутфуллаев Г.У. Некот. особ. хир. леч. расп. Анг. Нос. // Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 85-86.

⁷Насритдинов Т.Х. К морф. юношеских ангиофибром // Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 82-83.

даврларда оптимал олиб бориш тактикаси бўйича муаммолар ҳали ўз ечимини топмаган.

Юқорида қайд этилган масалалар бурун-ҳалқум ангиофибромаларида ташхис қўйиш, даволаш ва профилактик чора-тадбирларнинг патогенетик асосланиши, самарали, хавфсиз ва иқтисодий фойдали усулларни ишлаб чиқиш борасида чуқурлаштирилган тадқиқот ўтказилишини талаб қилади. Шу сабали тадқиқотимиз юқоридаги долзарб муаммоларни ҳисобга олган ҳолда бурун-ҳалқум ангиофибромаларини ташхислаш ва даволашда янги ёндашувни ишлаб чиқиш заруриятига урғу берилади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ «Умумий, ихтисослаштирилган жарроҳлик ва шошилиш тиббий ёрдамда янги технологиялар» (2009–2013 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади БХАнинг ривожланиш ва рецидивланиш хусусиятларини ўрганишда клиник-патогенетик, молекуляр-генетик текширишлар афзаллигини асослаш ҳамда олинган натижалар асосида ташхислаш ва операция усулини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари: БХА билан оғриган беморларнинг қонида гормонал (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) ва интерферон статуслар (альфа-интерферон) ҳолатини ўрганиш;

қон-томир эндотелий ўсиш омили (VEGF-A): C963T, G405C, -1154A ва нитроксисинтетаза (NOS-3) гени: T786C ва T894Gни ўзига хос хусусиятли полиморф маркерларининг учраш даражасини ҳамда улардан БХАни эрта ташхислаш учун фойдаланиш имкониятларини баҳолаш;

морфологик тадқиқотлар маълумотлари асосида БХАнинг қайталаниш имкониятларини прогнозлаш учун уларнинг ўсиш фаоллиги мезонларини ишлаб чиқиш;

БХА ташхиси қўйилган беморларда аниқланган ва ўрганилган молекуляр-генетик маркерлар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

БХАнинг кеч ташхисланиш сабабларини аниқлаш, шундай ташхисдаги беморларни шифохонага ётқизилгунга қадар ва шифохонада ётиб даволаниш босқичларида улар устидан оптимал кузатув олиб бориш учун ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш;

БХАда ўсма босқичлари ва жойлашишини ҳисобга олган ҳолда бажариладиган операция тактикасини белгилаш, шунингдек, ўсма хусусиятларини инобатга олган тарзда, турли тарқалиш ва кўриниш даражаларига эга БХАни даволаш учун қўлланиладиган жарроҳлик усуллари натижаларини ўрганиш, интраоперацион қон йўқотишларни ва операциядан кейинги даврда ўсма қайталанишини камайтириш, ўсмани тўлиқ олиб ташланиши учун имконият яратадиган операциядан олдинги нур билан даволашнинг аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объектини бурун-ҳалқум ангиофибромаси ташхисига эга 172 нафар бемор ва худди шундай ёш ва жинсдаги 25 нафар соғлом киши ташкил қилади.

Тадқиқотнинг предмети бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган беморлар ва шу беморлардан олинган ўсма биоптат тўқимаси, периферик веноз қондир.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник тадқиқотлар (клиник-лаборатор, клиник-статистик), иммуногистокимёвий тадқиқот (P53, VEGF, NOS-3), гормонал тадқиқот (тестосерон, эстрадиол, прогестерон), интерферон (статус) тадқиқоти, бурун-ҳалқум ангиофибромаси ва бурун ёндош бўшлиқлари МСКТ, фиброэндоскопия, статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бурун-ҳалқум ангиофибромасида ген-супрессор P53, қон томир эндотелий ўсиш омили (VEGF-A) ҳамда нитрооксиситетаз (NOS-3) генларидаги ўзгаришларни ўрганиш орқали касаллик кечиши, ўсма қайталанишининг юзага келиши ушбу генлар полиморфизмига боғлиқ эканлиги аниқланган;

бурун-ҳалқум ангиофибромасида аниқланган гормонал, интерферон оқсилли ҳамда морфологик ўзгаришлар асосида касаллик ривожланишида прогностик аҳамиятга эга бўлган мезонлар асосида диагностик алгоритм ишлаб чиқилган;

илк бор касаллик кечиши ва қайталанишини прогнозлаш учун ўсма ўсиш фаоллигининг патогенетик мезонлари аниқланган;

бурун-ҳалқум ангиофибромасини такомиллаштирилган (модификация қилинган) трансмаксилляр операция усули даволаш натижаларини сезиларли яхшилаши, қон йўқотишлар ҳажми ва ўсма қайталанишининг такрорланиш даражаси (частотаси)ни камайтириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

БҲАда энг кўп маълумотли генетик, иммунологик, гормонал аломатлар ва бошқа омиллар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликлар кўрсатиб берилган;

операция туфайли жароҳатланишларни минималлаштирган ҳолда БҲА тўлиқ олиб ташланишини таъминлаш учун нур билан даволаш ва мазкур ўсмани олиб ташланишининг трансмаксилляр усули такомиллаштирилган ҳамда асослаб берилган;

БҲА гистологик шаклини стратификация қилиш ва юқори қайталаниш ҳавфига эга ва салбий прогнозли ўсмалар тоифаларини ажратиб кўрсатиш имконини берувчи морфологик аломатлар мезонлари кўрсатиб берилган;

БҲАнинг эрта ташхисланиши ва даволаниш тактикасини яхшилаш, шунингдек диагностик хатоликлар такрорланиш даражаси (частотаси)ни камайтириш имконини берувчи ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва амалиётга татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-инструментал, жарроҳлик, иммунологик, гормонал ва статистик усуллар ҳамда етарли даражадаги беморларнинг сони билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти шундан иборатки, хулосалар ва таклифлар ўлим билан яқунланиши ёки ногирон бўлиб қолиш хавфи юқори бўлган такрорий операцияларни талаб қиладиган касалликларни ноадекват даволанишдан кейинги бўладиган клиник-функционал ўзига хос хусусиятларни ўрганишга катта ҳисса қўшиши илмий томондан асосланган. Тадқиқотнинг асосий назарий натижалари ташхислаш ва даволашнинг янги самарали усуллари шакллантириш мақсадида ва хавфли асоратлар келиб чиқиши ҳамда кечишининг ўзига хос хусусиятларининг келгусида ўрганилиши учун прогностик мезонлар ҳисоблаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган бурун-ҳалқум ангиофибромасини ташхислаш ва даволаш алгоритми диагностикани яхшилаш, диагностик хатоликларнинг такрорланиш даражаси (частотаси)ни камайтириш даволаш тактикасининг татбиқ қилиш сифатини, тааллуқли равишда беморлар ҳаёт сифатини ошириш имконини беришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бурун-ҳалқум ангиофибромасининг давосини мониторинг қилиш ва рецидивини прогнослаш учун ишлаб чиқилган диагностик ва даво алгоритми бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси ва Қашқадарё вилояти онкология диспансери амалиётига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 16 декабрдаги 8Н-д/72-сон маълумотномаси). Жорий қилинган даво натижалари ўсма қайталаниши частотасини 2 марта (7,1%гача), қон кетиш миқдорини 1,5 баробарга, ташхислаш усули эса хавфлилик даражасини 97% дан 60% га камайтириш билан бирга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманда, шу жумладан, 4 та халқаро конференцияда: VII онкологлар съезди (Россия, 2009); Ёш тадқиқотчиларнинг II Евроосиё онкологлар конференцияси (Москва, 2013); Қирғизистон Республикаси оториноларингологларининг IV съезди (Бишкек, 2014); Тиббиёт ва биология соҳаси ёш тадқиқотчиларининг XVIII халқаро конференцияси (Санкт-Петербург, 2015) ва 6 та республика конференциясида: Ўзбекистон онкологларининг II конгресси (Тошкент, 2010); «Иммунология-фанлараро муаммолар» илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2014); Тиббиёт талабалари анжумани (Самарқанд, 2015); Ўзбекистон оториноларингологлари IV съезди (Тошкент, 2015); Ўзбекистон онкологларнинг III конгресси (Тошкент, 2015) ҳамда 16.07.2013.Тib.17.01 рақамли Илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (Тошкент, 2016) маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 40 та илмий иш нашр қилиниб, ундан 15 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан, 4 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Ишнинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ҳамда вазифалари, объекти, предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технэологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бурун-ҳалқум ангиофибромаси этиологияси, даволаниши ва патогенези муаммоларининг ҳозирги ҳолати»** деб номланган биринчи бобида тўртта кичик бўлимда адабиётлар шарҳи берилган. Уларда бурун-ҳалқум ангиофибромаси муаммоларининг ҳозирги ҳолати тўғрисида маълумотлар, шу жумладан, ушбу касалликнинг этиологияси, патогенези, диагностикаси, давоси ва асоратлар тавсифини оториноларингологик амалиётдаги аҳамияти, шунингдек, мазкур патология атамалари ва таснифлари келтирилган.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари**ни ўз ичига олувчи тадқиқотнинг материал ва усуллари»**»** деб номланган иккинчи бобида бурун-ҳалқум ангиофибромаси ташхиси қўйилган 172 нафар бемор текшируви маълумотлари келтирилган бўлиб, улардан 86 нафар бемор (50,0%) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Республика Онкология илмий марказининг Бош ва бўйин ўсмалари бўлимида, 67 нафар бемор (38,9%) Самарқанд тиббиёт институти клиникаси ЛОР бўлимида, 11 нафар бемор (6,39%) Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасининг ЛОР бўлимида ва 8 нафар бемор (4,6%) Тошкент шаҳар Онкология Диспансерининг Бош ва бўйин ўсмалари бўлимида текширувдан ўтказилган ва даволанган. Беморлар ёши 8 ёшдан 60 ёшгача бўлиб (20.3 ± 8.5 ёш), беморларнинг ярмидан кўпи (120 нафар бемор – 70,9%) 15-21 ёш доирасидаги ёш кўрсаткичига эга бўлган. Кўпчилик беморлар (79,6%) касаллик асосий симптомларининг нотўғри талқин қилиниши ва бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган беморлар етарлича текширувдан ўтказилмаганлиги оқибатида касалликнинг биринчи аломатлари пайдо бўлиши бошлангандан бир йил кейин ихтисослаштирилган ЛОР ёки онкологик муассасаларга мурожаат қилган.

Бунда 126 нафар бемордан 3 нафари (2,4%)да аллергик ринит, 1 нафари (0,8%)да тиш кариеси, 51 нафари (40,5%)да бурун атрофи бўшлиқлари полипи, 1 нафари (0,8%)да сил касаллиги, 45 нафари (35,7%)да риносинусит, 1 нафари (0,8%)да бурун-ҳалқум саратон касаллиги, 14 нафари (11,1%)да

гайморит, 1 нафари (0,8%) да тиреотоксикоз, 1 нафари (0,8%) да уч шохли нерв неврити ва 8 нафари (6,3%) да бурун тўсиғи қийшайиши каби нотўғри ташхислар билан асосиз даволанган.

Бурун-ҳалқум ангиофибромаларида касаллик бошланишидаги энг тез-тез учрайдиган аломат (симптом) бурундан нафас олиш қийинлашиши (96%), бурундан ажралма оқиши (68,0%), бош оғриқлари (40,7%), бурун йўлларида қон кетиши (26,7%) ва умумий ҳолсизлик (65,7%) дан иборат бўлган.

Компьютер томографияси (КТ) усули билан шифохонага ётқизиб даволангунга қадар 168 нафар бемор (97,7%) текширувдан ўтказилди. Ушбу усул 165 ҳолатда ўсма чегаралари хусусиятини аниқлаш имконини берди. Мазкур ўсма чегаралари хусусияти 30 нафар бемор (18,2%) да ноаниқ ва 135 нафар бемор (81,8%) да аниқ белгиланган.

Қайд этиш керакки, МРТнинг анча аҳамиятли устунлиги – беморга нур юкламасининг мавжуд эмаслигидан иборат ва ўсманинг интракраниал ўсишига гумон қилинганда МРТга эҳтиёж юзага келган. Бунда МРТ усули ташхислаш учун нисбатан кам қўлланилган (5 ҳолатда – 2,9%).

Ўсмали жараён босқичлари Чендлер таснифи бўйича баҳоланди: 1-босқич 13 нафар бемор (7,6%) да; 2-босқич 33 нафар бемор (19,2%) да; 3-босқич 124 нафар бемор (72,0%) да ва 4-босқич 2 нафар бемор (1,2%) да қайд этилган.

Қон фенотипик маркерлари 172 нафар беморда аниқланган. Резус-фактор (Rh-F) бўйича 16 (9,3%) ҳолатда салбий ва 156 (9,7%) ҳолатда ижобий натижа қайд этилган. Гистологик препаратларни ўрганиш ва қайтадан кўриб чиқиш асосида бизнинг у ёки бу аломатларнинг ифодаланишига қараб 7 та банддан иборат ўсманинг гистологик мезонларимиз таклиф қилинди.

Диссертациянинг «**Бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган беморлар қонидаги интерферон ва гормонлар таркибларининг таснифи**» деб номланган учинчи бобда – 16 ёшдан 25 ёшгача бўлган 40 нафар бемордаги иммунологик статус ва гормонал профилни ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган ва уларнинг натижалари эркак жинсидаги 25 нафар соғлом шахс текширувидан олинган натижалар билан солиштирилган. Альфа-интерферон даражасини аниқлаш учун ВЕКТОР-БЕСТ фирмаси “ИФА-IFN-gamma” реактивлари тўплами қўлланилган ҳолда қаттиқ фазали иммуноферментли таҳлил усулидан фойдаланилди.

Касаллик босқичларига қараб рекомбинант альфа-интерферон таҳлил қилинганда шу нарса аниқландики, касалликнинг I, II ва III босқичларидаги кўрсаткичлар соғлом шахслар маълумотларидан 6 баравар юқори бўлган (соғлом шахслардаги кўрсаткич – 3,6 пг/мл). Касалликнинг I, II ва III босқичларидаги кўрсаткичлар, тегишли тарзда, 17,4 пг/мл, 19,8 пг/мл ва 18,03 пг/мл ни ташкил қилган. Бу бурун-ҳалқум ангиофибромасига эга беморларда юқори цитокин фаоллиги қайд этилаётганлиги ва ушбу тоифадаги беморларда иммунокоррекциялар ўтказилишида эътиборга олиниши кераклигидан далолат беради.

Касаллик кечишида ўсма қайталаниши мавжудлигига қараб альфа-интерферон кўрсаткичлари ўрганилганда шу аниқландики, бирламчи ўсмага эга

беморлар гуруҳида альфа-интерферон кўрсаткичи 18,4 пг/мл, ўсма қайталанган гуруҳда эса 17,7 пг/мл.ни ташкил қилган.

Бурун-ҳалқум ангиофибромасига эга беморларда интерферон статус ва ўсманинг морфологик тузилиши таҳлил қилинганда, томир-фиброзли ўсма турида кўрсаткичлар ўсманинг хужайравий туридагига нисбатан ҳеч шубҳасиз юқори бўлгани аниқланди. Томир-фиброзли ўсма турида кўрсаткич 21,33 пг/мл, ўсманинг хужайравий турида эса 14,46 пг/мл.ни ташкил қилган. Мазкур кўрсаткичлар солиштирилганда, маълумотларнинг статистик ишончли экани кўринади ($p < 0,05$).

Биз текширган бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган беморларнинг 20%и О (I) Rh⁺ қон гуруҳига, 25%и А (II) Rh⁺ қон гуруҳига ва тахминан 55%и В (III) Rh⁺ (мусбат) қон гуруҳидаги беморлардир. Шу туфайли фарингопатияга учраган бемор болалар ва ўсмирларда А (II) ва В (III) Rh⁺ қон гуруҳларини хавф гуруҳига киритиш жоизки, улар профилактика кўрикларини амалга оширишда бурун-ҳалқум ангиофибромасини аниқлаш юзасидан батафсил текширувдан ўтказилиши зарур.

Тестостерон кўрсаткичлари ўрганилганда эса касалликнинг I босқичида бу кўрсаткичларнинг юқори бўлгани ($p < 0,05$) 18 нмоль/л (назорат гуруҳи 11,5 нмоль/л), касаллик босқичлари юқорилаб бориши билан мазкур кўрсаткичлар бироз пасайганлиги аниқланган ($p > 0,05$). Касалликнинг II босқичида тестостерон кўрсаткичи 15,5 нмоль/л ва III босқичида 14,9 нмоль/л.ни ташкил қилган. Касаллик босқичларида ва соғлом шахслардаги тестостерон кўрсаткичлари солиштирилганда ишончли фарқланишлар олинмаган ($p > 0,05$).

Эстрадиол гормони кўрсаткичлари ўрганилганда шу аниқландики, касалликнинг барча босқичларида эстрадиол таркиби соғлом шахслардаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган (кўрсаткич 11,6 нмоль/л). Касалликнинг I босқичида ушбу кўрсаткич 53,4 пг/мл, II босқичида – 52,4 пг/мл ва III босқичида 51,4 пг/мл.ни ташкил қилган. Бу эстрадиол кўрсаткичи соғлом шахслардаги кўрсаткичларга нисбатан 4,3-4,8 баравар ишончли юқори эканлигидан далолат беради ($p < 0,05$). Прогестерон гормони ўрганилганда ҳам худди шундай маълумотлар олинган. Бунда касалликнинг I, II ва III босқичларида прогестерон гормонининг тўйинганлик даражаси (концентрацияси) соғлом шахслардаги кўрсаткичларга нисбатан 3,4 баравардан 10 бараваргача юқори эканлиги аниқланди. Ушбу фарқланишлар статистик ишончли ($p < 0,05$). 15 ёшгача беморлар орасида ушбу кўрсаткич – 16,3 нмоль/л, 15 ёшдан 21 ёшгача беморларда 15,2 нмоль/л ва 21 ёшдан катта ёшдаги беморларда 16,4 нмоль/л.ни ташкил қилган. Мазкур кўрсаткичлар солиштирилганда ҳам маълумотларнинг статистик ишончилиги ($p < 0,05$) яна бир бор кўринади.

Беморларнинг ёшига қараб эстрадиол кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 15 ёшдан 21 ёшгача беморларда ушбу гормон кўрсаткичи (56,3 пг/мл) 15 ёшгача (38,4 пг/мл) ва 21 ёшдан катта ёшдаги (41,2 пг/мл) беморлар кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлган. Ёш гуруҳларини соғлом шахслар билан солиштирилганда ҳам статистик ишончли фарқланишлар олинган ($p < 0,05$).

Тестостерон кўрсаткичлари ўрганилганда аниқландики, ўсма қайталанишисиз беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич 15,9 нмоль/л, ўсма қайталанган беморлар орасида эса 14,8 нмоль/л.ни ташкил қилгани аниқланди. Мазкур кўрсаткичлар солиштирилганда эса маълумотларнинг статистик ишончли эмаслиги ($p>0,05$) ойдинлашди. Эстрадиол кўрсаткичлари таҳлил қилинганда шу аниқландики, ўсма қайталанишлари шароитидаги кўрсаткичлари (62,8 пг/мл) касаллик кечишида ўсма қайталанмаган беморлардаги кўрсаткичларга (49,5 пг/мл) нисбатан юқори бўлган. Мазкур кўрсаткичлар солиштирилганда маълумотлар статистик ишончли ($p<0,05$). Прогестерон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда улар бир хил бўлган ва 0,6 пг/мл.ни ташкил қилган. Маълумотлар статистик ишончли эмас ($p>0,05$).

Ўсманинг ҳар икки гистологик тури солиштирилганда ҳужайравий ўсма турида тестостерон кўрсаткичи 16,7 нмоль/л, томир-фиброзли ўсма турида эса 15,2 нмоль/л.ни ташкил қилган. Ҳар икки гуруҳ кўрсаткичлари солиштирилганда маълумотлар статистик ишончли эмас ($p>0,05$).

Эстрадиол кўрсаткичи ўрганилганда шунга ўхшаш маълумотлар олинган. Бурун-ҳалқум ангиофибромаси ҳужайравий турида ушбу кўрсаткич 51,2 пг/мл, томир-фиброзли ўсма турида эса 52,6 пг/мл.ни ташкил қилган. Прогестерон ўрганилганда биринчи гуруҳ кўрсаткичи 0,5 нг/мл, иккинчи гуруҳ кўрсаткичи эса 0,7 нг/мл.ни ташкил қилган. Маълумотлар статистик ишончли эмас ($p>0,05$).

Диссертациянинг «**Бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган беморлар қонидаги VEGF-A ва NOS-3 генлари полиморфизмини ўрганиш натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида 40 нафар бемор ва 20 нафар деярли соғлом ўғил боладаги VEGF-A (C963T, G405C ва G1154A) гени ва NOS-3 (T786C ва T894G) гени учун тақдим қилинган генетик маркерлар натижаларининг таҳлили ёритилган. Генетик маркерлар PyroMark серияли генетик таҳлил тизими қўлланилган ҳолда пиросеквенированиелаш усули билан аниқланди.

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, беморларда C963T генетик маркери ўрганилганда CC генотиби учрайди, деярли соғлом одамларда эса мазкур генотип учрамайди. Беморлар гуруҳида VEGF-A генининг G405C маркери генотипланганда CC генотиби учрашининг такрорланиш даражаси (40,0%) назорат гуруҳига нисбатан (15,0%) юқорилаши аниқланди. G-1154A полиморфизми таққиқ қилинганда ангиофибромага эга беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан (тегишли тарзда, 30,0% ва 10,0%) AA генотиби учрашининг такрорланиш даражаси пасайиши (10,0%) ва GG генотиби аниқланишлари миқдори юқорилаши (50,0%) кузатилган.

Беморлар гуруҳида Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кузатиладиган тақсимланиш даражаси куйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: C/C=0.55; C/T =0.30; T/T =0.15 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); соғлом донорлар гуруҳида: C/C =0.50; C/T =0.50; T/T =0.0 ($\chi^2=0.1$; P=2.2).

