

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib. 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАЛЛАЕВ МАХСУД МУХАММАДИЕВИЧ

**МЕЪДА МАЛТ-ЛИМФОМАСИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия
14.00.14.- Онкология**

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Маллаев Махсуд Мухаммадиевич Меъда MALT-лимфомаси диагностикаси ва даволаш тактикасини танлашнинг замонавий жихатлари.....	3
Маллаев Махсуд Мухаммадиевич Современные аспекты и выбора тактики лечения МАЛТ лимфом желудка.....	21
Mallaev Makhsud Muhammadievich Modern aspects and choice of treatment strategies in treatment of gastric MALT lymphoma.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib. 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМий
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАЛЛАЕВ МАҚСУД МУХАММАДИЕВИЧ

**МЕЪДА МАЛТ-ЛИМФОМАСИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

14.00.14- Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4PhD/Tib80 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Турсунов Хасан Зияевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юсупбеков Абдорбек Ахмаджонович

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Исроилов Ражжабой

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Пулатов Дониёр Анварович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.20017.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ да соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ кунлари тарқатилди.
(2019 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г. И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н. Ж. Эрматов

Илмий даражалар берувчи илмий Кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., доцент

Р. Исроилов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда МАЛТ лимфомаси меъдадан ташқари ўпка, қалқонсимон без, кўз аднексал тўқимаси зарарлашиш исботланган. Меъданинг «...МАЛТ лимфомаси меъданинг барча хавфли неоплазмаларининг 2% - 8% ини ташкил қилиб..»¹, кўп ҳолларда клиник ва инструментал текширувлардан олинган маълумотлар яллиғланиш касалликларидан ва меъда саратонидан фарқлаш қийинчилик туғдиради. Хорижий манбаларда келтирилишича «..меъда МАЛТ лимфомасининг молекуляр механизмлари атрофлича ёритилган бўлсада..»², меъда МАЛТ лимфомасининг клиник кечишидаги ўзига хос фарқли жиҳатлари ва уларнинг клиник ёндашувдаги аҳамияти борасидаги маълумотлар етарли ўрганилмаган. Меъданинг МАЛТ лимфомасининг келиб чиқишида *H. Pylori* нинг ўрни катта аҳамиятга эга. Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритмида касалликнинг бу жиҳатларига эътибор берилган бўлсада, ҳозирги антибиотиклар даврида кўп учрайдиган ва касаллик давосида самарасиз натижага олиб келувчи бактериал резистентлик борасида батафсил тўхтаб ўтилмаган. Меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашда субтиплари бўйича этиологик омилларнинг ўрнини кўрсатиб бериш, касалликни башорталаш ва шунга мос даво чорасини кўриш имконини беради. Янги пайдо бўлган кичик тадқиқотлар натижаларидан меъда МАЛТ лимфомаси келиб чиқишида EBV ҳам этиологик аҳамият касб этиши ва бу ўз-ўзидан касаллик кечишида ва даво чораларида ўзига хос фарқланишга олиб келиши мумкинми деган савол туғилишига сабаб бўлиши муаммонинг долзарблигини кўрсатади.

Жаҳонда меъда МАЛТ лимфомаси диагностикаси ва даволаш тактикасини танлашнинг замонавий жиҳатлари ташкиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада МАЛТ ривожланишида этиологик ва цитогенетик омиллар ўрнини ҳамда турли клиник ва лаборатор текширув усулларининг МАЛТ лимфомаси ташхисотидаги аҳамиятини тадқиқ этган ҳолда ягона диагностик тизимини ишлаб чиқишдан иборат. МАЛТнинг турли цитоморфологик ва цитогенетик хусусиятларини асослаш кетма-кетлиги, специфик ва информативлигини асослаш ҳамда керакли бўладиган клиник-ташхисот усуллар ҳажминини белгилаш ва МАЛТни ташхислаш, турли даволаш усуллари имкониятларини қиёслаш, МАЛТни хирургик, комбинирланган ва комплекс даволаш усулларининг яқин ва келажакдаги натижаларини баҳолаш тавсияларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида онкологик касалликлари камайтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган

¹Поддубная И.В. Неходжинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редак. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2017; С.176-187

²Kawahara Y, Mizuno M, Yoshino T, et al. HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotype and Helicobacter pylori-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015; P.865-868

«..мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш..»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида онкологик касалликларни камайтириш, ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали онкологик касалликлар асоратлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашда клиник, инструментал ва молекуляр биологик усуллар ишлаб чиқилган бўлиб, мавжуд адабиётларда ва касалликнинг диагностикаси ва даволаши бўйича хорижий тавсияларда кенг тушунтирилган (М.К.СНoi, 2011; A.Zulloa, 2014; P.V.Filip, 2018). Аммо, касалликнинг келиб чиқишида этиологик омилларнинг ўрни ва турли субтиплари бўйича даволаш ўтказиш бўйича етарли маълумотлар мавжуд эмас. Шу билан бирга меъда МАЛТ лимфомасини даволашда эрадикацион терапияда антибиотикларни қўллаш бўйича бизнинг ҳудудимизда қандай антибиотикларга резистентлик мавжудлиги бўйича маълумотлар учрамайди. (Owens, 2011; Lauren B. Smith, 2011; Shaun Rosebeck, 2012; Peter C. Lucas, 2012; McAllister-Lucas, 2012; Magdalena Witkowska, 2013; Piotr Smolewski, 2013; Scott R. Консталанова

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Ю.В. 2017) илмий ишларининг таҳлили МАЛТ лимфомасининг молекуляр патогенетик механизмлари, келиб чиқишидаги этиологик омил бўлган *H. Pylori* нинг ўрни батафсил тушунтирилган бўлсада, муаллифлар бу жараёнда ҳануз ўз ечимини кутаётган саволлар кўплигини таъкидлаб ўтишган (И.А. Королева, 2013; И.Л. Давыдкин, 2013; А.М. Осадчук, 2013; Zucca E, 2013; Cesare Hassan, 2014; Lorenzo Ridola, 2014; Alessandro Andriani 2014) ишларида меъда МАЛТ лимфомасини даволашдаги ҳозирги кунда мавжуд ёндашувлар муҳокама этилган ва ишлаб чиқилган. Уларда энг асосий этиологик омил сифатида *H. Pylori* олинган ва эрадикацион терапиянинг ўрни, олиб бориш бўйича кўрсатмалар ишлаб чиқилган бўлсада, антибиотикларга резистентлик бўйича етарли маълумотлар ва кўрсатмалар мавжуд эмас. Ҳар бир беморда бактериолик тадқиқот олиб бориш имконияти мавжуд эмаслигини ҳисобга олсак, мамлакатимиз ҳудудида қандай антибиотикларга нисбатан чидамлилик ривожланганлигини аниқлаш ва шунга мос кўрсатмалар ишлаб чиқиш амалий катта аҳамиятга эга.

Меъда МАЛТ лимфомасини ташҳислаш ва даволашда молекуляр диагностика усуллари бевосита клиникага олиб кириш ва амалий аҳамиятини кўрсатиб беришга алоҳида эътибор бериш лозим. Шу билан бирга, МАЛТ лимфомасини ташҳислаш ва даволашда мултидисциплинар ёндашувни таъминловчи алгоритмни ишлаб чиқиш керак.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ 005. 01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари, ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2015-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: мукоза-ассоцирланган лимфоид тўқима лимфомасининг ташҳислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

МАЛТ ривожланишида этиологик ва цитогенетик омиллар ўрнини баҳолаш;

турли клиник ва лаборатор текширув усуллариининг МАЛТ лимфомаси ташҳисотидаги аҳамиятини тадқиқ этган ҳолда ягона диагностик алгоритмни ишлаб чиқиш;

МАЛТнинг турли цитоморфологик ва цитогенетик хусусиятларини ўрганиш кетма кетлиги, спецификлиги ва информативлигини баҳолаш;

даволаш усуллар ҳажмини баҳолаш ва МАЛТни оптимал даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

турли даволаш усуллари имкониятларини қиёсий ва умумий даражада баҳолаш;

МАЛТни хирургик, комбинирланган ва комплекс даволаш усулларининг яқин ва келажакдаги натижаларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2010-2016 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида меъда МАЛТ лимфомаси ва меъда саратони ташхиси билан даволанган 170 нафар беморлар олган. Асосий гуруҳ беморларининг ёши 14 дан 79 ёшгача бўлиб, ўртача 53,5 ёшни ташкил қилган. Назорат гуруҳи меъда саратони билан хасталанган 82 нафар беморлар ташкил қилинган.

Тадқиқотнинг предмети беморлар меъдасидан олинган гистологик материаллар олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, лаборатор текширувлар (ИГХ) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

меъда МАЛТ лимфомасининг инструментал ва цитогенетик усулларни қўллаган ҳолда Н.Pylogi антибиотиклар сезгирлигини баҳолаш ва адекват ташхислаш тизими асосланган;

меъда МАЛТ лимфомасининг хужайравий субтипларини майда, оралик ва аралаш хужайрали типларнинг салбий кўрсаткичларни баҳолашнинг башоратлаш аҳамияти очиб берилган;

клиник ва инструментал текширув натижаларини таққослама таҳлиliga асосланган ҳолда меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашда ягона тизим ва клиник- ташхислаш тадқиқотлари мажмуасини ишлаб чиқилган;

МАЛТ лимфомани даволашда хужайравий субтипларни инобатга олган ҳолда адекват даволаш тизими ва меъда МАЛТ лимфомасини башоратлашни турли омилларни ҳисобга олган ҳолда ташхисот тизимини ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

меъда МАЛТ лимфомасини таққослама ташхисоти яхшиланган;

турли субтипларининг клиник кечиши ва этиопатогенетик механизми бўйича даво чораларини белгилаш бўйича алгоритм ишлаб чиқилган;

меъда МАЛТ лимфомасини субтипларига мос келадиган даволаш тартиби баҳоланган;

меъда МАЛТ лимфомасини субтипларига мос келадиган вирусларга қарши патогенетик даволаш тартиби ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, морфологик ва статистик усуллар асосида меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашда ва даволаш тактикасини танлашда замонавий жиҳатларининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти замонавий ташҳислаш усуллари ва оптимал даволаш тактикасини қўллаган ҳолда меъда МАЛТ лимфомасига чалинган беморларда ташҳислаш, даволаш натижаларини яхшилаш ҳамда комбинирлашган ва комплекс даво чораларининг самарадорлигини таққослаш тартиби ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эрадикацион терапия барча *H. Pylori* аниқланган субтипларда қўлланилиши лозим бўлган антибиотик танловида бактериялар резистентликка ҳам эътибор бериш лозимлиги ҳамда энг кам резистентлик ривожланган антибиотиклар сифатида фторхинолонлар, амоксициллин ва кларитромициннинг ижобий самараси ва беморларга тавсия этилиш тартиби, касаллик башоратлашни яхшилаш учун ЭБВ аниқланган беморларга антивирус терапия ҳам тавсия этилганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Меъда МАЛТ лимфомасини ташҳислашда ва даво тактикасини танлашда замонавий жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Меъда МАЛТ лимфомасини ташҳислашда ва даволашнинг замонавий усуллари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 декабрдаги 8н-д/259-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома меъданинг МАЛТ лимфомасини ташҳислаш ва замонавий даволаш тактикасини танлаш орқали касалликларни эрта аниқлаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган;

меъда МАЛТ лимфомасини ташҳислашда ва даво тактикасини танлашда замонавий жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар ва Жиззах вилояти филиалларнинг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 13 декабрдаги 8н-з/231-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларининг амалиётга жорий қилиниши Меъда МАЛТ лимфомасини ташҳисотида иммуногистохимик усулда CD рецепторлари баҳоланган, шунингдек, касалликни таргет даволаш тизимини қўллаш тартибини кўрсатиш орқали, бактериологик усуллари аҳамияти юқорилиги, яъни, EBVнинг ЛМП-1 оқсили ПЗР усулида вирусларга қарши даволаш тартибини ишлаб чиқиш ва антибиотикларга сезгиргини баҳолаш орқали стандарт даволаш тартибининг самарасизлигини изоҳлаш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 3 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан

Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Меъда МАЛТ лимфомасини ташхислаш ва даволаш тактикасини танлашда замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммонинг хорижий ва маҳаллий муаллифлар томонидан таҳлил маълумотларни етарли илмий материаллар таҳлили қилинган бўлиб, меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашнинг замонавий усуллари, афзалликлари ва патоморфологик ташхисоти ва даволашнинг замонавий усуллари баён қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг **«Меъда МАЛТ лимфомасини ташхислаш ва даволаш тактикасини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллар, усуллари ва объектлари тавсифланган. Мазкур илмий тадқиқотни амалга ошириш учун Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий марказида 2010-2016 йиллар мобайнида меъда MALT лимфомаси ва меъда саратони ташҳиси билан даволанган 170 нафар, булардан 88 (51,8%) нафар меъда MALT лимфомаси ташҳиси билан даволанган, 82 (48,2%) нафар эса меъда саратони ташҳиси билан стационар даво муолажаларини олган. Ҳамма беморларнинг ташҳиси гистологик усул билан верификация қилинган. Асосий гуруҳ беморларининг ёши 14 дан 79 ёшгача бўлиб, ўртача 53,5 ёшни ташкил қилади. Эркаклар 96 нафар (56,5%) ва аёллар 74 та (43,5%) бўлиб, улар узаро нисбати 1:0,8 ташкил қилади. Меъда MALT лимфомасини Жаҳон экстранодал лимфомаларни ўрганиш гуруҳи (International extranodal limfoma study group (IELSG)) томонидан махсус ишлаб чиқилган таснифига асосан босқичларга бўлинган.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг 35 нафарида (39,8%) эндоскопик биопсия натижасида гистологик верификация қилинган. Қолган 53 (60,2%)

беморларда фақатгина оператив даводан кейин гистологик верификация қилинган. Асосий гуруҳ беморлардан олинган биоптатларни юқоридаги гистологик турларга бўлишда мазкур гистологик кўринишларга кўра турларга ажратдик: асосан юмалоқ ядроли хужайралар (морфологик кўриниши бўйича кичик лимфоцитларга ўхшайди: аниқ ядровий чегарага эга, кичик дисперсли хроматинли, ядрочалар кўринмайди, хужайралар цитоплазмаси ингичка, аниқ кўринмайдиган ядро атрофия хошиясига эга); центроцит морфологиясига эга хужайралар (кичик хужайралар бўлиб, бўлинган ядроли, понасимон шаклдаги ядро, бироз дисперсли ёки грануляр хроматин, аниқ кўринмайдиган ядроча ва ўртача кенгликдаги жияксимон цитоплазма); аралаш морфологияли хужайралар: юмалоқ ва центроцитсимон ядроли хужайралар. Меъданинг анатомик қисмлари бўйича патологик жараённинг учраш частотаси ва зарарланган майдонининг кенглигини аниқлаш мақсадида беморлар ўсманинг жойлашган ўрни ва аъзога нисбатан зарарлаган майдони бўйича тақсимлаб чиқилди. MALT лимфомаси билан оғриган беморларни ўрганганимизда, уларнинг касаллик даражаси ва асоратлари инобатга олинган ҳолда турли хил даво муолажалари ўтказилганига гувоҳи бўлдик. Олинган маълумотларни таҳлил қилганимизда стандарт даво ишлаб чиқилмаганлиги маълум бўлди ва шартли равишда ўтказилган даво муолажаларига асосан MALT лимфомаси билан оғриган беморларни тўрт шартли гуруҳга ажратдик: I – гуруҳ: жаррохлик амалиёти (кенгайтирилган гастрэктомия, меъда резекцияси) + эрадикацион терапия билан биргаликда 50 нафар, II – гуруҳ: ПХТ (СНОР схемаси билан)+ эрадикацион терапия билан биргаликда 18 нафар, III – гуруҳ фақат ПХТ ўтказилган 10 нафар, IV– гуруҳ жаррохлик амалиёти ПХТ билан биргаликда 10 нафар беморда ўтказилган. Бундан ташқари бир гуруҳ беморларимизда EBV ни ПЦР усулида аниқлаш амалиётини ўтказдик. Вирус оқсили мусбат чиққан беморларда антивирус терапия қуйида берилган гуруҳ даво схемаларига қўшимча равишда олиб борилди. Беморларимиз сони кам сонли бўлганлиги туфайли алоҳида гуруҳ сифатида ажратмадик, балки мавжуд гуруҳларга қўшимча даво сифатида тавсия этдик. Эндоскопик усулда MALT лимфомаси жойлашиш соҳаси аниқланишига кура: меъда проксимал қисмида 20 та (22,7 %), танасида 42 та (47,7%) антрал ва пилорик соҳаларида 24 та (27,3%) беморда аниқланди. Меъданинг тотал зарарланиши 2 (2,3%) нафар беморда кузатилган.

Клиник-лаборатор текшириш усуллари. Беморлар махсус даво чоралари кўрилгунча қуйидаги текширувлар кетма-кетлигидан ўтишди: анамнез йиғиш; ҳамма периферик лимфа тугунлари (жағ ости, бўйин-ўмров усти, ўмров ости, қўлтиқ ости, ёнбош, чов, сон, тирсак ва энса тугунлари кўшилган ҳолда олиб борилди; меъда, жигар, талоқ, парааортал ва ёнбош лимфа тугунлари, қорин бўшлиғини текшириш. УТТ барча беморларда (170 нафар) Sonoscope-30 (Германия) аппаратида олиб борилди.

ЭФГДС текшируви ўтказилиш мобайнида агар беморлар меъдасида яллиғланиш аломатлари бўлса Н. pylori га текширилди. Агар Н. pylori мусбат натижа чиқса унинг контаминация даражаси аниқланди ва

антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш мақсадида Тошкент тиббиёт академияси микробиология, иммунология ва вирусология кафедрасининг лабораториясида бактериологик текширув олиб борилган.

Олинган биоптатга гистологик текшириш учун стандарт ишловлар берилгандан кейин махсус препаратлар тайёрланди. Гистологик шиша патоморфолог томонидан ташхисланган. Морфологик MALT лимфома ташхиси қўйилган гистоблоклар иммуногистохимик текшириш учун қайта кесилди ва шишаларга жойлаштирилди. MALT лимфомасининг моноклонал табиатини аниқлаш РИОваРИАТМ патоморфология бўлими лабораториясида бевосита иммунофлюоресценция реакцияси ва билвосита иммунофлюоресценция реакцияси ёрдамида гистологик кесмаларда В-хужайрага, Т-хужайрага ва дендритик хужайрага тегишли антигенлар аниқланди. В-хужайравий антигенлар: CD20; Т-хужайра антигенлари: CD4, CD8; иш давомида махсус антителолар ишлатилди: ICO (медбиоспектр, Россия).

Тадқиқотда «МБИ-6» томонидан ишлаб чиқарилган *H. pylori* учун «Blood Agar Base» махсус муҳити, селектив қўшимчалари билан ва микроаэрофил шароит (O_2 -5%, CO_2 -10%, NO_2 -85%) яратиш учун газредукцияланган пакетлар қўлланилди.

Эпштейн Бар вирусини аниқлаш усули. ПЗР усулида вирус ЛМП-1 оксилени лимфома хужайраларида ДНК бўлаги аниқланди. Антиген стимуляциясида нафақат *H. pylori* балки ҳозирги пайтда адабиётлар бўйича лимфомаларнинг келиб чиқишида асосий триггер омил бўлиб хисобланаётган Эпштейн Барр вирусининг (EBV) ўрни ҳақида ҳам тадқиқот олиб бордик.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Меъда MALT лимфомаси ва меъда саратонининг этиопатогенетик ва клиник таққослама таҳлили»** деб номланган учинчи бобида келтирилган. Ушбу бўлимда меъда саратони ва MALT лимфомаси клиник намоён бўлиши жиҳатидан фарқлаб бўлмаслиги, лекин MALT лимфома кўпроқ аёлларда учраши ва учраш эҳтимоллиги аҳолининг ёши ортиб боришига тескари пропорционаллиги билан саратондан фарқ қилиши кўрсатиб берилган. Бундан ташқари меъда MALT лимфомасида эрадикацион даво яхши натижа бергани ҳолда, даволаш яхши прогностик кўрсаткичларга эга бўлади. Бундан ташқари мазкур бобда ЭБВ вирусининг меъда MALT лимфомасидаги роли ҳақида ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра вирусга қарши даво муолажаларини ўтказиш эрадикацион даво билан биргаликда олиб борилса даволашдаги натижаларни сезиларли ошириши келтириб ўтилган. Мазкур бобда *H. Pylori* билан контаминация даражасини ва антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари келтирилган. 57 нафар беморда эндоскопик текширув ўтказиш давомида меъданинг турли

соҳаларидан биоптатлар олинди. Биопсия давомида олинган намуна транспорт озуқа муҳитидан бактериологик ҳалқа ёрдамида олиниб дарҳол янги тайёрланган ва қуритилган ҳамда қон қўшилган «Columbia Agar» муҳити юзасига экилди. Экиш якунлангандан сўнг биопсия материали уреaza активлиги бўйича *H.pylori* мавжудлигини ва контаминация даражасини аниқлаш мақсадида мочевинали суюқлик тутган пробиркага жойлаштирилди. Микроанаэростатда 3-4 кун давомида инкубация қилингандан сўнг, агар колониялар ўсиши кузатилмаса, яна 5-7 кун қолдирилди. 45 (74,4%) ҳолатда мусбат натижа кузатилди (1-расмга қаранг). Меъданинг контаминация даражасини биоптат жойлаштирилган мочевинали муҳитнинг ранги ўзгариш интенсивлигидан ҳам аниқласа бўлади. Бунда, 25 (55,6%) нафар беморда меъданинг юқори даражада контаминацияси аниқланди, яъни уреaza фаоллиги биринчи 6 соатда намоён бўлди. Бошқа пробиркаларда эса (44,4%) ўзгаришлар 18-24 соатдан кейин намоён бўлди, бу эса биоптатнинг паст даражада контаминациясидан дарак берди. Олинган биоптатларнинг инфекция билан зарарланиш даражаси ўрганилганда, беморлардан олинган барча 5та биоптатларда бактериал колонияларнинг бирдек ўсиши кузатилмади. Тадқиқотнинг кейинги босқичида Мюллера-Хинтоннинг қонли агарли муҳитида *H.pylori*нинг ажратиб олинган културасида даволашда энг кўп ишлатиладиган антибиотикларга нисбатан сезгирлигини аниқладик. Бунда биз кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, левофлоксацин, рифампицин ва тетрациклинга ҳамда қўшимча равишда левомицетин ва доксициклинга нисбатан сезгирликни текширилди.