Беморлар гуруҳида VEGF-A гени G405C генетик маркери таҳлил қилинганда, Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кутиладиган тақсимланиш частотаси куйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: G/G =0.06;

G/C =0.37; C/C=0.56; назорат гуруҳида: G/G =0.49; G/C =0.42; C/C =0.09. Беморлар гуруҳида генотипларнинг кузатиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: G/G =0.05; G/C =0.40; C/C =0.55 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); соғлом донорлар гуруҳида: G/G=0.45; G/C=0.50; C/C=0.05 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

Беморлар гуруҳида VEGF-A гени G1154A генетик маркери таҳлил қилинганда, Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кутиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: G/G=0.49; G/A=0.42; A/A=0.09; назорат гуруҳида: G/G=0.09; G/A=0.42; A/A=0.49. Беморлар гуруҳида генотипларнинг кузатиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: G/G =0.50; G/A =0.40; A/A =0.1 ($\chi^2=0.05$; P=0.8); соғлом донорлар гуруҳида: G/G =0.05; G/A =0.50; A/A =0.45 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

Беморлар гуруҳида NOS-3 гени T786C генетик маркери таҳлил қилинганда Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кутиладиган тақсимланиш даражаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: T/T =0.6; T/C =0.35; C/C =0.05; назорат гуруҳида: T/T =0.81; T/C =0.18; C/C =0.01. Беморлар гуруҳида Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кузатиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: T/T =0.65; T/C =0.25; C/C =0.1 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); соғлом донорлар гуруҳида: T/T =0.80; T/C =0.20; C/C =0.0 ($\chi^2=0.2$; P=0.6).

Беморлар гуруҳида NOS-3 гени T894G генетик маркери таҳлил қилинганда, Харди-Вайберг мувозанати бўйича генотипларнинг кутиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: T/T =0.46; T/G =0.4; G/G =0.11; назорат гуруҳида: T/T =0.68; T/G =0.29; G/G =0.03. Беморлар гуруҳида генотипларнинг кузатиладиган тақсимланиш частотаси қуйидаги кўрсаткичларни ташкил қилди: T/T =0.40; T/G =0.55; G/G =0.05 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); соғлом донорлар гуруҳида: T/T =0.65; T/G =0.35; G/G =0.0 ($\chi^2=0.9$; P=0.3). Тадқиқ қилинган гуруҳлар орасида гетерозиготни аниқлашдаги ишончли фарқланишлар қайд этилмаган: тажриба гуруҳларида ҳам, назорат гуруҳларида ҳам гетерозигот миқдори 18-35% атрофида ўзгариб турган. Энг кам миқдорли гетерозигот ангиофибромага эга беморларда T894G генетик маркери таҳлил қилинганда кузатилган (40-50%).

Шундай қилиб, тадқиқотлар бурун-ҳалқум ангиофибромаларига эга беморларда VEGF-A гени G405C генетик маркерининг яхши прогностик самарадорлигини кўрсатди. Шунингдек, ангиофибромалар ривожланишига мойил одамларни эрта ташхислаш ва хавф гуруҳини аниқлаш самарадорлигини ошириш учун VEGF-A гени G405C ва NOS-3 гени T894G, T786C каби бир неча генетик маркерларини комбинацияланган таҳлил қилиш мақсадга мувофиқлиги ёритиб берилди.

Диссертациянинг «Бурун-ҳалқум ангиофибромаси ўсишининг морфологик ва иммуногистокимёвий ўзига хос хусусиятларининг касаллик қайталанишлари ва кечишини прогнозлашдаги аҳамияти» деб номланган бешинчи бобида бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган 118 нафар беморнинг гистологик материали натижалари таққосланган таҳлили баён

қилинган. Барча беморлар бирламчи ва қайталанган (рецидив) ўсма турига қараб икки гуруҳга бўлинди.

1-жадвал

Беморларнинг бурун-ҳалқум ангиофибромаси гистологик тури бўйича тақсимланиши (асосий гуруҳ), (n = 69)

Гуруҳлар	Миқдори n (%)	Ўсма қайталаниши (рецидив) n=5 (7,24%)			
		1 йилгача		3 йилгача	
		абс.	%	абс.	%
Асосий (бирламчи) ўсма	69 (100)	3	4,3±2,5	2	2,9±2,0
Томир-фиброзли ўсма тури	46 (66,7±5,7)	3	6,5±3,6	2	4,3±3,0
Ҳужайравий ўсма тури	23 (33,3±5,7)	-	-	-	-

2-жадвал

Беморларнинг бурун-ҳалқум ангиофибромаси гистологик тури бўйича тақсимланиши (солиштира гуруҳ), (n=49)

Гуруҳлар	Миқдори n (%)	Ўсма қайталаниши (рецидив) n=8 (15,4%)			
		1 йилгача		3 йилгача	
		абс.	%	абс.	%
Солиштира (қайталанувчан) ўсма	49 (100)	5	10,2±4,3	3	6,1±3,4
Томир-фиброзли ўсма тури	39 (79,6±5,8)	4	10,3±4,9	3	7,7±4,3
Ҳужайравий ўсма тури	10 (20,4±5,8)	1	10,0±9,5	-	-

Солиштира гуруҳ беморларида ўсма қайталаниши (рецидив) 15,4%и (8/49)да аниқланган.

Биз аниқланган ахборот (информатив) морфологик аломатлар бурун-ҳалқум ангиофибромасининг 7 та тавсифидан иборат бўлиб, ҳар бир кўрсаткични, ўз навбатида, 4 та кичик гуруҳга бўлиб чиқдик. Шунга асосланиб, биз мазкур касалликни прогностлаш ва даволаш мониторинги учун 7 та гуруҳнинг ҳар биридаги аломатлардан бири баллари йиғиндисини аниқлашдан иборат морфологик ўзгаришлар даражасини белгилаш алгоритминини тавсия қиламиз.

Морфологик ўзгаришлар даражаси 7 та гуруҳнинг ҳар биридаги аломатлар баллари йиғиндиси бўйича баҳоланди:

1) патоморфологик ўзгаришларнинг энг кам даражаси 7 баллдан 14 балгача;

2) патоморфологик ўзгаришларнинг ўртача даражаси 15 балдан 21 баллгача миқдорга мувофиқ;

3) патоморфологик ўзгаришларнинг энг кўп даражаси 22 баллдан 28 баллгача.

Кўринадикки, ўсма ривожланишининг хужайравий туридаги бурун-ҳалқум ангиофибромаларига эга беморлар асосий гуруҳида баллар йиғиндиси 10 дан 13 гача балли ташкил қилади. Бу 1-гуруҳ морфологик ўзгаришларга мувофиқ. Ўсма ривожланишининг томир-фиброзли турига эга беморларда баллар йиғиндиси 18-19 балли ташкил қилиб, бу ўсмадаги 2-гуруҳ морфологик ўзгаришларга мувофиқдир. Ўсма ривожланишининг томир-фиброзли туридаги бурун-ҳалқум ангиофибромаларига эга беморларнинг ўсма намуналарида ўсма тўқималарида бироз морфологик ўзгаришлар кузатилган бўлиб, бу 28 баллгача суммали 3-гуруҳ морфологик ўзгаришларга мувофиқ.

VEGF экспрессияси ва P53 (mtp53) мутант гени мавжудлиги ДАКО (Дания) фирмаси тўпламлари ёрдамида иммуногистохимёвий усул билан аниқланди. Тадқиқотда бурун-ҳалқум ангиофибромалари бирламчи ўсмасига эга 43 нафар бемор ва ўсма қайталаниши (рецидив) билан 20 нафар бемор танлаб олинди. Дастлабки (бирламчи) ўсма 43 нафар беморни ўз ичига олиб, улардан 28 нафари (65,1%) ўсма ривожланишининг томир-фиброзли турига ва 15 нафари (34,9%) хужайравий турига эга беморларни ташкил қилган. Ўсма ривожланишининг томир-фиброзли тури ўрганилганда шу аниқландикки, 28 нафар беморнинг 3 нафари (10,7%)да VEGF экспрессияси мавжуд бўлмаган, 7 нафари (25%)да ўртача экспрессия $C < (0\%)$ ва 18 нафари (64,3%)да VEGF юқори экспрессияси қайд этилган – $C > (10\%)$. Қарама-қарши гуруҳда ўсма ривожланишининг хужайравий турига эга беморларда 15 нафар беморнинг 12 нафари (80%)да VEGF экспрессияси мавжуд эмаслиги ва 3 нафари (20%)да VEGF кучсиз экспрессияси қайд этилган. Ҳеч бир ҳолатда VEGF юқори экспрессияси. Бурун-ҳалқум ангиофибромаларинг ўсма қайталаниши (рецидив)да VEGF экспрессияси 20 нафар беморда ўрганилган. Бунда гистологик жиҳатдан 16 нафар беморда томир-фиброзли ўсма тури ва 4 нафар беморда хужайравий ўсма тури қайд этилган. Томир-фиброзли ўсма турига эга 16 нафар беморнинг 2 нафари (12,6%)да VEGF экспрессияси мавжуд эмаслиги қайд этилган, 3 нафари (18,9%)да – VEGF ўртача экспрессияси ва 11 нафари (68,8%)да – VEGF фактори юқори экспрессияси кузатилган. Хужайравий ўсма турида томирлар эндотелияси ўсиш омилининг экспрессияси мавжуд эмаслиги (25%) ёки кучсиз экспрессияси (50%) кўпроқ қайд этилган ва фақатгина 25% ҳолатда VEGF юқори экспрессияси кузатилган.

Беморларнинг ҳар икки гистологик гуруҳлари солиштирилганда қиёсий гуруҳларда ишончли фарқланишлар олинган. Бизнинг кузатувларимизда 43 нафар беморнинг бурун-ҳалқум ангиофибромасида ўсмалар турли босқичларида томирлар эндотелияси ўсиш омилининг экспрессияси ўрганилган. 43 нафар беморнинг 10 нафарида касалликнинг I босқичи қайд этилган. Бунда аксарият ҳолларда (90%), томирлар эндотелияси ўсиш омилининг экспрессияси мавжуд бўлмаган ва 10% ҳолатда ўртача экспрессия мавжуд бўлган. Касалликнинг II босқичидаги 12 нафар беморнинг 4 нафари

(33,3%и)да томирлар эндотелияси ўсиш омилининг экспрессияси мавжуд эмаслиги ва беморларнинг 8 нафари (66,7%и)да VEGF ўртача экспрессияси қайд этилган. Бурун-ҳалқум ангиофибромасининг III босқичида 21 нафар беморнинг 2 нафари (9,5%и)да томирлар эндотелияси ўсиш факторининг экспрессияси мавжуд эмаслиги, 1 нафари (4,8%и)да кучсиз экспрессияси ва 18 нафари (85,8%и)да юқори экспрессияси қайд этилган.

Касалликнинг I ва II босқичларида бурун-ҳалқум ангиофибромасининг қайталанган (рецидив) ҳолатида, ўсма тўқималарида томирлар эндотелияси ўсиш омилининг юқори экспрессияси мавжуд бўлмаган. Бурун-ҳалқум ангиофибромаларининг III босқичида 85% ҳолатларда ўсманинг юқори экспрессияси қайд этилган. 15 ёшгача беморларда юқори экспрессия 55,6%ида, 16 ёшдан 20 ёшгача беморларда 47,5%ида ва 21 ёшдан катта ёшдаги беморларда 64,3%ида қайд этилган. Ёш гуруҳлари солиштирилганда 21 ёшдан катта ёшдаги беморларда бошқа ёш гуруҳларига нисбатан ўсмали жараён юқори экспрессияси (64,3%) кузатилади. Юқори экспрессия қон кетиш аломатларига эга беморлар орасида (53,1%) қон кетиш аломатлари мавжуд бўлмаган ҳолатларга (16,2%) нисбатан кўпроқ учрайди.

Ўсманинг гистологик турига қараб P53 гени супрессори экспрессияси таҳлил қилинганда шу нарса аниқландики, томир-фиброзли ўсма турида 1 нафар бемор (3,6%и)да кучсиз экспрессия, 9 нафар бемор (32,1%и)да ўртача экспрессия (10%дан кам) ва 18 нафар бемор (64,3%и)да юқори экспрессия (10%дан кўп) қайд этилган. Хужайравий ўсма турида 15 нафар беморнинг 10 нафари (66,7%и)да кучсиз экспрессия, 2 нафари (13,3%и)да ўртача экспрессия ва 3 нафари (20%и)да юқори экспрессия кузатилган. Тақдим қилинган маълумотлар P53 юқори экспрессияси бурун-ҳалқум ангиофибромаларининг томир-фиброзли ўсма тури учун хос эканлигини тасдиқлайди. Хужайравий ўсма турида P53 ген-супрессори экспрессияси кам учрайди. Ушбу фарқланишлар статистик ишончли ($p < 0,05$).

Бурун-ҳалқум ангиофибромаси қайталанган беморлар гуруҳи тадқиқ қилинганда, дастлабки (бирламчи) ўсмадан фарқли равишда, ўсманинг ҳар икки гистологик шакллари – томир-фиброзли ўсма турида (68,8%) ва хужайравий ўсма турида (75%) P53 ген-супрессори юқори экспрессияси борлиги аниқланди. Шунга асосан, қайталанувчан ўсманинг дастлабки (бирламчи) ўсмага нисбатан агрессивлигини айтиш мумкин. Касалликнинг бошқа босқичларидан фарқли равишда, бурун-ҳалқум ангиофибромасининг I босқичида 10 нафар беморнинг 8 нафари (80%и)да P53 ген-супрессори экспрессияси мавжуд эмаслиги ва 2 нафари (20%и)да ушбу геннинг ўртача экспрессияси борлиги қайд этилган. Бурун-ҳалқум ангиофибромаларининг II босқичида, асосан, беморларнинг 75%ида P53 ген-супрессори ўртача экспрессияси, 8,3%ида P53 ген-супрессори юқори экспрессияси қайд этилади ва беморларнинг 16,7%ида – ген-супрессори мавжуд эмаслиги қайд этилади.

Касалликнинг бошқа босқичларидан фарқли равишда бурун-ҳалқум ангиофибромаларининг III босқичида P53 ген-супрессори юқори экспрессияси беморларнинг 95,2%ида, P53 ген-супрессори экспрессияси мавжуд эмаслиги эса – беморларнинг 4,8%ида учрайди. Бу ўсмали жараён босқичи юқорилаб

бориши билан бурун-халқум ангиофибромасида P53 ген-супрессори юқори экспрессияси қайд этилишидан далолат беради. Олинган маълумотлар статистик ишончли ($p < 0,05$). Дастлабки (бирламчи) ўсмадан фарқли равишда, қайталанган бурун-халқум ангиофибромаларида касаллик босқичлари юқорилаб бориши билан P53 ген-супрессори экспрессияси ҳам кучайиб боради. Касалликнинг III босқичида P53 ген-супрессори юқори экспрессияси беморларнинг 100%ида қайд этилади. 15 ёшгача беморларда юқори экспрессия 77,8%ида, 16 ёшдан 20 ёшгача беморларда – 52,5%ида ва 21 ёшдан катта ёшдаги беморларда – 50%ида кузатилган. Беморлар гуруҳида ген-супрессори юқори экспрессияси 15 ёшгача беморларда қайд этилади. Бу ушбу ёшда касалликнинг ёмон прогнозидан далолат беради.

Демак, назорат гуруҳидаги беморларда P53 мутант ген-супрессори юқори экспрессияси асосий гуруҳ беморларидагига нисбатан 2,5 баравар кўпроқ учрайди. Бу кўп сонли беморларда апоптоз йўқотилганлигидан, шунингдек, ДНК шикастланганидан ва геном бузилишларига эга хужайралар сиқиб чиқарилганидан сўнг хужайра босқичи кечишига янада ифодали номувофиқлигидан далолат беради. Бу генетик беқарорликка олиб келади ва хавфли ўзгаришларни келтириб чиқаради.

Диссертациянинг «**Бурун-халқум ангиофибромасида кўп омилли ва корреляцион таҳлил**» деб номланган олтинчи бобида кўп ўлчамли “кўп омилли” статистик таҳлил ўтказилган. Бунда биз томонимиздан танлаб олинган 158 та аломатдан 35 таси энг аҳамиятли бўлиб чиқди. Касаллик прогнозини аниқлашда катта аҳамиятга эга асосий касаллик аломатлари қуйидагилардан иборат бўлди: ўсмали жараён хусусияти (1-омил), беморнинг жинси (2-омил), ёши (3-омил), ташхислаш (4-омил), қон билирубини (5-омил), АСТ (6-омил), АЛТ (7-омил), қон мочевинаси (8-омил), креатинин (9-омил), тестостерон (10-омил), эстрадиол (11-омил), прогестерон (12-омил), альфа-интерферон (13-омил), ўсмали жараён босқичлари (14-омил), операция тури (15-омил), жарроҳлик (операция) йўли билан даволашда қон йўқотишлар ҳажми (16-омил), ўсма қайталаниши (17-омил), морфологик турлари (18-омил), генлар полиморфизми (19-33-омиллар), қон фактори резуси (34-омил), қон гуруҳи (35-омил).

Уларнинг ўзаро корреляция боғлиқликларини ўрганиш ушбу омиллар орасида операция тури, ўсмали жараён босқичлари, ўсманинг морфологик турлари, генлар полиморфизми, альфа-интерферон ва гормонлар кўрсаткичлари, операциялар вақтида қон йўқотишлар ҳажми, беморлар ёши касаллик кечишига ва прогнозига катта таъсир кўрсатишини тасдиқлади.

Диссертациянинг «**Бурун-халқум ангиофибромасини операция йўли билан даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили**» деб номланган еттинчи бобида бурун-халқум ангиофибромаси юзасидан турли операциялар натижалари келтирилган. Бизнинг текширишларимиз дастлабки (бирламчи) ўсмага нисбатан жарроҳлик йўли билан даволаш бурун-халқум ангиофибромасига эга 172 нафар беморда ўтказилди. Ўсмали жараён босқичлари ва тарқалганлик даражасига қараб, қуйидаги турлардаги жарроҳлик йўли билан даволаш амалга оширилди:

- 1) ўсманинг табиий йўллар орқали (трансорал, трансназал тарзда) олиб ташланиши 17 нафар бемор (9,9%и)да;
2. Денкер усули бўйича 8 нафар бемор (4,7%и)да;
3. Мур усули бўйича 122 нафар бемор (70,9%и)да;
4. ўсманинг Мур модификацияси бўйича олиб ташланиши 25 нафар бемор (14,5%и)да.

Биз келтириб ўтган Chandler бўйича таснифлаш (1986 й.) ўсмали жараённинг тарқалганлик даражасини ва биз фойдаланилган жарроҳлик йўли билан даволашнинг аксарият ҳолларда ўсманинг тарқалганлик даражасига боғлиқ бўлган ҳажмини объектив равишда кўрсатади. Мур бўйича жарроҳлик йўли билан даволаш етакчи усул ҳисобланади. Касалликнинг III ва IV босқичларида 66,6% ҳолатда ушбу усулдан фойдаланилган. III босқичда ўсманинг тўлиқ олиб ташланиши ва асоратларни камайтириш учун биз Мур бўйича операцияни модификация қилдик. Биз модификация қилган Мур бўйича операциянинг ўзига хос хусусияти шундан иборатки, юқори лаб кесилиши лабнинг ўртасидан эмас, балки унинг бурун-лаб бурмаси чеккаси бўйича амалга оширилади. Мазкур операциянинг яна бир ўзига хос хусусияти юқори жағ бўшлиғи олд деворининг фақатгина 3/1 медиал қисми кесиб ташланиши (резекцияси), бу бўшлиқнинг орқа ва медиал деворчалари кенг резекцияси, шунингдек, қайд этилган суяк билан димоғ суяги (сошник) чеккаси резекцияси бажарилишидан иборат. Қайд этилган суяк таркиблари резекцияси кенг операция қилиш имкониятини таъминлайди, бу эса ўсмани эркин ажратиш ва тўлиқ олиб ташланишини амалга ошириш имконини беради. Қайд этилган барча суяк таркиблари тўлиқ резекция қилингандан ва ўсма мобилизация қилингандан сўнг ўсманинг ажратилиши бошланади. Ўсмани ажратиш ва мобилизация қилиш ўсмани жароҳатламаслик учун фақат бармоқ ёрдамида ва ўтмас ускуна орқали амалга оширилади. Мур бўйича ананавий (классик) операциядан фарқли равишда Мур бўйича модификация қилинган операция усулида юқори жағ пешона ўсиғининг бурун суяги билан туташ қисми бурун ва кўз ёш суяклари билан бирга сақланиб қолинади. Шунингдек, ғалвирсимон суякнинг кўз пластинкаси эстетик самарадорлик учун қисман резекция қилинади.

Тўпланган амалий тажриба I босқич бурун-ҳалқум ангиофибромаси ҳужайравий ўсма турида ташқи уйқу артериясини боғлашни рад қилишимизга имкон берди. Бунинг учун бурун-ҳалқум ангиофибромаси ҳужайравий ўсма турида мазкур босқичдаги ўсманинг қон билан таъминланиши камроқ ифодаланганлиги асос бўлди. Натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, ўсма қайталаниши табиий йўллар орқали амалга оширилган операциядан кейин энг кўп кузатилган – беморларнинг 10 нафари (58%и)да. Ўсма қайталаниши Мур усули бўйича амалга оширилган операциялардан сўнг 122 нафар беморларнинг 21 нафари (17%и)да, Денкер усули бўйича амалга оширилган операциялардан сўнг беморларнинг 1 нафари (12,5%и)да аниқланган. Бурун-ҳалқум ангиофибромаларини даволаш усуллари ўсманинг тарқалганлик даражасига, клиник симптомларнинг ифодаланганлик даражасига, айниқса, ўсмадан профуз қон кетиши даражасига, шунингдек бош суяги асосининг деструктив

ўзгаришларига, ўсманинг гистологик турларига қараб, кузатувларимизда барча беморлар 3 гуруҳга бўлинди.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ўсмадан қон кетиш аломатларисиз бош суяги асосининг суяклар деструкциясига эга беморлар гуруҳида даволаниш операция амалга оширилиши билан бошланганда ўсма қайталанишининг юқори частотаси қайд этилган. Бунда жарроҳлик амалиёти ўтказилган 18 нафар беморнинг 11 нафари (61,1%)да ўсма қайталанишлари аниқланган. Шу билан бирга, нурли терапия ва операциядан сўнг 15 нафар беморнинг 1 нафари (6,7%)да ўсма қайталаниши қайд этилган. Ушбу гуруҳда 3 нафар беморда олдиндан операциягача ташқи уйқу артерияси боғланган. Иккинчи гуруҳда, бош суяги асосининг суяклар деструкцияси аломатларисиз ва ўсмадан қон кетиш аломатларига эга беморлар орасида 90 нафар беморнинг 67 нафарида шу заҳоти стандарт операциялар амалга оширилган. Бунда 67 нафар беморнинг 15 нафари (22,4%)да ўсма қайталанишлари аниқланган. Олдиндан тампон қўйиш, ташқи уйқу артериясини боғичлаш ва операция амалга оширилгандан сўнг 20 нафар беморнинг 2 нафари (10,0%)да ўсма қайталанишлари аниқланган.