Олинган натижаларни таҳлили шуни кўрсатдики, *H.pylori* нинг 45 та текширилган штамmlаридан фақат биттасигина (2,2%) полирезистент, яъни бир вақтнинг ўзида 4 та антибиотикка сезгирлигини йўқотган бўлиб чиқди. 11 (24,4%) та штамми 3 та антибиотикка, 8 (17,8%) та штамми 2 та антибиотикка ва кўпроқ штамmlари (48,4%) текширувдаги 8 та антибиотикларнинг биттасига резистент бўлиб чиқди. *H.pylori* нинг ажратиб олинган штамmlарини антибиотикограмма бўйича таҳлил қилинганди, кўпчилик штамmlар левофлоксацинлига сезгирлиги аниқланди – 39 (86,6%); энг кам бактериал сезгирлик сақланиб қолган антибиотиклар рифампицин ва левомицетин (24) бўлиб чиқди; метронидазол ва доксициклин 28 штаммга нисбатан фаоллигини сақлаб қолган; амоксициллин ва тетрациклинга 34 та штамм ва кларитромицинга 32 та штамм сезгирлигини йўқотмаган (1-жадвалга қаранг).

Антиген стимуляциясида нафақат *H.pylori* балки ҳозирги пайтда адабиётлар бўйича лимфомаларнинг келиб чиқишида асосий триггер омил бўлиб ҳисобланаётган Эпштейн Барр вирусининг (EBV) ўрни ҳақида ҳам тадқиқот олиб бордик. LMP-1 оқсилга жавоб берувчи ген ДНКсини ПЦР усулида аниқлаш учун 35 (40,3%)та бемор меъда MALT лимфомаси гуруҳидан рандомирлашган ҳолда танлаб олинди.

Ўтказилган текширишда 35 та меъда MALT лимфомаси билан бемордан EBV 12 нафар (34,3%) беморда аниқланди.

H.pylori штаммларининг антибактериал препаратларга нисбатан сезгирлиги (n = 45 та), %

Дори воситаси	Сезгир	Бироз чидамли	Чидамли
Левифлоксацин	86,6	6,7	6,7
Кларитромицин	71,1	13,3	15,6
Амоксициллин	75,6	6,7	17,7
Тетрациклин	75,6	13,3	11,1
Доксициклин	62,2	6,7	30,1
Метронидазол	62,2	17,8	20
Рифампицин	53,3	20	26,7
Левомецетин	55,5	13,2	31,3

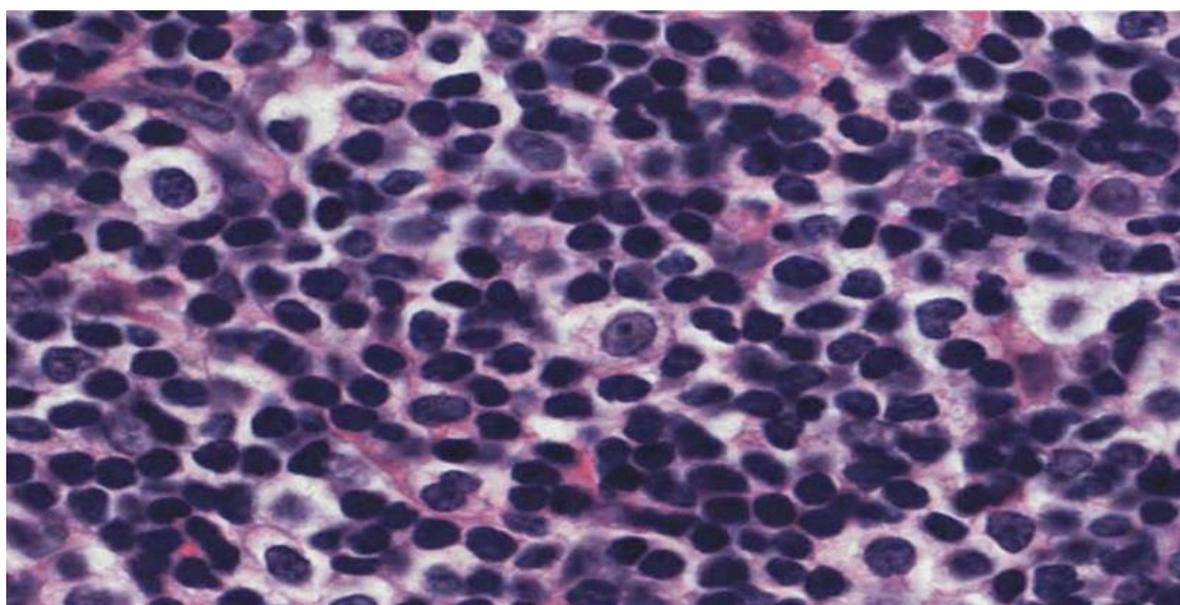
Диссертациянинг «MALT лимфомасининг морфологик хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида меъда MALT лимфомаси 3 та хужайравий субтипларга ажратилган: майда, оралик, аралаш хужайрали субтиплар. Ҳар бир субтипнинг клиник кечиши, прогнози ва этиопатогенетик кечишида фарқлар кўрсатиб берилган. Тажқиқотга киритилган беморларни субхужайравий типлари бўйича тақсимлаб чиқилганда қуйидаги натижалар кўринди: майда хужайрали MALT субтипи: 17 (19,3%); оралик хужайрали MALT субтипи: 25 (28,4%); аралаш хужайрали MALT субтипи: 46 (52,3%). Беморлар касаллик босқичлари бўйича тақсимлаб чиқилди (2-жадвалга қаранг).

Касалликнинг ривожланиш босқичи, кечиш характери ва MALT хужайравий субтиплари орасидаги боғлиқлик бор ёки йўқлигини аниқлаш мақсадида беморларнинг касаллик босқичи ва меъда MALT лимфомаси микроскопик субтиплари бўйича тақсимоти ўтказилди. Контаминация даражасини хужайравий субтиплар бўйича тақсимоти ўтказилганда, майда хужайрали субтип юқори контаминация даражаси билан бошқа субтиплардан устун туриши аниқланди (75%). Оралик хужайралида эса бу кўрсаткич 62,5% ни, аралаш хужайралида 45,5% ни ташкил қилди (3-жадвалга қаранг). Бундан ташқари ўрганиш давомида 35 (39,8%) та бемор рандомирланган холда танлаб олинди ва уларнинг гистологик материалларида EBV нинг LMP-1 оқсилени экспрессиясини ПЗР усулида текширилди. Беморларнинг 34,3% (12 та) да мусбат натижа берди.

Беморларни касаллик босқичлари бўйича тақсимоти

№	Ўсма жараёнининг босқичи	Асосий гуруҳ (n=88)
1	I босқич	18 (20,45%)
2	I ₁ босқич	0
3	I ₂ босқич	18 (20,45%)
4	II босқич	70 (79,54%)
5	II ₁ босқич	15 (17%)
6	II ₂ босқич	46 (52,3%)
7	II _E босқич	9 (10,2%)
8	II _{Elie}	2 (2,3%)
9	II _{Ehepar}	2 (2,3%)
10	II _{Epancreas}	5 (5,7%)
11	IV босқич	0
12	Умумий	88 (100%)

Диссертациянинг «Меъда MALT лимфомасини даволаш натижалари» деб номланган бешинчи бобида касалликни даволаш давомида олинган клиник натижалар келтирилган. Илк мартаба MALT лимфомасининг субтиплари бўйича даволаш натижалари келтирилиб, унда бу биринчи гуруҳдаги беморларнинг 9 нафари (52,9%) антихеликобактер терапия олган бўлса, 6 нафар бемор (35,3%) хирургик усулда даволанган, 2 нафар бемор (11,8%) кимётерапия олган (1-расмга қаранг).



1-расм. Гистологик препарат, 400x катталаштирилган (гемотоксиллин-эозин билан бўялган). Меъда MALT лимфомаси, майда ҳужайрали субтипи

Ўтказилган даво чоралари натижасида 14 нафар бемордан 11 нафарида (88.9%) тўлиқ ремиссияга эришилди, 1 нафарида (11.1%) эса касаллик стабиллашди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Меъда MALT лимфомаси майда ҳужайрали субтипини даволаш натижалари

Даволаш тури	Тўлиқ ремиссия Абс.%	Кузатув вақти	Стабилизация Абс.%	Жами Абс.%
Анти- <i>H.pylori</i>	11–88.9%	61 ой	1-11.1%	12-52.9%
Хирургик даволаш	3-100%	61 ой	-	3-35.3%
Кимётерапия (СНОР)	-	61 ой	2-100%	2-11.8%
Умумий	14-82.4%		3-17.6%	17-100%

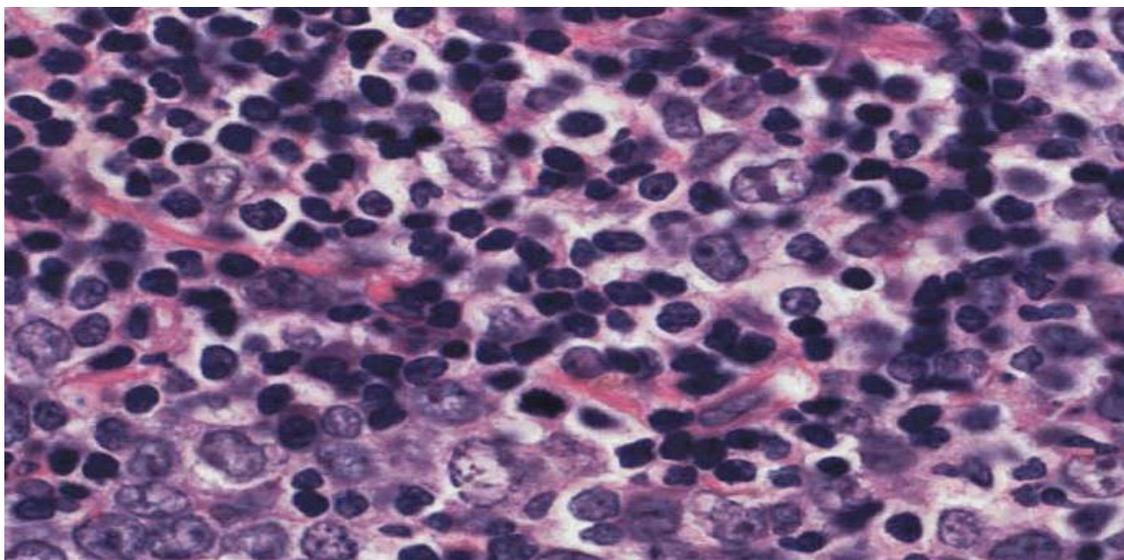
Даволаш самарадорлиги меъда MALT лимфомаси оралиқ ҳужайрали субтипи беморларининг барчасида (25 нафар) баҳоланди. Бу гуруҳ беморлари турли схемадаги кимётерапия билан биргаликда стандарт антихеликобактер терапия ҳам олишди.

Беморларнинг 31,8% да радикал операция ўтказилган бўлса, 4,5% да паллиатив операция ўтказилди. Юқоридаги ҳолатлардан кўриниб турибдики, меъда MALT лимфомаси оралиқ ҳужайрали субтипи турли терапевтик воситалар билан даволаниши мумкин.

Лекин даволашнинг самарадорлиги, ижобий натижанинг барқарорлиги, касалликнинг қайталаниш характери ва беморлар ҳаёт сифатини ҳисобга олган ҳолда I қатор даво чораларини қўллаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади (кимётерапия + антихеликобактер терапия – *H.pylori* мусбат бўлган ҳолларда). Меъда MALT лимфомаси аралаш ҳужайрали субтипини даволаш натижалари 46 нафар беморда баҳоланди. Бу гуруҳга кирувчи беморларнинг аксарият қисмида (27 нафар) радикал операция билан биргаликда кимёвий терапия I қатор даво чораси сифатида ўтказилди. Кимётерапия 10 нафар беморда СНОР схемасида ўтказилди. Ҳамма ҳолатда кимётерапия 6 та циклдан иборат бўлди. 9 нафар беморда эса кимётерапия билан биргаликда антихеликобактер даво ҳам ўтказилди, 6 нафар беморда 3 та цикл СНОР схемасида самарадорликка эришилмаганлигини ҳисобга олган ҳолда

беморларга жарроҳлик амалиёти таклиф этилди (2-расмга қаранг). Меъда MALT лимфомаси аралаш ҳужайрали субтипини даволашдаги натижалар самарадорлиги радикал операция ва кимётерапия ўтказган 27 нафар беморларда юқори бўлди. Ўртача ремиссия давомийлиги 57 ойни ташкил қилди (24 дан 67 ойгача). Барча беморларда кузатилган давр мобайнида тўлиқ ремиссияга эришилди.

Фақатгина кимёвий терапия ўтказилган беморларда стандарт антрациклин сақловчи кимётерапевтик схемалар кам самара берди. 10 нафар бемордан 2 нафариди жараён I босқичда бўлгани ҳолда тўлиқ ремиссияга эришилди ва бу натижа ўртача 54 ой давомида ҳозирга қадар сақланиб турибди. Қолган 5 ҳолатда 3 цикл СНОР натижасида беморларда эрта самарага эришилди ва клиник ижобий натижа билан биргаликда жараённинг стабиллашуви аниқланди. Бу беморларда ўртача 72 ой давомида кузатув олиб борилди ва касалликнинг қайталаниши аниқланмади.



2-расм. Меъда MALT лимфомаси аралаш ҳужайрали субтипини даволаш

Барча касаллар динамик кузатувга олинган. Қолган 3 нафар беморда касалликнинг II₂ босқичи аниқланган бўлиб, СНОР схемасининг 4 циклдан иборат курсидан самара кузатилмади. Беморларда жараённинг лимфа тугунларига, айниқса, қорин орти ва қорин бўшлиғи лимфа тугунларига тарқалиши кузатилди.

9 нафар беморда кимёвий даво чораси билан биргаликда антихеликобактер даво чораси ҳам олиб борилди. Кимёвий даволаш антрациклин сақловчи схемалар асосида ва бактериянинг антибиотикка чидамлилигини ҳисобга олган ҳолда олиб борилди. 9 нафар беморнинг 4 нафариди метронидазол ва кларитромицинга чидамлик шаклланган штамлар аниқланди ва уларга фторхинолонлар тайинланди. Афсуски, 56 ой кузатув даврида беморларнинг 2 нафариди жараённинг стабиллашуви ва 4 нафариди эса прогрессия кузатилди. 3 нафар беморда тўлиқ ремиссияга эришилди (5-жадвалга қаранг).

ЭБВ ни текшириш учун МАЛТ лимфомаси билан касалланган беморларнинг 35 нафари рандомирлашган усулда танлаб олинди. Ушбу беморларнинг 12 нафарида ошқозондан олинган текширув материалида ЭБВнинг РНКси ва ЛМП-1 оксили мусбат натижа берган. Бу беморларнинг аксарияти яъни 10 нафари аралаш хужайрали МАЛТ лимфомаси билан касалланганлиги аниқланди. Ўтказилган КТ ва эрадикацион терапиядан кейин ҳам тўлиқ ремиссияга эришилмаган. Қолган 2 нафар бемор эса оралик хужайрали МАЛТ лимфома билан касалланган беморларда аниқланди. Уларда ҳам ўтказилган даво натижаларида тўлиқ ремиссия кузатилмаган. 12 нафар беморда антивирус даво ўтказилди ва уларни 6 нафар бемордан асосий ва назорат гуруҳлари сифатида натижалари солиштирилди. Асосий гуруҳда антивирус даво ўтказилди.

4-жадвал

Меъда МАЛТ лимфомаси аралаш хужайрали субтипи даволаш самарадорлиги

Даволаш тури	Тўлиқ ремиссия Абс. %	Ўртача кузатув вақти	Стабилизация Абс. %	Прогрессия Абс. %	Жами Абс. %
Радикал операция +кимётерапия: СНОР	27-84.4%	57 ой	-	-	27-84.4%
Кимётерапия: СНОР	2-6.25%	54 ой	5-10.8%	3-6.5%	10-21.7%
Кимётерапия СНОР+ антихеликобактер даво + антивирус	3-9.38%	56 ой	2-4.4%	4-8.7%	9-19.6%
Умумий	32-69.6%		7-15.2%	7-15.2%	46-100%

Шуни инобатга олган ҳолда 6 нафар беморда ацикловир ва циклоферон препаратлари асосида антивирус давони юқоридаги стандарт даво усуллари билан бирга олиб борилди. Қолган 6 нафар беморда эса стандарт даво давом эттирилди. Юқоридаги жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, антивирус терапия беморларда касалликнинг кечишига ижобий таъсир этган ва беморларда жараённинг қайталаниш вақтини узоқроқ бўлишини таъминлаган. Стандарт давода қолган беморлар гуруҳида ўртача 5 йиллик яшовчанлик 25 % ни ташкил қилди лекин бу олдин касаллик стабллашган беморлар эканлигини ҳисобга олиш зарур. Бундан маълум бўладики, касаллик антивирус терапиясиз прогрессияда давом этади ва беморларнинг яшовчанлиги кескин камайтиради.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг эса 5 йиллик яшовчанлик 66,6% ни ташкил қилди, уларнинг ичида 3 нафар стабиллашган касалликка эга

беморлар борлигини ҳисобга олсак, қолган беморларда касаллик прогрессияси секинлашган ва яшовчанликка ижобий таъсир этган.

ХУЛОСАЛАР

«Меъда МАЛТ лимфомасини ташхислашда ва даво тактикасини танлашда замонавий жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Меъда МАЛТ лимфомасида асосий этопатогенетик омил бўлиб *H. Pylori* аниқланди (74.4% *H. pylori* контаминацияси). 35 нафар беморнинг 12 нафарида (34,3%) EBV нинг ЛМП-1 оқсили ПЦР усулида аниқланди. Меъда МАЛТ лимфомаси 3 та хужайравий субтипга ажратилди ва ҳар бир субтип этиопатогенетик кечиши ва прогнози бўйича фарқ қилиши аниқланди. Майда хужайрали субтипида 100 % ҳолатда *H. Pylori* аниқланган бўлиб, эрадикацион терапия катта аҳамиятга эга. Аралаш хужайрали субтипи аниқланган беморларнинг 10 нафарида ЭБВ аниқланди. Бу эса антивирус даво қилишни тақозо этади.

2. Меъда МАЛТ лимфомасининг диагностикасида клиник, инструментал усуллар билан биргаликда цитоморфологик, бактериологик усулларининг аҳамияти юқори. Чунончи, 35 нафар беморнинг 12 нафарида (34,3%) EBV нинг ЛМП-1 оқсили ПЗР усулида аниқланди. Бактериологик жиҳатдан *H. pylori* контаминацияси 74.4% ҳолатларда учрайди.

3. Бирламчи меъда МАЛТ лимфомасида текширув алгоритмига стандарт текширув усуллари (эндоскопик текширув, биопсия олиш, УТТ ва КТ) билан цитоморфологик, молекуляр биологик ва бактериологик текширув усуллари ҳам қўлланилди. Цитоморфологик текшириш усули ёрдамида меъда МАЛТ лимфомасининг 3 та хужайравий субтипи ажратилди. Молекуляр диагностика усулларида ПЗР ёрдамида олинган биопсион материалларда ЭБВ вирусининг ЛМП-1 оқсили аниқланди. МАЛТ лимфома ташхисотида комплекс диагностика усулларининг таклиф этилган алгоритмга риоя қилинган ҳолда қўлланилиши услублар самарадорлигини оширади ва бир вақтнинг ўзида таққосий ташхислаш ўтказиш имконини яратади. Хусусан, МАЛТ лимфомаси ташхисотида олинган материални гистологик текширув билан ИГХни ўтказиш энг аниқ диагностик усул ҳисобланади.

4. Эрадикацион терапия барча *H. Pylori* аниқланган субтипларда қўлланилиши лозим, лекин антибиотик танловида бактериал резистентликка ҳам эътибор бериш лозим. Энг кам резистентлик ривожланган антибиотиклар сифатида фторхинолонлар, амоксациллин ва кларитромицин аниқланди ва беморларга тавсия этилди. Касаллик прогнозини яхшилаш учун ЭБВ аниқланган беморларга антивирус терапия ҳам тавсия этилди.

5. Бирламчи меъда МАЛТ лимфомаси гетероген касалликлар гуруҳи бўлиб, турлича клиник хусусиятларга эга бўлган лекин умумий яхши прогностик кўрсаткичга эга: турли субхужайравий субтипларида (майда, оралик, аралаш) мос равишда умумий 5 йиллик яшовчанлик – 96,8% - 71,4% -

85,9% ва умумий 10 йиллик яшовчанлик – 89,1% - 52,9% - 85,5% ни ташкил қилди. Майда хужайрали субтипида *H.Pylori* билан зарарланиш энг кўп кўрсаткичга эга (96,7%) бўлиб, бошқа субтипларда учрамайдиган эндоскопик гастритсимон кўринишда намоён бўлади, клиник жиҳатдан яққол белгиларсиз кечади. Оралиқ субхужайравий субтипи тез ривожланиш ва оғриқ кўпроқ намоён бўлиши билан ажралиб туради. *H.Pylori* билан зарарланиши ўртача даражада. Аралаш хужайрали субтипи кучли клиник белгилар билан (оғриқ деярли 100% беморларда), инфилтратив ярасимон кўринишда кечади. *H.Pylori* билан паст даражада контаминация бўлиб, ЭБВ вируси ҳам аниқланади (10 нафар бемор– 21,7%).

б. Даво чоралари МАЛТ лимфомасининг хужайравий субтипларига, касаллик босқичига, *H.Pylori* ва ЭБВ аниқланишига қараб белгиланади. Майда хужайрали субтипи бошқа субтипларга нисбатан кўпроқ ҳолларда I босқичда (47%) бўлиб, эрадикацион терапияга яхши жавоб беради (самарадорлик: тўлиқ ремиссия 82,4%, давомийлиги 61 ой, 5 йиллик яшовчанлик 100%, рецидивсиз 92,9%). Аралаш хужайралида тўлиқ ремиссия 69.6% да кузатилди, давомийлиги 56 ой. Бу субтипда асосан II босқич кузатилди (93,5%). Оператив даво бемор ҳаётига хавф туғдирувчи асоратлар ривожланиш эҳтимоли бўлганда, субтипга боғлиқ бўлмаган ҳолатда қилинди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 ПРИ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАЛЛАЕВ МАХСУД МУХАММАДИЕВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА
ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ МАЛТ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА**

14.00.15 – Патологическая анатомия

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2019.4PhD/Tib80.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководители:

Турсунов Хасан Зияевич

доктор медицинских наук, профессор

Юсупбеков Аброрбек Ахмаджонович

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Исроилов Ражжабой

доктор медицинских наук, профессор

Пулатов Дониёр Анварович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение:

**Ташкентский Институт Усовершенствования
врачей**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 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 диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г.Ташкент, улица Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года

(реестр протока рассылки №___ от «___» _____ 2019 года).