Бош суяги асосининг суяклар деструкциясисиз ва ўсмадан қон кетиш аломатларисиз беморлардан ташкил топган учинчи гуруҳда жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан сўнг 44 нафар беморнинг 4 нафари (9,0%)да ўсма қайталанишлари кузатилган. Жарроҳлик амалиётидан олдиндан нурли терапия ва жарроҳлик амалиёти ўтказилганларнинг (2 нафар бемор) ҳеч бирида ҳолатда ўсма қайталаниши учрамади.

Хуллас, ўтказилган даволаш натижалари таҳлили барча даволаш гуруҳларида операциядан олдинги нурли терапия ўсма қайталанишлари частотасини сезиларли даражада пасайтиришини тасдиқлайди ($p < 0,05$). Бурун-ҳалқум ангиофибромасини жарроҳлик йўли билан даволашда Мур бўйича модификация қилинган усулнинг қўлланилиши ўсма қайталанишлари частотасини 2 баравар (8%гача) пасайтириш имконини берди.

Биз бурун-ҳалқум ангиофибромасига учраган беморларни даволаш усуллари ва уларнинг ёшларига қараб ўсма қайталаниши даражасини таҳлил қилдик. Аксарият ҳолларда ўсма қайталаниши 21 ёшдан катта ёшдаги гуруҳда 15 нафар беморнинг 11 нафари (73,3%)да учради. Бу бурун-ҳалқум ангиофибромаси қайталанишида ёш хусусиятларини ҳам ҳисобга олиш зарурлигини кўрсатади. Ўсма қайталаниши юзага келишининг давомийлиги 4 ойдан 64 ойгача, ўртача – 8 ойни ташкил қилади. Ўсма қайталанишига эга бурун-ҳалқум ангиофибромасининг клиник симптомлари ўрганилишини кузатишларимиз шуни кўрсатдики, ўсма қайталанишининг биринчи симптомларидан бири бурундан қон кетиши ҳисобланиб, бу беморларнинг 31 нафари (91,2%)да қайд этилган.

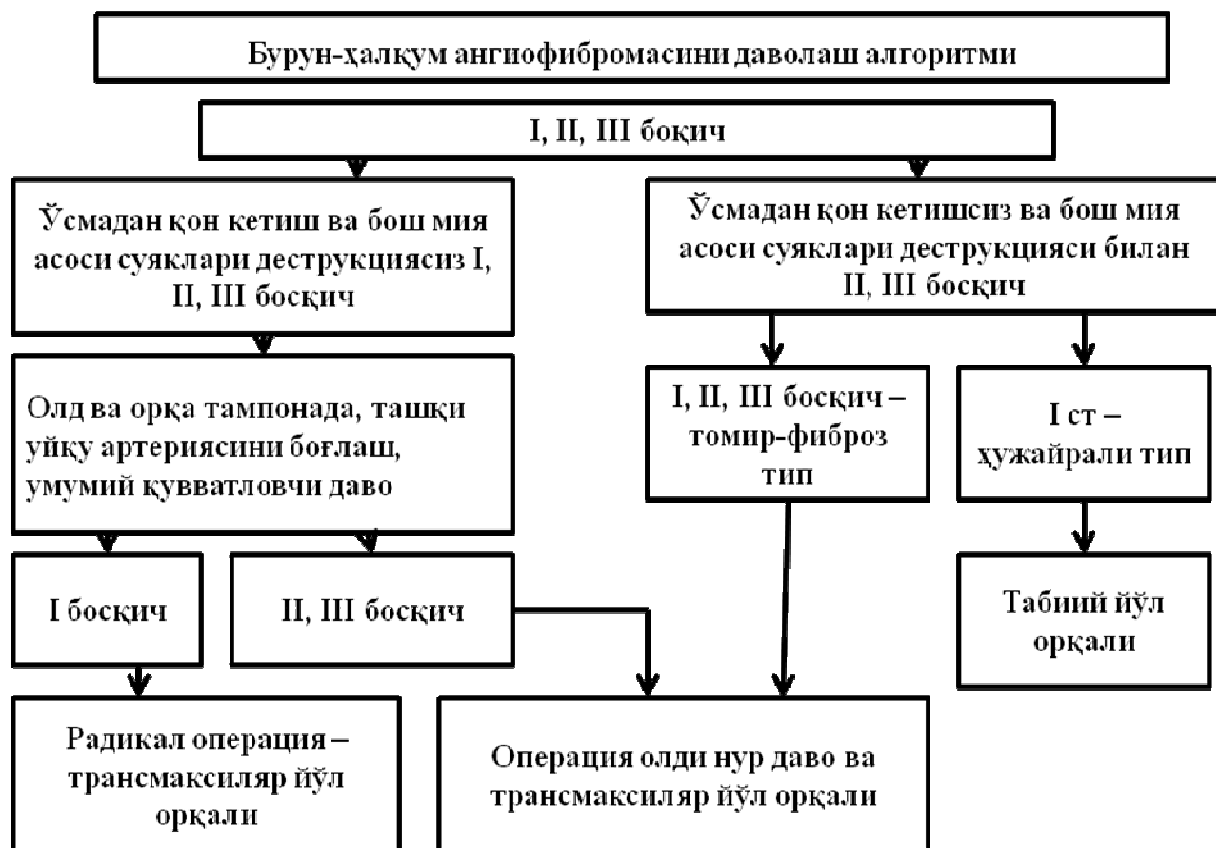
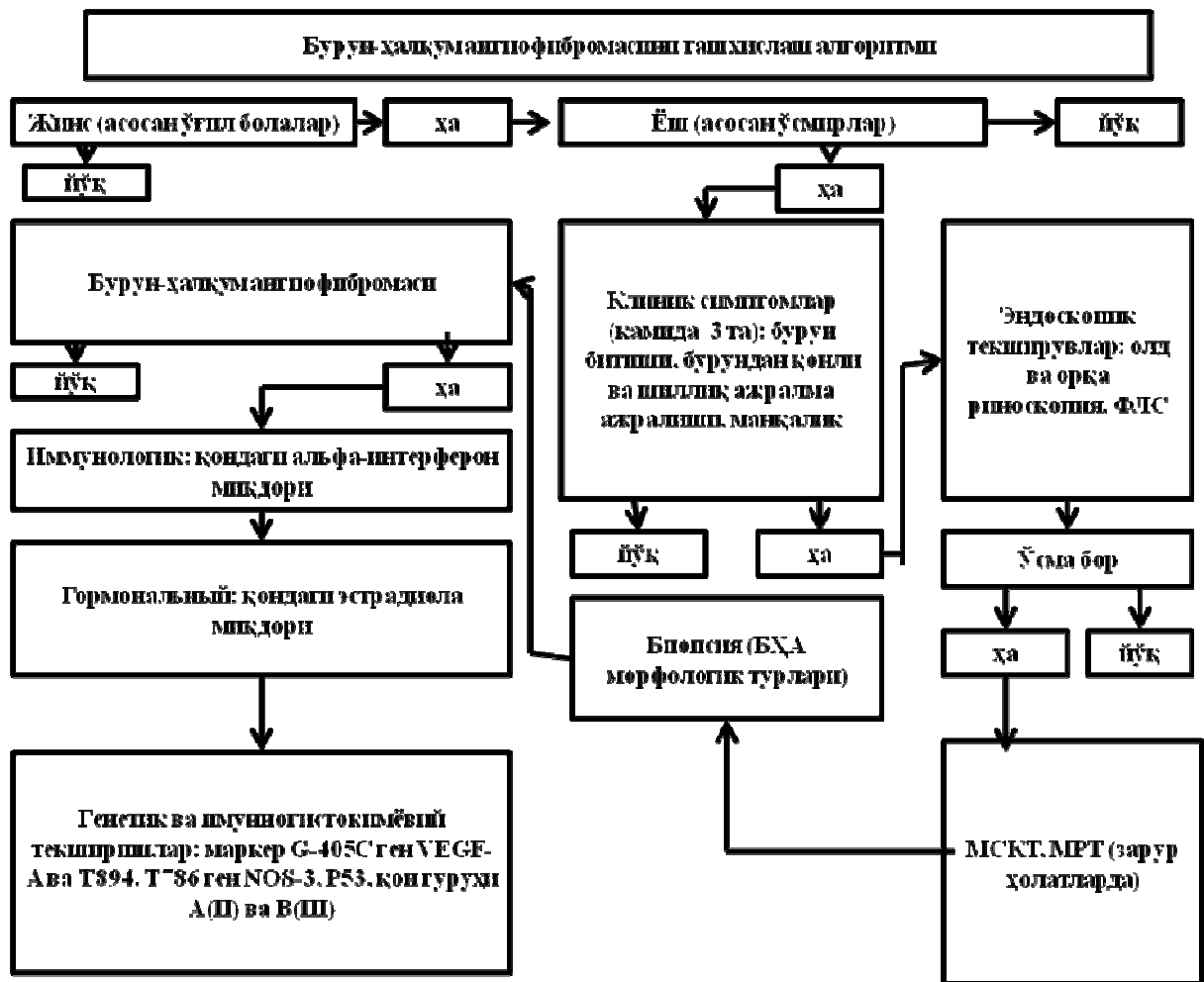
Қайталанган (рецидив) ўсмалар Мур усули бўйича операция 34 нафар беморнинг 21 нафари (61,8%)да, Денкер бўйича операция беморларнинг 1 нафари (2,9%)да, табиий йўллар орқали (оғиз ва бурун орқали) операция беморларнинг 10 нафари (29,4%)да ва Мур модификацияси бўйича беморларнинг 2 нафари (5,9%)да амалга оширилди. Ўсма қайталаниши энг

юқори даражаси табиий йўллар орқали операциядан сўнг 17 нафар беморнинг 10 нафари (58%и)да ва ўсма қайталаниши энг кам даражаси Мур модификацияси бўйича операциядан сўнг 14 нафар беморнинг 1 нафари (7,1%и)да рецидив қайд этилган (биз ишлаб чиққан операция тури). Денкер усули бўйича операциядан сўнг беморларнинг 1 нафари (12,5%и)да ўсма қайталаниши қайд этилган. Такрорий қайталанишларни даволаш бурун-ҳалқум ангиофибромасига эга 7 нафар беморда амалга оширилди. Беморларнинг 2 нафари (28,6%и)да нурли терапия, ПХТ ўтказилган ва беморларнинг 5 нафари (71,4%и)да Мур усули бўйича операция ўтказилди. Ҳар 3 ойда беморлар устидан динамик кузатувлар олиб борилди. Беморлар 6 ойдан 10 йилгача кузатиб борилди. Шунингдек, қайд этилдики, ўсма қайталанишига дучор бўлган 2 нафар бемор 2 йилдан сўнг ўсманинг бош мияда тарқалиши ва ўсма малигнизацияси (ангиосаркома)дан вафот этган.

Юзаки текшириш ёки етарлича текширилмаслик беморларнинг 126 нафари (73,4%и)да диагностик хатоликларга олиб келган (6 ойдан 5 йилгача) ва беморларнинг 101 нафари (58,7%и)да касалликнинг ўтказиб юборилган (III ва IV) босқичлари аниқланган. Бурун-ҳалқум ангиофибромаларида диагностик хатоликларнинг асосий сабаблари касалликнинг асосий клиник симптомлари нотўғри талқин қилинишидан келиб чиққан.

Биз бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан касалланган нафар беморда Лагоден дори-дармон воситаси самарадорлигини текшириб кўрдик. Солиштириш ва назорат учун қон кетишини анъанавий усуллар билан тўхтатувчи препаратлар қўлланилган бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан оғриган 13 нафар беморнинг ретроспектив анализидан фойдаланилди. Лагоден дори-дармон воситаси операциягача 10 дақиқа олдин 0.05 г - 10 мл дозада вена ичига юборилди. Асосий гуруҳда қон йўқотилиши ҳажми паст бўлди ва асосий гуруҳда 200 мл, назорат гуруҳида – 600 мл.ни ташкил қилди. Мазкур ҳолат, шубҳасиз, Лагоден дори-дармон воситасининг гемостатик самарадорлигидан далолат беради.

Бурун-ҳалқум ангиофибромасининг кеч ташхисланиши сабабларини аниқлаш ва шу ташхис асосидаги беморларни шифохонага ётқизилгунга қадар ва шифохонада ётиб даволаниш босқичларида улар устидан оптимал кузатув олиб бориш учун ушбу беморларни ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди.



ХУЛОСАЛАР

1. Бурун-ҳалқум ангиофибромаси билан касалланган беморларда соғлом шахсларга нисбатан эстрадиол титри 5,7 баравар ва прогестерон титри 2 баравар ошиши қайд этилади ($p < 0,05$). Шунингдек, беморлар қонида α -рекомбинантли интерферон миқдорини 6 мартага ошишини ўз ичига олган муайян бузилишлар мавжуд бўлади ($p < 0,05$) ва бу ўзгаришлар даволаш ўтказилишида, албатта, эътиборга олинishi керак. Беморларнинг 80% да А (II) ва В (III) қон гуруҳлари қайд этилган. Бу турли сурункали бурун-ҳалқум касаллиги билан оғриган ўсмирлар ва болалар орасида хавф гуруҳини белгилашда назарда тутилиши керак.
2. Ангиофиброма ривожланишига мойил одамлар хавф гуруҳларини шакллантириш ва касалликни эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш учун бир неча генетик маркерлар – VEGF-A гени G405C ва NOS-3 гени T894G, T786C генетик маркерларининг комбинацияланган таҳлилинини ўтказиш тавсия қилинади.
3. Бурун-ҳалқум ангиофибромасида ўсманинг морфологик табиати ва клиник кечиш жараёни ўртасида даводан олдин ҳамда даводан кейинги босқичда узвий боғлиқлик аниқланди. mtP53 ва VEGF генларининг юқори ва ўртача экспрессиялари мавжудлиги салбий прогностик аломат ҳисобланади. Бу касалликнинг оғир шаклидан далолат беради.
4. Ўтказилган кўп ўлчамли “кўп омилли” статистик таҳлил шуни кўрсатдики, танлаб олинган 158 та аломатдан 35 (22,2%) таси энг аҳамиятли бўлиб, бурун-ҳалқум ангиофибромасида касалликни прогнослаш ва ташхислашда уларнинг ролини ўрганиш имконини берди. Улардан энг аҳамиятлилари қуйидагилар: бемор ёши (21 ёшдан катта), ўсма даражаси, ўсманинг морфологик тури, альфа-интерферон ва гормонлар ҳолати, қон гуруҳи, генлар полиморфизми, операция тури ҳамда йўқотилган қон ҳажми.
5. Бурун-ҳалқум ангиофибромасида, кўпинча, диагностик хатоликларга йўл қўйилади (73,3%). Бу хатолар асоссиз ва мос бўлмаган даволашга олиб келади. Мазкур хатоликларни камайтириш учун касалликнинг асосий симптомлари мавжудлигида беморлар мажмуи текширувдан ўтказилиши керак.
6. Бурун-ҳалқум ангиофибромасида жарроҳлик йўли билан даволашда Мур бўйича модификация қилинган усулнинг қўлланилиши ўсма қайталаниши даражасини анъанавий жарроҳликка нисбатан 2 марта (17дан - 7,1%гача) пасайтириш имконини беради. Шу боис мазкур усул қон кетиш миқдорини камайтиради ва пировардида мазкур касалликка дучор бўлган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.17.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

АБДУРАХМАНОВ ОТАБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНГИОФИБРОМЫ
НОСОГЛОТКИ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.3-4.Тib19

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

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

**Научный
консультант:**

Джаббаров Карим Джаббарович,
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Кванг Хьюн Ким,
доктор медицинских наук, профессор

Поляков Владимир Георгиевич,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Касымов Кабул Касымович,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Медицинский университет Грац (Австрия)

Защита состоится «..» 2016 г. в часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.17.01 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ...) (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2016 г.).

Ш.И. Каримов,

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, заслуженный деятель науки РУз,
академик АН РУз и РАН, д.м.н., профессор

Р.Д. Суннатов

Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент,

Х.Э. Шайхова,

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной гистологической классификации, ангиофиброма носоглотки (АН), являясь опухолью кровеносных сосудов мезенхимального происхождения, среди доброкачественных опухолей области головы и шеи составляет 0,05%, а среди доброкачественных опухолей носоглотки – 50%¹. В настоящее время показатель заболеваемости АН среди больных с оториноларингологической патологией составляет 1:5,000–1:60,000². Одним из своеобразных особенностей АН является то, что она в основном встречается у мальчиков подросткового возраста (в соотношении 18:1), и хотя считается доброкачественной опухолью в гистологическом отношении, агрессивно развивается, за счет разрушения окружающих костей, проникая через естественные отверстия, распространяется быстро, в 10–20% случаях встречается внутричерепное распространение опухоли³. Важно отметить, что в мировом масштабе отмечается рост доброкачественной опухоли ЛОР-органов, следовательно, в последние 15 лет заболеваемость доброкачественной опухолью АН увеличилась от 6,2% до 9,5%, во многом встречается в основном среди детей в возрасте 4–10 лет. Все это показывает, насколько важное медицинское и социальное значение имеет эта проблема. Если учесть, что рецидив АН после операции составляет от 10 до 50%, в основном инвалидами становятся мальчики подросткового возраста, и то, что иногда болезнь завершается смертью, можно увидеть, что все эти случаи приобретают важное значение в медицине⁴.

После приобретения независимости в нашей стране, в процессе преобразования системы здравоохранения охране материнства и детства уделяется еще большее внимание. В результате осуществляемых программных мер, за годы независимости достигнуты весомые успехи в деле оказания качественной медицинской услуги населению. Определенные положительные результаты достигнуты в области укрепления здоровья человека, своевременного выявления и эффективного лечения наряду с другими заболеваниями и таких недугов, как оториноларингологические и онкологические болезни, в том числе АН.

Опухолевые заболевания являются мультифакториальными, в их возникновении и развитии участвуют различные экзо и эндогенные факторы, в том числе наследственные, экологические, вирусы или сочетанное действие нескольких факторов. Не изученность в достаточной степени влияния и роли этих факторов, а также недостаточность понятий о патогенетических механизмах и диагностирования заболевания определяют актуальность проблемы формирования АН.

¹Дайхес Н.А. Юношеская ангиофиброма основания черепа. – М.: Медицина, 2005. – 214 с.

²Coetra B.N. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma // Comp. J. Pathol. – 2015. – Vol. 152, №2-3. – P. 274-277.

³Gates G.A. et al. Flutamide-Induced Regression of Angiofibroma // J Biol Chem. – 2005. – Vol. 280, №16. – P. 16467-16475.

⁴Thompson LDR. Head and neck pathology. 1. ed. Cleveland; 2006.

Различия в характере оториноларингологических осложнений, требующих повторных вмешательств, а также отсутствие унифицированного подхода к решению этой проблемы требуют проведения структурного анализа неудовлетворительных результатов после хирургических вмешательств на органах верхних дыхательных путей, с выявлением специфических критериев прогноза течения заболевания и оптимизацией выбора правильного решения тактических и организационных вопросов. Вместе с тем в системе здравоохранения и защиты здоровья, в первую очередь, в областном и районном звеньях, связанные с повышением уровня профилактики развития осложнений и качества оказываемой оториноларингологической помощи состояния являются не полностью решенной проблемой, вследствие чего остается приоритетным направлением научных исследований.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, исходящих из соответствующих документов, принятых постановлениями Президента Республики Узбекистан «О государственной программе «Год гармонично развитого поколения» от 27 января 2010 года № 1271, «О государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний для предупреждения рождения инвалидов с детства на период 2013–2017 годы» от 12 марта 2013 года № 1235 и «О государственной программе «Год здорового ребенка» от 19 февраля 2014 года № 2133.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научно-исследовательские работы, направленные на экологические, клиничко-иммунологические, гормональные, наследственные факторы угрозы развития АН, механизмы патогенетического развития АН, диагностирования, лечения и предупреждения этой болезни, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в University of Cambridge (Англия), University of Melbourne (Австралия), University of Auckland, Harvard University (США), Heidelberg University, Department of Human Genetics and Teratology (Германия), National University of Singapore (Сингапур) и Vrije Universiteit Brussel (Бельгия), Graz University (Австрия), Radboud University (Нидерланды), Российский онкологический научный центр (Россия), Самаркандский медицинский институт, Республиканский онкологический научный центр (Узбекистан).

В ходе диагностирования и лечения АН и в результате проведенных исследований в мире, получены следующие научные результаты: выявлено влияние апоптозного, митозного, пролиферационного процессов АН на этап развития опухоли (University of Auckland, Harvard University, США); показан на основе морфологических, иммуногистохимических исследований АН

мутационная органическая связь между онкогенами ген-супрессор Р53, С-МУС, С-FOS и Ki-ras, Ha-ras, Her-2/neu) (Vrije Universiteit Brussel, Бельгия)⁷; научно доказано посредством исследования АН в лабораторно-экспериментальных условиях изменение количества женских гормонов в крови после лучевого лечения (Radboud University, Нидерланды).