Г.И.Шайхова

Председатель Разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Ж.Эрматов

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

Р.Исроилов

Председатель научного семинара при Разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире доказано, что МАЛТ-лимфома желудка (МЛЖ) вызывает повреждение легких, щитовидной железы и придаточных тканей глаза. «...МЛЖ составляет 2–8% от всех новообразований желудка...»¹, и часто данные клинических и инструментальных исследований затрудняют отличие от воспалительных заболеваний и рака желудка. При том, «...что молекулярные механизмы желудочной МАЛТ-лимфомы широко освещались в зарубежных источниках...»², специфические различия в клиническом течении желудочной МАЛТ-лимфомы и важность их клинического применения недостаточно изучены. *H. Pylori* играет важную роль в возникновении желудочной МАЛТ-лимфомы. Несмотря на то, что диагностический алгоритм фокусируется на этих аспектах заболевания, он не раскрывает бактериальную резистентность, которая является обычным явлением в эпоху антибиотиков и неэффективна при лечении заболевания. Доказав роль этиологических факторов в диагностике МАЛТ-лимфомы желудка дает возможность прогнозирование заболевания и определение соответствующего метода лечения. Недавние исследования показывают, что ЭБВ также этиологически важен в возникновении желудочной МАЛТ-лимфомы, и дают ответы на вопрос: – может ли это само по себе привести к специфическим различиям в лечении заболевания.

В настоящее время в мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и лечения МЛЖ. Основная цель заключается в разработке единой диагностической системы, которая исследует роль этиологических и цитогенетических факторов в развитии МЛЖ и подтверждает важность различных клинических и лабораторных тестов в диагностике лимфомы МЛЖ, а также дать обоснование различным цитоморфологическим и цитогенетическим особенностям МЛЖ; обозначить специфичность и информативность; определить необходимые клинко-диагностические методы и оценить ближайшие и будущие результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения МЛЖ – все перечисленное выше имеет особое значение.

В настоящее время в республике проводится широкомасштабная работа по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, диагностике, лечению и профилактике различных онкологических заболеваний среди населения. Для соответствия требованиям мировых стандартов обозначены ряд задач, таких как «...реализация комплексных мер, направленных на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний, в том числе путем

¹ Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редак. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2017; С.176-187

² Kawahara Y, Mizuno M, Yoshino T, et al. HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotype and *Helicobacter pylori*-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015; P.865-868

формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения посредством создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»³. Решение поставленных задач позволит снизить заболеваемость и смертность в результате осложнений онкологических заболеваний, а также повысит качество современных медицинских услуг на новый уровень при диагностике и лечении заболеваний, путем применения современных технологий в оказании качественных медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. При диагностике МАЛТ-лимфомы желудка разработаны клинические, инструментальные и молекулярно-биологические методы, в известных литературных источниках и зарубежных рекомендациях широко освещены вопросы диагностики и лечения данного заболевания (М.К.СНoi, 2011; А.Zulloa, 2014; P.V.Filip, 2018). Однако не имеются достаточные данные по поводу роли этиологических факторов в развитии заболевания и лечения в зависимости от подтипов. В нашем регионе при лечении МЛЖ также не имеются данных по применению антибиотиков при эрадикационной терапии и о наличии резистентности к определенным группам антибиотиков (Owens, 2011; Lauren B. Smith, 2011; Shaun Rosebeck, 2012; Peter C. Lucas, 2012; McAllister-Lucas, 2012; Magdalena Witkowska, 2013; Piotr Smolewski, 2013; Scott R. Консталанова Ю.В. 2017). Несмотря, что на сегодняшний день результаты научных исследований мировых учёных объясняют роль H.Pylogi в развитии молекулярно-патогенетических механизмов МЛЖ, авторы подтверждают, что еще существует ряд не решенных вопросов, на которые не нашли ответов при данной патологии (И.А. Королева, 2013; И.Л. Давыдкин, 2013;

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

А.М. Осадчук, 2013; Zucca E, 2013; Cesare Hassan, 2014; Lorenzo Ridola, 2014; Alessandro Andriani 2014). Также, не достаточно изучены практические значения полученных результатов. В научных работах некоторых европейских ученых обсуждены и разработаны подходы к лечению МЛЖ, которые имеются на сегодняшний день. В них как основной этиологический фактор приведён H.Pylori, но не объяснена роль эрадикационной терапии; разработаны показания к их применению, однако не имеются рекомендации или показания данных о резистентности к антибиотикам. Если учитывать, что не имеется возможность проведения для каждого больного бактериологического исследования, то определение чувствительности к антибиотикам в нашей Республике и разработка соответствующих рекомендаций имеет большое значение.

Стоит обратить внимание на внедрение в клинику диагностических методов непосредственной диагностики в лечении МЛЖ, а также раскрытие практической значимости. Тем самым, необходимо разработать алгоритм обеспечивающий мульти дисциплинарный подход к диагностики и лечению МЛЖ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами НИР Ташкентской медицинской академии 005.01.1500216 «Новые возможности изучения особенностей, путей коррекции и экспертной оценки функциональных, метаболических и структурных изменений жизненных показателей организма людей и опытных животных под влиянием различных патологических процессов» (2015-2018).

Целью исследования явились усовершенствование диагностики и тактики лечения лимфомы мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани.

Задачи исследования:

оценка роли этиологических и цитогенетических факторов в развитии МАЛТ лимфомы желудка;

разработать современный диагностический алгоритм при диагностике МАЛТ лимфомы желудка при разработке клинических и лабораторных методов диагностики;

оценить информативность, специфичность и поэтапность особенностей различных цитоморфологических и цитогенетических особенностей МЛЖ;

оценить объем диагностики и лечения и разработать оптимальный диагностический алгоритм;

оценить уровень общего и сравнительного уровня возможностей различных методов лечения;

сравнительная оценка отдаленных комбинированного и комплексного хирургического лечения МЛЖ.

Объектом исследования явились 170 пациентов с МЛЖ и раком желудка получивших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии

и радиологии за период с 2010 по 2016 гг. Возрастная группа пациентов в основной группе составляла от 14 до 79 лет, средний возраст составлял 53,5 года. Контрольную группу составили 82 пациента с раком желудка.

Предмет исследования явился гистологический материал образований желудка, материалы иммунологического и бактериологического исследования.

Методы исследований. В исследовании использовались общие, функциональные, лабораторные тесты (ИГХ) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы адекватные направления диагностики и оценка чувствительности антибиотиков H-Pylogi с использованием инструментальных и цитогенетических методов;

определена прогностическая значимость отрицательных показателей течения заболевания методом определения мелкоклеточных, промежуточных и смешанных клеточных подтипов МЛЖ;

разработан клинко-диагностический комплекс диагностики МАЛТ-лимфомы желудка с помощью сравнительной оценки результатов клинко-инструментальных методов диагностики;

разработаны адекватные меры по лечению МЛЖ, учитывая клеточные подтипы, а также достигнута диагностика прогнозирования различных факторов МЛЖ в зависимости от их показателей;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

усовершенствована сравнительная диагностика МАЛТ-лимфомы желудка;

разработан алгоритм тактики лечения в зависимости от этиопатогенетического механизма и клинического течения различных подтипов МЛЖ;

оценивали схему лечения, соответствующую подтипам МАЛТ-лимфомы желудка;

разработана патогенетическая методика противовирусного лечения, соответствующих подтипам МАЛТ-лимфомы желудка.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в научном исследовании современных теоретических методов и подходов, методологически правильных исследований, достаточным объемом материалов, использованием современных методов, на основе взаимодополняющих клинических, рентгенологических, морфологических, ультразвуковых, эндоскопических, иммунологических, бактериологических, лабораторных и статистических методов при диагностики и лечения микоз-ассоциированные лимфомы желудка. Также были сопоставлены результаты зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования объясняется тем, что у больных с МАЛТ-лимфомой желудка с использованием современных

методов диагностики и оптимальной тактики лечения разработана методика, позволяющая улучшить диагностику, результаты лечения и сравнить эффективность комбинированных лечебных мероприятий.

Практическая значимость результатов исследования была объяснена тем, что эрадикационная терапия должна ориентироваться на бактериальную резистентность при подборе антибиотиков и применяться во всех выявленных подтипах *Helicobacter pylori*, а также положительным влиянием фторхинолонов, амоксициллина и кларитромицина как наименее развитых антибиотиков резистентности; режимом рекомендации для пациентов, и улучшение прогноза заболевания ЭБВ была объяснена тем, что противовирусная терапия также была рекомендована для пациентов, у которых вирус был идентифицирован.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению современных аспектов диагностики и выбора тактики лечения МАЛТ-лимфомы желудка:

утверждены методические рекомендации «Современные методы диагностики и лечения МАЛТ-лимфомы желудка» (заключение № 8 н-д/259 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 4 декабря 2018 г.). Данные рекомендации позволят ранней диагностике и выбора тактики лечения больных страдающих МЛЖ и увеличению продолжительности жизни;

полученные научные результаты по улучшению качества диагностики и лечения МЛЖ внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и Жиззахского филиала (заклучение № 8н-з/231 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 13 декабря 2019 г.). Внедрение основных результатов исследования привело к определению чувствительности антибиотиков и доказало неэффективность стандартного лечения; дана оценка диагностики CD рецепторов иммуногистохимическим методом, за счет применения таргетного метод диагностики доказаны уровни бактериологического методов оценки; разработанная методика определения противовирусного лечения пациентов EBV путем ПЦР ЛМП-1 белка позволила улучшить качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 5 научных конференциях, в том числе 3-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных достижений докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пять глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 120 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты диагностики и тактики лечения МАЛТ-лимфомы желудка»** на адекватном научном материале проанализированы данные зарубежных и отечественных авторов по исследуемой проблеме, описаны современные методы, преимущества и современные методы патоморфологической диагностики и лечения МАЛТ-лимфомы желудка, а также разработан авторский подход к научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертационной работы **«Материалы и методы диагностики и тактики лечения МАЛТ лимфомы желудка»** были описаны материалы исследования, методы и объектов. Для проведения данного исследования в течение 2010–2016 гг. в Республиканском специализированном онкологическом научно-практическом центре было пролечено 170 человек с диагнозом МАЛТ-лимфома желудка и рак желудка, из них 88 (51,8%) – с диагнозом МАЛТ-лимфомы желудка, 82 (48,2%) – с диагнозом рак желудка. Диагноз всех пациентов был гистологически подтвержден. Возрастная группа пациентов в основной группе составляла от 14 до 79 лет, средний возраст составлял 53,5 года; из них 96 мужчин (56,5%) и женщин 74 (43,5%) с соотношением 1: 0,8. Лимфома желудка МАЛТ подразделяется на этапы в соответствии со специально разработанной классификацией Международной группы изучения экстранодальных лимфом (IELSG).

У 35 пациентов основной группы (39,8%) гистологическая верификация была выполнена в результате эндоскопической биопсии. У остальных 53 (60,2%) больных гистологическая верификация проводилась только после оперативного лечения. Мы разделили биоптаты, взятые у основной группы больных, на типы в соответствии с этими гистологическими проявлениями при делении на перечисленные выше гистологические типы: преимущественно округлоядерные клетки (по морфологическому виду они напоминают мелкие лимфоциты: имеют четкую ядерную границу, имеют малую дисперсию хроматина, не появляются ядра, цитоплазма клеток имеет тонкую, отчетливо видимую ядерную атрофию); клетки с морфологией

центрозита (мелкие клетки, разделенные на ядра, клиновидные ядра, слабо диспергированный или зернистый хроматин, четко различимые ядра и плоскоклеточная цитоплазма средней ширины); клетки со смешанной морфологией: круглые и центроцитоидные клетки ядра. Пациенты были разделены на локализацию опухоли и пораженный участок с целью определения частоты и патологии патологического процесса в анатомических отделах желудка. Когда мы изучали пациентов с МАЛТ-лимфомой желудка, то наблюдали ряд различных методов лечения с учетом их тяжести и осложнений. При анализе полученных данных было установлено, что стандартное лечение не разработано, и мы разделили пациентов с МАЛТ лимфомой желудка на четыре условные группы в зависимости от условно назначенного лечения: I-я группа – оперативное вмешательство (расширенная гастрэктомия, резекция желудка) + 50 пациентов с эрадикационной терапией, II-я группа – ПХТ (со схемой СНОР)+ 18 пациентов с эрадикационной терапией, III-я группа – только 10 пациентов с ПХТ, IV-я группа – хирургическое вмешательство выполнено у 10 пациентов с ПХТ. Кроме того, в группе больных нами была проведена процедура определения ВЭБ методом ПЦР. У пациентов с вирусно-белковыми положительными исходами противовирусная терапия проводилась в дополнение к схемам группового лечения, приведенным ниже. Из-за малого количества пациентов мы не выделяли их в отдельную группу, но рекомендовали в качестве дополнительного лечения для существующих групп. При эндоскопическом методе МАЛТ-лимфома желудка была выявлена у 24 (27,3%) больных в антральном и пилорическом отделах: у 20 (22,7%) – в проксимальном отделе желудка, у 42 (47,7%) – в теле. Тотальные поражения желудка наблюдались у 2 (2,3%) больных.

Клинико-лабораторные методы исследования.

Перед проведением специальных лечебных мероприятий пациентам проводилась следующая последовательность обследований: сбор анамнеза; исследование всех периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, надключичных, подмышечных, боковых, бедренных, локтевых узлов); желудка, печени, селезенки, пара аортальных и латеральных лимфатических узлов, исследование брюшной полости. УЗД проводилась в Sonoscore-30 (Германия) у всех пациентов (170 человек).

Во время обследования ЭФГДС, если у пациентов имеются признаки воспаления в желудке, то Н. проверяется на пилори. При положительном результате определяли уровень его контаминации и проводили бактериологическое исследование в лаборатории микробиологии, иммунологии и вирусологии Ташкентской медицинской академии с целью определения его чувствительности к антибиотикам.

После того, как полученный биоптат прошел стандартные процедуры гистологического исследования, были приготовлены специальные препараты. Гистологическое стекло было диагностировано патоморфологом. Гистоблоки, диагностированные с морфологической

МАЛТ лимфомой, повторно вырезали для иммуногистохимического исследования и помещали во флаконы. Определение моноклональной природы лимфомы МАЛТа в лаборатории кафедры патоморфологии РСНПМЦОиР с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции и реакции непрямой иммунофлюоресценции в гистологических срезах определяли антигены, принадлежащие к В-клеткам, Т-клеткам и дендритным клеткам. В-клеточные антигены: CD20; Т-клеточные антигены: CD4, CD8; в работе использовались специальные антитела: ICO (медбиэлектр, Россия).

В ходе исследования с помощью газовых пакетов была создана специальная среда "Blood Agar Base", селектив с добавками и микроаэрофильными условиями (O₂ – 5%, SO₂ – 10%, NO₂ – 85%) для *Helicobacter pylori* производства МБИ-6.

Метод обнаружения вируса Эпштейна-Бар.

Методом ПЦР был обнаружен фрагмент ДНК белка вируса LMP-1 в клетках лимфомы. Мы провели исследование роли вируса Эпштейна Барра (ВЭБ) в антигенной стимуляции, который является не только хеликобактером пилори, но и ключевым триггерным фактором в возникновении лимфом в литературе на данный момент.

При статистической обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ компьютера "Statistica for Windows 7,0".

В третьей главе диссертации приведен **«Сравнительный анализ этиопатогенетических и клинических проявлений при МЛЖ и раке желудка»**. В данной главе изучено, что по клиническим проявлениям рак желудка и МЛЖ не отличаются друг от друга, однако МЛЖ больше встречается у женщин и вероятность встречаемости заболевания обратно пропорциональна возрасту пациентов более старшего возраста, в отличие от рака желудка. Кроме того, лечение МЛЖ позволяет достичь положительных результатов, тем самым комбинированное лечение способствует улучшению прогностических показателей. Кроме того, в этой главе показано, что изучение роли вируса EBV в желудочной МАЛТ-лимфоме значительно повысит эффективность лечения, если противовирусную терапию сочетать с эрадикационной терапией. В данной главе приведены результаты научных исследований по поводу изучения степени контаминации *H.Pylori* и определения чувствительности к антибиотикам. У 57 пациентов во время проведения эндоскопического исследования были взяты биоптаты из различных областей желудка. Образцы полученных во время взятия биоптата были вложены в транспортную питательную среду и тут же был посеян в свежее изготовленную и высушенную, а также с добавлением крови на поверхность среды "Columbia Agar". По окончании посева, для определения степени контаминации и наличия *H.Pylori* в биопсии уточненном при помощи активности уреазы была помещена в пробирку жидкости, в составе которого имелась мочевины. После инкубации в микроанаэрозоле в течение 3-4 дней не

наблюдался рост колонии агар, то оставлялось еще на 5–7 дней. В результате в 45 (78,9%) случаях наблюдался положительный результат. Уровень контаминации желудка можно определить также изменения цвета среды с мочевиной, помещенного биоптата. При этом у 25 (43,8%) пациентов определилась высокая степень бактериальной контаминации, активность уреазы обнаружилась первые 6 часов. А в других пробирках (56,2%) наблюдались изменения на 18–24 часа, что означает в свою очередь низкий уровень контаминации. Во время изучения степени контаминации полученных биоптатов выяснилось, что в полученных от 5 больных биоптатах не наблюдался одинаковый рост бактериальных колоний. На последующем этапе исследования мы определили чувствительность к очень часто используемым антибиотикам, применяемым в большинстве случаев лечения, в культурах выделяемых *H. Pylori*, выращенном в кровяной агарной среде Мюллера-Хинтона. При этом мы определили чувствительность к кларитромицину, амоксицилину, метронидазолу, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину, а также дополнительно к левомицетину и доксициклину.

Результаты полученных анализов показали, что из 45 изученных штаммов *H. Pylori* лишь 1 (2,2%) полирезистентный, т.е. в одно и то же время отсутствовала чувствительность сразу к 4 антибиотикам. Также определилась резистентность к 3 антибиотикам у 11 (24,4%), к 2 антибиотикам у 8 (17,8%) штаммов и у большинства штаммов (48,4%) из изученных 8 антибиотиков у 1 (одного). При анализе штаммов выделяемых *H. Pylori* при помощи антибиотикограммы выяснилось, что большинство штаммов чувствительны к левофлоксацину-39 (86,6%), самым низко чувствительными антибиотиками оказались рифампицин и левомицетин. Метронидазол и доксициклин сохраняли свою активность относительно 28 штаммов; не теряли свою активность 32 штамма к кларитромицину, а также 34 штамма к амоксицилину и тетрациклину (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *H. pylori* (% из n = 45)

Препарат	Чувствительность	Менее резистентны	Резистентны
Левофлоксацин	86,6	6,7	6,7
Кларитромицин	71,1	13,3	15,6
Амоксициллин	75,6	6,7	17,7
Тетрациклин	75,6	13,3	11,1
Доксициклин	62,2	6,7	30,1
Метронидазол	62,2	17,8	20
Рифампицин	53,3	20	26,7
Левомецетин	55,5	13,2	31,3

Мы провели научное исследование не только на *H.Pylori*, но и относительно роли вируса Эпштейна Барра (ВЭБ), который в данных литературных источниках сегодняшнего дня является основным триггерным фактором развития лимфомы. Для изучения ДНК гена, ответственного за синтез белка LMP-1, методом рандомизированного ПЦР исследования были выбраны 35 (40,3%) пациентов, из группы МЛЖ.

В результате проведенного исследования из 35 пациентов с МЛЖ был обнаружен ВЭБ у 12 (34,3%).

В четвертой главе диссертации «**Результаты научной работы, по поводу морфологических особенностей МЛЖ**» освещены МЛЖ выделенные на 3-х клеточные подтипы: мелкие, промежуточные, смешанные подтипы. Показаны отличия в клиническом течении в результате разделения пациентов включенных в исследование на субклеточные типы, были получены следующие результаты: мелкоклеточные подтипы МЛЖ: 17 (19.3%); промежуточные подтипы МЛЖ: 25 (28.4%); смешанные подтипы МЛЖ: 46 (52.3%). Пациенты были разделены по стадиям заболевания (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

Распределение больных по стадиям заболевания

№	Стадия опухолевого процесса	Основная группа (n=88)
1	I стадия	18 (20,45%)
2	I ₁ стадия	0
3	I ₂ стадия	18 (20.45%)
4	II стадия	70 (79.54%)
5	II ₁ стадия	15 (17%)
6	II ₂ стадия	46 (52.3%)
7	II _E стадия	9 (10.2%)
8	II _{Elien}	2 (2.3%)
9	II _{Ehepar}	2 (2.3%)
10	II _{Epancreas}	5 (5.7%)
11	IV стадия	0
12	Общий	88 (100%)

Пациенты были распределены по группам в зависимости от стадии заболевания, характера течения и определения связи между клеточными подтипами МЛЖ, а также по микроскопическим подтипам МЛЖ. Для

выявления уровня контаминации, при распределении по группам по клеточным признакам, выяснился высокий уровень контаминации (75%). У промежуточно клеточных подтипов этот показатель составил 62,5%, смешанно клеточных 45,5% (смотрите Таблицу 3). Кроме того, во время исследования 35 (39,8%) пациентов были выбраны для рандомизированного исследования гистологического материала. Методом ПЦР был исследован белок LMP-1 ВЭБ. У 34,3% (12) пациентов получены положительные результаты.