В настоящее время в мировом масштабе по диагностированию, лечению, эффективной профилактике этой болезни ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлений, из них опухолевые заболевания, в том числе по выявлению наследственных факторов, провоцирующих появление АН; определению в диагностировании своеобразных новых иммуногенетических маркеров; выбору соответствующего приема в лечении болезни и совершенству в систематичном отношении; совершенству клинико-морфологических исследований, а также комплексных подходов при диагностировании и лечении; разработке эффективных хирургических приемов лечения послеоперационных последствий.

Степень изученности проблемы. Среди научных работ, посвященных данной научной тематике, отдельно можно подчеркнуть научно-исследовательскую работу Хасанова У.С.⁵ по заболеваниям верхних дыхательных путей. По результатам его научного исследования, уровень апоптоза и митоза в ткани является одним из значимых диагностических показателей и низкий уровень спонтанного или индуцированного апоптоза клеток может быть основой для усиления устойчивости к любой пролиферативной производной.

В работах Лутфуллаева Г.У.⁶ на основе результатов изучения изменений количества специальных онкологических маркеров в крови больных с АН и на основе полученных результатов доказано, что показатель онкомаркеров в крови предопределяет уровень тяжести заболевания.

По данным научных работ, проведенных у нас в стране по данному заболеванию, за последние 30 лет в Узбекистане отмечено увеличение частоты АН на 10-12%⁷.

Анализ последних данных по Узбекистану показывает, что сведения о частоте заболеваемости детей АН, их распространении, патогенезе являются разрозненными, и поэтому изучены не полностью.

Мусаев И.М.⁸ показал, что с наступлением половой зрелости опухоль уменьшается или подвергается полной инволюции. Кроме того, почти у всех таких больных отмечается замедленное половое развитие, поэтому в происхождении и увеличении новообразований он придает большое значение гормональным нарушениям.

Арифов С.С.⁹ и другие соавторы совершенствовали моделирование новых

⁵Хасанов У.С. Автореф. ... дис. док. мед. наук. – Ташкент, 2008. – С. 11-23.

⁶Лутфуллаев Г.У. Некот. особ. хир. леч. расп. Анг. Нос. // Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 85-86.

⁷Кулдашев Д.Р. К морфологии юношеских ангиофибром // Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 82-83.

⁸Мусаев И.М. Ультраструктура юношеских ангиофибром основания черепа // ПВО. – 1981. – №2. – С. 51-54.

⁹Арифов С.С. Оценка эффективности лечения больных с АН // Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2009. – №6. – С. 85-87.

технологий, создающие новые диагностические и лечебные возможности АН, в том числе посредством компьютера, широко применяемого в оториноларингологии. В связи с этим, становится актуальным поиск возможностей использования виртуальных компьютерных технологий для работы с пациентами.

До настоящего времени в экологически неблагополучных регионах республики не проводились системный и комплексный анализы факторов, повышающих вероятность частоты и развития распространенности опухолей ушей, носа и горла. До сих пор не решены проблемы оптимального ведения тактики у детей в до и послеоперационных периодах. Все вышеизложенные вопросы требуют проведения углубленного исследования в плане патогенетического обоснования диагностирования, лечения и профилактических мер, разработки эффективных, безопасных и экономически выгодных методов при АН. Поэтому в данной научной работе мы акцентируем внимание на необходимость разработки нового подхода в диагностировании и лечении АН с учетом вышеуказанных актуальных проблем.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей в рамках темы: «Новые технологии в общей, специализированной хирургии и экстренной медицинской помощи» (2009–2013 гг.).

Целью исследования является улучшение результатов методов диагностики и лечения ангиофибромы носоглотки (АН) путем изучения клинико-патогенетических и молекулярно-генетических особенностей.

Задачи исследования:

изучить состояние гормонального (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) и интерферонового статуса (α -интерферон) у больных АН;

изучить степень встречаемости наиболее характерных полиморфных маркеров: фактора роста кровеносных эндотелий VEGF-A: C963T, G405C, -1154A и нитроксисинтазы NOS-3: T786C и T894G и возможность их использования для ранней диагностики ангиофибром носоглотки;

разработка критериев активности роста ангиофибромы носоглотки для прогнозирования их возможного рецидивирования на основе сведений морфологического исследования;

определить взаимо-корреляционные связи между выявленными и изученными молекулярно-генетическими маркерами у больных АН;

выявить причины поздней диагностики АН, разработать и внедрить в практику алгоритм диагностики и лечения пациентов с АН для оптимального ведения на догоспитальном и госпитальном этапах;

определить тактику хирургического вмешательства с учетом стадии и локализации опухоли у больных АН, а также оценить значение предоперационной лучевой терапии, создающей условия для изучения результатов хирургических методов, используемых для лечения АН, с целью уменьшения объема опухоли, полного устранения опухоли и снижения риска

рецидива в послеоперационном периоде.

Объектом исследования являются 172 пациента с диагнозом ангиофиброма носоглотки и 25 здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Предмет исследования – больные с диагнозом ангиофиброма носоглотки, биоптат опухоли, взятые у больных, периферическая венозная кровь.

Методы исследований. Клинические исследования (клинико-лабораторные, клинико-статистические), иммуногистохимическое исследование (P53, VEGF, NOS-3), гормональные исследование (тестостерон, эстрадиол, прогестерон), интерфероновое (статус) исследование, МСКТ носоглотки и придаточных пазух носа, фиброэндоскопия, статистические исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в ангиофибромах носоглотки (АН) путем раскрытия ген-супрессора P53 и фактора роста кровеносных эндотелий VEGF, а также генетических изменений в генах NOS-3 выявлено, что течение болезни, происхождение рецидивирования опухоли связано с полиморфизмом генов, и что эти показатели имеют значение при прогнозировании заболевания;

разработаны критерии гормонального и интерферонового профиля, имеющие прогностическую значимость в развитии ангиофибром носоглотки;

на основании изменений морфологических исследований определены критерии активности роста опухолей для прогнозирования течения и рецидивирования заболевания;

определены взаимно-корреляционные связи между наиболее информативными генетическими, иммунологическими, гормональными признаками и другими факторами при АН;

практически обоснован усовершенствованный (модифицированный) метод лечения путем операции АН, который позволил значительно улучшить результаты лечения, сократить объем кровопотери и уменьшить частоту рецидива.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Усовершенствован и обоснован трансмаксиллярный метод лечения лучом и удаления опухолей для обеспечения удаления полностью опухолей с минимализацией повреждения во время операции;

показаны критерии морфологических симптомов, дающих возможность стратифицировать гистологическую форму АН и выделить категорию опухоли с высоким риском рецидива и неблагоприятным прогнозом;

разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики и лечения, позволяющий улучшить раннюю диагностику и тактику лечения АН, снизить частоту диагностических ошибок.

Достоверность результатов исследования разъясняется современными взаимодополняющими клинико-инструментальными, хирургическими, иммунологическими, гормональными и статистическими методами, а также в достаточной степени количеством больных.

Научная и практическая значимость результатов исследования. С научной точки зрения обоснована теоретическая значимость полученных

результатов исследования, выводы и предложения вносят существенный вклад в изучение клинико-функциональных особенностей течения ангиофибромы носоглотки после неадекватного лечения заболеваний, требующих повторных операций с высоким риском летального исхода и инвалидизации. Подсчитаны прогностические критерии в целях диагностирования основных теоретических результатов научно обоснованного исследования и формирования новых эффективных методов диагностики и лечения, а также для дальнейшего изучения своеобразных особенностей опасных симптомов.

Практическая ценность исследования заключается в том, что разработанный алгоритм диагностики и лечения АН дает возможность улучшить диагностики, уменьшить частоту повторения диагностических ошибок, повысить качество внедрения тактики лечения, соответственно качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. Алгоритм выявления степени морфологических изменений ангиофибромы носоглотки для прогноза рецидивов и мониторинга лечения внедрен в практику здравоохранения, в том числе, отделения оториноларингологии клиники Самаркандского медицинского института и опухолей головы и шеи Кашкадарьинского областного онкологического диспансера (справка Министерства здравоохранения 16 декабря 2015 года № 8Н-д/72). Полученные результаты исследования позволили уменьшить частоту рецидива в 2 раза (до 7,1%), объем кровезлияния – 1,5 раза, а метод диагностирования наряду с уменьшением степени опасности с 97% до 60% создали возможность улучшения качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования изложены в виде лекции и прошли апробацию на 4 международных конференциях, в том числе VII съезд онкологов с участием международных специалистов (Россия, 2009); II Евразийская онкологическая конференция для молодых исследователей под эгидой Всемирной организации здравоохранения (Москва, 2013); IV съезд оториноларингологов Республики Кыргызстан (Бишкек, 2014); XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей (Санкт-Петербург, 2015) и 6 республиканских научно-практических конференциях, в том числе II конгресс онкологов Узбекистана (Ташкент, 2010), «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014); научной конференции студентов-медиков с участием международных специалистов (Самарканд, 2015); IV съезд оториноларингологов Узбекистана (Ташкент, 2015); III конгресс онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015), а также в научном семинаре при научном совете 16.07.2013.Tib.17.01 (Ташкент, 2015).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы всего 40 научных работ, в том числе 15 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, акт внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы этиологии, лечения и патогенеза ангиофибромы носоглотки»** отражен обзор литературы, состоящий из четырех подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы ангиофибромы носоглотки, включая описание этиологии, патогенеза, лечения и осложнений, значение в оториноларингологической практике, а также терминологии и классификации данной патологии.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала, материалы и методы исследования»** приведены данные исследования 172 больных с диагнозом АН, из них прошли исследования и лечились 86 (50,0%) – в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз, 67 (38,9%) – отделении ЛОР клиники Самаркандского медицинского института, 11 (6,39%) – в отделении ЛОР клиники Ташкентского педиатрического медицинского института и 8 (4,6%) – в отделении опухолей головы и шеи Ташкентского городского онкологического диспансера. Возраст пациентов варьировал от 8 до 60 лет (20.3 ± 8.5 лет). Более половины больных (120 – 70,9%) имели возрастной показатель в пределах 15–21 лет. Большинство пациентов (79,6%) обратились в специализированные ЛОР или онкологические учреждения через год от начала первых симптомов заболевания, из-за неправильной интерпретации основных симптомов заболевания и недообследования больных с АН.

При этом с неправильными диагнозами необоснованно лечились: из 126 больных 3 (2,4%) от аллергического ринита, 1 (0,8%) – кариеса зуба, 51 (40,5%) – полипа носа околоносовых пазух, 1 (0,8%) – туберкулеза, 45 (35,7%) – риносинусита, 1 (0,8%) – рака носоглотки, 14 (11,1%) – гайморита, 1 (0,8%) – тиреотоксикоза, 1 (0,8%) – неврита тройничного нерва и 8 (6,3%) – искривления перегородки носа.

Наиболее частым симптомом при АН в начале заболевания являлось затруднение носового дыхания (96%), выделение из носа (68,0%), головные боли (40,7%), кровотечение из носовых путей (26,7%) и общая слабость (65,7%).

Методом КТ до госпитализации было обследовано 168 пациентов (97,7%). Этот метод позволил в 165 случаях определить характер границ опухоли, которые оценены как нечеткие у 30 пациентов (18,2%) и четкие – для 135 больных (81,8%).

Следует отметить немаловажное преимущество МРТ – отсутствие лучевой нагрузки на пациента. При этом метод МРТ для диагностики применялся редко (5 случаев – 2,9%).

Стадии опухолевого процесса определены по классификации Чендлера: на I стадии – у 13 (7,6%) больных; II – 33 (19,2%); III – 124 (72,0%) и IV – 2 (1,2%).

Фенотипические маркеры крови определены у 172 больных. По резус-фактору (Rh-F) в 16 (9,3%) случаях определен отрицательный и в 156 (9,7%) положительный результаты. На основании изучения и пересмотра гистологических препаратов нами предложены гистологические критерии опухоли, которые состоят из 7 пунктов в зависимости от выраженности тех или иных признаков.

В третьей главе диссертации **«Характеристика содержания интерферона и гормонов в крови у больных ангиофибромой носоглотки»** приведены данные по изучению иммунологического статуса и гормонального профиля у 40 больных в возрасте от 16 до 25 лет, результаты которых сравнили с результатами 25 здоровых лиц мужского пола. Для определения уровня альфа-интерферона использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием набора реактивов "ИФА-IFN-gamma" фирмы ВЕКТОР-БЕСТ.

При анализе рекомбинантного альфа-интерферона в зависимости от стадии заболевания установлено, что при I, II и III стадиях показатели в 6 раз превышали, данные здоровых лиц (показатель у здоровых – 3,6 пг/мл). При I, II и III стадиях заболевания показатель соответствовал – 17,4 пг/мл, 19,8 пг/мл и 18,03 мг/мл. Это говорит о том, что отмечается высокая цитокиновая активность у больных с АН и это необходимо учитывать при проведении иммунокоррекции у этой категории больных.

При изучении альфа-интерферона, в зависимости от наличия рецидива опухоли в течение заболевания установлено, что в группе больных с первичной опухолью показатель равнялся 18,4 пг/мл, а в группе с рецидивом опухоли он составил 17,7 пг/мл.

При анализе интерферонового статуса у больных с ангиофибромой носоглотки и морфологической структуры опухоли установлено, что при сосудисто-фиброзном типе опухоли показатели были достоверно выше, чем при клеточном типе опухоли. При сосудисто-фиброзном типе он равнялся 21,33 пг/мл, а при клеточном типе составил 14,46 пг/мл. При сравнении этих показателей данные статистически достоверны ($p < 0,05$).

Среди обследованных нами больных с ангиофибромой носоглотки 20% имели группу крови O (I) Rh+, 25% – A(II) Rh+ и около 55% имели B(III) Rh+ положительную группу крови. Поэтому, больных детей и подростков с фарингопатией группы крови A(II) и B(III) Rh+ можно отнести к группе риска, их необходимо дообследовать на предмет обнаружения АН, при проведение профилактических осмотров.

При изучении показателя тестостерона установлено, что показатели были выше ($p < 0,05$) в I стадии заболевания – 18 нмоль/л (контрольная группа – 11,5 нмоль/л), с нарастанием стадии заболевания показатели несколько уменьшались ($p > 0,05$). Во II стадии показатель тестостерона составил – 15,5 нмоль/л и III стадии – 14,9 нмоль/л. Достоверные различия при сравнении показателей стадии заболевания тестостерона и здоровых лиц не получены ($p > 0,05$).

При изучении показателей гормона эстрадиола установлено, что во всех стадиях содержание эстрадиола было значительно выше, чем у здоровых лиц (показатель 11,6 нмоль/л). При I стадии заболевания он равнялся – 53,4 пг/мл, II стадии – 52,4 пг/мл и III стадии – 51,4 пг/мл. Это говорит о том, что показатель эстрадиола 4,3-в 4,8 раза достоверно превышал показатель здоровых лиц ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены при изучении гормона прогестерона. При этом установлено, что концентрация гормона прогестерона при I, II и III стадии превышала от 3,4 до 10 раз по сравнению со здоровыми лицами. Эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Среди больных до 15 лет показатель составил – 16,3 нмоль/л, в возрасте 15-21 год – 15,2 нмоль/л и более 21 года – 16,4 нмоль/л. При сравнении показателей данные статистически не достоверны ($p > 0,05$).

При анализе показателей эстрадиола в зависимости от возраста выявлено, что у больных в возрасте 15-21 год показатель этого гормона был выше – 56,3 пг/мл, чем в других возрастных группах до 15 лет – 38,4 пг/мл и более 21 года – 41,2 пг/мл. При сравнении возрастных групп со здоровыми лицами получены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

При изучении показателя тестостерона выявлено, что в группе больных без рецидива опухоли он составил – 15,9 нмоль/л, а среди больных с рецидивом опухоли он составил – 14,8 нмоль/л. При сравнении показателей данные статистически не достоверны ($p > 0,05$). При анализе показателей эстрадиола установлено, что при рецидивах опухоли показатели были выше – 62,8 пг/мл, чем у больных без рецидива опухоли в течение заболевания – 49,5 пг/мл. При сравнении показателей данные статистически достоверны ($p < 0,05$). При анализе показателей прогестерона они были одинаковы и составили – 0,6 пг/мл. Данные статистически не достоверны ($p > 0,05$).

При сравнении обеих гистологических типов опухоли установлено, что при клеточном типе показатель тестостерона составил – 16,7 нмоль/л а при сосудисто-фиброзном типе опухоли – 15,2 нмоль/л. При сравнении показателей обеих групп данные статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Аналогичные данные получены при изучении показателя эстрадиола. При клеточном типе АН он составил – 51,2 пг/мл, а сосудисто-фиброзном типе – 52,6 пг/мл. При изучении прогестерона показатель в первой группе составил – 0,5 нг/мл, а во второй группе – 0,7 нг/мл ($p > 0,05$).

В четвертой главе диссертации **«Результаты изучения полиморфизма генов VEGF-A и NOS-3 в крови у больных ангиофиброзами носоглотки»** освещен анализ результатов генетических маркеров у 40 пациентов и 20 практически здоровых мальчиков, которые были представлены для гена VEGF-

А (С963Т, G405С и G1154А) и гена NOS-3 (Т786С и Т894G). Генетические маркеры определялись методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark.

Анализ данных показал, что у больных, при анализе генетического маркера С963Т, встречается генотип СС, тогда как у практически здоровых людей данный генотип обнаружен не был. При генотипировании маркера G405С гена VEGF-А в группе больных обнаруживается увеличение частоты встречаемости генотипа СС (40,0%), в сравнении с контрольной группой (15,0%). В случае исследования полиморфизма G-1154А наблюдалось снижение (10,0%) встречаемости генотипа АА и увеличение количества обнаружений генотипа GG (50,0%) в группе пациентов с ангиофибромой, по сравнению с контролем (30,0% и 10,0%, соответственно).

Ожидаемая частота распределения генотипов по равновесию Харди-Вайберга составила: С/С=0.55; С/Т =0.30; Т/Т =0.15 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); в группе здоровых доноров: С/С =0.50; С/Т =0.50; Т/Т =0.0 ($\chi^2=0.1$; P=2.2).

При анализе генетического маркера G405С гена VEGF-А ожидаемая частота распределения генотипов по Харди-Вайбергу составила: G/G =0.06; G/C =0.37; C/C=0.56; в группе контроля: G/G =0.49; G/C =0.42; C/C =0.09. Наблюдаемая частота распределения генотипов в группе больных была: G/G =0.05; G/C =0.40; C/C =0.55 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); в группе здоровых доноров: G/G=0.45; G/C=0.50; C/C=0.05 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

При анализе генетического маркера G1154А гена VEGF-А ожидаемая частота распределения генотипов по Харди-Вайбергу в группе больных составила: G/G=0.49; G/A=0.42; A/A=0.09; в группе контроля: G/G=0.09; G/A=0.42; A/A=0.49. Наблюдаемая частота распределения генотипов в группе больных была: G/G =0.50; G/A =0.40; A/A =0.1 ($\chi^2=0.05$; P=0.8); в группе здоровых доноров: G/G =0.05; G/A =0.50; A/A =0.45 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

Ожидаемая частота распределения генотипов по равновесию Харди-Вайберга (РХВ) в группе больных при анализе генетического маркера Т786С гена NOS-3 составила: Т/Т =0.6; Т/С =0.35; С/С =0.05; в группе контроля: Т/Т =0.81; Т/С =0.18; С/С =0.01. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных была: Т/Т =0.65; Т/С =0.25; С/С =0.1 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); в группе здоровых доноров: Т/Т =0.80; Т/С =0.20; С/С =0.0 ($\chi^2=0.2$; P=0.6).

При анализе генетического маркера Т894G гена NOS-3 ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных составила: Т/Т =0.46; Т/G =0.4; G/G =0.11; в группе контроля: Т/Т =0.68; Т/G =0.29; G/G =0.03. Наблюдаемая частота распределения генотипов в группе больных была: Т/Т =0.40; Т/G =0.55; G/G =0.05 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); в группе здоровых доноров: Т/Т =0.65; Т/G =0.35; G/G =0.0 ($\chi^2=0.9$; P=0.3). Достоверных различий в определении количества гетерозигот среди исследованных групп выявлено не было: как в опытной, так и в контрольной группах количество гетерозигот варьировало в пределах 18-35%, наименьшее количество гетерозигот наблюдалось при анализе генетического маркера Т894G у больных ангиофибромой (40-50%).

Таким образом, исследования показали хорошую прогностическую эффективность генетического маркера G405C гена VEGF-A у больных АН. Также продемонстрирована целесообразность комбинированного анализа нескольких генетических маркеров - G405C гена VEGF-A и T894G, T786C гена NOS-3 – для повышения эффективности ранней диагностики и формирования групп риска людей, склонных к развитию у них ангиофибром.

В пятой главе диссертации освещены **«Роль морфологических и иммуногистохимических особенностей роста ангиофибром носоглотки в прогнозе рецидивов и течения заболевания»**. Исследование проведено на материале 118 больных с АН. Все больные были разделены на две группы в зависимости от первичной и от рецидивов опухоли (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Распределение больных по гистологическому типу АН (основная группа), (n = 69)

Группы	Кол-во n (%)	Рецидивы n=5 (7,24%)			
		до 1 года		до 3-х лет	
		абс.	%	абс.	%
Основная (первичная опухоль)	69 (100)	3	4,3±2,5	2	2,9±2,0
Сосудисто – фиброзный тип	46 (66,7±5,7)	3	6,5±3,6	2	4,3±3,0
Клеточный тип	23 (33,3±5,7)	-	-	-	-

Таблица 2.

Распределение больных по гистологическому типу АН (сравнительная группа), (n=49)

Группы	Кол-во n (%)	Рецидивы n=8 (15,4%)			
		до 1 года		до 3-х лет	
		абс.	%	абс.	%
Сравнения (рецидивная опухоль)	49 (100)	5	10,2±4,3	3	6,1±3,4
Сосудисто-фиброзный тип	39 (79,6±5,8)	4	10,3±4,9	3	7,7±4,3
Клеточный тип	10 (20,4±5,8)	1	10,0±9,5	-	-

У больных сравнительной группы рецидивы были выявлены у 15,4% (8/49).