В пятой главе диссертации **Проведен анализ полученных результатов лечения МЛЖ». В начале приведен анализ методов лечения МЛЖ в группе мелкоклеточных подтипов, из них 9 пациентов (52,9%) если получали антибактериальную терапию, 6 пациентов (35,3%) лечились хирургическим путем, 2 пациента (11,8%) получали химиотерапию (см. рисунок 1).**

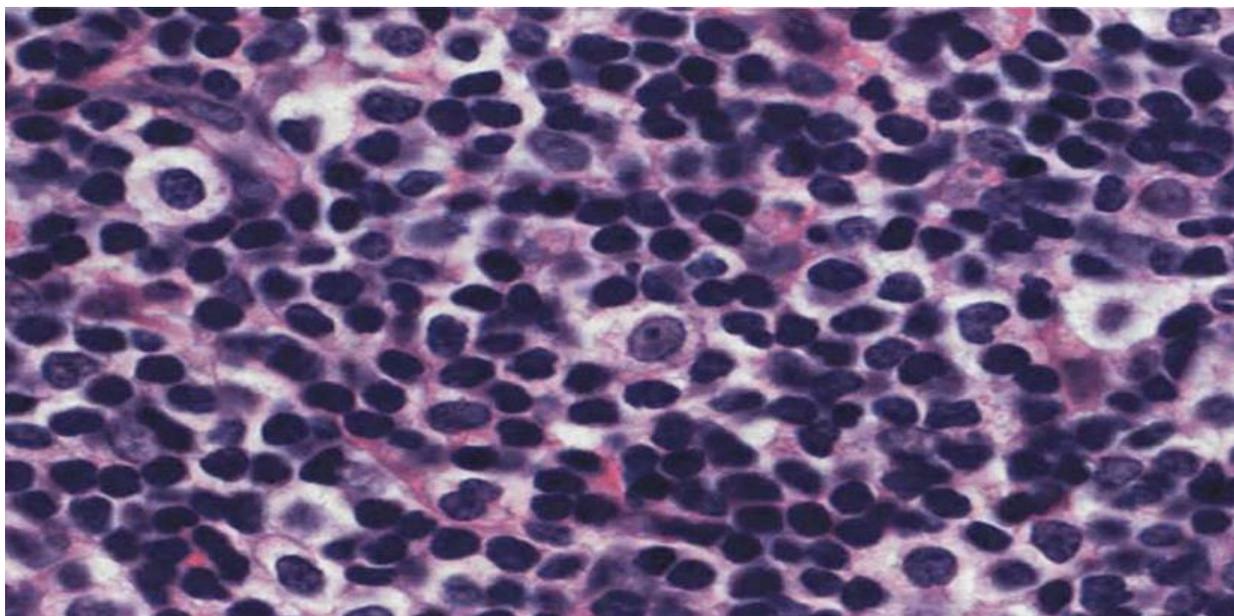


Рисунок 1. Гистологический препарат, 400х (гематоксилин-эозин).
Мелкоклеточный субтип МАЛТ лимфомы желудка

В результате проведенных лечебных мер из 14 пациентов у 11 (88.9%) достигнута полная ремиссия, а у 1 (11.1%) пациентов заболевание стабилизировалось (см. таблицу 3).

Эффективность лечения у пациентов с МЛЖ промежуточно клеточных подтипов, оценивалась у всех (25). Пациенты из этой группы получали химиотерапию по разным схемам в комбинации со стандартной антибактериальной терапией.

У 8 (31,8%) пациентов если проводилось радикальная операция, то у 4,5% паллиативная операция. Исходя из изложенного видно, что лечение промежуточноклеточных подтипов МЛЖ возможно различными терапевтическими средствами. Однако целесообразно применять лечебные средства I ряда (химиотерапия + антихеликобактерная H.pylori) в

зависимости от эффективности лечения, стабильности положительных результатов, характера рецидива заболевания и качества жизни пациента.

Таблица 3

**Результаты лечения клинических подтипов, межклеточных МЛЖ
(n=17)**

Тип лечения	Полная ремиссия Абс. %	Время наблюдения	Стабилизация Абс. %	Всего Абс. %
Анти-Н.pylori	11 – 88.9%	61 месяцев	1 – 11.1%	12 – 52.9%
Хирургическое лечение	3 – 100%	61 месяцев	–	3 – 35.3%
Химиотерапия (СНОР)	–	61 месяцев	2 – 100%	2 – 11.8%
Общий	14 – 82.4%		3 – 17.6%	17 – 100%

Оценивалась эффективность лечения со смежноклеточным подтипом МЛЖ у 46 пациентов. Основной массе пациентов из этой группы (27) была проведена радикальная операция вместе с химиотерапией I ряда. Химиотерапия 10 пациентам была проведена по СНОР. Во всех случаях химиотерапия состояла из 6 циклов. У 9 пациентов совместно с химиотерапией проводилась и антихеликобактерная терапия; 6 пациентам т.к. при химиотерапии по схеме СНОР в 3 цикла выявлена эффективность, этим больным был рекомендован хирургический метод лечения (произведена радикальная операция) (смотрите рисунок 2). Эффективность результатов лечения была высокой у 27 пациентов с промежутокклеточным подтипом с МЛЖ у которых лечение было проведено методом радикальной операции и химиотерапии. Средняя продолжительность ремиссии составляла 57 месяцев (от 24 до 67 месяцев).

Мало эффективной оказалась химиотерапия, применявшаяся по химиотерапевтической схеме, содержащей стандартный атрациклин. Как и на I этапе процесса достигнута полная ремиссия у 2 пациентов из 10 и в результате которого до сегодняшнего дня в течение 54 месяцев. В остальных 5 случаях в результате применения схемы СНОР в 3 цикла у пациентов была достигнута ранняя эффективность и вместе с этим определилась стабилизация процесса. Данные больные наблюдались в среднем в течение 72 месяцев и за этот период рецидива не наблюдалось. Все пациенты были взяты на идентичный метод наблюдения. У 3 пациентов выявлена II₂ стадия заболевания, при котором от 4 циклов СНОР схемы не наблюдалось эффект от лечения. У данных больных наблюдалось распространение процесса в лимфатические узлы, в основном в подбрюшинные и лимфатические узлы брюшной полости.

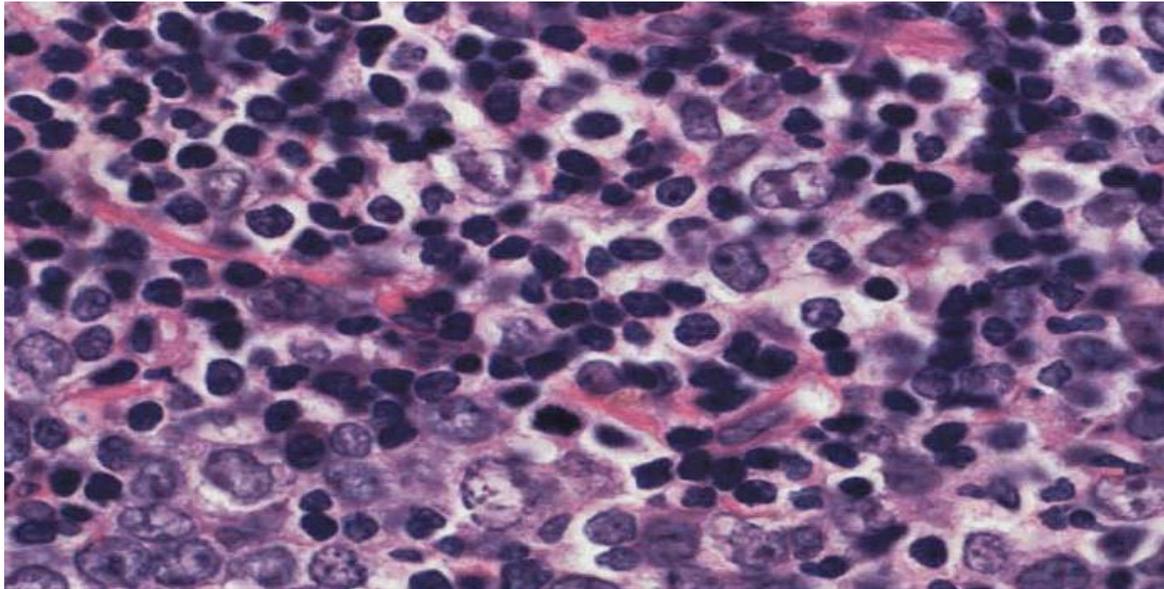


Рисунок 2. Лечение смешанноклеточного субтипа МАЛТ лимфомы

9 пациентов вместе с химиотерапией получали и антихеликобактерное лечение. Химиотерапия проводилась антрациклин содержащей схемой и на основании определения чувствительности бактерий к антибиотикам. Из 9 пациентов у 4 определились штаммы чувствительные к метронидазолу и кларитромицину, им были назначены фторхинолоны. К сожалению, за период наблюдения 56 месяцев у 2 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 3 пациентов достигнута полная ремиссия (смотрите таблицу 4).

Таблица 4

Эффективность лечения смешанноклеточного субтипа МАЛТ лимфомы желудка

Метод лечения	Полная ремиссия Абс. %	Среднее время наблюдения	Стабилизация Абс. %	Прогрессия Абс. %	Общий Абс. %
Радикальная операция + химиотерапия: СНОР	27 – 84.4%	57 мес.	-	-	27 – 84.4%
Химиотерапии: СНОР	2 – 6.25%	54 мес.	5-10.8%	3-6.5%	10 – 21.7%
Химиотерапия СНОР+ антихеликобактерная терапия + противовирусная терапия	3 – 9.38%	56 мес.	2-4.4%	4-8.7%	9 – 19.6%
Общий	32 – 69.6%		7 – 15.2%	7 – 15.2%	46 – 100%

В целях исследования ВЭБ у больных с МЛЖ, из всех больных были выбраны 35 пациентов для рандомизированного исследования. У 12 пациентов из этой группы в полученных материалах исследования, взятого из желудка РНК ВЭБ и белок ЛМП-1 дал положительные результаты. Основная часть данных пациентов, т.е. 10 из них страдали смешанноклеточным подтипом МЛЖ, что было выяснено. После проведения п КТ и эрадикационной терапии тоже не достигнута полная ремиссия. У остальных 2 больных выявлена промежуточноклеточная МЛЖ. В лечение этих пациентов также не была достигнута полная ремиссия. 12 пациентам была проведена противовирусная терапия, также в дальнейшем из 6 пациентов были сравнены результаты в качестве основной и сравнительной групп. В основной группе было проведено интивирусное лечение. Учитывая изложенные данные – у 6 пациентов на основании препаратов ацикловир и циклоферон проводилось вирусное лечение по представленному выше стандартному лечению. Остальным 6 пациентам продолжили лечение стандартным методом.

По данным результатам вышеуказанной таблицы видно, что противовирусная терапия положительно была сказана и на течение заболевания, также у пациентов был продлен интервал без рецидивной выживаемости. При стандартном лечении у пациентов остальных групп обеспечена продолжительность жизни в течение 5 лет, что составило 25%, однако стоит отметить, что данный результат был отмечен у больных, у которых заболевание стабилизировалось ранее. Выясняется, что заболевание без применения противовирусной терапии продолжает прогрессировать и продолжительность жизни пациентов резко снижается.

Продолжительность жизни пациентов основной группы за 5 лет составило 66,67%, так же если учесть, что среди них были пациенты (3) со стабилизацией течения заболевания у оставшихся больных прогрессирование течения заболевания снизилось и положительно повлияло на продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Современные аспекты диагностики и выбора лечебной тактики МАЛТ-лимфомы желудка» сформулированы следующие выводы:

1. Выявлено, что, при МЛЖ основным этопатогенетическим фактором является *H. Pylori* (74.4% *H. pylori* контаминация). Из 35 пациентов у 12 (34,3%) пациентов определена EBV путем ПЦР ЛМП-1 белка. МЛЖ было выделено 3 клеточных субтипа и определено различие прогноза и течения заболевания. При мелкоклеточном субтипе в 100 % случаях выявлено *H. Pylori*, в данном случае роль эрадикационной терапии велика. ЭБВ в 10 случаях выявлено у смешанного клеточного субтипа. Это диктует проведение противовирусной терапии.