Информативными морфологическими признаками, выявленными нами, являются 7 характеристик АН, каждый показатель в свою очередь мы подразделили на 4 подгруппы.

Исходя из этого, мы предлагаем алгоритм определения степени морфологических изменений для прогноза и мониторинга лечения данного заболевания, который заключается в определении суммы баллов одного из признаков в каждой из 7 групп.

О степени морфологических изменений мы судили по сумме баллов признаков в каждой из 7 групп.

1 – наименьшая степень патоморфологических изменений соответствует сумме баллов от 7 до 14;

2 – умеренная степень патоморфологических изменений соответствует сумме баллов от 15 до 21;

3 – наибольшая степень патоморфологических изменений соответствует от 22 до 28 баллов.

Таким образом, в основной группе больных АН с клеточным типом опухолевого роста сумма баллов составила от 10 до 13, что соответствует 1-й степени морфологических изменений. У больных с сосудисто-фиброзным типом опухолевого роста сумма была 18-19 баллов, что соответствует 2-й степени морфологических изменений в опухоли. Опухолевые образцы больных АН с сосудисто-фиброзным типом роста имели наибольшие морфологические изменения в опухолевой ткани, что соответствовало 3 степени с суммой баллов до 28.

Наличие экспрессии VEGF и мутантного гена P53 (mtp53) определяли иммуногистохимическим методом с помощью наборов фирмы ДАКО (Дания). Для исследования было выбрано 43 больного с первичной опухолью ангиофибромы носоглотки и 20 больных с рецидивом. Первичная опухоль включала 43 больных, из них 28 (65,1%) составили больных с сосудисто-фиброзным типом опухоли и 15 (34,9%) больных с клеточным типом. При изучении сосудисто-фиброзного типа опухоли установлено, что из 28 больных у 3 (10,7%) отсутствовала экспрессия VEGF, у 7 (25%) отмечена средняя экспрессия ($C < 0\%$) и у 18 (64,3%) высокая экспрессия VEGF ($C > 10\%$). В противоположной группе – при клеточном типе опухоли из 15 больных у 12 (80%) отмечено отсутствие экспрессии VEGF и у 3 (20%) слабая экспрессия VEGF. Ни в одном случае не отмечалось высокая экспрессия VEGF. При рецидивных опухолях АН экспрессия VEGF изучена у 20 больных. При этом гистологически у 16 отмечен сосудисто-фиброзный тип опухоли и у 4 – клеточный тип. Из 16 больных с сосудисто-фиброзным типом опухоли у 2 (12,6%) отмечено отсутствие экспрессии VEGF, у 3 (18,9%) – средняя экспрессия VEGF и у 11 (68,8%) – высокая экспрессия фактора VEGF. При клеточном типе опухоли превалировало отсутствие экспрессии (25%) или слабая экспрессия (50%) фактора роста эндотелия сосудов, и только в 25% случаев отмечена высокая экспрессия VEGF. При сравнении обеих гистологических групп больных получены достоверные различия в сравниваемых группах. В наших наблюдениях у 43 больных изучена экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в различных стадиях опухоли при АН. Из 43 больных у 10 отмечена I стадия заболевания. При этом, в большинстве случаях (90%), отсутствовала экспрессия фактора роста эндотелия

сосудов и 10% случаях присутствовала средняя экспрессия. Из 12 больных со II стадией заболевания у 4 (33,3%) отмечено отсутствие экспрессии и у 8 (66,7%) больных – средняя экспрессия VEGF. При III стадии ангиофибромы носоглотки из 21 больного у 2 (9,5%) отмечено отсутствие, у 1 (4,8%) – слабая экспрессия и у 18 (85,8%) отмечена высокая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов.

При рецидиве опухоли АН в I и II стадии заболевания отсутствовала высокая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в ткани опухоли. При III стадии ангиофибромы носоглотки в 85% случаев отмечена высокая экспрессия опухоли. У больных до 15 лет высокая экспрессия отмечена у 55,6%, в возрасте 16-20 лет – у 47,5% и у больных в возрасте более 21 года – у 64,3%. При сравнении возрастных групп, в возрасте старше 21 года достоверно выше отмечается высокая экспрессия опухолевого процесса (64,3%), чем в других возрастных группах. Установлено, что высокая экспрессия отмечается среди больных с признаками кровотечения (53,1%), чем при отсутствии признака кровотечения (16,2%).

При анализе экспрессии гена-супрессора P53 в зависимости от гистологического типа опухоли установлено, что при сосудисто-фиброзном типе опухоли слабая экспрессия отмечена у 1 больного (3,6%), средняя экспрессия (менее 10%) отмечена у 9 больных (32,1%) и высокая экспрессия (более 10%) отмечена у 18 больных (64,3%). При клеточном типе из 15 больных слабая экспрессия отмечена у 10 (66,7%), средняя экспрессия у 2 больных (13,3%) и высокая экспрессия у 3 больных (20%). Представленные данные показывают, что высокая экспрессия P53 характерна для сосудисто-фиброзного типа ангиофибромы носоглотки. Для клеточного типа менее характерна экспрессия ген-супрессора P53. Эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

При исследовании группы больных с рецидивом ангиофибромы носоглотки установлено, что в отличие от первичной опухоли отмечается высокая экспрессия гена-супрессора P53 в обеих гистологических формах опухоли – сосудисто-фиброзном типе (68,8%) и клеточном типе (75%). Исходя из этого, можно думать об агрессивности рецидивной опухоли по сравнению с первичной опухолью. В отличие от других стадий заболевания, при I стадии АН из 10 больных у 8 (80%) отмечается отсутствие экспрессии гена-супрессора P53 и у 2 (20%) – средняя экспрессия этого гена. Во II стадии, в основном, отмечается средняя экспрессия – у 75% больных, у 8,3% отмечена высокая экспрессия гена-супрессора P53 и у 16,7% больных – отсутствие гена-супрессора.

В отличие от других стадий, высокая экспрессия ген-супрессора P53 отмечена при III стадии заболевания у 95,2% больных, а отсутствие экспрессии ген-супрессора P53 – у 4,8% больных. Это говорит о том, что с нарастанием стадии опухолевого процесса отмечается высокая экспрессия гена-супрессора P53 при АН. Полученные данные статистически достоверны ($p < 0,05$). В отличие от первичной опухоли при рецидивах АН с нарастанием стадии заболевания резко возрастает экспрессия гена-супрессора P53. При III стадии высокая экспрессия гена-супрессора P53 отмечается у 100% больных. Исходя

из вышеуказанного, можно предположить, что рецидив опухоли является прогностически неблагоприятным признаком заболевания. В возрасте до 15 лет высокая экспрессия отмечена у 77,8% больных, у больных в возрасте 16-20 лет – 52,5%, и более 21 лет у 50%. В группе больных высокая экспрессия гена-супрессора отмечается у больных в возрасте до 15 лет. Это говорит о плохом прогнозе заболевания в этом возрасте. Таким образом, у больных группы сравнения высокая экспрессия мутантного гена-супрессора P53 встречалась в 2,5 раз чаще, чем в основной группе. Это свидетельствует о подавлении апоптоза у большого количества больных, а также о более выраженном несоответствии в норме прохождения клеточного цикла после повреждения ДНК и выживания клеток с нарушениями генома. Это приводит к возникновению генетической нестабильности и способствует злокачественной трансформации.

В шестой главе представлен **«Многофакторный и корреляционный анализ при ангиофибром носоглотки»**. При проведении многомерного «многофакторного» статистического анализа из 158 выбранных нами признаков наиболее значимыми оказались 35, которые позволили определить их роль в прогнозе заболевания при АН различной локализации. Основными признаками заболевания, которые имели существенное значение в определении прогноза заболевания, явились: характер опухолевого процесса (Ф-1), пол (Ф-2), возраст (Ф-3), диагноз (Ф-4), билирубин крови (Ф-5), АСТ (Ф-6), АЛТ (Ф-7), мочевины крови (Ф-8), креатинин (Ф-9), тестостерон (Ф-10), эстрадиол (Ф-11), прогестерон (Ф-12), альфа-интерферон (Ф-13), стадия опухолевого процесса (Ф-14), тип операции (Ф-15), объем кровопотери при хирургическом вмешательстве (Ф-16), рецидив опухоли (Ф-17), морфологические типы (Ф-18), полиморфизм генов (Ф-19-33), резус фактор крови (Ф-34), группа крови (Ф-35).

Изучение их корреляционной взаимозависимости подтвердило, что среди этих факторов большое влияние на течения заболевания оказывают тип операции, этапы опухолевых процессов, морфологические виды опухоли, полиморфизм генов, альфа-интерферона, объем потерянной крови во время операций, возраст пациента.

В седьмой главе **«Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения ангиофибромы носоглотки»** приведены результаты различных операций по поводу ангиофибром носоглотки. Хирургическое лечение по отношению к первичной опухоли нами проведено у 172 больных с АН. В зависимости от стадии и распространенности опухолевого процесса произведены следующие виды хирургического лечения:

1. Удаление опухоли через естественные пути (трансорально, трансназально) – 17 больных (9,9%);
2. По Денкеру – 8 больных (4,7%);
3. По Муру – 122 больных (70,9%);
4. Удаление опухоли по модификации Мура – 25 больных (14,5%).

Использованная нами классификация по Chandler (1986 г.) позволила объективно оценивать распространенность опухолевого процесса и объем использованных нами оперативных вмешательств, которые, в большинстве

случаев, зависели от распространенности опухоли. Метод хирургического лечения по Муру является ведущим. В 66,6% случаев метод был использован при III и IV стадиях заболевания. Для полного удаления опухоли III стадии мы модифицировали операцию по Муру. Отличительной особенностью модифицированной нами операции по Муру является то, что рассечение верхней губы производится не по середине губы, а по краю ее желоба. Другой отличительной особенностью является резекция только 1/3 медиальной части передней стенки верхнечелюстной пазухи, выполнение широкой резекции задней и медиальной стенок этой пазухи, а также резекция указанного костного заднего края сошника. Резекция указанных костных структур обеспечивает широкий операционный доступ, что позволяет осуществить свободную отсепаровку и полное удаление опухоли. Отсепаровка опухоли начинается после того, когда все указанные костные структуры резецируются полностью и опухоль становится мобильным. Отсепаровка и мобилизация опухоли осуществляется только при помощи пальцем и тупым путем для того чтобы не травмировать опухоль. В отличие от классической операции по Муру, в модифицированной операционной методике, граничащая часть носового отростка верхней челюсти с носовой костью сохраняется вместе с носовой и слезной костями, а также частично резецируется бумажная пластинка решетчатой кости (удовлетворяет эстетическим требованиям).

Накопленный практический опыт позволил нам отказаться от перевязки наружной сонной артерии при клеточном типе АН I стадии. Основанием для этого послужило то, что при клеточном типе АН кровоснабжение опухоли данной стадии менее выражено. Наши исследования показали, что объем кровопотери во время операции зависел от распространенности опухолевого процесса и гистологического варианта (клеточный или сосудисто-фиброзный тип). Анализ результатов показал, что рецидив опухоли наиболее часто наблюдался после операции, которая производилась через естественные пути – 10 больных (58%). Из 122 больных, после произведенных операций по методу Мура, рецидив опухоли выявлен у 21 (17%), после операции по Денкеру у 1 больного (12,5%). Методы лечения АН также зависели от распространенности опухоли, выраженности клинических симптомов, особенно профузного кровотечения из опухоли, а также от деструктивных изменений костей основания черепа, гистологического варианта и прорастания опухоли в околоносовые пазухи. В зависимости от этого, в наших наблюдениях все больные были подразделены на 3 группы. Как показали результаты анализа, в группе больных с деструкцией кости без кровотечения из опухоли, когда лечение начиналось с выполнения оперативного вмешательства, отмечена высокая частота рецидива опухоли. При этом из 18 больных, подвергнутых оперативному вмешательству, у 11 (61,1%) выявлен рецидив опухоли. В тоже время, после лучевой терапии и операции из 15 больных у 1 (6,7%) отмечен рецидив опухоли. В этой группе у 3 больных предварительно до операции выполнена перевязка наружной сонной артерии. Ни у одного больного после операции рецидив опухоли не выявлен. Во второй группе, среди больных без деструкции костной структуры с признаками кровотечения, из 90 больных у 67

выполнены сразу стандартные операции. При этом, из 67 больных у 15 (22,4%) выявлен рецидив опухоли. После предварительной тампонады, перевязки наружной сонной артерии и оперативного вмешательства, из 20 больных у 2 (10,0%) выявлен рецидив опухоли.

В заключении следует отметить, что проведенный анализ результатов лечения показывает, что во всех лечебных группах предоперационная лучевая терапия значительно снижает частоту рецидива опухоли ($p < 0,05$). Применение модифицированного метода по Муру в хирургическом лечении АН позволило в 2 раза снизить частоту рецидива опухоли (до 8%). Снижение частоты рецидива опухоли является одним из основных критериев эффективности хирургического лечения у больных с АН.

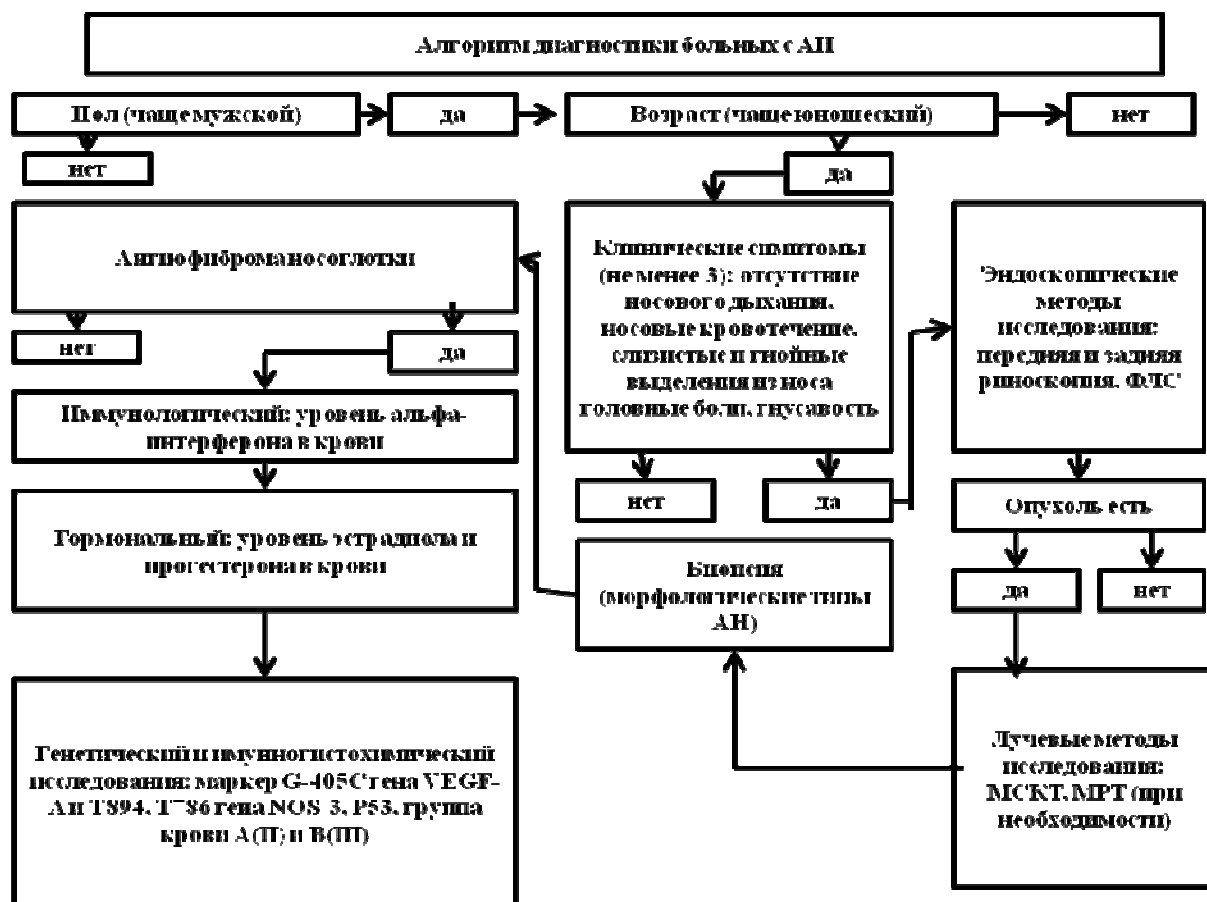
Нами проведен анализ частоты рецидива опухоли в зависимости от методов лечения и возраста больных с АН. Возраст больных колебался от 10 до 47 лет, в среднем составил – 20,8 лет. В большинстве случаев рецидив опухоли выявлен в возрастной группе более 21 года – из 15 больных у 11 (73,3%). Это говорит о том, что имеются возрастные особенности при рецидивировании АН. Длительность возникновения рецидива опухоли составила в среднем – 8 мес. Из 34 больных в течение заболевания у 29 (85,3 %) отмечен 1 рецидив опухоли, у 4 (11,8%) – 2 рецидива, у 1 (2,9%) – 6 рецидивов. В наших наблюдениях изучение клинических симптомов рецидивной опухоли АН показало, что одним из первых симптомов рецидивной опухоли являлось кровотечение из носа, которое отмечено у 31 больного (91,2%). 34 больных оперативное вмешательство по методу Мура произведено у 21 (61,8%) больного, по Денкеру у 1 (2,9%) больного, операция по естественным путям (через рот и через нос) у 10 (29,4%) и по модификации Мура у 2 (5,9%) больных. Наиболее высокая частота рецидива опухоли отмечена после оперативного вмешательства через естественные пути – из 17 больных у 10 (58%) и наименьшее количество рецидивов после операции по модификации Мура – из 14 у 1 (7,1%) (разработанный нами вид операции). После операции Денкера у одного больного (12,5%) отмечен рецидив опухоли. Лечение повторных рецидивов проводилось у 7 больных с АН. У 2 (28,6%) больных проведена лучевая терапия, ПХТ и у 5 (71,4%) больных – произведена операция по Муру. Каждые 3 месяца за больными проводилось динамическое наблюдение. Судьба больных прослежена от 6 мес. до 10 лет. Также отмечено, что 2 больных, которые имели рецидив опухоли, через 2 года умерли от распространения опухоли в головной мозг и малигнизации опухоли (ангиосаркома).

Установленный диагноз заболевания на основании поверхностного обследования или недообследования у 126 (73,4%) больных привело к диагностическим ошибкам и у 101 (58,7%) больного выявлены запущенные стадии (III и IV) заболевания. Основными причинами диагностических ошибок при АН является неправильная интерпретация основных клинических симптомов заболевания.

Мы исследовали эффективность препарата Лагоден у 25 больных с АН. Для сравнения был использован анализ у 13 больных с АН с традиционными методами остановки послеоперационного кровотечения. Лагоден вводили

внутривенно – в дозе 0,05 г - 10 мл за 10 минут до операции. Объем кровопотери в основной группе был достоверно ниже и составил 200 мл в основной группе, в группе сравнении – 600 мл, данное обстоятельство, безусловно, свидетельствует о гемостатическом эффекте Лагодена.

Для выявления причин поздней диагностики АН и проведения оптимального наблюдения над больными с этим диагнозом до размещения больных в больницы был разработан алгоритм диагностики и лечения больных.





ВЫВОДЫ:

1. Гормональный профиль у больных АН мужского пола характеризуется повышением уровня эстрадиола в крови в 5,7 раза и прогестерона в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Показатель иммунологического статуса – уровень рекомбинантного α -интерферона при АН повышается в 6 раз ($p < 0,05$), что более выражено при сосудисто-фиброзном типе опухоли и достоверно чаще отмечается у 80% больных с А (II) и В (III) группой крови. Эти показатели являются диагностическими критериями высокого риска развития АН у подростков и детей.
2. У больных АН установлена эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с увеличением концентрации генетического маркера G-405С гена VEGF-A и с параллельным ростом синтеза маркеров гена NOS-3 – T894G и T786C. Комбинированный анализ исследованных генетических маркеров повышает эффективность ранней диагностики и позволяет сформировать группы лиц, склонных к развитию ангиофибромы.
3. Выявлена ассоциативная связь между морфологической характеристикой АН и клиническим течением опухолевого процесса до и после лечения. Наличие высокой и средней экспрессии генов mtP53 и VEGF в ткани опухоли, особенно при сосудисто-фиброзном типе ангиофибромы, свидетельствует о более тяжелой форме заболевания и является неблагоприятным прогностическим признаком.
4. Проведенный корреляционный анализ показал, что из изученных 158 признаков наиболее существенными в диагностике АН оказались 35 (22,2%). Среди них наиболее достоверное влияние на течение и прогноз заболевания оказывали пол и возраст больного (старше 21 года), стадия опухолевого процесса, морфологический тип опухоли, показатели α -интерферона и гормонов, а также группа крови больного, полиморфизм генов, тип операции, объем кровопотери во время операции.
5. При ангиофиброме носоглотки часто допускаются диагностические ошибки (73,3%), которые приводят к необоснованному и неадекватному лечению, что способствует развитию запущенных стадий (III и IV) заболевания, запоздалой диагностике АН. Основной причиной диагностических ошибок являются неправильная интерпретация основных клинических симптомов заболевания, отсутствие морфологического исследования удаленных образований, недостаточное использование фиброларингоскопического (эндоскопического) и лучевых методов диагностики. Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм ранней диагностики и факторов высокого риска развития рецидивов ангиофибром носоглотки после оперативного лечения, имеющих прогностическую ценность.
6. Использование в хирургическом лечении АН III стадии модификации метода Мура позволило в 2 раза (с 17 до 7,1%) снизить количество рецидивов. Предоперационная лучевая терапия при деструкции костей основания черепа у больных АН позволяет уменьшить частоту рецидивов опухоли, что свидетельствует об эффективности хирургического лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.17.01 at the TASHKENT MEDICAL
ACADEMY on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of
DOCTOR of SCIENCES**

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE EDUCATION

ABDURAKHMANOV OTABEK BAKHTIYAROVICH

**CLINICO-PATHOGENETIC PECULIARITIES IN DIAGNOSTICS
AND TREATMENT of NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA**

**14.00.04 – Otorhinolaryngology
(Medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT - 2016

The theme of the doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib19

The doctoral dissertation has been prepared at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the information and educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz).

**Scientific
consultant:**

Djabbarov Karim Djabbarovich,
doctor of medical sciences, professor

**Official
opponents:**

Kwang Hyun Kim,
doctor of medical sciences, professor

Polyakov Vladimir Gergiyevich,
doctor of medical sciences, professor, academician

Kasimov Kabul Kasimovich,
doctor of medical sciences, professor

**Leading
organisation:**

Medical University of Graz
(Austria)

The defence will take place on , at at a meeting of the Scientific Council number 16.07.2013.Tib.17.01 at Tashkent Medical Academy (to address: 100109, Uzbekistan, Tashkent. Farobi – 2. Phone/fax: (+99871) 159-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation was registered in Information-resource centre at Tashkent Medical Academy (№..., it is possible to review it in IRC) (to address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, st. Farobi – 2, Phone/fax: (+99871) 159-78-25).

The abstract of dissertation sent out on « ___ » _____ 2016 year
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

Sh.I. Karimov,
Chairman of the Scientific Council for the conferring of
the degree of Doctor of Sciences,
Honorary worker of Sciences of the Republic of
Uzbekistan, MD, Professor, Academician

R.D. Sunnatov,
Scientific Secretary of the Scientific Council for the conferring of
the degree of Doctor of Sciences, M.D., Dosent

Kh.E. Shaykhova,
Chairman of scientific seminar of the Scientific Council
for the conferring of the degree of Doctor of Sciences, M.D., Professor

INTRODUCTION (Annotation of the doctoral thesis)

Topicality and demand of subject of the dissertation. According to statistics of World Health Organization and International histology classification angiofibroma of nasopharynx accounted for 0.05% among all the benign tumors of the head and neck area, as well as among patients with benign tumors of the nasopharynx angiofibroma occurs in almost 50%¹. Refractive AN incidence among patients with ENT - pathology is 1: 5000-1: 60000². The relevance and practical importance of the problem of benign tumors, including nasopharyngeal angiofibroma (AN), due to the increasing prevalence among children and adolescents with this extremely severe, frequently recurring diseases (with a high probability of relapse, up to 30-50%), as well as the lack of effectiveness of representations pathogenetic mechanisms of the disease and diagnosis. AN occurs more frequently in boys (18:1) at the beginning of puberty³. It should be noted that he is not only a medical but also a social problem worldwide. Over the past two decades, been an increase in the frequency of AH among children aged 4-10 years (from 6.2% to 9.5%). This pathology is multifactorial, involving different exo and endogenous factors in its origin and development: hereditary, environmental, infectious diseases, viruses, or the combined effect of several factors. To date, increased the impact of these factors and their role in the development of nasopharyngeal angiofibroma determines the urgency of the problem⁴.

In the Republic of Uzbekistan the process of transformation of the health system, maternal and child health is given the status of public policy. In the years of independence, the implementation of measures aimed at providing high-quality medical care, achieved considerable successes. In this series, improving the quality of care provided to patients has become one of the objective criteria of the results carried out reform. However, in the health and protection of the health system remains an unresolved issue associated with an increase in the level of development of the prevention of complications and quality of ENT care in the first place in the regional and district level. Differences in the nature of ENT complications requiring re-treatment and the lack of a unified approach to solving this problem requires structural analysis of unsatisfactory results after surgical treatment for upper respiratory tract organs, with the identification of specific criteria for prognosis of the disease and the optimization of the choice of the correct decision tactical and organizational questions.

This research project meets the goals set in the State program "Year of harmoniously developed generation", approved by the President of the Republic of Uzbekistan dated January 27, 2010, № PP-1271; "On the State Program of early detection of congenital and hereditary diseases to prevent the birth of disabled children for the period of 2013-2017 years" on March 12, 2013, № PP-1235 and "Year of healthy child" for the number of PP-2133 approved by the Decree of the

¹Дайхес Н.А. Юношеская ангиофиброма основания черепа. – М.: Медицина, 2005. – 214 с.

²Coetra B.N. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma // Comp. J. Pathol. – 2015. – Vol. 152, №2-3. – P. 274-277.

³Gates G.A. et al. Flutamide-Induced Regression of Angiofibroma // J Biol Chem. – 2005. – Vol. 280, №16. – P. 16467-16475.

⁴Thompson LDR. Head and neck pathology. 1. ed. Cleveland; 2006.

President of the Republic Uzbekistan dated 19 February 2014.

Conformity of research to priority areas of development of science and technology of the Republic. The thesis work is done in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan 6 «Medicine and Pharmacology" SSTP-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases.

Review of foreign scientific researches on the topic of dissertation. Scientific research work aimed at the basic treatment of patients with angiofibroma of the nasopharynx, depending on the clinical - morphological characteristics of the tumor, under the following major international medical centers: University of Cambridge (England), University of Melbourne (Australia), University of Auckland, Harvard University (USA), Heidelberg University, Department of Human Genetics and Teratology (Germany), National University of Singapore (Singapore) and the Vrije Universiteit Brussel (Belgium), Graz University (Austria), Radboud University (Netherlands), Russia Cancer Research Center (Russia), Samarkand medical Institute, the National Cancer Research Center (Uzbekistan).

Significant scientific results to improve the efficiency of diagnosis and treatment of nasopharyngeal angiofibroma, as well as the introduction of new, more effective treatments obtained in ENT leading organizations, such as, (the University of Auckland, Harvard University, USA); conducted advanced genetic, morphological, immunological methods when angiofibroma of the nasopharynx (Vrije Universiteit Brussel, Belgium); pathogenetic scientific basis of the therapy with apoptosis and proliferation factors are conducted in scientific research organizations: (Radboud University, the Netherlands). Today, in order to improve the clinical and morphological studies and integrated approaches in the treatment of angiofibroma of the nasopharynx in the world carried out research work in the following priority areas: improving diagnostic efficiency angiofibroma of the nasopharynx, the development and selection of appropriate methods of disease treatment, improving treatment and predotvarit and reduce the recurrence of nasopharyngeal angiofibroma on the basis of clinical and morphological changes.

The extent of the problem of knowledge. Hasanov U.S.⁵ showed that a significant level of a prognostic marker of mitosis and apoptosis in the tumor tissue. A low level of spontaneous or induced apoptosis of tumor cells can be a basis in the development of resistance to anticancer therapy. According to Lutfullayev G.U.⁶ AN occurs more frequently in boys (14:1) at the beginning of puberty (mean age 16 years). Musayev I.M.⁷ showed that with the onset of puberty, the tumor is reduced or subjected to a complete involution. Therefore, the origin of these tumors, many authors attach great importance to hormonal disorders. In addition, almost all of these patients have delayed sexual development⁸.

According Arifov S.S. et al.⁹ technologies have emerged in recent years, which have opened up new diagnostic and therapeutic possibilities, including

⁵Хасанов У.С. Автореф. ... дис. док. мед. наук. – Ташкент, 2008. – С. 11-23.

⁶Лутфуллаев Г.У. Некот. особ. хир. леч. расп. Анг. Нос. // Тез. докл. Респ. науч-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 85-86.

⁷Кулдашев Д.Р. К морфологии юношеских ангиофибром // Тез. докл. Респ. науч-практ. конф. – Ташкент, 2006. – С. 82-83.

⁸Мусаев И.М. Ультраструктура юношеских ангиофибром основания черепа // ПВО. – 1981. – №2. – С. 51-54.

⁹Арифов С.С. Оценка эффективности лечения больных с АН // Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2009. – №6. – С. 85-87.

computer modeling, which has been widely used in otorhinolaryngology. In this regard, it is relevant to seek opportunities to use virtual computer technology to work with the patients.

To date, a comprehensive and systematic analysis of the frequency, the prevalence of ENT diseases, as well as for the study of risk factors for research in the areas of ecological trouble was conducted. Issues in the management of patients before and after the operating activities have not been solved. No work on the prevention of the Academy of Sciences, depending on the influence of various factors. In the available literature there is no uniform data on the state of molecular genetic, hormonal status in patients with AN (data available only in malignant tumors).

All of the above requires in-depth study in terms of pathogenetic studies, the development of effective, safe and cost-effective methods of diagnosis, treatment and prevention activities at the Academy of Sciences.

Relation of the subject of the dissertation with a research work of the research institution where the dissertation is carried out. The thesis work was done in accordance with the plan of research of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education on the topic: "New technologies of private, general surgery and emergency medical care" (State registration number: 5436/02090009, 2009-2013).

Purpose of the research: improvement of results of methods of diagnostics and treatment by studying of clinico-pathogenetic and molecular genetic peculiarities of nasopharyngeal angiofibroma.

The stated purpose of the study determined the need to solve the **following tasks:**

to study a state of hormonal (testosterone, estradiol, progesterone) and interferon statuses (alpha interferon) in patients with NA;

to study the occurrence of most typical polymorphic markers: factor VEGF-A: C963T, G405C,-1154A and nitroxysynthetase NOS-3: T786C and T894G and a possibility of their use for early diagnostics of nasopharyngeal angiofibromas;

to identify criteria of activity of growth of nasopharyngeal angiofibroma for forecasting of a possibility of their recurrence on the basis of data of morphological study;

to identify correlation relations between molecular-genetic markers in patients with NA;

to establish reasons of late diagnostics of NA; to develop an algorithm of diagnostics and treatment of patients with NA for optimum management of patients at pre-hospital and hospital stages;

to determine tactics of a surgical intervention carried out taking into account a stage and localisation of a tumour in patients with NA and to study results of utilisation of surgical accesses used for treatment of NA of various prevalence and configuration taking into consideration a character of a tumour as well as evaluate importance of preoperative radiotherapy promoting oncotomy with a decrease in the volume of intra-operative blood loss and relapses during the postoperative period.

Object of research: The study included 172 patients with a primary diagnosis of angiofibroma of the nasopharynx and 25 healthy individuals of similar age and gender to assess and compare the immunological, hormonal, genetic status.

Subject of research: Patients with a diagnosis of angiofibroma of the nasopharynx, biopsy of the tumour, peripheral venous blood.

Research methods. Clinical studies (clinico-laboratory, clinico-statistical), immunohistochemical study (P53, VEGF, NOS-3), hormonal study (testosterone, estradiol, progesterone), study of the interferon status, MSCT of nasopharynx and adnexal sinuses of the nose, fibroendoscopy.

Research novelty of the study consists of the following:

for the first time, on the basis of complex studying of clinical, immunologic, genetic, hormonal parameters of a pathogenetic peculiarity and a course of tumoral process in dynamics is established;

criteria of hormonal and interferon profiles of prognostic importance in development of nasopharyngeal angiofibromas are found.

On the basis of changes of morphological study, criteria of potency of tumour growth for prognosis of the course of the disease and recurring are established;

the most informative signs are determined, *viz.*, genetic, immunologic, hormonal and correlation relation between factors in NA;

the algorithm developed for diagnostics and treatment of NA taking into account clinical, morphological and molecular-genetic peculiarities of the tumour makes it possible to lower a frequency of diagnostic mistakes and to carry out adequately treatment methods;

to ensure radicality of neoplasm excision with minimisation of a surgical injury, radiotherapy and a transmaxillary method of oncotomy are developed and proved.

Practical results of the study consist in the following:

complex diagnostics of NA with regards to clinical and radiological signs, MSCT and MRT data, immunologic and hormonal statuses and molecular-genetic analysis of indicators in the blood and tumoral tissue allows to determine a degree of prevalence of the tumour and tactics;

a rise in the level of alpha interferon, estradiol and progesterone as well as detection of blood group A (II) or B (III) is criteria of a high risk of nasopharyngeal angiofibroma;

studying of genetic changes in P53 and VEGF genes in angiofibromas enabled us to establish that a course of the disease and occurrence of recurrent tumour as well as prognosis depend on polymorphism of genes;

the developed criteria of morphological signs in NA allowed to stratify a histological shape and to select a category of a tumour with a high risk of relapse and adverse prognosis;

the modified method of surgical treatment of NA has considerably improved treatment results, reduced the volume of blood loss and frequency of tumour recurrence;

the developed algorithm of diagnostics and treatment has allowed to lower a frequency of diagnostic mistakes, improved early diagnostics and tactics of treatment of patients with NA.

The validity of the results is confirmed by a sufficient number of studies and applied research in modern, complementary clinical and instrumental, hormonal, genetic, surgical, immunological and statistical methods.

Theoretical and practical importance of results of the study. A theoretical importance of the results obtained in the study is that the positions received by the applicant, the conclusions and suggestions make a significant contribution to studying of clinico-functional peculiarities of the course after inadequate treatment of diseases requiring repeated operations with a high risk of a lethal outcome and disability. The basic theoretical results of the study are a base for further studying of peculiarities of the course of this heavy complication to form new competitive methods of diagnostics and treatment. Some results of the work can be used to improve the content and structure of an educational curriculum for students as well as masters, clinical interns and cadets in diagnostics and treatment of patients with nasopharyngeal angiofibroma.

A practical value of the work consists in the fact that its basic conclusions and recommendations can be used in diagnostics and treatment of nasopharyngeal angiofibroma in medical facilities of various levels. A practical importance of the study also includes the following:

- Morphological criteria in NA are developed for the first time in the clinic; they enable doctors to prognosticate a course of the disease;

- For the first time in the clinical practice an expression of suppressor gene P53 and VEGF as well as NOS in NA have been studied which have a substantial importance in the disease prognosis;

- A modified method of NA surgery is developed and introduced into the clinical practice in NA which has allowed to reduce considerably intra-operative blood losses, to decrease a frequency of relapse, to improve the quality of patients' lives;

- The developed algorithm of diagnostics and treatment of NA has allowed to improve diagnostics, to reduce frequency of diagnostic mistakes, to increase the quality of rendering medical tactics, and respectively, the quality of patients' lives.

Implementation of research results. The algorithm for determining the degree of morphological changes angiofibroma of the nasopharynx for predicting recurrence and monitor treatment of nasopharyngeal angiofibroma introduced into medical practice, including the results of the study are introduced into the clinical practice of otorhinolaryngology department I - Clinic of Samarkand Medical Institute; introduced into clinical practice department of head and neck tumors Kashkadarya Oncology Center (Summary №72 from 12.16.2015, the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). The results of research have allowed to optimize the prehospital and hospital stages, methods of diagnostic evaluation of disease severity, specify grandstanding to adequate surgical treatment to reduce the recurrence rate of almost 2-fold (from 17% to 7.1%). Issued guidelines for clinicians and undergraduates' algorithm for determining the degree of morphological changes

angiofibroma of the nasopharynx for predicting recurrence and monitor treatment. "

Work approbation. The results were presented at 10 scientific conferences, including 4 international conferences: VII congress of oncologists with international participation (Russia, 2009); II Eurasian Oncology conference for young researchers with the support of the World Health Organization (Moscow, 2013); IV congress of otolaryngologists of the Republic of Kyrgyzstan (Bishkek, 2015); XVIII International biomedical conference of young researchers (St. Petersburg, 2015) and 6 Republican conferences: II Congress of Oncologists of Uzbekistan (Tashkent, 2010); Scientific-practical conference "Immunology - interdisciplinary problem" (Tashkent, 2014); Scientific Conference of Medical Students with international participation (Samarkand, 2015); IV congress of otolaryngologists of Uzbekistan (Tashkent, 2015); III Congress of Oncologists of Uzbekistan (Tashkent, 2015) as well as a scientific seminar at 16.07.2013.Tib.17.01 scientific council (Tashkent, 2015).

Results published. Theme dissertation published 40 scientific papers, including 11 journal articles in domestic journals, 7 articles in international journals and 22 abstracts.

The structure and volume of the work. Dissertation is typewritten on 200 pages and consists of 7 chapters of their own research, discussion of the results, conclusions, practical recommendations, bibliography.

THE MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

The Introduction justifies the urgency of the dissertational work, formulates a goal and research problems, general provisions to be defended, a scientific, research and practical importance of results of the work, the volume and a short structure of the dissertation is given.

Chapter one «**The current state of the problem of aetiology, treatment and pathogenesis of nasopharyngeal angiofibroma**» presents an review of medical sources and it consists of four sub-chapters which state data on the current state of the problem of nasopharyngeal angiofibroma including a description of aetiology, treatment, pathogenesis and complications in the otorhinolaryngological practice as well as terminology and classification of this pathology.

The second chapter «**Material and methods**» presents data on examination of 172 patients with the main diagnosis of NA who were examined and treated: 86 (50.0%) of patients - in the department for tumours of the head and neck of the Republican Oncologic Research Centre of the Republic of Uzbekistan Ministry of Health, 67 (38.9%) patients – in the ENT department of 1st clinic of the Samarkand Medical Institute, 11 (6.39%) patients – in the ENT department of the clinic of the Tashkent Paediatric medical institute and 8 (4.6%) patients - in the department for tumours of the head and neck of the Tashkent City Oncologic Dispensary. The age of patients varied from 8 to 60 years (20.3 ± 8.5 years). More than a half of patients (120 patients made 70.9%) had an age indicator in the range of 15-21 years, those under 15 years old and over 21 made respectively 20.4% and 8.7%. A majority of patients included into sampling were males, *viz.*, 167 (97.0%) whereas there were only 5 females (3.0%). A majority of patients (79.6%) visited specialised ENT or oncologic institutions a year later from the onset of first symptoms of the disease due to a wrong

interpretation of basic symptoms of the disease and under-examination of patients with NA.

Of 172 patients, 126 (73.3%) were treated for various diseases prior to hospital admission. Of those 126 patients, 3 (2.4%) had allergic rhinitis, 1 (0.8%) – tooth caries, 51 (40.5%) – a polyp of the nose of paranasal sinuses, 1 (0.8%) – tuberculosis, 45 (35.7%) – rhinosinusitis, 1 (0.8%) – nasopharyngeal cancer, 14 (11.1%) – genyantritis, 1 (0.8%) – thyrotoxicosis, 1 (0.8%) – neuritis of the trigeminal nerve and 8 patients (6.3%) had deflection of the nasal septum.

Most frequent symptoms of early NA are a difficulty in nasal respiration (96%), nasal discharges (68.0%), headaches (40.7%), a nasal bleeding (26.7%) and general weakness (65.7%). The said symptoms of the disease increase with a advancement of a tumoral process. Of great importance here is the time of the onset of the disease and the treatment undertaken. The more time was missed (over 6 months), the more pronounced clinical symptoms of the disease are. For example, nasal discharges in an early period of the disease occurred in 68.0% of patients and on admission to the clinic – in 79.5%. Or another one: headaches occurred in 40.7% of patients and in 87.8% of patients on admission. Voice nasonnement was noted in 2.9% of patients which increased to 60.0% on admission.

CT of nasal sinuses in axial and coronary projections confirmed the presence of angiofibroma and detected the borders of its prevalence, a ratio with genyantrum and pterygopalatine fossa, the sieve plate, clinoid sinus and the Turkish saddle.

A method of CT prior to hospitalisation was used in examination of 168 patients (97.7%). In 165 cases this method allowed to determine a character of borders of a tumour which were evaluated as indistinct in 30 patients (18.2%) and distinct in 135 patients (81.8%).

MRT is not an obligatory study in diagnostics of angiofibroma as in studying of a pathology regarding the nasal cavity, nasopharynx, nose sinuses, i.e. structures with osteal walls, preference is given to CT as a method of greater diagnostic value. MRT is needed in case where an intracranial growth of a tumour is suspected. It is necessary to note an important advantage of MRT being absence of radiation exposure to the patient. But the method of MRT for diagnostics was used seldom (5 cases – 2.9%).

Stages of tumoral process were classified according to Chandler: 1 stage – in 13 (7.6%) patients; stage 2 – in 33 (19.2%) patients; stage 3 – in 124 (72.0%) patients and stage 4 – in 2 (1.2%) patients.

Phenotypic markers of blood were determined in 172 patients. Rh factor (Rh-F) showed a negative result in 16 (9.3%) cases and a positive one in 156 (9.7%). According to blood groups patients were distributed as follows: 1 group – 37 (21.6%); 2 group – 70 (40.4%); 3 group – 53 (31.0%) and group 4 – 12 (7.0%).

On the basis of studying and revision of tissue specimens we have suggested histological criteria of the tumour which consisted of 7 points depending on expression of those or other signs.

The third chapter «**Characterization of the level of interferon and hormones in blood of patients with nasopharyngeal angiofibroma**» presents data on studying of the immunologic status and hormonal profile in 40 patients at the age from 16 to

25 years whose results were compared to those of 25 healthy male individuals.

To carry out tests 3 mL of blood was taken from the ulnar vein to a centrifuge test tube treated with heparin (10 U/mL). We determined a level of blood hormones (testosterone, progesterone, estradiol) with a radio-immunologic method using kits manufactured by Beckman Coulter Co. (USA).

To determine a level of alpha interferon, a method of a solid phase enzyme immunoassay was used a kit of reactants "ELISA-IFN-gamma" manufactured by VECTOR-BEST Company.

In analysis of recombinant alpha interferon depending on a stage of the disease it was established that in stages I, II and III indicators exceeded those of healthy individuals by 6 times (in healthy individuals the indicator was 3.6 pg/ml).

At stages I, II and III of the disease the indicator was 17.4 pg/ml, 19.8 pg/ml and 18.03 mg/ml. It means that a high cytokine activity in patients with NA is noted and it should be taken into account in carrying out of immune correction in this cohort of patients.

When an indicator of recombinant alpha interferon depending on age of patients with NA was studied, it was established that an indicator of interferon alpha was significantly higher in all age groups than that in healthy individuals. In comparison with other age groups the indicator of interferon alpha was higher in patients with NA aged to 15 years, *viz.* 20.5 pg/ml, at the age of 15 to 21 it was 17,2 pg/ml and 19.0 pg/ml in individuals over 21 years old. In all age groups of patients the indicator of interferon alpha was higher than in a group of healthy individuals.

When alpha interferon depending on the presence of tumour recurrence was studied during the disease it was established that the indicator made 18.4 pg/ml in a group of patients with a primary tumour and it was 17.7 pg/ml in a group with a recurrent tumour.

The analysis of the interferon status in patients with nasopharyngeal angiofibroma and a morphological structure of the tumour showed that in a vascular fibrotic type of the tumour the indicators were reliably higher than in a cellular type of the tumour. In a vascular fibrotic type it was equal to 21.33 pg/ml, and in a cellular type it was 14.46 pg/ml. In comparison of these indicators the data are statistically reliable ($p < 0.05$).

20% of patients with nasopharyngeal angiofibroma examined by us had blood group O (I), 25% – A (II) Rh⁺ and about 55% had B (III) positive blood group. Children and adolescents with pharyngopathy of blood group A (II) and B (III) Rh⁺ can be considered as a risk group and during preventive examinations they should also be examined for NA.

It is established during studying of a testosterone level that the indicators were higher ($p < 0.05$) at stage I of the disease being 18 nmol/l (11.5 nmol/l in the control group), and they slightly decreased with advancement of a stage of the disease ($p > 0.05$).

At stage II a testosterone indicator was 15.5 nmol/l and at third stage it was 14.9 nmol/l. No reliable differences were obtained in comparison of indicators of testosterone and a stage of the disease and healthy individuals ($p > 0.05$). During

studying of indicators of estradiol it was established that at all stages the level of estradiol was significantly higher than in healthy individuals (11.6 nmol/l).

At stage I of the disease it was equal to 53.4 pg/ml, at stage II – 52.4 pg/ml and stage III – 51.4 pg/ml. It means that estradiol indicator reliably exceeded that of healthy individuals by 4.3-4.8 times ($p < 0.05$). Similar data are obtained in studying of progesterone hormone. It is established that concentration of progesterone in stages I, II and III was 3.4 to 10 times higher than that in healthy individuals. These differences are statistically reliable ($p < 0.05$). The indicator was equal to 16.3 nmol/l in patients under 15 years, 15.2 nmol/l at the age of 15-21 years and 16.4 nmol/l in patients over 21 years. In comparison of indicators the data were statistically not reliable ($p > 0.05$). When indicators of estradiol were analysed depending on age, it was found that an indicator of this hormone was 56.3 pg/ml in patients aged 15 to 21 years being higher than in other age groups, *viz.* it was 38.4 pg/ml in patients under 15 years and 41.2 pg/ml in those over 21. In comparison of age groups with healthy individuals statistically reliable differences ($p < 0.05$) were obtained.

Studying of the testosterone indicator showed that it was 15.9 nmol/l in a group of patients without recurrent tumour, and in patients with recurrent tumour it was 14.8 nmol/l. When the indicators were compared, the data were statistically unreliable ($p > 0.05$). It was found during analysis of estradiol indicators that the rates were higher in recurrent tumours making 62.8 pg/ml than in patients without a recurrent tumour during the disease being 49.5 pg/ml. In comparison of the indicators the data were statistically reliable ($p < 0.05$).

Progesterone indicators were identical and were equal to 0.6 pg/ml. The data were not reliable statistically ($p > 0.05$).

It was established during comparison of both histological types of the tumour that in a cellular type the testosterone indicator was 16.7 nmol/l and in a vascular fibrotic type of the tumour it was 15.2 nmol/l. When the indicators of both groups were compared, the data were statistically unreliable ($p > 0.05$).

Similar data were received in studying of the estradiol indicator. In a cellular type of NA it was 51.2 pg/ml and vascular fibrotic one – 52.6 pg/ml. For progesterone the indicator was 0.5 ng/ml in the first group and 0.7 ng/ml in the second one ($p > 0.05$).

The fourth chapter «**Results of studying polymorphism of genes VEGF-A and NOS-3 in blood of patients with nasopharyngeal angiofibromas**» presents the analysis of results of genetic markers in 40 patients and 20 practically healthy boys who were presented for gene VEGF-A (C963T, G405C and G1154A) and gene NOS-3 (T786C and T894G). Genetic markers were determined with a method of pyrosequencing with utilisation of a system for genetic analysis of PyroMark series.

The analysis of the data demonstrated that patients sometimes had a CC genotype when genetic marker C963T was analysed, whereas this genotype was not found in practically healthy people.

In genotyping of the G405C marker of gene VEGF-A in a group of patients there was an increased frequency of occurrence of genotype CC (40.0%) in comparison with a control group (15.0%). In case of study of G-1154A polymorphism a reduction (10.0%) in occurrence of genotype AA and a rise in a

number of detection of genotype GG (50,0%) was observed in a group of patients with angiofibroma in comparison with the control (30.0% and 10.0%, respectively).

An expected frequency of distribution of genotypes according to Hardy-Weinberg balance (HWB) in a group of patients in analysis of genetic marker C963T of gene VEGF-A made: C/C =0.49; C/T =0.42; T/T =0.09; in the control group: C/C=0.56; C/T=0.37; T/T=0.06. An observable frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients was: C/C=0.55; C/T =0.30; T/T =0.15 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); in a group of healthy blood donors: C/C =0.50; C/T=0.50; T/T =0.0 ($\chi^2=0.1$; P=2.2). In analysis of genetic marker G405C of gene VEGF-A an expected frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients was G/G =0.06; G/C =0.37, C/C=0.56; in the control group it was G/G =0.49, G/C=0.42, C/C=0.09. An observable frequency of distribution of genotypes in a group of patients was G/G =0.05, G/C =0.40, C/C=0.55 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); in a group of healthy donors it was G/G=0.45, G/C=0.50, C/C=0.05 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

In analysis of genetic marker G1154A of gene VEGF-A an expected frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients was G/G=0.49, G/A=0.42, A/A=0.09; in the control group it was G/G=0.09, G/A=0.42, A/A=0.49.

An observable frequency of distribution of genotypes in a group of patients was G/G=0.50, G/A =0.40, A/A=0.1 ($\chi^2=0.05$; P=0.8); in a group of healthy donors it was G/G=0.05, G/A=0.50, A/A=0.45 ($\chi^2=0.7$; P=0.4).

No reliable differences in determination of heterozygotes among the groups studied were found, *viz.* both in the experimental group and the control one a number of heterozygotes varied within 40-50%, the least number of heterozygotes was observed during analysis of genetic marker C963T in patients with angiofibroma.

Thus, the studies undertaken to detect a frequency of occurrence of gene VEGF-A polymorphism enabled us to establish that patients with NA had genotype CC of genetic marker C963T, an increased frequency of genotype CC to 40.0% in analysis of marker G405C, a decreased frequency of genotype AA to 10.0% and an increased frequency of genotype GG to 50.0% in analysis of marker G-1154A.

The found SNP-polymorphism of gene VEGF-A in the positions located within the promotor region influences the VEGF synthesis with stimulated peripheral mononuclear cells.

To confirm the assumption we carried out a research into a frequency of occurrence of polymorphism of genetic markers T786C and T894G of a synthase gene of nitrogen oxides NOS3. The analysis of the data showed that in analysis of genetic marker T786C patients sometimes had genotype CC whereas this genotype was not found out in practically healthy people.

An expected frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients in analysis of genetic marker T786C of gene NOS-3 was T/T=0.6, T/C=0.35, C/C=0.05; in the control group it was T/T=0.81, T/C=0.18, C/C =0.01. A frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients was T/T =0.65, T/C =0.25, C/C =0.1 ($\chi^2=1.6$; P=0.2); in a group of healthy blood donors it was T/T =0.80; T/C=0.20, C/C =0.0 ($\chi^2=0.2$; P=0.6).

In analysis of genetic marker T894G of gene NOS-3 an expected frequency of distribution of genotypes according to HWB in a group of patients was T/T =0.46,

T/G =0.4, G/G =0.11; in the control group it was T/T=0.68, T/G=0.29, G/G =0.03. An observed frequency of distribution of genotypes in a group of patients was T/T=0.40, T/G=0.55, G/G=0.05 ($\chi^2=0.1$; P=0.8); in a group of healthy donors: T/T=0.65, T/G=0.35, G/G=0.0 ($\chi^2=0.9$; P=0.3). No reliable differences in determination of heterozygotes among the groups studied was found: both in the experimental and control groups a number of heterozygotes varied within 18-35%, the greatest number of heterozygotes was observed during analysis of genetic marker T894G (40-50%) in patients with angiofibroma. Thus, the studies showed good prognostic efficacy of genetic marker G405C of gene VEGF-A in patients with NA. Expediency of a combined analysis of several genetic markers - G405C of gene VEGF-A and T894G, T786C of gene NOS-3 was also demonstrated for enhancement of efficacy of early diagnostics and formation of risk groups of people prone to development of angiofibromas in them.

The fifth chapter covered «**The role of morphological and immunohistochemical peculiarities of growth of nasopharyngeal angiofibromas in prognosis of relapses and a disease course**». The study is carried out in 118 patients with NA. All patients were divided to two groups depending on primary and recurrent tumours. In patients of a comparative group relapses were found in 15.4% (8/49).

We found 7 features of NA which were its informative morphological signs and we subdivided each indicator, in its turn, into 4 subgroups. Proceeding from that we suggest an algorithm of determination of a degree of morphological changes for prognosis and monitoring of treatment of this disease which consists in determination of a score of one of signs in each of 7 groups.

Table 1

**Distribution of patients according to a histological type of NA (basic group),
(n = 69)**

Groups	Number n (%)	Relapses n=5 (7.24%)			
		Less than 1 year		Less than 3 years	
		Abs	%	abs	%
Basic (primary tumour)	69 (100)	3	4.3±2.5	2	2.9±2.0
Vascular fibrotic type	46 (66.7±5.7)	3	6.5±3.6	2	4.3±3.0
Cellular type	23 (33.3±5.7)	-	-	-	-

Table 2**Distribution of patients according to a histological type of NA (comparative group), (n=49)**

Groups	Number n (%)	Relapses n=8 (15,4%)			
		Less than 1 year		Less than 3 years	
		Abs	%	abs	%
Comparisons (recurrent tumour)	49 (100)	5	10.2±4.3	3	6.1±3.4
Vascular fibrotic type	39 (79.6±5.8)	4	10.3±4.9	3	7.7±4.3
Cellular type	10 (20.4±5.8)	1	10.0±9.5	-	-

We judged on a degree of morphological changes on the sum of points of signs in each of 7 groups.

1 – the least degree of pathomorphologic changes corresponds to a score from 7 to 14; 2 – a moderate degree corresponds to a score from 15 to 21; 3 – the greatest one from 22 to 28 points.

Thus, in the basic group of patients with NA with a cellular type of tumoral growth the score ranged from 10 to 13 that corresponds to the 1st degree of morphological changes. In patients with a vascular fibrotic type of tumoral growth the sum was 18-19 points corresponding to the 2nd degree of morphological changes in the tumour.

In tumoral samples of patients in the group of comparison with a cellular type of growth the score ranged from 20 to 21 being a maximum sum for a moderate degree of morphological changes. Tumoral samples of NA patients with a vascular fibrotic type of growth had the greatest morphological changes in the tumoral tissue corresponding to the 3rd degrees with a score up to 28.

Studying of molecular-biological characteristics of NA goes to the foreground in clinical practice for detection of prognostic biomarkers and risk groups among patients with primary diagnosis of the disease. 43 patients with a primary NA tumour and 20 ones with relapses participated in the study.

A primary tumour included 43 patients; of them 28 ones (65.1%) had a vascular fibrotic type and 15 (34.9%) patients were with a cellular type. It was established during studying of a vascular fibrotic type of the tumour that 3 patients of 28 (10.7%) had no VEGF expression and 7 individuals (25%) had medium expression of C<(0%) and 18 patients (64.3%) high expression of VEGF C>(10%).

In the opposite group – in a cellular type of the tumour 12 patients of 15 (80%) had no VEGF expression and 3 ones (20%) had weak expression of VEGF. High expression of VEGF was not noted even in a single case. In recurrent NA tumours VEGF expression was studied in 20 patients. A vascular fibrotic type of the tumour was noted histologically in 16 subjects and 4 patients had a cellular type.

Of 16 patients with a vascular fibrotic type of the tumour 2 ones (12.6%) had no VEGF expression, 3 ones (18.9%) had medium expression of VEGF and 11 (68.8%)

– a high expression of VEGF factor. In a cellular tumour type absence of expression (25%) or a weak expression (50%) of a factor of growth of endothelium of vessels prevailed, and only in 25% of cases a high expression of VEGF was noted.

In our observations we studied expression of the factor of growth of endothelium of vessels at various stages of the NA tumour in 43 patients. Of those 43 patients, 10 had 1st stage of the disease. In a majority of cases (90%) there was no expression of the factor of growth of endothelium of vessels and 10% cases had a medium expression. Of 12 patients with stage II of the disease 4 patients (33.3%) had no expression and 8 (66.7%) patients had medium expression of VEGF. In stage III of nasopharyngeal angiofibroma 2 of 21 patients (9.5%) had no expression and 1 individual (4.8%) had a weak expression and 18 (85.8%) a high expression of the factor of growth of vascular endothelium. In NA recurrent tumour in stages I and II of the disease there was no high expression of the factor of growth of vascular endothelium in the tumour tissue. At stage III, 85% of cases had a high expression of the tumour. Expressions of the growth factor of vascular endothelium were studied in primary and recurrent tumours, separately in males and females. In males high expression in a primary tumour of the growth factor of vascular endothelium was noted in 38.5% of cases and in recurrent tumour it corresponded to 57.9%. In females these indicators made 75% and 100%. It means that expression of the growth factor of vascular endothelium in females is reliable higher than in males ($p > 0.05$). In patients under 15 years high expression was noted in 55.6%, at the age of 16-20 years – in 47.5% and in patients over 21 years – in 64.3%. When expression of a tumoral process was compared in age groups it was noted that in patients over 21 years it was reliably higher (64.3%) than in other age groups. It is established that high expression is noted in patients with signs of bleeding being 53.1% of cases than in the absence of a bleeding sign (16.2%).

It was established during analysis of expression of suppressor gene P53 depending on a histological type of the tumour that in a vascular fibrotic type of the tumour 1 patient has weak expression (3.6%), medium expression (less than 10%) was noted in 9 patients (32.1%) and 18 individuals had high expression (more than 10%) (64.3%). In a cellular type weak expression was noted in 10 (66.7%) of 15 patients, medium expression in 2 individuals (13.3%) and high expression in 3 patients (20%). The data presented show that high expression of P53 is characteristic for a vascular fibrotic type of nasopharyngeal angiofibroma. Expression of suppressor gene P53 is less characteristic for a cellular type. These differences are statistically reliable ($p < 0.05$). In studying of a group of patients with relapse of nasopharyngeal angiofibroma it was established that unlike a primary tumour, high expression of suppressor gene P53 was noted in both histological types of the tumour – a vascular fibrotic type (68.8%) and cellular type (75%). Proceeding from that, it is possible to think of aggressiveness of the recurrent tumour in comparison with the primary tumour. Unlike other stages of the disease, in NA stage I 8 of 10 patients (80%) had no expression of suppressor gene P53 and 2 (20%) had medium expression of this gene. At stage II, basically, medium expression was noted, *viz.* in 75% of patients; 8.3% had high expression of suppressor gene P53 and 16.7% of patients had no suppressor gene. Unlike other stages, high expression of suppressor gene P53 was

noted at stage III of the disease (95.2%) and expression of suppressor gene P53 was absent in 4.8% of patients. It means that expression of suppressor gene P53 increases in NA with advancement of a stage of the tumoral process (Tab. 5.12). The data obtained are statistically reliable ($p < 0.05$). Unlike a primary tumour, expression of suppressor gene P53 sharply increases in relapses of NA with advancement of a stage of the disease. At stage III high expression of suppressor gene P53 is noted in 100% of patients. Proceeding from the aforesaid, it may be assumed that tumour recurrence is a prognostically adverse sign of the disease.

High expression of gene P53 in the tissue of the tumour in a group of males with a primary tumour was noted in 46.2% of cases and it was equal to 68.4% in a group with a recurrent tumour. In females these indicators made 75% and 100% respectively. High expression was noted in 77.8% of patients under 15 years old, 52.5% in patients at the age of 16-20 years, and in 50% of those over 21. High expression of a suppressor gene was noted in a group of patients under 15 years old. It means that the prognosis of the disease is unfavourable at this age. Thus, high expression of mutant suppressor gene P53 occurred 2.5 times more often in patients of the control group than in the basic one. It suggests on suppression of apoptosis in a considerable number of patients and more pronounced inadequacy in the norm of the passage of a cellular cycle after damage of DNA and survival of cells with genome disorders. It results in occurrence of genetic instability and promotes malignant transformation.

The sixth chapter deals with **"Multifactorial and correlation analysis in nasopharyngeal angiofibroma"**. Multidimensional "multifactorial" statistical analysis showed that of 158 signs chosen by us, 35 were most significant and they enable us to study their role in prognosis of the disease in NA of various localisations. The basic signs of the disease which had essential importance in determination of prognosis of the disease were: a character of tumoral process (F-1), sex (F-2), age (F-3), diagnosis (F-4), blood bilirubin (F-5), AST (F-6), ALT (F-7), blood urea (F-8), creatinine (F-9), testosterone (F-10), estradiol (F-11), progesterone (F-12), alpha interferon (F-13), a stage of tumoral process (F-14), a type of surgery (F-15), the volume of blood loss in a surgical intervention (F-16), tumour recurrence (F-17), morphological types (F-18), polymorphism of genes (F-19-33), rhesus factor of blood (F-34) and a blood group (F-35).

Studying of their correlation relationships showed that a course of the disease and its prognosis were influenced by the following factors: a type of surgery, a stage of a tumoral process, a morphological type of the tumour, polymorphism of genes, alpha interferon and hormone rates, a volume of intra-operative blood loss, patients' age. These factors had a direct relative with other factors and it was demonstrated by the correlation analysis carried out. That should be taken into account during determination of prognosis of the disease.

The seventh chapter **«Comparative analysis of efficacy of surgical treatment of nasopharyngeal angiofibroma»** focuses on results of various operations concerning nasopharyngeal angiofibromas. Surgical treatment for a primary tumour was undertaken in 172 patients with NA. Depending on a stage and prevalence of a tumoral process the following types of surgical treatment were

carried out: 1. Oncotomy through natural ways (transorally, transnasally): in 17 patients (9.9%); 2. According to Denker: 8 patients (4.7%); 3. According to Moore – 122 patients (70.9%); 4. Modification of Moore: – 25 patients (14.5%). In all cases a choice of a method of surgical treatment depended on results of examination and prevalence of tumoral process. In majority of cases surgical interventions were performed via natural ways (47.0%) and according to modification of Moore technique (32.0%) in patients under 15 years, and surgery according to Denker (50.0%) and Moore (59.0%) was carried out mainly in patients at the age of 16-20 years.

The classification according to Chandler (1986) presented by us objectively evaluates prevalence of the tumoral process and volume of surgical interventions used by us which, in most cases, depended on prevalence of the tumour. The method of surgical treatment according to Moore is a leading one. The method was used in stages III and IV of the disease in 66.6% of cases. On the contrary, 8 patients (47.1%) were operated on via natural ways at stage III due to underestimation of prevalence of tumoral process. But it is inadequate surgery at stage III. To remove the tumour of stage III completely we modified Moore's technique. Especial emphasis should be made of Prof. V.S. Pogosov's merit in improvement of the technique of this surgery which even now is used successfully in medical practice of various ENT clinics. A distinctive peculiarity of the surgery modified by us is that dissection of the upper lip is made not in the middle of the lip but in the margin of its philtrum. Due to that a part of the postoperative cicatrix on the face is hidden being of importance from the aesthetic view point. Another distinctive peculiarity is resection of only 1/3 of the medial part of the anterior wall of the genyantrum, performance of a wide resection of posterior and medial walls of this sinus as well as resection of the said osteal posterior edge of the vomer. Resection of the osteal structures mentioned ensures a wide operational access and that enables the surgeon to carry out free separation and complete oncotomy. Tumour separation begins when all the said osteal structures are resected completely and the tumour becomes mobile. Separation and tumour mobilisation is carried out only with the help of a finger and a blunt object not to injure the tumour. Unlike a classical surgery according to Moore, in the modified surgical technique according to Moore, the adjoining part of the nasal process of the upper jaw with a nasal bone is preserved with nasal and plaintive bones and the paper plate of the latticed bone is also resected partially (to meet aesthetic requirements).

To decrease bleeding on excision of tumours stages II and III we apply ligation of the external carotid artery on the side of spreading of the tumour. But the practical experience gained allowed us to reject ligation of the external carotid artery in a cellular type of NA of stage I. It is based on the fact that in a cellular type of NA the blood supply of the tumour of this stage is less pronounced. Our studies showed that the volume of intra-operative blood loss depended on prevalence of tumoral process and a histological variant (a cellular or vascular fibrotic type). The analysis of results demonstrated that tumour recurrence occurred most often after surgery performed via natural ways, *viz.* in 10 patients (58%). Of 122 patients, recurrent tumour was found in 21 cases (17%) after surgeries performed according to Moore's method and in 1 patient (12.5%) following surgery according to Denker. Methods of treatment of NA

also depended on prevalence of the tumour, expression of clinical symptoms, especially profuse bleeding from the tumour and on destructive changes in the bones of the skull base, a histological variant and invasion of the tumour into paranasal sinuses. Depending on that we subdivided all our patients into 3 groups. The first group comprised 36 patients with destructive changes of the bones of the skull base without signs of bleeding. Of 36 patients we performed standard operations in 18 cases (50%), and in 15 subjects we carried out preoperative radiotherapy of SBD 2 Gr TBD to 40 Gr. In 3 weeks following termination of radiotherapy we performed surgical interventions required for oncotomy; tamponade, ligation of the external carotid artery and surgical interventions were performed in 3 patients. The second group included 90 patients with profuse bleeding without destruction of the bones of the skull base who needed urgent actions in the form of anterior and posterior tamponade and ligation of the external carotid artery where lesions of paranasal sinuses on a relevant side were seen. Subsequently, as the general state improved and general blood rated normalised, we carried out a surgical intervention on excision of NA in 20 patients, 3 patients underwent preoperative radiotherapy and 67 ones – standard surgical interventions. The third group consisted of 46 patients with NA without signs of bleeding and with destruction of skull base bones. We performed 44 standard surgeries and in 2 cases preoperative radiotherapy and surgery were executed.

Results of the analysis showed that high frequency of a recurrent tumour was noted in a group of patients with bone destruction without tumour bleeding when treatment was begun with performance of a surgical intervention. Of 18 patients subjected to a surgical intervention, recurrent tumour was found in 11 patients (611%). At the same time, 1 patient (6.7%) of 15 had recurrent tumour following radiotherapy and surgery. Prior to surgery, 3 patients of this group underwent ligation of the external carotid artery. Following this operation, no recurrent tumour was found even in a single patient.

In group 2, standard operations were performed at once in 67 of 90 patients without destruction of the osteal structure with signs of bleeding. Recurrent tumour was found in 15 (22.4%) of 67 patients.

After preliminary tamponade, ligation of the external carotid artery and a surgical intervention, a tumour recurred in 2 (10.0%) of 20 patients.

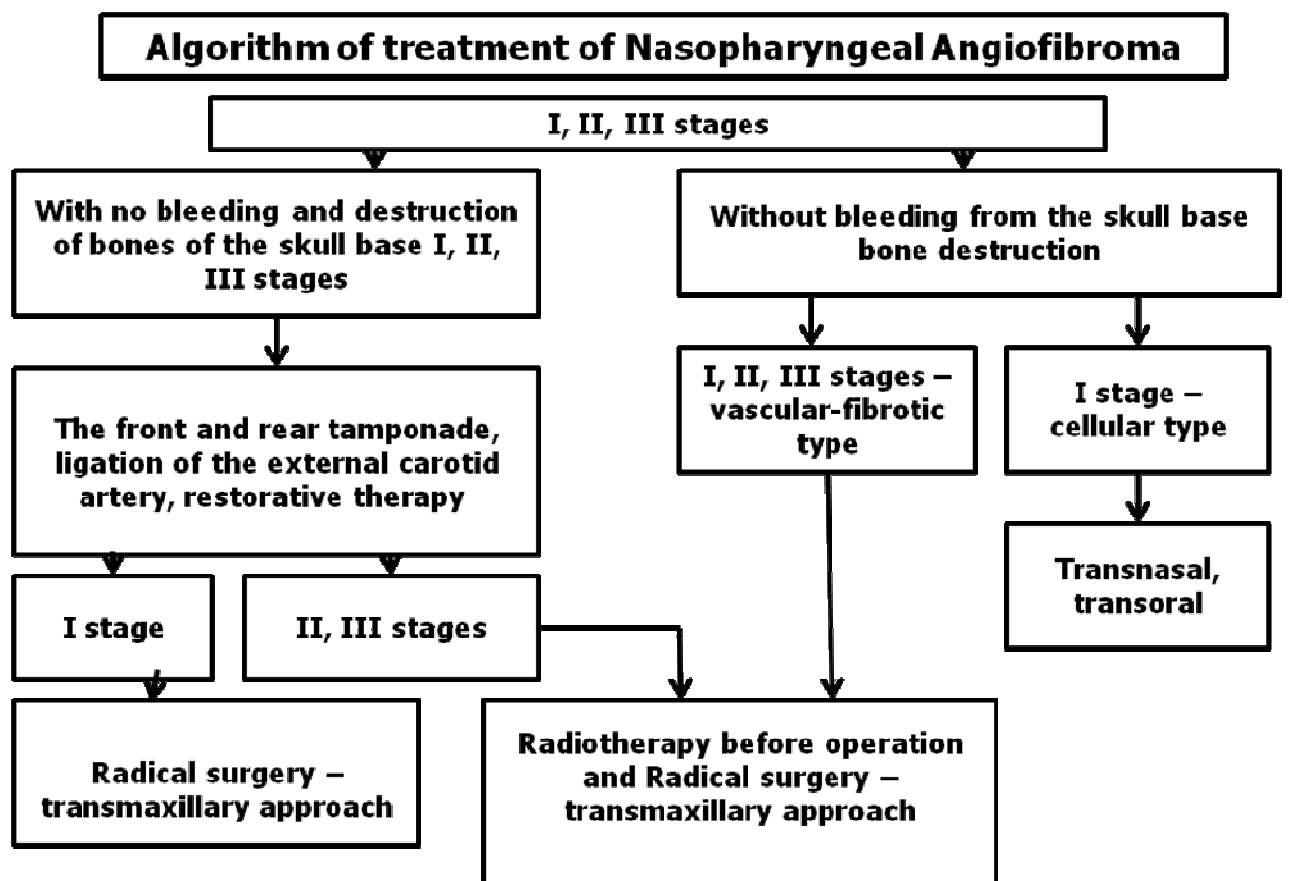
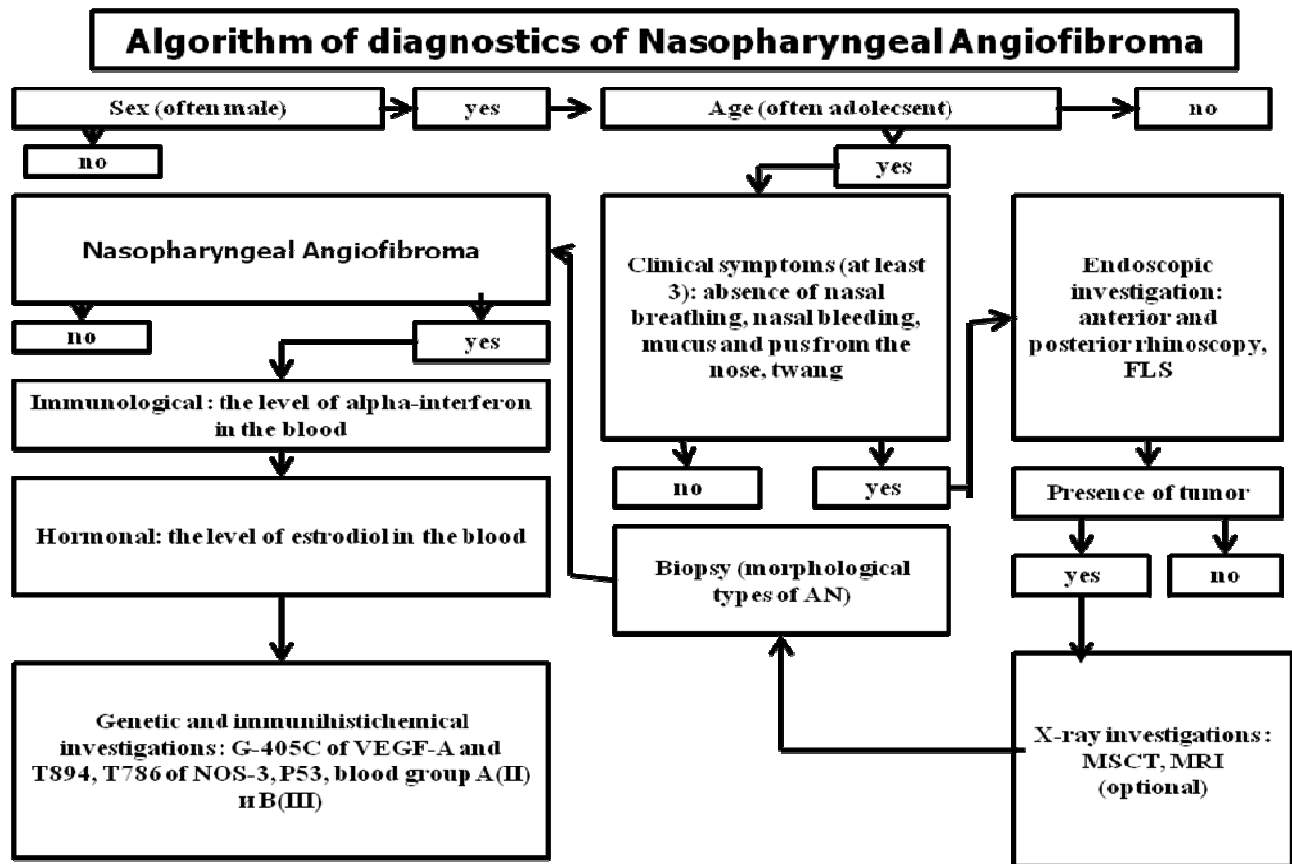
In group 3 of patients without bone destruction and bleeding from the tumour, a tumour recurred in 4 (9.0%) of 44 patients after performance of a surgical intervention. No cases of recurrent tumour were noted after preliminary radiotherapy and surgery (2 patients).

It should be noted in conclusion it that the analysis of results of treatment undertaken shows that preoperative radiotherapy considerably reduces a frequency of recurrent tumour ($p < 0.05$) in all groups of treatment. Utilisation of a modified method according to Moore in surgical treatment of NA enabled us to lower a frequency of a recurrent tumour by 2 times (to 8%). A decrease in a frequency of a recurrent tumour is one of the basic criteria of efficacy of surgical treatment in patients with NA. We carried out an analysis of a frequency of a recurrent tumour depending on methods of treatment and the age of patients with NA. The age of

patients ranged from 10 to 47 years, and the average one was 20.8 years. Majority of cases the tumour recurrence was found in the age group over 21 years, viz. in 11 (73.3%) of 15 patients. It means that there are age peculiarities in recurrence of NA. During the disease 1 recurrent tumour was noted in 29 (85.3%) of 34 patients, 4 patients (11.8%) had 2 relapses and 1 patient (2.9%) had 6 relapses. Our observation of clinical symptoms of the recurrent tumour of NA showed that one of the first symptoms of the recurrent tumour was nasal bleeding which occurred in 31 patients (91.2%) and it was absent in 3 cases (8.8%). The third, basic symptom of the disease was discharge from the nose: it occurred in 24 (70.6%) patients, and was absent in 10 cases (29.4%). Of 34 patients a surgical intervention according to Moore's method was carried out in 21 (61.8%) patients, according to Denker - in 1 (2.9%) patient, an operation on natural ways (through the mouth and nose) in 10 (29.4%) and according to modification of Moore in 2 (5.9%) patients. Repeated tumour recurrence was noted in 7 (24.1%) of 34 patients during a follow-up period 4 months to 60 months. The highest frequency of a recurrent tumour is noted after a surgical intervention through the natural ways: of 17 patients in 10 (58%) and the least number of relapses after surgery according to modification of Moore, viz. of 14 in 1 (7.1%) (a type of surgery developed by us). Treatment of repeated relapses was carried out in 7 patients with NA. Radiotherapy, polychemotherapy was performed in 2 (28.6%) patients and in 5 (71.4%) patients surgery according to Moore was carried out. A dynamic follow-up was carried out each 3 months. The patients were followed-up during 6 months to 10 years. It was also noted that in 2 years two patients, who had a recurrent tumour, died of tumour invasion into the brain and tumour malignancy (angiosarcoma). This chapter also deals with issues of diagnostic and tactical errors in treatment of 172 patients with NA at various stages. Diagnosis of the disease based on superficial examination or under-examination resulted in diagnostic mistakes in 126 (73.3%) patients. In the very beginning NA diagnosis was not established correctly and inadequate methods of treatment were undertaken (from 6 months to 5 years). During this time, due to unjustified and inadequate methods of treatment, advanced stages (III and IV) of the diseases were revealed in 101 (58.7%) patients. We investigated efficacy of a drug Lagoden in 25 patients with NA during 2011-2014. A retrospective analysis was used in 13 patients with NA for comparison and control with traditional methods of stopping of postoperative bleeding without Lagoden. All patients were males aged 10 to 22 years. NA occurred more often at the age from 16 to 20 years. Lagoden was administered intravenously in a dose of 0.05 g - 10 ml, 10 minutes prior to surgery. The blood loss volume in the basic group was reliably lower and made 200 ml in the basic group, whereas in the control group it was 600 ml. This circumstance certainly suggests on a haemostatic effect of Lagoden. Results of the work in a comparative aspect in a Lagoden group showed that transfusion of blood preparations was needed during the first 24 hrs only. Absence of the indication the effect of Lagoden administration was obvious as no repeated transfusion of blood preparations was required on day 3 in comparison with the control group.

For the implementation in practice of ENT doctors we recommend "Diagnostic procedure angiofibroma of the nasopharynx," and based on our experience of surgical

treatment of the AN, we have developed recommendations in the form of "Algorithm of treatment of patients with nasopharyngeal angiofibroma".



CONCLUSIONS

1. Patients with NA have a 5.7-fold increase in estradiol titre and a 2-fold rise of progesterone in comparison with healthy individuals ($p < 0,05$). The blood of patients with nasopharyngeal angiofibroma has certain disorders with a 6 fold rise in recombinant interferon rates ($p < 0,05$). That should be taken into account in carrying out of multimodality therapy. In 80% of NA cases, blood groups A (II) and B (III) are registered and that should be taken into consideration in determination of a risk group among young men and children with various chronic pathologies of nasopharynx.
2. To enhance efficacy of early diagnostics and formation of risk groups of people prone to development of angiofibroma, it is recommended to carry out a combined analysis of several genetic markers such as G405C gene of VEGF-A and T894G, T786C of gene NOS3.
3. Presence of high and medium expression of genes mtP53 and VEGF is an adverse prognostic sign that suggests on a severe type of the disease.
4. Diagnostic mistakes (73.3%) in NA occur quite often resulting in unreasonable and inadequate treatment. To decrease these errors a multipurpose examination of patients is needed if basic symptoms of the disease are present.
5. NA recurrence has some age peculiarities: patients over 21 may be considered as a risk group. With the age of patients prognosis of the disease and a treatment outcome worsens. That should be considered in carrying out of curative actions and follow-up in the postoperative period.
6. Utilisation of a modified method according to Moore in surgical treatment of NA makes it possible to lower by 2 times a frequency of the tumour recurrence (from 17 to 7.1%), in comparison with traditional surgeries. The method enables the surgeon to lower the amount bleeding and to improve qualities of the life of patients with NA.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Abdurakhmonov O.B. Study of VEGF-A Gene and NOS-3 Polymorphism in the Patients with Nasopharyngeal Angiofibroma. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. USA, 2015. –№5. –Vol.3. P.126-129. DOI: 10.5923/j.ajmms.20150503.03. (14.00.04; №2)
2. Абдурахмонов О.Б. Изучение прогностической значимости маркера апоптоза гена P53 и эндovasкулярного фактор роста при оценке клинического течения ангиофибромы носоглотки. // Опухоли головы и шеи. Россия, 2015. -№2. -С.25-29. (14.00.04; №96)
3. Абдурахманов О.Б. Изучение полиморфизма гена VEGF-A и NOS-3 у пациентов с ангиофибромами носоглотки. // Оториноларингология. Восточная Европа. Беларусь, 2015. -№2 (19). -С.20-26. (14.00.04; №97)
4. Абдурахманов О. Б., Джаббаров К. Д., Гафур-Ахунов М. А., Гильдиева М. С. Морфологическая характеристика роста и клинического течения ангиофибромы носоглотки. // Российская оториноларингология. Россия. 2015. -№6 (79). -С.9-14. (14.00.04; №116)
5. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Методы лечения ангиофибромы носоглотки. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент, 2013. -№3. -С.109-111. (14.00.04; 1.06.2012; №14)
6. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Доброкачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух и носоглотки. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2013. -№3. -С.76-81. (14.00.04; 1.06.2012; №1)
7. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б. Клинико-патогенетические особенности ангиофибромы носоглотки. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент, 2014. -№2. -С.76-80. (14.00.04; №17)
8. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б. Юношеская ангиофиброма носоглотки. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент, 2014. -№2. С.80-86. (14.00.04; №17)
9. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Ретроспективный анализ ангиофибромы носоглотки. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2013. -№3. С.44-48. (14.00.04; №8)
10. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И. Ретроспективный анализ ангиофибромы носоглотки. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2014. -№3. С.21-24. (14.00.04; №8)
11. Гафур-Ахунов М.А., Абдурахмонов О.Б. Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2014. -№4. С.93-97. (14.00.04; №8)

12. Абдурахманов О.Б. Применение Лагодена при оперативных вмешательствах по поводу ангиофибromы носоглотки. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2015. -№3. С.103-105. (14.00.04; №3)
13. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Гильдиева М.С. Изучение роли васкулоэндотелиального фактора роста при ангиофибромe носоглотки. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2015. -№3. С.19-21. (14.00.04; №8)
14. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Изучение полиморфизма гена VEGF-A у больных с ангиофибромами носоглотки. // Стоматология. Ташкент, 2015. -№3. (61). С.147-152. (14.00.04; №12)

II бўлим (II часть; II part)

15. Abdurakhmonov O.B. The Use of Lagoden in Operative Interventions for Nasopharyngeal Angiofibroma. // Research in Otolaryngology. USA, 2015. – No.4. Vol.3. P.35-37. DOI: 10.5923/j.otolaryn.20150403.01
16. Абдурахманов О.Б. Алгоритм морфологической оценки для прогнозирования течения ювенильной ангиофибromы носоглотки. // Казанский медицинский журнал. Россия, 2015. -№5. С.518-523.
17. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Юношеская ангиофиброма носоглотки. Эпидемиология, этиология и патогенез. // Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2013. -№2. С. 21-32.
18. Абдурахмонов О.Б. Анализ хирургического лечения метнораспространенных и рецидивирующих форм ангиофибromы носоглотки. // Доктор Ахборотномаси. Самарканд, 2014. -№1. С.24-26.
19. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Лутфуллаев Г.У. Анализ эффективности хирургических методов ангиофибromы носоглотки // Вестник Кыргызской Гос. Мед. Академии им. И.К. Ахунбаева. Бишкек, 2014. -№3 (I). С.121-125.
20. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Результаты хирургического лечения ангиофибromы носоглотки. // Материалы II конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2011. – С. 107-108.
21. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. The outcomes of surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. // II евразийская онкологическая конференция — для молодых исследователей (при поддержке Всемирной организации здравоохранения). Москва, 2013. С. 5.
22. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Results of surgical treatment of recurrent pleomorph adenoma of parotid salivary gland. // Евразийская онкологическая конференция — для молодых исследователей (при поддержке Всемирной организации здравоохранения). Москва, 2013. С. 6.
23. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Results of postoperative CT and MRI scans of angiofibroma of nasopharynx. // III Eurasian Head&Neck Cancer Forum. St. Petersburg, 2013. P. 203.
24. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Ранние симптомы

- ангиофибромы носоглотки. // Евразийская онкологическая конференция — для молодых исследователей (при поддержке Всемирной организации здравоохранения). Москва, 2013. С.103-104.
25. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Results of surgical treatment of angiofibroma nasopharynx. // III Eurasian Head&Neck Cancer Forum. St. Petersburg, 2013. P. 203-204.
 26. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Regression rare case of angiofibroma of nasopharynx. // III Eurasian Head&Neck Cancer Forum. St. Petersburg, 2013. P. 209.
 27. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Возможности магнито-резонансной томографии в диагностике опухолевых и воспалительных заболеваний околоносовых пазух. // Материалы международной научно-практической конференции «Иммунология-междисциплинарные проблемы». Ташкент, 2014. С. 3.
 28. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Критерии патоморфологической диагностики при ошибочном диагнозе ангиофибромы носоглотки. // Материалы международной научно-практической конференции «Иммунология-междисциплинарные проблемы». Ташкент, 2014. С. 4.
 29. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Изучение интерферонового статуса в крови больных с ангиофибромой носоглотки. // Материалы международной научно-практической конференции «Иммунология-междисциплинарные проблемы». Ташкент, 2014. С. 3.
 30. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А. Результаты хирургического лечения ангиофибромы носоглотки. // VII съезд онкологов России Сборник материалов. Москва, 2009. Том I. С. 174.
 31. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б. Изучение однонуклеотидных замен в промоторном регионе гена VEGF-A у пациентов с ангиофибромой носоглотки. // Вопросы современной медицинской науки материалы научной конференции студентов-медиков с международным участием. Самарканд, 2015. Том1. С. 3.
 32. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И. Исследование распространенности у пациентов с ангиофибромой носоглотки наиболее характерных полиморфных маркеров фактора VEGF-A. // Вопросы современной медицинской науки материалы научной конференции студентов-медиков с международным участием. Самарканд, 2015. Том1. С.4.
 33. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И. Исследование встречаемости у пациентов с ангиофибромой носоглотки наиболее характерных полиморфных маркеров фактора VEGF-A. // XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. Россия, 2015. С.8.
 34. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И., Абдурахимов О.Н. Прогностическая эффективность генетических маркеров

- генов VEGF-A и NOS-3 у больных с ангиофибромой носоглотки. // XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 2—летию медицинского факультета СПбГУ. Россия, 2015. С.9.
35. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И. Изучение стимулятора неоангиогенеза-вакculoэндотелиального фактора роста (VEGF) при юношеской ангиофибромe носоглотки (ЮАН). // Материалы IV съезда оториноларингологов Узбекистана «Современные направления в оториноларингологии». Ташкент, 2015. С.55.
 36. Абдурахмонов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Шукуров З.И. Изучение экспрессии мутантного гена P53(mtp53) при юношеской ангиофибромe носоглотки (ЮАН). // Материалы IV съезда оториноларингологов Узбекистана «Современные направления в оториноларингологии». Ташкент, 2015. С.55.
 37. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б. Значение групповой принадлежности крови в диагностике ангиофибромы носоглотки. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма». Ташкент, 2015. С.8-9.
 38. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Абдурахимов О.Н. Патоморфологические критерии роста первичной юношеской ангиофибромы носоглотки. // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2015. С.97.
 39. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б., Зайнутдинов Н.О. Иммуногистохимическая характеристика рецидивной опухоли юношеской ангиофибромы носоглотки. // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2015. С.97.
 40. Абдурахманов О.Б., Джаббаров К.Д., Гафур-Ахунов М.А., Бердиева Ф.Б., Шукуров З.И. Роль молекулярно-генетических маркеров в оценке течения юношеской ангиофибромы носоглотки (ЮАН). // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2015. С.97.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мне хотелось бы выразить искреннюю признательность и благодарность профессору Гафур-Ахунову Мирза Алияровичу! Я был на пороге выбора пути в жизни. Он помог мне поверить в себя, и дал понимание того, что сделать можно всё, но для этого надо просто начинать делать. Я получил возможность увидеть, что можно жить по другому, в ладу с собой и развиваться как личность. Побольше бы таких наставников! Еще раз огромное спасибо!