2. При диагностики МЛЖ совместно с клиническими, инструментальными методами, применялись цитоморфологические, бактериологические исследования, роль которых велика. У 12 пациентов (34,3%) из 35 методом ПЦР выявлен белок ЛМР-1 ВЭБ. Основным этиопатологическим фактором МЛЖ определен *H. Pylori* (контаминация *H. Pylori* 74,4%).

3. При первичной МЛЖ применялись цитоморфологические, молекулярно-биологические и бактериологические методы исследования со стандартными методами исследования (эндоскопическое исследование, биопсия, ВТО и КТ) по алгоритму обследования. Методом цитоморфологического исследования выделены 3 клеточных субтипа МЛЖ. Белок ЛМР-1 вируса ЭБВ был обнаружен в биоптатах, полученных методом ПЦР с использованием молекулярно-диагностических методов. Предложенный алгоритм диагностических методов в диагностике МЛЖ применение данных метода повышает эффективность методов и в то же время дает возможность проводить сравнительную диагностику. В частности, изучения гистологического исследования материала полученного при диагностике МЛЖ путем ИГХ является наиболее точным диагностическим методом.

4. Эрадикационная терапия при *H. Pylori* необходима для применения при подтипах МЛЖ, однако помимо этого необходимо также обращать внимание на бактериальную резистентность при выборе антибиотикотерапии. В качестве очень низкой резистентной к антибиотикам выяснены фторхинолоны, амоксицилины и кларитрамицин и тем самым были назначены пациентам. В целях улучшения прогноза у пациентов выявленных ВЭБ рекомендовано противовирусная терапия.

5. Первичная МЛЖ в целом относится к группе гетерогенных заболеваний с различной клинической характеристикой, но имеет благоприятный прогностический показатель: у разных клеточных субтипов (малых, промежуточных, смешанных) соответственно общая 5-летняя выживаемость составила 96,8% – 71,4% – 85,9%, а общая 10-летняя выживаемость составила 89,1% – 52,9% – 85,5% соответственно. В мелко клеточном подтипе *H. pylori* поражение имеет наиболее выраженный показатель (96,7%), проявляющийся в виде эндоскопического гастрита, который не встречается в других подтипах, клинически проходит без явных симптомов. Промежуточный субтип характеризуется быстрым развитием и большим проявлением болевого синдрома. Поражения *H. pylori* бывают средней степени. Смешанно клеточный субтип встречается с выраженными клиническими признаками (боль почти 100% у больных), в виде инфильтративных язвенных ран. Отмечается низкий уровень контаминации *H. pylori*, также вирус ЭБВ обнаружен у (10 больных – 21,7%)

6. Лечебные мероприятия при МЛЖ зависят от вида клеточных субтипов МЛЖ, стадию заболевания и определяются в зависимости от выявления *H. Pylori* и ВЭБ. Мелкоклеточный субтип выявляется в I стадии

(47%) в большем количестве случаев, чем другие субтипы и адекватно поддается эрадикационной терапии (эффективность: полная ремиссия 82,4%, длительность 61 мес, 5-летняя выживаемость 100%, безрецидивная 92,9%). Полная ремиссия в смешанном субтипе наблюдалась у 69,6%, длительность 56 мес. В данном субтипе в основном наблюдалась II стадия (93,5%). Оперативное лечение проводится при выявлении угрозы представляющей для жизни больного, при данных случаях лечения не зависит от субтипа.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc. 27.06.2017.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MALLAEV MAKHSUD MUKHAMMADIEVICH

**MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND CHOICE OF THE
TREATMENT TACTICS OF GASTRIC MALT LYMPHOMA**

14.00.15 – Pathologic anatomy

14.00.14 - Oncology

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

TASHKENT - 2019

The theme of doctoral dissertation (DSc) is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.4PhD/Tib.80

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy.

An abstract of the dissertation in two languages (uzbek, russian, english (resume)) is available on the website of the scientific council (www.tma.uz) and the information and education portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific advisers:

Tursunov Hasan Ziyaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Yusupbekov Abrorbek Akhmadzhonovich

Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Isroilov Radjabay

Doctor of Medical Sciences, Professor

Pulatov Donior Anvarovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

The leading organization:

Tashkent Institute for Post-Graduate Medical Education

The dissertation will be defended on «___» _____ 2019 at ___ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi St. 2. Tel .: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered for No. ___). Address: 100109, Tashkent, Almazar district. st. Farabi 2. Educational building No. 2B, 1st floor. Tel / Fax .: (+99871) 150-78-14

Abstract of dissertation sent out on « ___ » _____ 2019 year.

(distribution protocol registry № ___ от « ___ » _____ 2019 year).

G. I. Shaikhova

Chairman of the One-time Scientific Council by the awarding of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N. Zh. Ermatov

Scientific Secretary of the One-time Scientific Council by the awarding of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

R. Isroilov

Chairman of the Scientific Seminar of the One-time Scientific Council by the awarding of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: Diagnosis and improvement of treatment options for gastric MALT lymphoma with the help of modern diagnostic methods and combined treatment tactics.

The object of the scientific research work: The object of the study was 170 patients with gastric MALT lymphoma and gastric cancer who received inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology in the period from 2010 to 2016.

The scientific novelty of the research work is:

in this study, in comparison with the studies carried out to date, a unified diagnostic algorithm has been developed for the diagnosis of breast cancer using not only traditional but also modern research methods, including instrumental and cytological methods;

the prognostic significance of the course of the disease was determined by the method of determining the cell subtypes of gastric MALT lymphoma;

adequate measures for the treatment of gastric MALT lymphoma have been developed, taking into account cell subtypes;

diagnostics of forecasting various factors of gastric MALT lymphoma is achieved, depending on their indicators;

Implementation of the research results.

according to the results of scientific research, to study the specific features of the diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma:

recommendation has been developed (approved by the Ministry of Health on November 11, 2018, 8/301-certificate) on the topic "Methods of diagnosis and treatment of MALT of gastric lymphoma";

the developed algorithm makes it possible to improve the life expectancy of patients suffering from gastric MALT lymphoma up to 1.5 times after the use of combined treatment;

the "Method for the Study of EBV and cell subtypes in gastric MALT lymphoma" was developed (approved by the Ministry of Health on November 11, 2018, 8/301-certificate). The proposed method for predicting the likely consequences of treatment, which in turn contributes to an adequate assessment of further treatment tactics;

the obtained scientific results of the dissertation on improving the quality of diagnosis and treatment of breast cancer were introduced into the practice of healthcare, in particular, in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, the Tashkent City and Djizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (reference from the Ministry Health No. 8n-d / 301 dated November 11, 2018). The application of the proposed integrated approach made it possible to improve the duration without a relapse period of the combined treatment of gastric MALT lymphoma from $8.1 + 0.9$ to $13.2 + 0.4$ months.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of text material is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Маллаев М.М., Орипов О.И., Алманова А.Ш. Меъда МАЛТ лимфомасида даволаш натижалари // Инфекция, иммунитет и фармакология. Тошкент, 2015, № 5. – 119-124 бетлар. (14.00.00, № 15).

2. Маллаев М.М., Исмаилова Ж.А. Особенности развития MALT-Лимфом желудка // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2016, № 4 – С. 131–133. (14.00.00, № 3).

3. Mallaev M.M., Yusupbekov A.A., Ismailova J.A., Abdusattarov R.A. Role of standard antibiotic therapy in helicobacter pylori associated diseases of stomach in development of stomach MALT lymphoma // European Science Review. 2016, № 2, P.127–129. (14.00.00, № 19).

4. Маллаев М.М., Юсуббеков А.А., Исмаилова Ж.А., Абдуллаева Н.Э. Результаты лечения helicobacter pylori ассоциированной MALT лимфомы желудка // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент. 2016, № 1. – С. 69–71. (14.00.00, № 13).

5. Маллаев М.М., Исмаилова Ж.А. Этиологические особенности развития MALT-лимфом желудка // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2016, № 2. – С. 76–78. (14.00.00, № 13).

6. Маллаев М.М., Юсуббеков А.А. Меъда МАЛТ лимфомасини даволашда янгича ёндашув // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2016. Махсус сон. 103–104 бетлар. (14.00.00, № 13).

7. Mallaev M.M. New insight in treatment of MALT lymphoma // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2017, № 1. – С. 127–129. (14.00.00, № 13).

8. Маллаев М.М., Джураев М.Д., Худоёров С.С. Непосредственные результаты хирургического лечения мукозассоциированной лимфоидной опухоли желудка // Медицинский журнал Узбекистана. 2014, № 6 – С. 57–59 (14.00.00, № 10).

9. Маллаев М.М., Юсуббеков А.А., Исмаилова Ж.А., Алиева Д.А., Абдусаттаров Р.А. MALT-лимфомы желудка, возникающие на фоне использования антибиотикотерапии при хеликобактериозной инфекции // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2016, № 5. – С. 38–41. (14.00.00, № 10).

10. Mallaev M.M., Yusupbekov A.A. Comparative parallels of gastric MALT lymphoma // European Science Review. 2017, № 1. – P. 74–76. (14.00.00, № 19).

II бўлим (II часть; II part)

11. Джураев М.Д., Мирзараимова С.С., Маллаев М.М., Худайбердиева М.Ш. Онкологияда ҳамширалик иши. Ўқув адабиёти. – Тошкент. 2013. 220 бет.

12. Пулатов Д.А., Маллаев М.М. Role of Helicobacter pylori in stomach MALT-lymphoma // Материалы III конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент. 2015. – С. 86-87.

13. Mallaev M.M. Role of virus aggression in development of stomach MALT lymphoma. «Annals of Oncology» ESMO Asia congress 2015. Singapore, 2015. P. 64.

14. Маллаев М.М. Способ профилактики выпадения волос у больных, получавших химиотерапию. Рационизаторлик таклифи. Тошкент тиббиёт академияси, № 686, 01.07.2015.

15. Yusupbekov A.A., Mallaev M.M. Treatment of small cell stomach MALT-lymphoma. “ICACT 2015” 26th international congress of anti-cancer treatment. Paris. 2015. –P. 148–149.

16. Mallaev M.M., Pulatov D.A., Yusupbekov A.A. Combined treatment of helicobacter pylori associated stomach MALT-lymphoma “ICACT 2015” 26th international congress of anti-cancer treatment. Paris. 2015. – P. 149–150.

17. Mallaev M.M. Trigger factor in stomach MALT lymphoma. “Annals of Oncology” ESMO 17th World congress on Gastrointestinal cancer. Barcelona, 2015. С. 21.

18. Yusupbekov A.A., Mallaev M.M. Small cell stomach MALT lymphoma. «Annals of Oncology» ESMO 17th World congress on Gastrointestinal cancer. Barcelona, 2015. – С. 21-22.

19. Маллаев М.М., Юсуббеков А.А., Атаханова Н.Э., Абдусаттаров Р.А., Иногамова М.Б. Лимфомаларни ташхислаш ва даволаш. Тошкент – 2017.

20. Юсуббеков А.А., Маллаев М.М. Алгоритм диагностики МАЛТ лимфомы. Рационизаторлик таклифи. Тошкент тиббиёт академияси.

21. Юсуббеков А.А., Маллаев М.М. Меъдада МАЛТ лимфомасини ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари. Услубий тавсиянома. Тошкент – 2018. 25 бет.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.
(7декабр 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 16 декабря 2019 года
Объем – 2,14 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 0505-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru