

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАМАРИЗАЕВ ДИЛШОД ЮНУСОВИЧ

**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ГОРМОНАЛ ФАОЛ ЎСМАЛАРИ БИЛАН
ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАНИШДА БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.14 - Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мамаризаев Дилшод Юнусович

Буйрак усти беги гормонал фаол
ўсмалари билан жарроҳлик даволанишда
беморларни олиб бориш хусусиятлари 3

Мамаризаев Дилшод Юнусович

Особенности ведения больных с
гормонально-активными опухолями
надпочечников при хирургическом лечении..... 29

Mamarizaev Dilshod Yunusovich

Features of the management of patients
in surgical treatment with hormone-active
tumors of the adrenal glands..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 62

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАМАРИЗАЕВ ДИЛШОД ЮНУСОВИЧ

**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ГОРМОНАЛ ФАОЛ ЎСМАЛАРИ БИЛАН
ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАНИШДА БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.14 - Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1921 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Джураев Миржалол Дехканович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Муҳаммедаминов Шухрат Каримджанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бойко Елена Владимировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашининг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертасиясига аннотасия)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги кунда буйрак усти беzi хавфли ўсмар касалликлари тиббиёт соҳасидаги долзарб муаммолардан асосийси бўлиб қолмоқда. Бир қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, «...2021 йилда дунёда буйрай усти беzi хавфли усма касаллиги 25 578 та Европа мамлакатлар беморларида, шу жумладан эркакларда 10 499 та (41,0%) ва аёлларда 15 079 та (59,0%) аниқланган. Ушбу кўрсаткичнинг 2020 йилга нисбатан ўсиш суръати 16,4% ҳамда 100 000 аҳолига хавфли ўсма билан касалланиш даражаси 74,0 ни ни ташкил этди»¹. Айни пайтда буйрак усти беzi ўсмалари билан касалланиш сонини ортиб бориши, патогенетик механизмлари, клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари, оғир асоратлар юзага келишини ҳисобга олган ҳолда жарроҳлик даво муолажаларини буюриш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда буйрак усти беzi ўсма касалликларни клиник ва патогенетик жиҳатларини аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада буйрак усти беzi гормонал фаол ўсмаларининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш, ўз вақтида мақбул даволаш усулини танлаш, беморларни жарроҳликдан олдин ва кейинги этапларида олиб боришни такомиллаштириш, касалликлар мавжуд беморларда қайталанишни олдини олиш комплекс чора тадбирларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислашга, касалликни даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижаларга эришилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризасиянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, гормон-фаол буйрак усти ўсмалари билан жарроҳлик даволашда беморларни бошқариш самарадорлигини ошириш, уларни даволаш-профилактика чора-тадбирлари такомиллаштириш орқали юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» 2022 йил 28

¹ WHO 2022

январидаги ПФ-60-сонли², Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги» ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонларида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» 2021-йил 28-июлдаги ПК-5199-сон ва фармонида ва 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 қарорларида ва ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларда жаррохликдан олдинги тайёргарлик даврида α -адреноблакторларни қўллаш зарурий босқичи бўлиб, чунки улар катехоламинларнинг юрак-қон томир тизимига ортикча таъсирини камайтиришга ёрдам беради. Шунга қарамасдан ханузгача α -адреноблакторлар билан жаррохликдан олдинги тайёргарлик самарадорлигининг умумий тан олинган мезонлари ишлаб чиқилмаган (Шихмагомедов Ш. Ш. 2023). Оилавий ёки феохромоцитома билан боғлиқ ирсий синдромларнинг ҳар қандай таркибий қисмларининг мавжудлиги, ҳамда клиник аломатларнинг кузатилиши лаборатор текширишлар учун кўрсатма ҳисобланади (Стегний К. В. 2020). Илгари шу мақсадда катехоламинларнинг сийдик билан кунлик чиқарилишини аниқлаш ва уларнинг плазмадаги концентрациясини ўлчаш усули кенг қўлланилган. Аммо қонда катехоламинлар мавжудлигининг қисқа муддати туфайли бу усулни кам маълумоттли деб ҳисобланади (Мурадян А. Г. ва Дедов И. И. 2019). Ҳозирги вақтда феохромоцитомани лаборатор диагностикасининг энг аниқ ва оммабоп усули сийдикда метанефринларнинг кунлик чиқарилишини ўлчаш ҳисобланади ва ушбу усулнинг сезгирлиги 99% га этади ва ўзига хослик 87-90% ни ташкил қилади (Румянцев П. О. 2018). Шу билан бирга, феохромоцитоманинг лаборатор белгиларини ўз вақтида аниқланмаслиги, нотўғри салбий натижалар кўринишида олиниши бемор учун фалокатли оқибатларга олиб келиши мумкин.

Феохромоцитома билан оғриган беморларда гиперкинетик вазоконстриктор, гипертензия шакли ривожланади, бу юракнинг диастолик функциясининг бузилишига ва ўз навбатида сурункали юрак этишмовчилиги ривожланишига олиб келади. Шу билан бирга, ушбу беморларда оғир

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги № УП-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

асоратларни ривожланишига юрак-қон томир тизимининг таркибий ва функционал бузилишларига ҳам сабаб бўлиши мумкин (Кутовой А. Б. 2018). Феохромоцитомани ташхислаш ва даволаш бўйича Россия Эндокринологлар Ассоциациясининг клиник тавсияларида жаррохликдан камида 7 кун олдин α -адреноблакаторлар буюрилиши керак тавсия этилган. Операциядан олдин самарали тайёргарликнинг асосий шартларидан бири танада керакли даражада суюқлик ҳажмини тўлдиришдир. П. О. Румянсевнинг (2018) фикрига кўра жаррохликдан олдинги тайёргарликнинг етарлилиги мезони бу организмда камида 3 л/мин/м² кўрсаткичда юрак отиш қийматини тўлдириш ва умумий периферик қон томир қаршилигини нормаллаштириш зарурлиги асосланган. Ҳамда марказий ва периферик гемодинамиканинг ҳолатини объективлаштириш учун реография ва ЭКГ мониторингидан фойдаланиш зарурлиги аниқланган (П. Н. Ромашченко 2020). Беморнинг жаррохлик амалиётига тайёргарлик мезонлари бу гипертоник хуружларни пасайтириш, гиповолемик синдромни енгиллаштириш (клиник ва жаррохликдан олдин марказий веноз босимни ўлчаш натижаларига кўра), ритм бузилишларини бартараф этиш, метаболик касалликларни тузатиш ҳисобланади (Мотренко А. Ю. ва Бритвин Т. А. 2021).

Мамлакатимизда хавфли феохромоцитомادا артериал гипертензиянинг турли шакллариининг клиник хусусиятларини ҳисобга олмаган ҳолда даволаш, α -адреноблакаторлар билан жаррохликдан олдинги тайёргарлик тадбирларини ўтказиш, гипертоник кризларни бошқариш, пароксизмал гипертензияни бартараф этиш тадбирларига бағишланган қатор тадқиқотлар амалга оширилган (Эргашов Б. К. 2024; Алимухамедова Г. А. 2021; Тилляшайхов М.Н. 2022). Шунга қарамасдан Самарқанд вилояти ҳудудида хавфли феохромоцитоманинг эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш ва даволашни мақбул усулларини танлаш, ҳамда беморларни жаррохликдан олдинги даврда тайёрлаш чора тадбирларини оптималлаштириш орқали келиб чиқадиган асоратларни олдини олишга қаратилган даволаш амалиёти тўлалигича йўлга қўйилмаган. Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган онкология амалиётида хавфли феохромоцитома билан касаланган беморларга жаррохлик амалиётларини ва диагностика воситаларини танлашга ёрдам беради. Юқорида айтилганларга асосланиб, хавфли феохромоцитома билан касаланган беморларда мазкур патологияни ташхислаш мезонларини қайта кўриб чиқиш, даволаш, жаррохликдан олдинги даврга тайёрлаш ва реабилитация босқичларини тўғри ташкил этиш касалликларининг қайталаниши ва мумкин бўлган асоратларининг олдини олишга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш ва жаррохлик амалиёти даволашни такомиллаштириш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 012000260-сонли «Инсон организмнинг юқумли ва юқумсиз ижтимоий аҳамиятга эга касалликларини олдини олиш, диагностикаси ва даволашнинг илғор

технологияларини ишлаб чиқиш» илмий-тадқиқот режаси доирасида бажарилган (2021-2023 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади: жаррохликдан олдинги тайёргарлик тактикасини оптималлаштириш орқали буйрак усти беги гормонал фаол хавфли феохромоцитомаси бўлган беморларни даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўсимта ҳажми, касалликнинг давомийлиги, гипертензив инқирозлар интенсивлиги касалликнинг натижасига таъсирини ва хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларнинг омон қолишини ўрганиш. Юқоридаги параметрларнинг PASS ва GAPP шкаласи билан корреляциясини аниқлаш;

хавфли феохромоцитомани эрта ташхислаш учун суткалик сийдикда метанефрин ва норметанефриннинг миқдори ортишининг миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш;

жаррохлик аралашувидан олдин асоратлар сонини камайтириш ва беморларнинг умумий клиник ҳолатини яхшилаш учун гемодинамик кўрсаткичларга асосланган жаррохликдан олдинги тайёргарлик методологиясини такомиллаштириш;

асосий прогноз омилларини ҳисобга олган ҳолда хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни жаррохлик даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини ўрганиш ва аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика клиник онкологик диспансери (Россия Федерацияси Уфа шаҳри малумотнома 06.12.2023 йил №01-06/3297пр) Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида, шунингдек, РИО ва РИАТМ Самарқанд филиалига мурожаат қилган буйрак усти гормонал фаол ўсмалари бўлган 118 нафар бемордан иборат эди.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинган беморларнинг периферик қони ва қон зардоби, ҳамда пешоби ва биоматерил ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, биокимёвий, инструментал (ултратовуш, эндоскопик, радиоизотоп, МСКТ) ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

хавфли феохромоцитоманинг кечишида ўсма ҳажми, гипертензив синдромларнинг интенсивлиги, PASS, GAPP кўрсаткичлари ва преморбид фон салбий прогностик хавф омиллар эканлиги асосланган;

хавфли феохромоцитоманинг эрта ташхислашда суткалик сийдикда фракцияланган метанефрин ва норметанефрин миқдорининг 350 мкг/сут. дан ортиши касалликни диагностик маркер эканлиги асосланган;

буйрак усти беги хавфли феохромоцитоманинг жаррохлик амалиётидан олдинги даврда қон томирларнинг умумий қаршилиги индексини аниқлаш ҳисобига α -адреноблокаторлар оптимал дозаси ва қўллаш давомийлигини танлаш орқали даволаш тактикаси такомиллаштирилган;

хавфли феохромоцитома беморларда жаррохликдан олдин тайёргарлик пайтида доксазозинни қўлланганда, хирургик амалиёт вақтида гипертоник кризларни ривожланмаслиги ва интраоперацион қон кетиши камайиши ҳисобига даво тактикаси такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

феохромоцитомани эрта ташхислаш учун мунтазам тест сифатида 24 соатлик пешоб таркибидаги метанефрин ва норметанефрин даражасини аниқлашни қўллаш тавсия этилади. Бу эндокрин ўсмаларга шубҳа қилинган беморларни мунтазам баҳолашнинг бир қисми бўлиши керак;

хавфли феохромоцитомаси мавжуд беморларда такомиллаштирилган жаррохликдан олдинги тайёрлаш усули индивидуал ёндашувга эътибор қаратган ҳолда амалиётга фаол жорий этиш керак, бу асоратлар сонининг камайишига ва беморларнинг жаррохликдан олдинги ҳолатининг яхшиланишига олиб келиши керак;

феохромоцитомани билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш жараёнига кўп даражали мониторингни, шу жумладан гормонал тадқиқотларни ва МСКТни бирлаштириш тавсия этилади. Бу нафақат ташхисни яхшилади, балки жаррохлик асоратлари хавфини камайтиради;

тиббий мутахассислари учун хавфли феохромоцитомани ташхислаш ва даволашнинг сўнгги ютуқлари бўйича тренинглар ўтказиш керак, бу эса касбий тайёргарлик даражасини ва кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини оширади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатория, инструментал, жаррохлик ва статистик тадқиқот усуллари хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни даволашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг частотаси, шакли, ўсмани хажми ва хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни асоратлари табиатини ўрганиш, беморларда мақбул жаррохлик даволаш тактикасини белгилаш учун периферик қон томир қаршилиги индексини баҳолаш асосида гипертензия шаклига қараб буйрак усти беши гормон-фаол ўсмалари бўлган беморларни жаррохликдан олдинги тайёргарлик сифатини баҳолашнинг объектив мезонлари ишлаб чиқиши ва даволаш-диагностик чора тадбирларини такомиллаштириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хавфли феохромоцитома билан оғриган болаларни асоратларнинг тури, хажми ва мавжудлигига қараб жаррохлик амалиётига беморларни тайёрлаш учун кўрсатмалар, ҳамда диагностик ва даволаш чора тадбирларини такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган тавсияларини қўллаш орқали юзага келиши мумкин бўлган

асоратларнинг олдини олиш ва даво натижаларини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Буйрак усти беzi ўсмалари билан жароҳлик даволанишда беморларни олиб бориш хусусятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Биринчи илмий янгилик: хавфли феохромоцитоманинг кечишида ўсма ҳажми, гипертензив синдромларнинг интенсивлиги, PASS, GAPP кўрсаткичлари ва преморбид фон салбий прогностик хавф омиллар эканлиги асосланганлиги 2022 йил 26 сентябрдаги №91-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиали, 2022 йил 28 сентябрдаги №97-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 24 сентябрдаги 06/51-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилган усул нафақат беморнинг оғирлигини аниқроқ баҳолаш, балки салбий натижа хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлаш имконини беради. Бу юрак-қон томир асоратлари билан боғлиқ хавф омиллари ҳақида батафсилроқ тасаввур қилишга имкон беради. Белгиланган прогностик хавф омилларини тизимли таҳлил қилиш терапия натижаларини яхшилаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* хавли феохромоцитома билан оғриган беморларда ўсимта ҳажми, касалликнинг давомийлиги, оғирлашган преморбид фон ва гипертензив синдромларнинг интенсивлиги каби прогностик хавф омилларини эрта аниқлаш жарроҳликдан олдинги тайёргарлик стратегиясини оптималлаштиришга имкон берди, бу еса ўз навбатида жарроҳликдан кейинги асоратлар ривожланиш хавфини камайтиради ва давлат бюджети маблағларини 14,4 % тежашга еришилди. *Хулоса:* хавли феохромоцитома билан оғриган беморларда ўсимта ҳажми, касалликнинг давомийлиги, оғирлашган преморбид фон ва гипертензив синдромларнинг интенсивлиги каби прогностик хавф омилларини эрта аниқлаш жарроҳликдан олдинги тайёргарлик стратегиясини оптималлаштириш натижасида ижобий тартиби учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 14,4 % иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини 2-3 кунга қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш, маблағларни иқтисод қилишга эришилган.

Иккинчи илмий янгилик: хавфли феохромоцитоманинг эрта ташхислашда суткалик сийдикда фракцияланган метанефрин ва норметанефрин миқдорининг 350 мкг/сут. дан ортиши касалликни диагностик маркер эканлиги асосланганлиги 2022 йил 26 сентябрьдаги №91-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиали, 2022 йил 28 сентябрьдаги №97-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник

кенгашининг 2024 йил 24 сентябрдаги 06/51-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* суткалик сийдикда фракцияланган метанефрин ва норметанефринни 350 мкг/сут. дан ортиши хавфли феохромоцитоманинг диагностик белгиси сифатида аниқлаш ушбу касалликни эрта ва аниқ ташхислашга имконият беради, бу еса ўз навбатида дори-дармонларни ва жарроҳлик даволашни ўз вақтида бошлаш туфайли ўлимни камайтиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* кундалик сийдикда фракцияланган метанефрин ва норметанефринни кунига 350 мкг/сут. дан ортиқ концентрацияларда аниқлаш хавли феохромоцитоманинг диагностик белгисидир. Бу касалликни ўз вақтида ва аниқ ташхислаш, кўплаб диагностика муолажалари ва кераксиз тиббий аралашувлардан қочиш имконини беради, бу еса молиявий харажатларнинг камайишига олиб келади. Бундан ташқари, тиббий ва жарроҳлик даволанишни ўз вақтида бошлаш оғир асоратлар ривожланишининг олдини олишга имкон беради ва натижада қиммат стационар даволаниш, интенсив терапия ва жарроҳликдан кейинги узок муддатли парвариш зарурати туғилмайди. Шунингдек, бу давлат бюджети харажатларининг 22 % тежашга ёрдам беради. *Хулоса:* кундалик сийдикда фракцияланган метанефрин ва норметанефринни кунига 350 мкг/сут. дан ортиқ концентрацияларда аниқлаш хавли феохромоцитоманинг диагностик белгисидир. Бу касалликни ўз вақтида ва аниқ ташхислаш, кўплаб диагностика муолажалари ва кераксиз тиббий аралашувлардан қочиш имконини беради, бу еса молиявий харажатларнинг камайишига олиб келади. Бундан ташқари, тиббий ва жарроҳлик даволанишни ўз вақтида бошлаш оғир асоратлар ривожланишининг олдини олишга имкон беради ва натижада қиммат стационар даволаниш, интенсив терапия ва жарроҳликдан кейинги узок муддатли парвариш зарурати туғилмаслиги орқали даволаш натижаларини ижобий тартиби учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 22 % га иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини 1-2 кунга қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш, маблағларни иқтисод қилишга эришилган.

Учинчи илмий янгилик: буйрак усти беги хавфли феохромоцитоманинг жарроҳлик амалиётидан олдинги даврда қон томирларнинг умумий қаршилиги индексини аниқлаш ҳисобига α -адреноблокаторлар оптимал дозаси ва қўллаш давомийлигини танлаш орқали тактикаси такомиллаштирилганлиги 2022 йил 26 сентябрдаги №91-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиали, 2022 йил 28 сентябрдаги №97-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 24 сентябрдаги 06/51-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* умумий периферик қон томир қаршилиги индексини аниқлашга асосланган хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни жарроҳликдан олдин тайёрлашнинг усули ишлаб чиқилган. Методология алфа-адреноблокаторларни тайинлашга шахсийлаштирилган ёндашувдан

иборат бўлиб, у клиник натижаларни яхшилади ва асоратларнинг умумий хавфини камайтиради. Беморларнинг жаррохликдан олдинги ҳолатини самарали бошқариш жаррохлик амалиётларини муваффақиятини оширишга ва жаррохликдан кейинги асоратларни камайтиришга ёрдам берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* Умумий периферик қон томир қаршилиги индексини аниқлашга асосланган хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни жаррохликдан олдинги тайёрлаш методологияси ишлаб чиқилган бу периоператив даврда беморларни бошқариш тактикасини сезиларли даражада яхшилашга ёрдам беради. Ушбу усул бизга алфа-адреноблокаторнинг оптимал дозасини шахсийлаштирилган равишда танлаш ва улардан фойдаланишнинг зарур давомийлигини аниқлаш имконини беради, бу гемодинамик параметрларнинг барқарорлашишига, асоратлар хавфини камайтиришга ва жаррохлик амалиёти арафасида беморнинг умумий аҳволини яхшилашга олиб келади. Ушбу техниканинг жорий этилиши юқори самарадорликни кўрсатди, чунки у беморнинг касалхонада ўтказадиган вақтини қисқартирди ва жаррохликдан кейинги асоратлар частотасини камайтирди, ётоқ кунлари қисқаришига олиб келди ва давлат бюджетидан 10,5% тежашга еришди. *Хулоса:* Умумий периферик қон томир қаршилиги индексини аниқлашга асосланган хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларни жаррохликдан олдинги тайёрлаш методологияси ишлаб чиқилган бу периоператив даврда беморларни бошқариш тактикасини сезиларли даражада яхшилашга ёрдам беради. Ушбу усул бизга алфа-адреноблокаторнинг оптимал дозасини шахсийлаштирилган равишда танлаш ва улардан фойдаланишнинг зарур давомийлигини аниқлаш имконини беради, бу гемодинамик параметрларнинг барқарорлашишига, асоратлар хавфини камайтиришга ва операция арафасида беморнинг умумий аҳволини яхшилашга олиб келади. Ушбу техниканинг жорий этилиши юқори самарадорликни кўрсатди, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 10,5% га иқтисод қилиш, беморнинг касалхонада ўтказадиган вақтини қисқартирди ва операциядан кейинги асоратлар частотасини камайтирди, ётоқ кунлари қисқаришига олиб келди ва давлат бюджетидан тежашга еришди.

Тўртинчи илмий янгилик: хавфли феохромоцитома беморларда жаррохликдан олдин тайёргарлик пайтида доксазозинни қўлланганда, хирургик амалиёт вақтида гипертоник кризларни ривожланмаслиги ва интраоперацион қон кетиши камайиши ҳисобига даво тактикаси такомиллаштирилганлиги 2022 йил 26 сентябрьдаги №91-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиали, 2022 йил 28 сентябрьдаги №97-сонли буйруқ билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 24 сентябрьдаги 06/51-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Операциядан олдинги тайёргарликнинг тавсия этилган усули хавли феохромоцитома билан оғриган беморларда жаррохликдан кейинги асоратлар даражасини сезиларли даражада камайтирди, бу асосий гуруҳ

(3,33%) ва назорат гуруҳи (29,31%) ўртасидаги кўрсаткичларнинг сезиларли фарқи билан тасдиқланади. Ушбу прогрессив ёндашув нафақат беморларнинг умумий омон қолиш даражасини оширишга ёрдам беради, балки уларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, такрорий тиббий аралашувлар ва реабилитацияга бўлган еҳтиёжни камайтирди, шунингдек, ётоқ кунларининг қисқаришига ёрдам берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* алфа-адреноблокаторлар билан шахсийлаштирилган равишда танланган терапия асосида хавли феохромоцитома билан оғриган беморларни жарроҳликдан олдин тайёрлашнинг тавсия этилган усули жарроҳликдан кейинги асоратларнинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди, бу назорат гуруҳидаги 29,31% билан солиштирганда асосий гуруҳда 3,33% ни ташкил етди. Ушбу натижа жарроҳлик аралашуви хавфсизлигининг ошиши ва беморларнинг умумий омон қолишининг яхшиланишини кўрсатади, бу еса ушбу патологияга ега беморларни жарроҳликдан олдин бошқаришда шахсийлаштирилган ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди. Ушбу техниканинг жорий этилиши унинг юқори самарадорлиги билан оқланади, чунки жарроҳликдан кейинги асоратлар сонини камайтириш такрорий жарроҳлик аралашувлар, асоратларни даволаш ва беморларнинг касалхонада қолиш муддатини тўғридан-тўғри камайтиради ва давлат бюджетини 1,6 баравар тежашга еришилди. *Хулоса:* алфа-адреноблокаторлар билан шахсийлаштирилган равишда танланган терапия асосида хавли феохромоцитома билан оғриган беморларни жарроҳликдан олдин тайёрлашнинг тавсия этилган усули жарроҳликдан кейинги асоратларнинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди, бу назорат гуруҳидаги 29,31% билан солиштирганда асосий гуруҳда 3,33% ни ташкил етди. Ушбу натижа жарроҳлик аралашуви хавфсизлигининг ошиши ва беморларнинг умумий омон қолишининг яхшиланишини кўрсатади, бу еса ушбу патологияга эга беморларни жарроҳликдан олдин бошқаришда шахсийлаштирилган ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди. Ушбу техниканинг жорий этилиши унинг юқори самарадорлиги билан оқланади, чунки жарроҳликдан кейинги асоратлар сонини камайтириш такрорий жарроҳлик аралашувлар, асоратларни даволаш ва беморларнинг касалхонада қолиш муддатини тўғридан-тўғри камайтиради бундай беморларни энг мақбул даволаш тактикаси асосланиши сабабли беморларда даволаш натижаларини яхшилаши орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини ва давлат бюджетини 1,6 баравар тежашга еришилди, шифохонада бўлиш вақтини 1-2 кунга қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

«Буйрак усти беши ўсмалари билан жарроҳлик даволанишда беморларни олиб бориш хусусиятлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 14 сентябрдаги № 9357 -сонли хати юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертасия мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 5 таси республика, 3 таси хорижий журналларда, 6 та тезис ва 2 та услубий тавсиянома нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Илмий иш замонавий онкологиянинг долзарб муаммоларидан бирига, шу жумладан, гормонално-фаол ўсимталари бўлган буйрак устки безлари беморларини замонавий усуллардан фойдаланган ҳолда бошқариш ва жарроҳлик даволаш тактикасини такомиллаштиришга бағишланган.

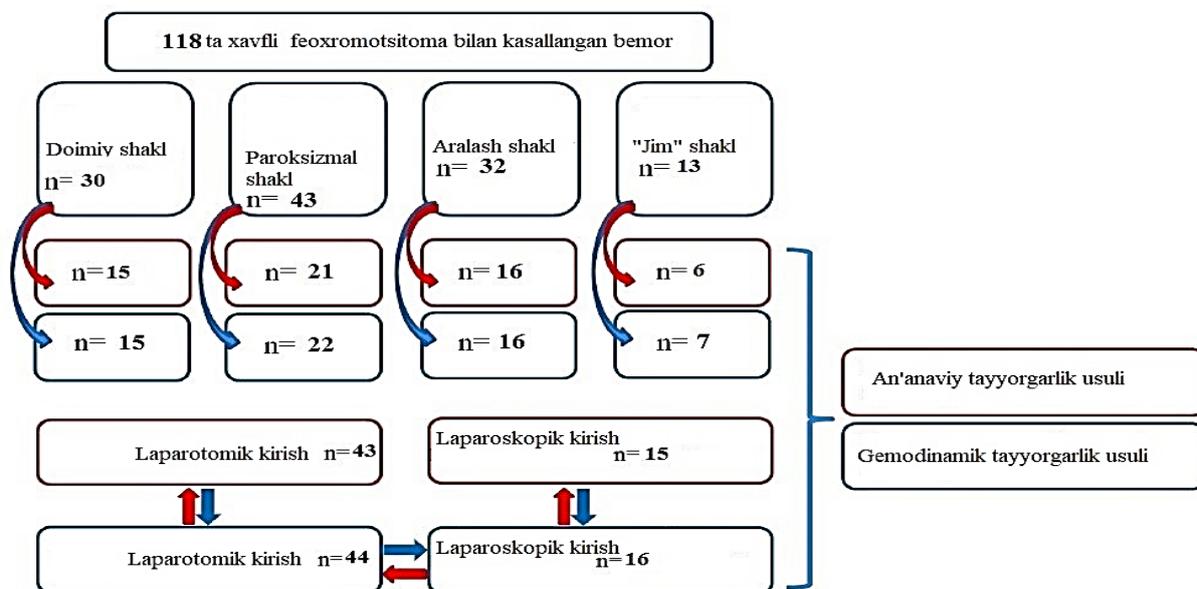
Диссертациянинг кириш қисмида диссертациянинг долзарблиги ва талабгирлиги асосланади, мақсад ва вазифалар, объект ва предмет шакллантирилади, тадқиқотнинг мамлакат илм-фан ва техника устуворликларига мос келиши кўрсатилади, натижалар ишончлилиги исботланади, тадқиқотнинг хусусиятлари ва амалий натижалари, натижаларни апробатсия қилиш ва чоп этиш тўғрисида ҳам маълумот берилади, шунингдек, диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилади.

Диссертациянинг биринчи боби «**Буйрак усти безларининг гормонал фаол ўсимталари билан касалланган беморларни бошқариш ва жарроҳлик даволашнинг замонавий қарашлари (адабиётлар шарҳи)**» деб номланади. Ушбу бобда хронологик тартибда хавfli феохромотцитомани диагностика қилиш ва даволаш, унинг учраш тезлиги, гормонал ҳолатни аниқлаш, шунингдек, ушбу касалликнинг этиологик омиллари бўйича илмий ишлар тақдим этилган ва таҳлил қилинган. Кўплаб илмий манбаларни таҳлил қилиш жараёнида патологияни таснифлаш ва диагностика қилиш, лапароскопик жарроҳлик аралашуви усуллари, операцияга тайёргарликни оптималлаштиришдан тортиб, даволашнинг узоқ муддатли натижаларини баҳолашгача бўлган маълумотлар кўриб чиқилди. Шунингдек, замонавий тиббиётнинг ушбу долзарб масаласи бўйича кейинги тадқиқотлар зарурлиги асослаб берилган.

Диссертациянинг, «**Тадқиқотни материали умумий тавсифи ва текширув усуллари**» деб номланган, иккинчи бобида тадқиқот объекти, клиник-функционал усуллар, шунингдек, қўйилган мақсадга эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилишни таъминлайдиган методик ёндашувлар тавсифи келтирилган.

Танлов ҳажми 118 та хавfli феохромотцитомани билан касалланган бемордан иборат эди. Тадқиқотнинг барча иштирокчилари Республика клиник онкология диспансерининг бўлимларида (Россия Федерацияси, Бошқирдистон Республикаси, Уфа шаҳри), Республика ихтисослаштирилган онкология ва

радиология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИОваРИАТМ) ва РИОваРИАТМ Самарқанд филиалида даволанганлар (1-расм).



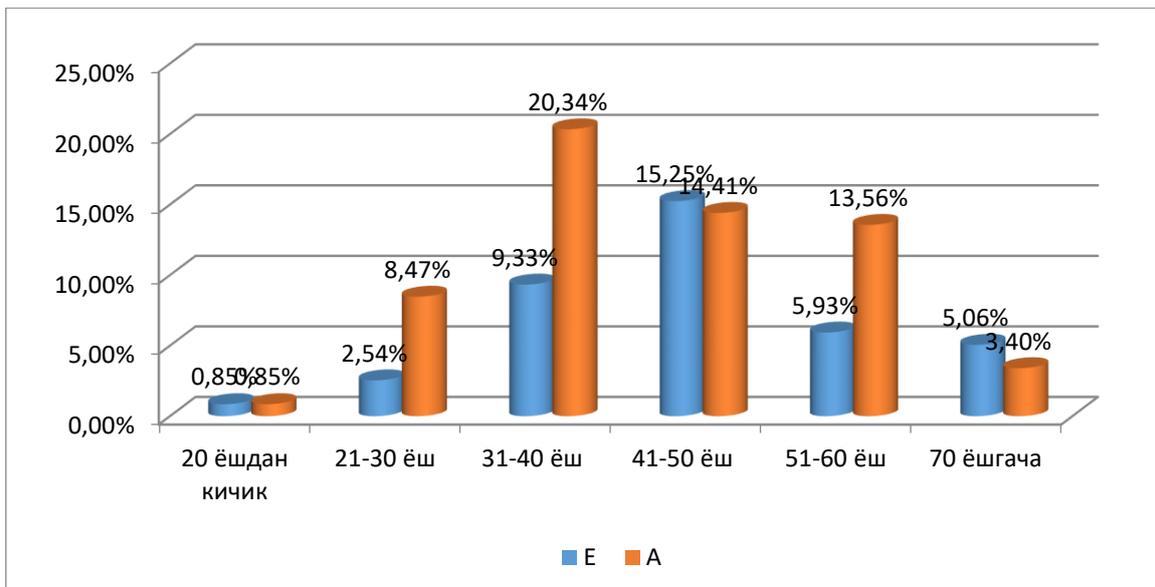
1-расм. Тадқиқот дизайни

Гемодинамик усулда жаррохлик амалиётига тайёргарлик кўрилган асосий гуруҳни таҳлил қилганда куйидаги кўрсаткичларни қайд этиш мумкин: Гемодинамик усулда жаррохликга тайёргарлик кўрилган гуруҳда Т1Н0М0 босқичидаги беморлар 31 нафарни (51,67%), Т2Н0М0 босқичидаги беморлар эса 29 нафарни (48,33%) ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги ўртача ўсма ҳажми $5,44 \pm 1,78$ см, беморларнинг ўртача ёши эса $47,58 \pm 13,67$ ёшни ташкил этди. Анъанавий усулда жаррохликга тайёргарлик кўрилган назорат гуруҳида эса касаллик босқичлари бўйича беморлар куйидагича тақсимланди: Т1Н0М0 босқичидаги беморлар 30 нафарни (51,7%), Т2Н0М0 босқичидаги беморлар эса 28 нафарни (48,3%) ташкил этди. Ушбу гуруҳда ўртача ўсма ҳажми $5,41 \pm 1,75$ см, беморларнинг ўртача ёши эса $46,99 \pm 14,01$ ёшни ташкил этди. Биз кўришимиз мумкинки, иккала гуруҳ ҳам барча асосий тадқиқот кўрсаткичлари бўйича деярли бир хил эди.

Аксарият беморлар меҳнатга лаёқатли ёшда, яъни 18 дан 60 ёшгача эди.

Беморларнинг жинс бўйича тақсимоти куйидагича эди: эркеклар — 46 нафар (38,98%), аёллар — 72 нафар (61,02%), бу эса эркеклар ва аёллар ўртасидаги нисбатни 1:1,56 га тенг эканлигини кўрсатади (2-расм).

62 (52,5%) беморда буйрак усти безларининг гормонал фаол ўсимталари ўнг томонда аниқланган, 56 (47,5%) беморда эса чап томонда аниқланган. Анамнез маълумотларига кўра, касалликнинг давомийлиги 6 ойдан 6 йилгача бўлиб, ўртача $32,27 \pm 1,77$ ойни ташкил этган. Шунинг таъкидлаш жоизки, беморларнинг аксарияти касалликнинг биринчи белгилари пайдо бўлганидан кейин 18 ой бўлмасидан олдин ихтисослаштирилган муассасаларга мурожаат қилмаган. Касалликнинг биринчи белгилари пайдо бўлганидан бир йил ичида фақат 17 (14,4%) бемор мурожаат қилган, ҳолбуки, биринчи белгилари пайдо бўлганидан тўрт йил ўтгач, 15 (12,7%) бемор мурожаат қилган.

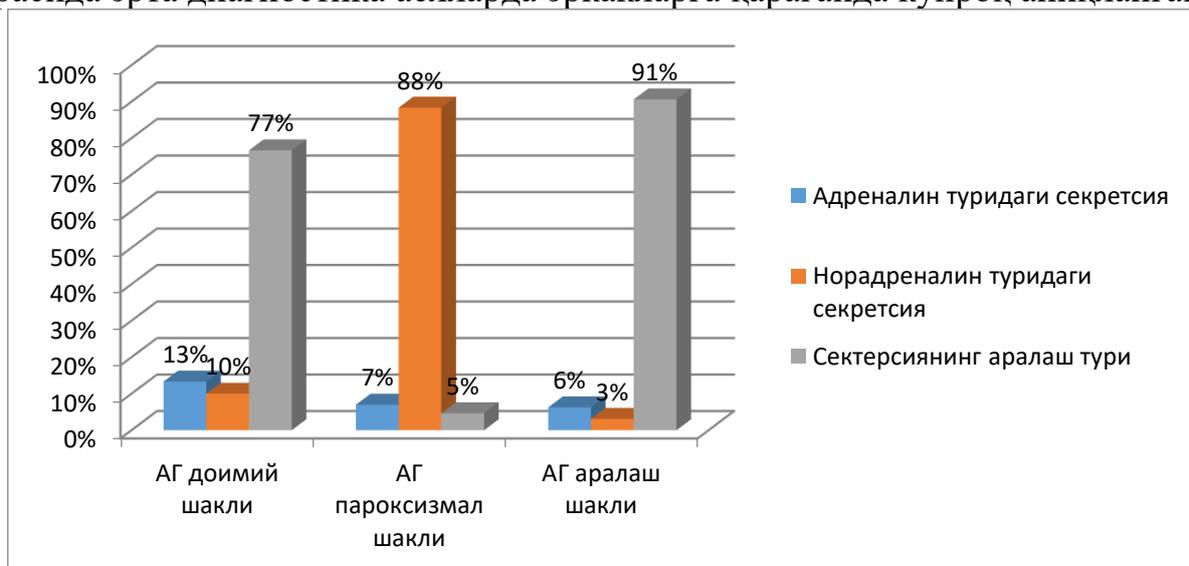


2-расм. Беморларнинг жинс ва ёш бўйича тақсимоти.

Бизнинг сўровномамизга кўра, беморларнинг ихтисослаштирилган клиникаларга кеч муружаат қилишининг сабаби бирламчи бўгин шифокорларининг симптоматик артериал гипертензия этиологияси тўғрисида етарли маълумотга эга эмаслиги, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси марказий туман касалхоналарида замонавий лабораториялар ва топик диагностика технологияларининг йўқлигидир.

Хавфли феохромотцитомали 64 беморда T1H0M0 босқичи, 54 беморда эса T2H0M0 босқичи аниқланган.

Сўровнома натижаларига кўра, 35 (26,6%) бемор узок вақт давомида бирламчи бўгин шифокорлари томонидан гипертония касаллиги бўйича даволанган. Таъкидлаш жоизки, хавфли феохромотцитомали беморлар орасида эрта диагностика аёлларда эркакларга қараганда кўпроқ аниқланган.



3-расм. Ўсманинг секретор фаоллик турига қараб беморларнинг тақсимоти.

Метастатик потентсиални баҳолаш ПАСС градация тизимидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди. Барча ҳолларда баллар йиғиндиси 4

дан юқори бўлиб, бу юқори метастатик потенциални кўрсатди. Асосий гуруҳ беморларида ПАСС градацияси бўйича ўртача баҳо 12 баллни ташкил этди, ва шу каби натижа назорат гуруҳи беморларида ҳам қайд этилди.

Ўсимтанинг дифференциация даражаси ГАПП тизими (феохромцитоме ва параганглиомаларда метастазни башорат қилиш учун градация) ёрдамида аниқланган. Асосий гуруҳда 12 (20%) беморда 0–2 балл (юқори дифференциаланган), 34 (56,6%) беморда 3–6 балл (ўртача дифференциаланган) ва 14 (23,4%) беморда 7–10 балл (паст дифференциаланган) бўлган.

Клиник-лаборатория тадқиқотлари барча беморларга ўтказилди ва улар, замонавий услубларга мувофиқ етакчи ишлаб чиқарувчиларнинг ускуналари ёрдамида бажарилган, умумий қон таҳлили, умумий сийдик таҳлили ва биокимёвий қон таҳлилини ўз ичига олди. Инструментал текширув усулларида ултратовуш текшируви (УТТ), мултиспирал компютер томографияси (МСКТ), Холтер ЭКГ мониторинги (Холтер-ЭКГ) ва эхокардиография (ЭхоКГ) қўлланилди. Усулларнинг диагностик самарадорлиги сезувчанлик, диагностик аниқлик ва ўзига хосликни ҳисоблаш орқали аниқланди. Натижалар статистик ишлови «Эксел» дастури ёрдамида ўзгарувчан статистика усули билан, ўртача арифметик қиймат (М), унинг хатолиги (м) ва ўртача квадратик оғиш (σ) ҳисоблаб чиқилди. Олинган маълумотларнинг ишончлилиги Студент мезони (t) ёрдамида баҳоланди.

Диссертациянинг «**Буйрак усти безининг гормонал фаол ўсмалари бўлган беморларни даволашда жарроҳлик ёндашувининг натижалари**» деб номланган учинчи бобида хавфли феохромцитоме бўйича жарроҳликда эндовизуал ва очик ёндашувларнинг жарроҳлик жараёни ва натижаларига таъсири, операция вақтида ва ундан кейин артериал босимнинг критик ўзгаришларининг олдини олиш учун жарроҳликка тайёргарликнинг хусусиятлари, ушбу беморларда миокарднинг структура-функционал ўзгаришлари, шунингдек, патологиянинг клиник кечишининг хусусиятлари ўрганилди.

Хавфли феохромцитомали барча 118 (100%) беморга турли хил ёндашувлардан фойдаланган ҳолда жарроҳлик даволаш ўтказилди. Трансабдоминал «лапаротомия» жарроҳлик ёндашуви 87 (73,7%) беморда қўлланилган, лапароскопик ёндашув ёрдамида адреналектомия эса 31 (26,3%) беморда амалга оширилган. Жарроҳлик ёндашувининг тури ва операцияга тайёргарликнинг адекватлигини баҳолаш усули (гемодинамик ва анъанавий усуллар) бўйича периперацион гемодинамик бузилишларнинг боғлиқлиги ўрганилди.

Узоқ вақт давомида феохромцитоманинг мобилизацияси, уни тизимли қон айланишидан «узиш» дан олдин, фақат обектив гемодинамик мезонларга асосланган адекват жарроҳликка тайёргарлик кўрилган тақдирдагина, жарроҳлик амалиёти вақтида артериал босим ва юрак уриш тезлигига таъсир қилмаслиги аниқланди.

Феохромцитомали беморларда жарроҳликка тайёргарликнинг асосий вазифаси жарроҳлик амалиёти вақтида артериал босим кўрсаткичларини

нормаллаштиришдир, бу эса гемодинамик асоратлар хавфини минималлаштиришга имкон беради.

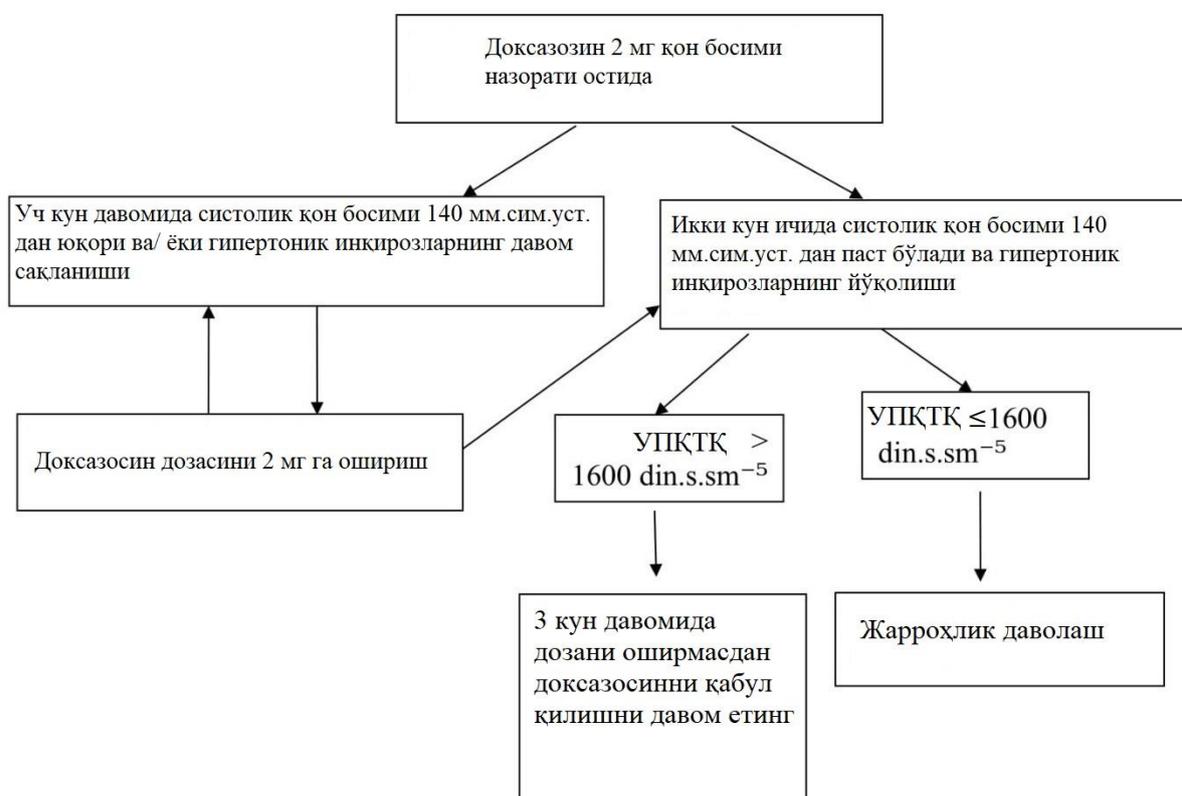
Хавфли феохромотцитома билан оғриган беморларда артериал гипертензиянинг турли шаклларида клиник кечишнинг хилма-хиллиги ва гемодинамик ўзгаришларнинг хусусиятлари жарроҳлик аралашувга тайёргарлик кўришда дифференциаланган ёндашувни талаб қилади. Операцияга тайёргарлик учун танлов препарати сифатида тан олинган восита селектив α -адреноблокаторлардир. “Хавфли феохромотцитома” ташхиси қўйилган 118 (100%) бемордан 112 (95%) нафарига операцияга тайёргарлик ўтказилган. Касалликнинг "жим" шакли билан оғриган 13 бемордан 6 нафари операцияга тайёргарликдан ўтмаган. Операцияга тайёргарлик кўриш мақсадида барча ҳолларда селектив α -адреноблокатор доксазозин қўлланилган. Биринчи гуруҳда 118 (100%) бемордан 60 (50,8%) нафарида операцияга тайёргарлик самарадорлиги нафақат беморларнинг “гипертоник кризларнинг тез-тез учраши” каби субъектив ҳис-туйғулари, балки артериал босим ва юрак уриш тезлигини назорат қилиш асосида ҳам баҳоланди. Бундан ташқари, умумий периферик қон томир қаршилиги индексининг кўрсаткичлари ва артериал босимнинг кечаси кўтарилиш эпизодлари ёқлиги суткалик артериал босим мониторинги маълумотларига кўра баҳоланди. Гемодинамик тадқиқотлар селектив α -адреноблокада бошланишидан олдин, артериал босим ва юрак уриш тезлиги клиник барқарорлашгандан кейин, шунингдек, умумий периферик қон томир қаршилиги индекси нормаллашгунча ҳар 3 кунда ўтказилган.

Иккинчи гуруҳда 118 (100%) бемордан 58 (49,2%) нафарида селектив α -адреноблокаторлардан фойдаланиб операцияга тайёргарлик самарадорлиги беморларнинг “гипертоник кризларнинг тезлиги ва интенсивлиги” каби субъектив ҳис-туйғулари, шунингдек, артериал босим ва юрак уриш тезлигини назорат қилиш каби физик текширув усуллари натижалари асосида баҳоланди. Селектив α -адреноблокаторнинг доза ва қабул қилиш давомийлиги индивидуал тарзда танланди, 2 мг доксазозин кечаси артериал босим назорати остида қабул қилишдан бошлаб. Агар артериал босим юқори бўлиб қолса, доксазозин дозаси ҳар уч кунда 2 мг га оширилиб, артериал босим нормаллашгунча (максимал суткалик доза — 16 мг) берилди. Артериал босимнинг 3 кун давомида нормаллашиши ва гипертоник криз эпизодларининг йуқлиги операцияга тайёргарликнинг етарли эканлигини кўрсатади.

Хавфли феохромотцитомали беморларда операциягача α -адреноблокада самарадорлигини фақат артериал босимнинг барқарорлашиши ва гипертоник кризларнинг йуқлиги асосида баҳолаш етарли эмас. Клиник барқарорликка эришилганига қарамай, инструментал ва гемодинамик тадқиқотлар микротциркулятор тизим даражасида яширин қон айланиш бузилишлари мавжудлигини, шунингдек, тунги вақтларида артериал гипертензия эпизодлари кузатилишини кўрсатади. Бу касалликнинг кечиш характериға қараб, периперацион даврдаги асоратларнинг асосий сабаби бўлган

гемодинамик бузилишлар бартараф этилгунга қадар операцияга тайёргарлик муддатларини узайтириш зарурлигини кўрсатади.

Ўтказилган клиник тадқиқотлар асосида касалликнинг турли клиник турларини ҳисобга олувчи беморларни операцияга тайёрлаш алгоритми ишлаб чиқилди (4-расм).



4-расм. Операцияга тайёргарлик алгоритми

Селектив α -адреноблокаторлардан фойдаланган ҳолда операцияга тайёргарликнинг адекватлигини баҳолаш мезонларига қараб, беморлар таққослаш учун икки гуруҳга бўлинди.

Беморларни операцияга тайёрлаш, артериал гипертензиянинг кечииш туридан қатъи назар, кечаси артериал босим назорати остида 2 мг доксазозин буюришдан бошланди, шу билан бирга, тунги уйқудан ташқари, ҳар 4 соатда артериал босимни ўлчаш тавсия этилди. Агар артериал босим уч кун давомида юқори бўлиб қолса, доксазозин дозасини ҳар уч кунда 2 мг га оширилиб, артериал босим нормаллашгунча (максимал суткалик доза — 16 мг) ва гипертоник криз эпизодлари йўқолгунча оширилди. Эрталабки артериал босим ва юрак уриш тезлиги (ЮТ) нормал даражага етиб, улар уч кун давомида барқарор бўлгандан сўнг, умумий периферик қон томир қаршилиги индекси (УПКТҚи) ва артериал босимнинг суткалик мониторинги (АБСМ) ўтказилди. Доксазозин қабул қилиш давомийлиги УПКТҚи кўрсаткичларининг нормаллашишига қараб белгиланади. УПКТҚи мониторинги бошланғич ҳолатда, артериал босим ва ЮТ клиник барқарорлашгандан сўнг, кейин ҳар уч кунда ўтказилди, бунда доксазозин

дозасини оширилмасдан. УПҚТҚи нормаллашгандан сўнг, операцияга тайёргарлик етарли деб ҳисобланди. Агар комплекс гемодинамик тадқиқот маълумотларига кўра "жим" феохромотцитомадан шубҳа қилинган бўлса, бошланғич ҳолатда УПҚТҚи ошиши аниқланса, операцияга тайёргарлик ҳам 2 мг доксазозин буюришдан бошланди. Беморларнинг операцияга тайёрлиги УПҚТҚи $1600 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ дан паст даражага тушиши билан белгиланади. Агар УПҚТҚи даражаси $1600 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ дан юқори бўлиб қолса, доксазозин қабул қилиш давом эттирилди, препарат дозасини уч кун давомида оширилмасдан (5- расм).



5-расм. Гормонал фаол феохромоцитомга эга беморларда жарроҳлик олди тайёргарлик усулига қараб, альфа-адреноблокаторларни қабул қилиш давомийлиги ва дозаси бўйича тадқиқот

Тадқиқотимиз маълумотлари хавли феохромоцитома сабаб бўлган сурункали гипертензия билан оғриган беморларда жарроҳлик аралашувларга тайёргарлик кўришда альфа-адреноблокаторлардан узоқ муддатли фойдаланиш муҳимлигини таъкидлайди. Ушбу дориларни операциядан олдинги тайёргарлик босқичида қўллаш қон босимини сезиларли даражада камайтириши мумкин, бу еса операциядан кейинги даврда асоратлар хавфини камайтириши мумкин.

Бизнинг кузатувларимизда альфа-адреноблокаторлар қабул қилган беморларда доимий гипертензиянинг сезиларли даражада камайиши қайд этилди, бироқ ҳар бир пациентнинг индивидуал хусусиятларини инобатга олиш зарур. Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, умумий периферик қон томир қаршилиқ (УПКТҚ) даражаси ва уни нормаллаштириш учун талаб қилинадиган вақт ўзгарувчан. Бу муайян беморнинг клиник ва гемодинамик кўрсаткичларига асосланган индивидуал ёндашувнинг аҳамиятини кўрсатади.

Гемодинамик назорат ва альфа-адреноблокаторлардан фойдаланиш хавfli феохромоцитома туфайли келиб чиққан сурункали гипертензия билан оғриган беморларни муваффақиятли жарроҳлик олди тайёргарликнинг асосий элементлари ҳисобланади. Ушбу тамойилларнинг оқилона қўлланилиши клиник натижаларни сезиларли даражада яхшилади ва жарроҳлик хавфларини камайтириши камайтиради, ва шу билан беморларнинг ушбу заиф гуруҳига юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатади.

Тадқиқотимиз натижаларини сарҳисоб қилар эканмиз, бу соҳада жарроҳлик олди назорат тактикасини оптималлаштириш ва хавfli феохромоцитома билан боғлиқ ҳодисаларни даволаш стратегиясини такомиллаштиришга қаратилган ушбу соҳадаги кейинги тадқиқотларнинг муҳимлигини тасдиқлаймиз.

Тўртинчи бобда **«Гормонал-фаол буйрак усти ўсмаларини даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижалари»**, буйрак усти безининг гормонал-фаол ўсмаларини даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижалари келтирилган. Адабиёт маълумотларига кўра, хавли феохромоцитома билан хасталанган беморларда операциядан кейин ўлим ҳолати 0 дан 6,7% гача, асоратлар эса 3,3 дан 36,1% гача ўзгаради. Бундай кўрсаткичлар орасидаги тафовут тадқиқотлар нотўғрилиги, маълумотлар тўлиқ эмаслиги ва асоратлар хусусиятини аниқлашдаги ноаниқлик билан изоҳланади.

Энг оғир ҳолатдаги бўлган беморларнинг кичик гуруҳига жами 39 нафар (бу беморлар умумий соннинг 33%) кирди. Уларнинг 20 нафари (51,3%) жарроҳликдан олдинги тайёргарликнинг гемодинамик усулдан фойдаланган ҳолда тайёрланган гуруҳидан ва 19 нафари (48,7%) жарроҳликдан олдинги тайёргарликнинг анъанавий усули билан таёрланган гуруҳдан эди. Ушбу беморларнинг барчасида феохромоцитоманинг клиник кўринишлари, жумладан катта ўчоқли кардиосклероз, юрак ритмининг бузилиши, шунингдек, анамнезда ўткир мия қон айланиши бузилишлари ва оғир шаклдаги қандли диабет қайд этилган.

Ўртача ва энгил даражадаги хавфли феохромоцитома билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳига илгари юқорида келтирилган симптомлар аниқланмаган 79 бемор (67%) киритилган. Улардан 40 нафари (50,6%) операциядан олдинги тайёргарликнинг гемодинамик усули билан тайёрланган гуруҳдан, 39 бемор (49,4%) эса операциядан олдинги тайёргарликнинг анъанавий усули билан тайёрланган гуруҳдан эди.

Жаррохликдан кейинги асоратларни таҳлил қилиш жаррохликдан олдин беморларнинг аҳволининг оғирлигига қараб асосий ва назорат гуруҳларини ажратиш зарурлигини кўрсатди.

Умумий қабул қилинган схема бўйича альфа-адреноблокаторлар ёрдамида жаррохликдан олдинги тайёргарликдан ўтган оғир феохромоцитома билан оғриган 19 (48,7%) беморларнинг кичик гуруҳида учта бемор (7,7%) жиддий юрак-қон томир асоратларини, шу жумладан миокард инфарктини бошдан кечирди. Икки ҳолатда тромбоемболия кузатилди. Учта беморда (7,7%) ўткир мия ишемияси ривожланди, бу бир ҳолатда ўлимга билан яқунланди.

Энг оғир ҳолат 53 ёшли беморда кузатилди, унда узок вақт давомида артериал босимнинг юқори бўлиши, ортостатик гипотензия, кучсизлик, терлаш ва юрак-қон томир бузилишлари қайд этилган. Мунтазам терапияга қарамай, ҳолат яхшиланмади. Текширув чоғида ўнг буйрак усти безида ўсма, катехоламинлар (суткалик пешобда метанефрин ва норметанефрин) ва ВМК кўтарилиши аниқланди, шунингдек, юрак чап ҳажмининг чиқариш фракцияси 38% га тушгани ва гипокинез зонаси қайд этилди.

21 кунлик α - ва β -блокаторлар билан операциядан олдинги тайёргарликдан кейин беморнинг ҳолати сезиларли даражада яхшиланди: вегетатив симптомлар йўқолди, артериал босим барқарорлашди ва юрак чап ҳажмининг чиқариш фракцияси 48% га кўтарилди. Бироқ даволашнинг бошида такрорий гипертензия кризлари қайд этилди.

Бу натижалар хавфли феохромоцитомаси бўлган беморларда, айниқса, юрак-қон томир тизимидаги илгари мавжуд бузилишлар фониди, кардиоваскуляр асоратлар хавфи юқори эканлигини кўрсатади. Бу ҳолат ушбу тоифадаги беморларни бошқаришда қатъий мониторинг ва индивидуал ёндашув зарурлигини таъкидлайди.

63 ёшли беморда феохромоцитома бўйича муваффақиятли адреналэктомиядан кейин жиддий асоратлар ривожланди. Операциядан кейинги 4-кунга ўткир буйрак усти безлари етишмовчилиги пайдо бўлиб, гормонларни ўрнини босувчи терапия талаб қилинди. Бир ҳафта давомида беморнинг ҳолати яхшиланганига қарамай, кейинчалик гормонлар етишмовчилиги билан боғлиқ асоратлар пайдо бўлди, бу эса ўткир мия қон айланиши етишмовчилигига олиб келди. Бу пациент ҳолатининг ёмонлашуви ва полиорган етишмовчилигини келтириб чиқарди. Интенсив терапияга қарамай, бемор вафот этди.

Феохромоцитоманинг оғир шаклига чалинган 20 (51,3%) бемордан иборат бошқа гуруҳда гемодинамика ва умумий периферик қон томир қаршилигини (УПКТК) барқарорлаштиришга қаратилган тайёргарлик

ўтказилган. Бу гуруҳда битта беморда (5%) пароксизмал тахикардия ривожланди. Бошқа битта беморда (5%) интраоперацион қон кетиш қайд этилди.

Келтирилган маълумотлар феохромоцитоманинг оғир шакли бўлган беморларда адекват жаррохликдан олдинги тайёргарлик мавжуд бўлмаган ҳолларда ўлим хавфи юқори эканлигини кўрсатади. Тадқиқот давомида умумий периферик қон томир қаршилигини (УПКТҚ) нормаллаштириш тамойилларига асосланган ёндашув «феохромоцитома» ташхиси қўйилган беморлар учун энг самарали эканлиги аниқланди. Бу касаллик оғирлиги кўрсаткичларининг комплекс даволаш, жумладан, доксазозин қўллаш билан сезиларли даражада яхшиланиши билан тасдиқланди.

1-жадвал

Гормон - фаол буйрак усти ўсмаларининг операциядан кейинги асоратлари

Асоратлари	Анъанавий тайёрлаш усули n=58		Гемодинамик тайёрлаш усули n=60		Хи-квадрат Пирсона		Жами	
	abs	%	abs	%	X ²	P	abs	%
Ўткир миёкард инфаркти	3	5,17	0	0,00	3,184	0,116	3	2,54
Упка тромбоземболияси	2	3,45	0	0,00	2,105	0,239	2	1,69
Пароксизмал тахикардия	2	3,45	1	1,67	0,378	0,615	3	2,54
Ўткир мия ишемияси	3	5,17	0	0,00	3,184	0,116	3	2,54
Интраоператив қон кетиш	6	10,34	1	1,67	3,980	0,059	7	5,93
Асоратларнинг умумий сони	16	29,31	2	3,33			19	16,10

Жаррохликдан кейинги даврда феохромоцитомаси бўлган пациентлар ҳолатининг оғирлигини белгилайдиган асосий параметр умумий қон айланиш тизимидан ўсмани ажратиб ташлашдан кейинги гипотония давомийлигидир. Бу кўрсаткич даволаш самарадорлигини баҳолашга имкон беради ва жаррохликдан кейинги давр кечишини башорат қилиш учун муҳим аҳамиятга эга. Гемодинамик усулдан фойдаланган ҳолда жаррохликка тайёргарлик кўрган пациентлар гуруҳида ўсма олиб ташланганидан кейин гипотония кузатилмади. Одатий усул қўлланилган назорат гуруҳида эса бу давр ўртача 16,2 дақиқани ташкил этди. Ўсма олиб ташланганидан кейинги гипотониянинг ўртача давомийлигининг одатий усул қўлланган гуруҳда гемодинамик усул қўлланган гуруҳга нисбатан давомий бўлганлиги умумий периферик

қаршилик индексини нормаллашгунга қадар жаррохлик амалётига тайёргарликни давом эттириш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, α -адреноблокаторларни жаррохликка тайёргарликда қўллаш айниқса оғир шаклдаги феохромоцитомаси бўлган беморлар учун муҳимдир. Бу касаллик оғирлиги кўрсаткичларининг комплекс даволаш, жумладан, доксазозинни ўз ичига олган даволаш фонида яхшиланганлиги ва ушбу усул қўлланилган тайёргарликда асоратлар сони камайганлиги билан тасдиқланади.

Беморлар кузатув даври 12 ойдан 60 ойгача (ўртача $50,2 \pm 1,9$ ой) бўлган, баъзи беморлар 4 мартагача текширувдан ўтган. 118 беморнинг 105 нафари амбулатор шароитда текширувдан ўтган. Жаррохлик амалиётининг яхши натижаси артериал гипертензиянинг клиник кўринишлари йўқлиги ва суткалик пешобда катехоламинлар даражасининг нормал бўлиши билан тасдиқланди.

2-жадвал

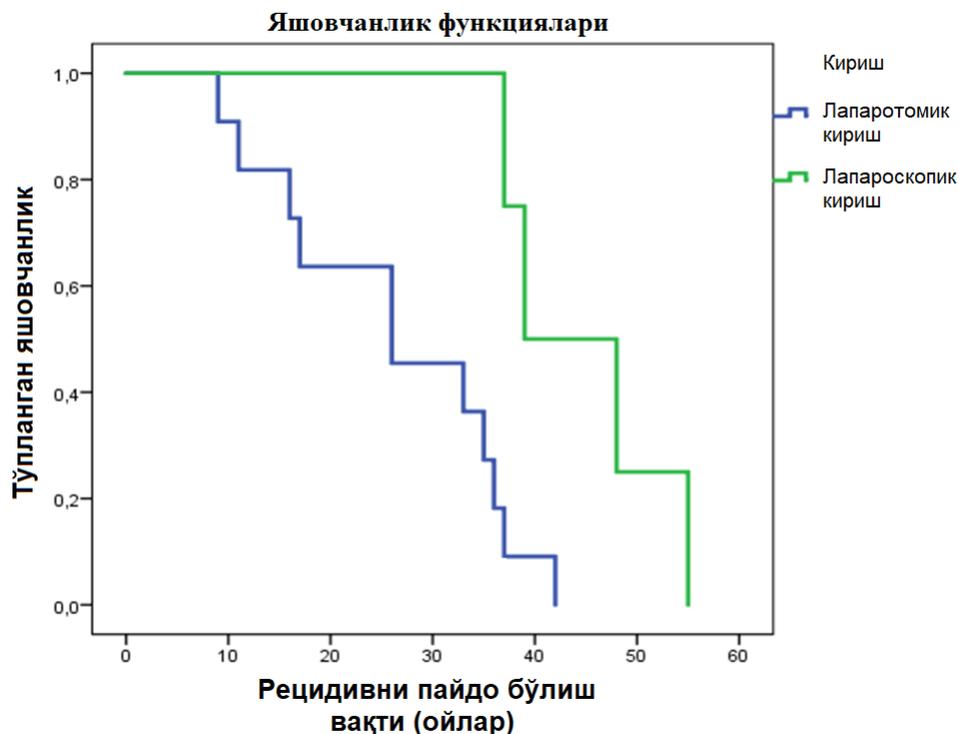
Беморларнинг усма турли табиати ва рецидивнинг намоён бўлиши буйича ажратиш

	Лапаротомик усул			Лапароскопик усул			Хи-квадрат Пирсона		Жами		
	abs	(%)	m	abs	(%)	m	X ²	P	abs	(%)	m
Ҳақиқий рецидивлар	11	2,64	3,5 6	4	2,90	6,0 2	0,00 1	1,00 0	15	2,71	3,07
Метастатик рецидивлар	13	4,94	3,8 2	5	6,13	6,6 1	0,02 5	1,00 0	18	5,25	3,31
Жаррохлик киришига қараб умумий 5 йиллик яшовчанлик даражаси	64	3,56	4,7 3	24	7,42	7,5 1	0,17 9	0,67 2	88	4,58	4,01
Натижа	87			31					118		

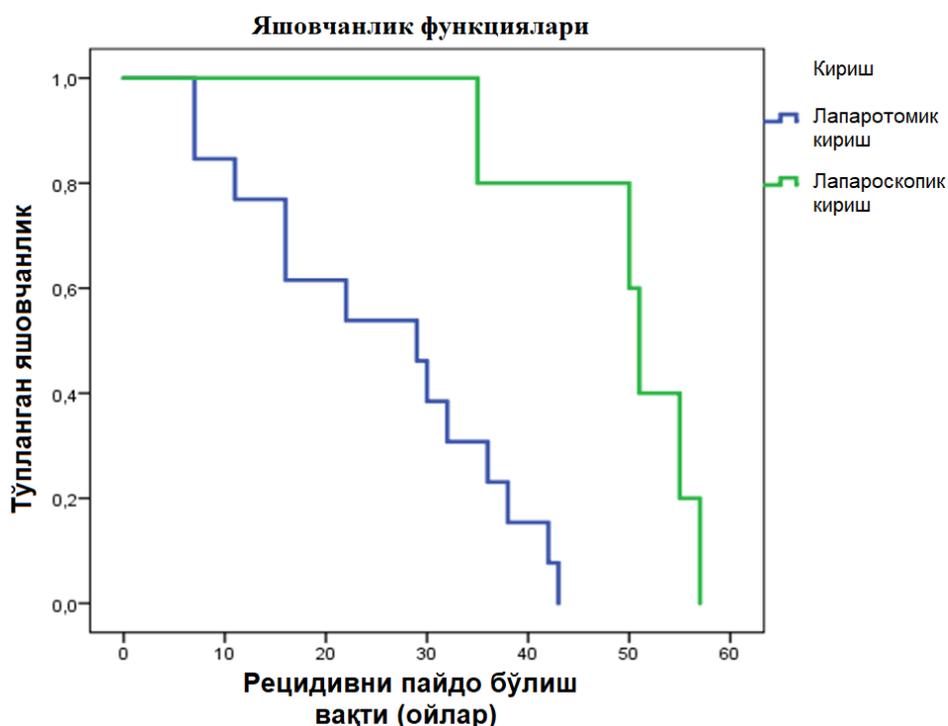
118 беморнинг 33 нафарида (27,96%) гиперкатехоламинемиянинг рецидив клиник симптомлари кузатилган бўлиб, текширув давомида уларда хромаффин тўқималарининг ўсмалари аниқланган. 33 пациентнинг 31 нафарида гипертоник инкироздан кейин 3 соат ичида йиғилган суткалик сийдикда катехоламинлар ва уларнинг метаболитлари даражаси ошганлиги кузатилди. Контралатерал ўсмалар 33 та ҳолатдан 15 тасида (рецидив ўсмаларнинг 45,45%) жаррохликдан анча вақт ўтгач (ўртача $18,5 \pm 2,1$ ой) аниқланган бўлиб, улар ҳақиқий феохромоцитома рецидивини ташкил этади ва генетик мойилликни кўрсатади. Бирламчи жаррохлик аралашувидан анча вақт ўтгач (ўртача $34,5 \pm 1,2$ ой) 10 та беморда буйрак усти безларидан

ташқарида жойлашган хромаффин хужайраларни ўз ичига олган ўсмалар аниқланган. Бундай ўсмалар, одатда, симпатик нерв тизими худудларида буйрак усти безларидан ташқари жойлашганлиги сабабли юзага келади. Шу сабабли уларни ҳақиқий ўсма рецидиви сифатида таснифлаш қийин.

Оилавий шаклдаги касаллик бўлган беморларда буйрак усти безларидаги ўсмалар кўпинча бирламчи кўп сонли тузилишга эга бўлган. 33 беморнинг саккиз нафарида жигар, буйрак ва суякларда метастазлар аниқланган.

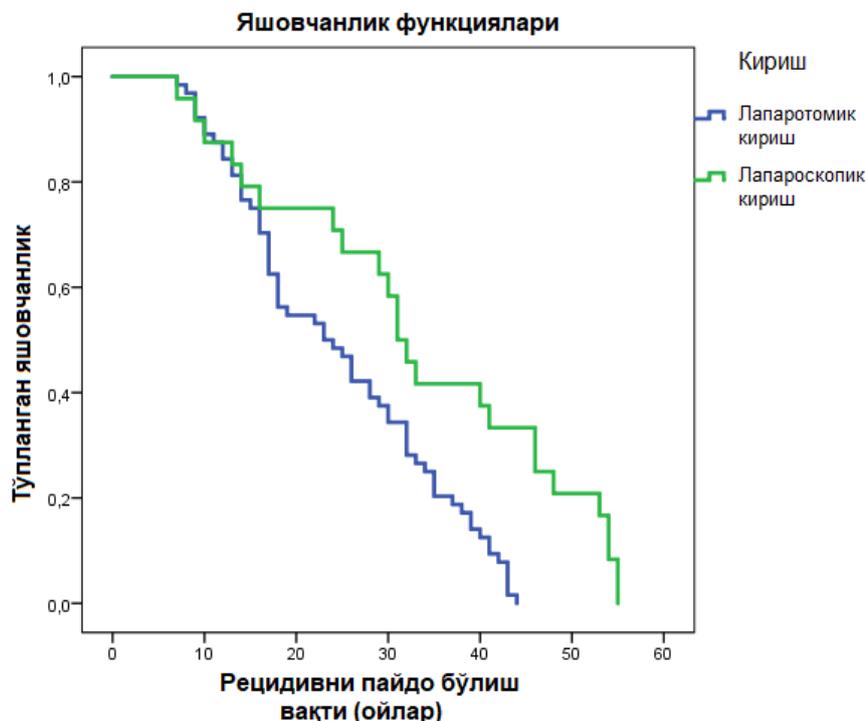


6-расм. Ҳақиқий рецидивнинг пайдо бўлиш вақти



7-расм. Метастатик рецидивнинг пайдо бўлиш вақти

Жаррохлик амалиётидан кейин хавфли феохромоцитомаси бўлган биринчи босқичдаги беморларнинг 90% дан ортиғи 5 йил давомида тирик қолади, рецидивлар эса 10% дан ошмайди. Рецидивлар кўпинча кўп сонли, эктопик ўсмалар сабабли жаррохлик амалиёти қилинган, 10 см дан катта ўлчамдаги феохромоцитома ёки касалликнинг оилавий шакли бўлган беморларда кузатилади.



8-расм. Жаррохлик усулига қараб умумий 5 йиллик яшовчанлик даражаси

Ушбу тадқиқотда биз беш йил давомида лапароскопик ва лапаротомия билан усуллар билан жаррохлик қилинган хавфли феохромоцитома билан хасталанган беморларнинг маълумотларини таҳлил қилдик. Ўсмаларнинг параметрлари, жумладан, уларнинг ўлчами, TNM классификацияси бўйича босқичи (T₁N₀M₀), шунингдек, жаррохликдан кейинги асоратлар частотаси ва оғирлиги билан баҳоланди.

Таҳлил шуни кўрсатдики, лапароскопик ёндашув асосан 5 см гача бўлган ўсмалар учун (T₁N₀M₀ классификациясига мувофиқ) танланган. Лапароскопик жаррохлик ўтказилган беморларда тикланиш даврининг динамикаси анча яхшиланган: шифохонада қолиш вақти лапаротомиядан ўтган гуруҳга нисбатан ўртача 2-3 кунга қисқарган.

Тадқиқотимиз натижаларини бир қатор омиллар билан тушунтириш мумкин. Биринчидан, лапароскопик ёндашув атрофдаги тўқималарнинг шикастланишини минималлаштиради, бу эса жаррохликдан кейинги оғриқнинг камайишига ва беморларда умумий стресс даражасининг пасайишига ёрдам беради. Бу айниқса феохромоцитомаси бўлган беморлар учун муҳим, чунки катехоламин даражаси юқори бўлган ҳолларда гемодинамик бузилишлар жаррохлик жараёнида ҳам, ундан кейин ҳам жиддий гемодинамик бузилишларга олиб келиши мумкин.

Иккинчидан, лапароскопик жаррохлик қилинган беморларда ўсмаларнинг кичик ўлчами касалликнинг эрта аниқланиши ва аралашуви натижаларни яхшилаши мумкинлигини кўрсатади. Кичик ўлчамли ўсмалар одатда камроқ агрессив бўлади ва метастаз бериш салоҳияти паст бўлади, бу умумий тирик қолиш даражасининг юқори бўлиши билан боғлиқ. Бу жиҳат феохромоцитомга чалиниш хавфи юқори бўлган беморларни мунтазам мониторинг қилиш ва ташхислашнинг аҳамиятини кўрсатади.

Ушбу натижалар феохромоцитомани эрта ташхислаш ва мувофиқ даволаш стратегиясини танлашнинг аҳамиятини таъкидлайди. Лапароскопик ёндашув T₁N₀M₀ мезонларига мос келадиган ўсмалар ҳолатида афзал кўриладиган усул сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Шунингдек, лапароскопик усулда ўтказилган жаррохлик аралашувлари беморларга тезроқ тўлиқ ҳаётга қайтиш ва оғир жаррохлик амалиётидан кейинги ҳолатлар ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларига кўра, 5 см гача бўлган феохромоцитомаларда (T₁N₀M₀ классификацияси) лапароскопик ёндашувни афзал ёндашув сифатида кўриб чиқиш лозим. Ўсмаларни эрта аниқлаш ва кам инвазив жаррохлик усулларида фойдаланиш нафақат ижобий натижа эҳтимолини оширади, балки беморларнинг тезроқ тикланишига ҳам ёрдам беради, бу эса уларнинг жаррохликдан кейинги ҳаёт сифатини тўғридан-тўғри яхшилади. Ушбу хулосалар феохромоцитомани даволаш натижаларини оптималлаштириш учун замонавий технологиялар ва усулларни амалиётга интеграция қилиш зарурлигини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун «Буйрак усти безининг гормонал фаол ўсимталарини жаррохлик даволашда беморларни олиб бориш хусусиятлари» мавзусида ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Хавфли феохромоцитом билан оғриган беморларнинг асосий салбий прогностик хавф омиллар ўсимта ҳажми, касалликнинг давомийлиги, гипертоник синдромларнинг интенсивлиги, PASS ва GAPP шкаласи баллари эканлиги аниқланди.

2. Беморларнинг суткалик сийдикида фракцияланган метанефринлар контсентратсиясининг 350 мкг/сут. (норма 6-115 мкг/сут) дан ортиши хавфли феохромоцитомани эрта босқичларда ташхислаш учун диагностик маркер эканлиги аниқланди.

3. Умумий периферик қон томир қаршилигини таҳлил қилиш асосида операциядан олдинги тайёргарлик тактикасини такомиллаштириш орқали умумий асоратлар сонини 29,31% дан 3,3% гача камайтирди. Бу операциядан олдин беморни индивидуал мониторинг қилиш муҳимлигини таъкидлайди.

4. Биринчи марта хавфли феохромоцитом билан оғриган беморлар учун операциядан олдинги тайёргарликнинг мақбул ҳажми ва интенсивлигини танлашнинг услубий ёндашувлари ишлаб чиқилди. Бу эса операциядан

кейинги даврнинг силлик кечишига ва операциядан кейинги асоратларни назорат гуруҳига нисбатан камайшига (асосий гуруҳ 3,33%; назорат гуруҳи 29,31%) ва беморларнинг умумий омон қолишини сезиларли даражада камайтиришга ёрдам берди (лапаротомик усул 73,56%, лапароскопик усул 77,41%).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МАМАРИЗАЕВ ДИЛШОД ЮНУСОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГОРМОНАЛЬНО-
АКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ**

14.00.14 – «Онкология»

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за B2021.2.PhD/Tib.1921.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	Джураев Миржалол Дехканович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович доктор медицинских наук, профессор Бойко Елена Владимировна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский государственный стоматологический институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2025 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А.Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Х.Ходжибеков

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время злокачественные опухолевые заболевания остаются основными из актуальных проблем в области медицины. По данным ряда исследователей, «...В 2021 году в Республике Узбекистан было зарегистрировано 25 578 случаев злокачественных новообразований, в том числе 10 499 случаев у мужчин (41,0%) и 15 079 случаев у женщин (59,0%). Темп роста этого показателя по сравнению с 2020 годом составил 16,4%, 74,0 на 100 000 населения»¹. На данный момент назначение хирургических лечебных процедур с учетом возросшего числа случаев со злокачественными новообразованиями надпочечников, патогенетических механизмов, особенностей клинического течения, возникновения тяжелых осложнений является проблемой, решение которой необходимо искать в медицине.

В мире проводится ряд исследований, направленных на повышение эффективности выявления, диагностики и лечения клинических и патогенетических аспектов заболеваний коры надпочечников. В связи с этим важно проведение научных исследований, направленных на выявление особенностей гормонально-активных опухолей надпочечников, выбор оптимального метода лечения, улучшение ведения пациентов до и после операции, важно проводить научные исследования, направленные на разработку комплекса мер по предотвращению рецидивов.

В нашей стране предпринимаются комплексные шаги и достигаются значительные результаты, способствующие развитию медицинской отрасли. Особое внимание уделяется ранней диагностике онкологических заболеваний, а также совершенствованию методов их лечения и профилактики. В рамках повышения качества медицинского обслуживания населения ставятся важные задачи, направленные на улучшение эффективности, доступности и привлекательности медицинской помощи. В числе этих задач — поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний через формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Исходя из этих задач, повышение эффективности ведения пациентов при хирургическом лечении гормонально-активными опухолями надпочечников, снижает уровень инвалидности и смертности благодаря улучшению профилактических мер, что, в свою очередь, приводит к повышению качества жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, утвержденных в указах Президента Республики Узбекистан «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» № УП -60 от 28 января 2022 года², УП -5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию республиканского

¹ WHO 2022

² Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

законодательства система здравоохранения Узбекистана». Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в области здравоохранения» и ПП 2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах и совершенствованию оказания онкологической помощи населению» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан. Диссертационная работа выполнена в соответствии VI приоритетом направления развития науки и техники Республики Узбекистан “Медицина и фармакология”.

Степень изученности проблемы. Известно, что у пациентов со злокачественной феохромоцитомой применение α -адреноблокаторов в период предоперационной подготовки является необходимым этапом, поскольку он помогает уменьшить чрезмерное воздействие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее, до настоящего времени не было разработано общепризнанных критериев эффективности предоперационной подготовки с использованием α -адреноблокаторов (Шихмагомедов Ш. Ш., 2023).

Наличие каких-либо компонентов наследственных синдромов, связанных с семейной феохромоцитомой, наблюдение клинических симптомов у пациентов является показанием к лабораторным исследованиям (Стегний К. В., 2020). Ранее для этой цели широко применялся метод определения суточной экскреции катехоламинов с мочой и измерения их концентрации в плазме крови. Но из-за кратковременности присутствия катехоламинов в крови этот метод считается малоизвестным (Мурадян А. Г. и Дедов И. И., 2019). Наиболее точным, неинвазивным и популярным методом лабораторной диагностики феохромоцитомы в современной вакцине является измерение суточного выделения метанефрина с мочой, и чувствительность этого метода составляет 99%, а специфичность - 87-90% (Румянцев П. О., 2018). Однако тот факт, что "лабораторные признаки" феохромоцитомы не могут быть вовремя обнаружены, принимаемые в виде ложноотрицательных результатов, может привести к катастрофическим последствиям для пациента.

Как известно, при подготовке пациентов к операции по удалению злокачественной феохромоцитомы особое внимание уделяется контролю за частотой сердечных сокращений, артериальным давлением, а также частоте и тяжести гипертонических кризов.

У людей с феохромоцитомой может развиваться гиперкинетическая форма артериальной гипертензии, которая связана с сужением сосудов. Это нарушение работы сердца может привести к его хронической недостаточности. Однако развитие тяжелых осложнений у этих пациентов может быть вызвано развитием структурных и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (Кутовой А. Б., 2018). В методических указаниях, разработанных Российской ассоциацией эндокринологов, по

диагностике и лечению феохромоцитомы говорится о том, что приём препаратов, блокирующих альфа-адренорецепторы, следует начинать как минимум за неделю до назначенной операции. Важным условием успешной подготовки к хирургическому вмешательству является поддержание оптимального уровня жидкости в организме. В соответствии с исследованиями П. О. Румянцева (2018), оценка качества предоперационной подготовки должна основываться на способности организма поддерживать сердечный ритм на уровне не менее 3 л/мин/м² и нормализовать общее периферическое сосудистое сопротивление. Для объективной оценки состояния центральной и периферической гемодинамики рекомендуется использовать методы реографии и мониторинга ЭКГ (П. Н. Ромащенко, 2020). Критериями успешной подготовки пациента к операции являются: снижение частоты гипертонических приступов; устранение гиповолемического синдрома (по результатам измерения центрального венозного давления перед клиническим и операционным вмешательством); нормализация сердечного ритма; коррекция метаболических нарушений (Мотренко А. Ю. и Бритвин Т. А. 2021).

В нашей стране проведен ряд исследований по опасной феохромоцитоме, в которых не учитываются клинические особенности различных форм артериальной гипертензии, проведение предоперационных подготовительных мероприятий с применением α -адреноблокаторов, ведение гипертонических кризов, мероприятия по устранению пароксизмальной гипертензии (Эргашов Б. К. 2024; Алимухамедова Г. А. 2021; Гилляшайхов М.Н. 2022). Несмотря на это, на территории Самаркандской области не в полной мере налажена лечебная практика, направленная на совершенствование методов ранней диагностики злокачественной феохромоцитомы и выбор оптимальных методов лечения, подготовку пациентов в предоперационном периоде, чтобы избежать осложнений, возникающих при проведении оперативных вмешательств.

Решение этих проблем помогает пациентам с диагнозом злокачественная феохромоцитома в онкологической практике, что является одной из основных задач здравоохранения, выбирать хирургические операции и диагностические методы. Исходя из вышеизложенного, можно пересмотреть критерии диагностики данной патологии у пациентов с диагнозом злокачественная феохромоцитома, провести научные исследования и усовершенствовать хирургическое лечение, направленное на предотвращение рецидивов и возможных осложнений заболеваний, а также правильную организацию этапов лечения, подготовки и реабилитации в предоперационном периоде.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета за №012000260 “Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения, инфекционных и неинфекционных социально значимых заболеваний организма человека” (2021-2023 года).

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с гормонально-активной злокачественной феохромоцитомой путем оптимизации тактики предоперационной подготовки.

Задачи исследования:

изучить влияние размера опухоли, продолжительности заболевания, интенсивности гипертонических кризов на исход болезни и выживаемость пациентов с злокачественной феохромоцитомой. Установить корреляцию вышеуказанных параметров со шкалой PASS и GAPP;

изучить роль количественные значения увеличения метанефрина и норметанефрина в суточной моче для ранней диагностики злокачественной феохромоцитомы;

совершенствование методики предоперационной подготовки на основе гемодинамических показателей для снижения количества осложнений перед оперативным вмешательством и улучшения общего клинического состояния больных;

изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных со злокачественной феохромоцитомой с учетом основных факторов прогноза.

Объектом исследования явились 118 больных с гормонально активными опухолями надпочечников, находившихся в отделениях Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Российская Федерация. Республика Башкортостан. г.Уфа справка от 06.12.2023г №01-06/3297пр) и в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), а также в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР.

Предметом исследования послужила периферическая кровь и сыворотка крови, полученные для общеклинических и биохимических исследований, моча и биологические материалы пациентов.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, биохимические, инструментальные (ультразвуковое исследование, эндоскопия, радиоизотопная МСКТ) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключаются в следующем:

определено, что размеры опухоли, выраженность гипертонических синдромов, показатели PASS, GAPP и преморбидный фон являются негативными прогностическими факторами риска развития и прогрессирования злокачественной феохромоцитомы.

обоснованно, что увеличение содержания, фракционированного метанефрина и норметанефрина в суточной моче пациентов выше 350 мг/сут. является диагностическим маркером для ранней диагностики злокачественной феохромоцитомы;

усовершенствована тактика ведения пациентов со злокачественной феохромоцитомой надпочечника в предоперационном периоде путем подбора оптимальной дозы α -адреноблокаторов и продолжительности приема в

зависимости от результатов определения индекса общего периферического сопротивления сосудов;

усовершенствована лечебная тактика при злокачественной феохромоцитоме путем предоперационного применения α -адреноблокаторов в предоперационном периоде, позволяющей предупредить развитие гипертонических кризов и риски интраоперационных кровотечений за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

рекомендуется использовать уровень метанефрина и нормметанефрина в суточной моче как рутинный тест для ранней диагностики феохромоцитомы. Это должно стать частью стандартного обследования пациентов с подозрением на эндокринные опухоли;

следует активно внедрять в практику разработанная нами методику предоперационной подготовки с акцентом на индивидуальный подход, что должно привести к уменьшению количества осложнений и улучшению предоперационного состояния пациентов;

рекомендуется интеграция многоуровневого мониторинга, включая как гормональные исследования, так и МСКТ, в процесс диагностики и лечения пациентов с феохромоцитомой. Это позволит улучшить не только диагностику, но и снизить риск хирургических осложнений;

необходимо проводить тренинги для врачей-специалистов по последним достижениям в диагностике и лечении злокачественной феохромоцитомы, что повысит уровень профессиональной подготовки и качество предоставляемой медицинской помощи.

Достоверность результатов исследования. Теоретические подходы и методы, использованные в исследовании, основаны на том факте, что проведённое исследование является методически корректным, отобрано достаточное количество пациентов, используются современные методы, а мероприятия направлены на лечение пациентов со злокачественной феохромоцитомой, и результаты подтверждены компетентными структурами здравоохранения.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в комплексном изучении прогностических факторов риска, таких как объем опухоли, продолжительность заболевания, интенсивность гипертензивных синдромов, отягощенный преморбидный фон и характера осложнений у больных злокачественной феохромоцитомой, а также в определении оптимальной тактики хирургического лечения на основе оценки индекса периферического сосудистого сопротивления, учитывающего особенности артериальной гипертензии. Разработанные объективные критерии для качественной оценки предоперационной подготовки пациентов с гормонально-активными опухолями надпочечников, а также эффективный диагностический маркер, способствуют ускорению диагностического поиска, значительно экономят время и улучшают как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

Практическая значимость результатов нашего исследования заключается в профилактике возможных осложнений и улучшении результатов лечения пациентов с гормонально-активной злокачественной феохромоцитомой. Разработана методика предоперационной подготовки, основанную на определении индекса общего периферического сопротивления сосудов с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, а также рекомендаций по подготовке в зависимости от вида, размера опухоли и наличия осложнений. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит существенно снизить количество осложнений, улучшить состояние пациентов перед операцией и повысить общую эффективность лечебных мероприятий.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению научно-технического совета, при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 6 от 25 сентября 2024 г.

первая научная новизна: определено, что размеры опухоли, выраженность гипертензивных синдромов, показатели PASS, GAPP и преморбидный фон являются негативными прогностическими факторами риска развития и прогрессирования злокачественной феохромоцитомы, внедрены в клиническую практику приказом № 91 от 26 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 97 от 28 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения №06/51 от 24 сентября 2024 года). *Социальная эффективность:* исследование прогностических факторов, таких как объем опухоли, продолжительность заболевания, интенсивность гипертензивных синдромов, а также повышение показателей шкал PASS и GAPP, позволяет не только более точно оценить тяжесть состояния пациента, но и выявить группы с высоким риском неблагоприятного исхода. Позволяет создать более детализированную картину факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Системный анализ установленных прогностических факторов риска даст возможность улучшить результаты терапии и повысить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* впервые с помощью знания о том, что за счет ранней идентификации прогностических факторов риска у пациентов со злокачественной феохромоцитомой, таких как объем опухоли, продолжительность заболевания, отягощенного преморбидного фона и интенсивность гипертензивных синдромов, определение этих факторов позволило оптимизировать стратегию предоперационной подготовки, что, в свою очередь, снизило риск развития послеоперационных осложнений, и была достигнута экономия средств государственного бюджета на 14,4%. *Вывод:* за счет знания о том, что ранняя идентификация прогностических факторов риска у пациентов со злокачественной феохромоцитомой, таких как объем опухоли, продолжительность заболевания, отягощенного преморбидного

фона и интенсивность гипертензивных синдромов, определение этих факторов позволило оптимизировать стратегию предоперационной подготовки, что, в свою очередь, снизило риск развития послеоперационных осложнений, позволило повысить качество жизни пациентов и сэкономить 14,4% бюджетных средств на 1 больного, за счет сокращения времени пребывания в стационаре на 2–3 дня и увеличение качества жизни пациентов была достигнута экономия средств государственного бюджета.

вторая научная новизна: обоснованно, что увеличение содержания, фракционированного метанефрина и норметанефрина в суточной моче пациентов выше 350 мг/сут. является диагностическим маркером для ранней диагностики злокачественной феохромоцитомы, внедрены в клиническую практику приказом № 91 от 26 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 97 от 28 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения №06/51 от 24 сентября 2024 года). *Социальная эффективность научной:* знание о том, что при выявлении фракционированного метанефрина и норметанефрина в суточной моче как диагностического маркера злокачественной феохромоцитомы, превышающего 350 мг/сутки, заключается в возможности ранней и точной диагностики данного заболевания, что, в свою очередь, способствовало снижению смертности и улучшению качества жизни пациентов за счет своевременного начала медикаментозного и хирургического вмешательства. *Экономическая эффективность:* а счет внедрения знания о том, что при выявление фракционированных метанефрина и норметанефрина в суточной моче в концентрации, превышающей 350 мг/сутки, является диагностическим маркером злокачественной феохромоцитомы. Это позволяет своевременно и точно диагностировать заболевание, избежать проведения многочисленных диагностических процедур и ненужных медицинских вмешательств, что приводит к снижению финансовых затрат. Кроме того, своевременное начало медикаментозного и хирургического лечения позволяет предотвратить развитие тяжёлых осложнений и, как следствие, необходимость в дорогостоящем стационарном лечении, реанимационных мероприятиях и длительном послеоперационном уходе, достигнута экономия средств государственного бюджета на 22%. *Вывод:* при внедрении методики знание о том, что при выявление фракционированных метанефрина и норметанефрина в суточной моче в концентрации, превышающей 350 мг/сутки, является диагностическим маркером злокачественной феохромоцитомы. Это позволяет своевременно и точно диагностировать заболевание, избежать проведения многочисленных диагностических процедур и ненужных медицинских вмешательств, что приводит к снижению финансовых затрат. Кроме того, своевременное начало медикаментозного и хирургического лечения позволяет предотвратить развитие тяжёлых осложнений и, как следствие, необходимость

в дорогостоящем стационарном лечении, реанимационных мероприятиях и длительном послеоперационном уходе, позволено повысить качество жизни пациентов и сэкономить 22% бюджетных средств на 1 больного, за счет ранней диагностики позволено сэкономить бюджетные средства и улучшить качества жизни.

Третья научная новизна: усовершенствована тактика ведения пациентов со злокачественной феохромоцитомой надпочечника в предоперационном периоде путем подбора оптимальной дозы α -адреноблокаторов и продолжительности приема в зависимости от результатов определения индекса общего периферического сопротивления сосудов, внедрены в клиническую практику приказом № 91 от 26 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 97 от 28 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения №06/51 от 24 сентября 2024 года). *Социальная эффективность:* за счет усовершенствования методики предоперационной подготовки пациентов со злокачественной феохромоцитомой надпочечника, основанная на определении индекса общего периферического сопротивления сосудов. Методика заключается в индивидуализированном подходе к назначению α -адреноблокаторов, что позволило улучшить клинические исходы и снизить общий риск осложнений. Эффективное управление предоперационным состоянием пациентов способствовало повышению успешности операций и уменьшению послеоперационных осложнений. *Экономическая эффективность:* за счет внедрения усовершенствованной методики предоперационной подготовки больных злокачественной феохромоцитомой надпочечника, основанная на определении индекса общего периферического сопротивления сосудов, способствовало значительному улучшению тактики ведения пациентов в периоперационном периоде. Эта методика позволяет индивидуально подбирать оптимальную дозу α -адреноблокаторов и определять необходимую продолжительность их применения, что приводит к стабилизации гемодинамических показателей, снижению риска осложнений и улучшению общего состояния пациента накануне хирургического вмешательства. Внедрение данной методики продемонстрировало высокую эффективность, так как позволило сократить время нахождения пациента в стационаре и уменьшило частоту послеоперационных осложнений, привело к сокращению количества койко-дней и достигнута экономия средств государственного бюджета в 10,5%. *Вывод:* за счет применения усовершенствованной методики предоперационной подготовки больных злокачественной феохромоцитомой надпочечника, основанная на определении индекса общего периферического сопротивления сосудов, способствует значительному улучшению тактики ведения пациентов в периоперационном периоде. Эта методика позволяет индивидуально

подбирать оптимальную дозу α -адреноблокаторов и определять необходимую продолжительность их применения, что приводит к стабилизации гемодинамических показателей, снижению риска осложнений и улучшению общего состояния пациента накануне хирургического вмешательства. Внедрение данной методики продемонстрировало высокую эффективность, так как позволило сократить время нахождения пациента в стационаре и уменьшило частоту послеоперационных осложнений, позволено повысить качество жизни пациентов и сэкономить 10,5% бюджетных средств на 1 больного за счет сокращения времени пребывания в стационаре на 1–2 дня.

четвертая научная новизна: усовершенствована лечебная тактика при злокачественной феохромоцитоме путем предоперационного применения α -адреноблокаторов в предоперационном периоде, позволяющей предупредить развитие гипертонических кризов и риски интраоперационных кровотечений за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов, внедрено в клиническую практику приказом № 91 от 26 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Ташкентского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 97 от 28 сентября 2022 г. отделения абдоминальной онкохирургии Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения №06/51 от 24 сентября 2024 года). *Социальная эффективность:* предложенная методика предоперационной подготовки значительно снизила уровень послеоперационных осложнений у пациентов со злокачественной феохромоцитомой, что подтверждается достоверной разницей в показателях между основной группой (3,33%) и контрольной группой (29,31%). Этот прогрессивный подход не только способствует увеличению общей выживаемости пациентов, но и улучшает качество их жизни, снижая необходимость в повторных медицинских вмешательствах и реабилитации, а также способствовал уменьшению койко-дней. *Экономическая эффективность:* за счет применения методики предоперационной подготовки больных со злокачественной феохромоцитомой, основанная на индивидуально подобранной терапии α -адреноблокаторами, продемонстрировала достоверное снижение послеоперационных осложнений, составившее 3,33% в основной группе по сравнению с 29,31% в контрольной группе. Этот результат свидетельствует о повышении безопасности хирургического вмешательства и улучшении общей выживаемости пациентов, что подчеркивает важность персонализированного подхода в предоперационном ведении больных с данной патологией. Внедрение данной методики обосновано ее высокой эффективностью, так как уменьшение количества послеоперационных осложнений напрямую снижает затраты на повторные хирургические вмешательства, лечение осложнений и время пребывания пациентов в стационаре, и достигнута экономия средств государственного бюджета в 1,6 раза. *Вывод:* в результате применения методики предоперационной подготовки больных со злокачественной

феохромоцитомой, основанная на индивидуально подобранной терапии α -адреноблокаторами, продемонстрировала достоверное снижение послеоперационных осложнений, составившее 3,33% в основной группе по сравнению с 29,31% в контрольной группе. Этот результат свидетельствует о повышении безопасности хирургического вмешательства и улучшении общей выживаемости пациентов, что подчеркивает важность персонализированного внедрения данной методики, обосновано ее высокой эффективностью, так как уменьшение количества послеоперационных осложнений напрямую снижает затраты на повторные хирургические вмешательства, лечение осложнений и время пребывания пациентов в стационаре, позволило повысить качество жизни пациентов и сэкономить в 1,6 раза бюджетных средств на 1 больного за счет сокращения времени пребывания в стационаре на 1–2 дня.

Представлен в Министерство здравоохранения письмо Самаркандского государственного медицинского университета №9357 от 14 сентября 2024 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных 4 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Мамаризаева Д. Ю. на тему «**Особенности ведения больных с гормонально-активными опухолями надпочечников при хирургическом лечении**» о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, включая 2 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 8 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 5 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, 6 тезисов и 2 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и аббревиатур. Объем диссертации составляет 117 страниц машинописного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научная работа посвящена решению одной из актуальных проблем современной онкологии, в том числе совершенствованию тактики введения и хирургического лечения больных гормонально-активными опухолями надпочечников при использовании современных методов.

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертации, формируются цели и задачи, объект и предмет, соответствие исследования приоритетам науки и техники страны, доказываются достоверность результатов, особенности и практические результаты, апробация и публикация результатов исследований а также, информация о структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием «**Современные взгляды на тактику ведения и хирургического лечения больных гормонально-активными опухолями надпочечников (обзор литературы)**» В данной

главе хронологическом порядке освещены и проанализированы научные работы на тему диагностики и лечения злокачественной феохромоцитомы, встречаемость, определение гормонального статуса, этиологические факторы развития данного заболевания. Анализируя множество научных источников, были приведены данные классификации и диагностики патологии, способы лапароскопического метода оперативной коррекции, определены моменты от оптимизации предоперационной подготовки до оценки отдаленных исходов заболевания, а также обосновано необходимость продолжения исследований по данному актуальному вопросу современной медицины.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Общая характеристика клинического материала и методики исследования**», дано описание объекта исследования, клинико-функциональных методов и методических подходов, обеспечивающих достижение цели и решения поставленных задач.

Объем выборки составил 118 пациента с злокачественной феохромоцитомой и 20 практических здоровых лиц для группы контроля, находившихся в отделениях Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Российская Федерация. Республика Башкортостан. г.Уфа) и в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), а также в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР (рис.1).

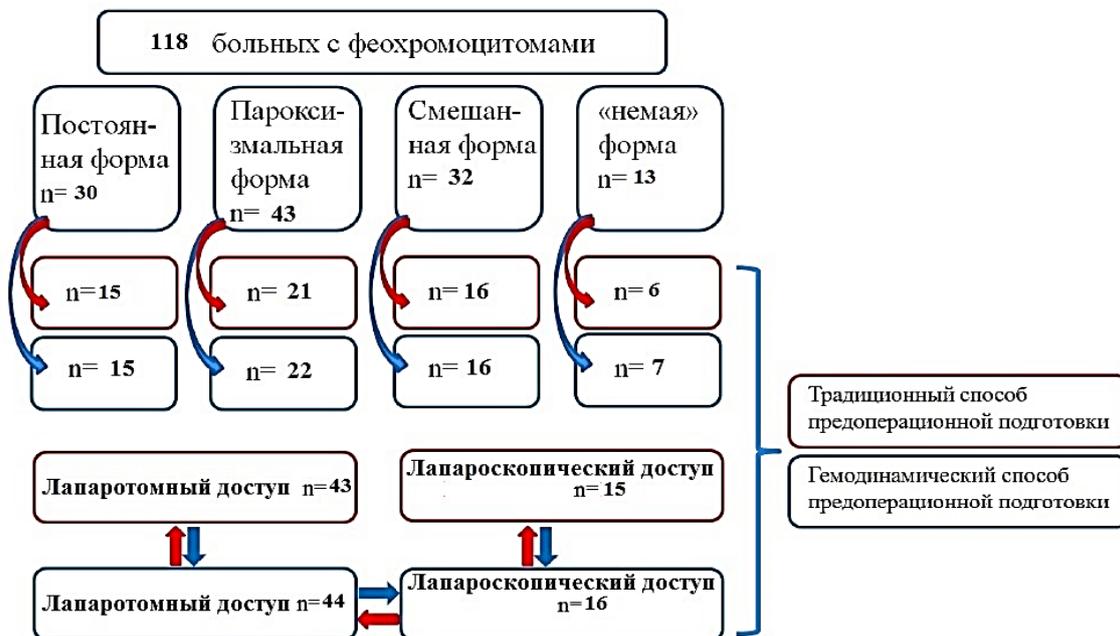


Рис. 1. дизайн исследование

Сравнивая исследуемые группы гемодинамический способ (основная группа) предоперационной подготовки со стадией T₁N₀M₀ 31 (51,67%) пациентов, со стадией T₂N₀M₀ 29 (48,33%) пациентов, средней размер опухоли составил 5,44 ± 1,78 см, средней возраст 47,58 ± 13,67 лет. Традиционный способ (контрольная группа) предоперационной подготовки со стадией T₁N₀M₀ 30 (51,7%) пациентов, со стадией T₂N₀M₀ 28 (48,3%) пациентов, средней размер опухоли составил 5,41 ± 1,75 см, средней возраст 46,99 ± 14,01

лет. Мы можем наблюдать что обе группы были практически идентичны по всем основным исследуемым показателям.

В основном пациенты были трудоспособного возраста от 18 до 60 лет.

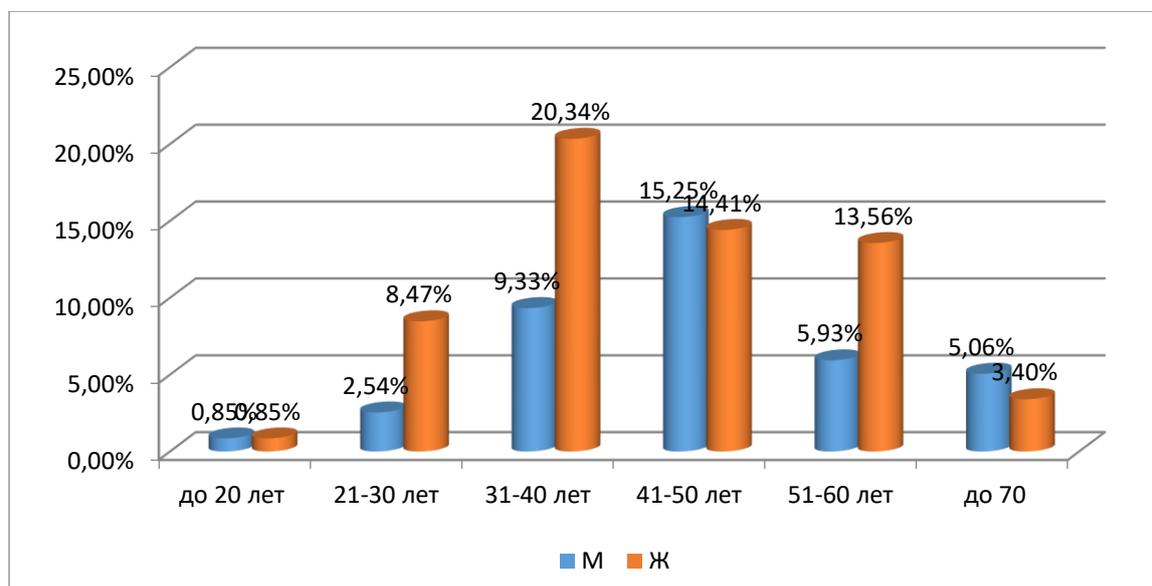


Рис. 2. Распределение пациентов по полу и возрасту

Распределение пациентов по полу мужчин 46 (38,98%) женщин 72 (61,02%) (соотношение мужчин и женщин 1:1,56) (рис.2).

У 62 (52,5%) пациентов гормонально-активные опухоли надпочечников выявлено справа, у 56(47,5%) пациентов слева. Из анамнеза пациентов продолжительность заболевания различались от 6 месяцев до 6 лет, в среднем составил $32,27 \pm 1,77$ мес. Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов обращались в специализированные учреждения не раньше 18 месяцев с момента появления первых признаков заболевания. В первый год после первых признаков заболевания обратились только 17 (14,4%) пациентов, в срок более четырех лет от появления первых признаков заболевания 15 (12,7%) больных.

По нашему опросу причиной поздней обращение пациентов в специализированные клиники является недостаточной осведомленность врачей первичного звена об этиологии симптоматических артериальных гипертензии, отсутствие современных лабораторий и технологий топической диагностики в центральных районных больницах Республики Узбекистан.

Стадия $T_1N_0M_0$ был установлен у 64, стадия $T_2N_0M_0$ был установлен у 54 больных с злокачественной феохромоцитомой.

По результату опроса нами был выявлен что 35 (26,6%) пациентов продолжительной время лечились у врачей первичного звена по поводу гипертонической болезни.

Необходимо подчеркнуть, что среди больных злокачественной феохромоцитомой ранняя диагностика среди женского пола было выше, чем у мужского пола.

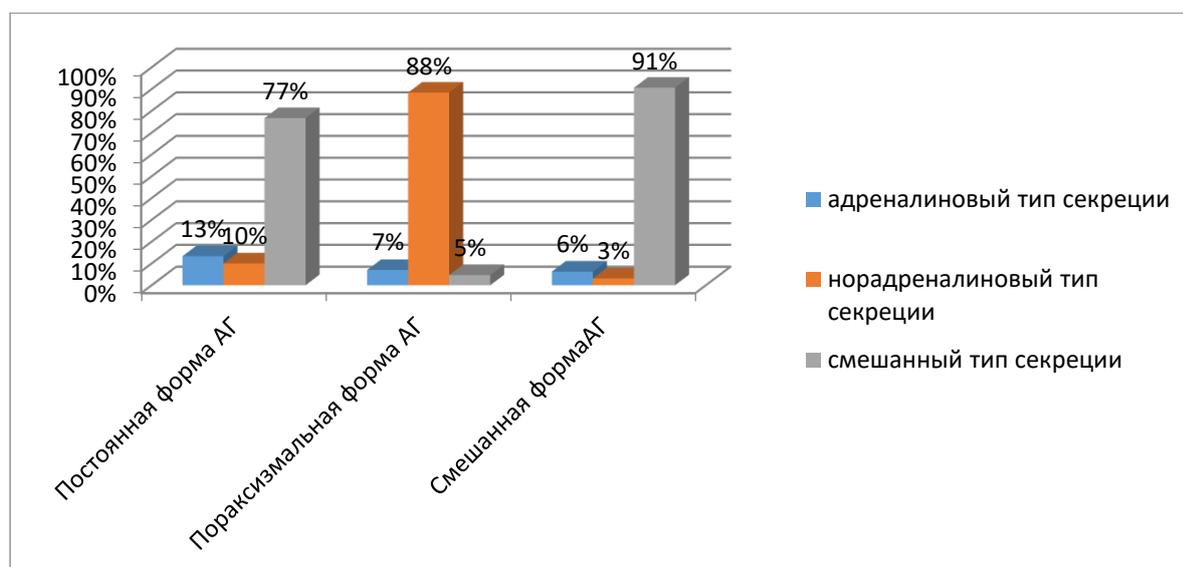


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от типа секреторной активности опухоли

Оценка метастатического потенциала проводилась с применением системе градации PASS во всех случаях сумма оценки составил выше 4 баллов обладающими повышенным метастатическим потенциалом. В основной группе пациентов средняя оценка по градации PASS составила в среднем 12 баллов. У больных контрольной группы пациентов также 12 баллов.

Степень дифференцировки определяли с применением системы градации GAPP (grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma). В основной группе 12 (20%) пациентов имели 0-2 баллов (высокодифференцированные), 34 (56,6%) пациентов имели 3-6 баллов (умеренно дифференцированные), 14 (23,4%) пациентов имели 7-10 баллов (низкодифференцированные).

Клинико-лабораторные исследования проведены всем больным и включали в себя: общий анализ крови, мочи и биохимический анализ крови по общепринятым современным методикам на оборудовании ведущих производителей. Из инструментальных методов обследования было применено: ультразвуковое исследование, МСКТ, холтер-ЭКГ, ЭхоКГ. Диагностическая эффективность определялась с вычислением чувствительности, диагностической точности и специфичности. Результаты статистической обработки полученных результатов проводили методом вариационной статистики на компьютерной программе "Excel" с вычислением средней арифметической (M), её ошибки (m), среднего квадратичного отклонения (o). Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе диссертации **«Результаты хирургического подхода к лечению больных с гормонально-активными опухолями надпочечников»** были изучены влияние эндовизуального и открытого доступа на течение и исход операции при злокачественной феохромоцитоме, особенности предоперационной подготовки для предотвращения критического колебание АД вовремя и после операции, структурно-функциональные изменения

миокарда у данных больных, а также особенности клинического течения патологии.

Хирургическое лечение с применением различных доступов проведено всем 118 (100%) пациентам гормонально-активной злокачественной феохромоцитомой. Трансабдоминальный «лапаротомный» хирургический доступ применялось у 87 (73,7%) пациентов, адrenaлэктомия из лапароскопического доступа у 31(26,3%) пациентов. Исследовали зависимость периоперационных гемодинамических нарушений от хирургического доступа и способа оценки адекватности предоперационной подготовки («гемодинамический» и «традиционный» способы). Где, было установлено, что длительная мобилизация феохромоцитомы, предшествующая ее «отключению» от системного кровотока, не влияет на интраоперационное артериальное давление и частоту сердечных сокращений только в условиях адекватной предоперационной подготовки, основанной на объективных гемодинамических критериях.

Основной задачей предоперационной подготовки у пациентов с феохромоцитомой является нормализация интраоперационных показателей артериального давления, что приводит к минимизации рисков гемодинамических осложнений. Разнообразие клинического течения и особенности гемодинамических изменений у пациентов с различными формами артериальной гипертензии при злокачественной феохромоцитоме диктуют необходимость дифференцированного подхода к подготовке на хирургическую вмешательству. Общеизвестным препаратом выбора для предоперационной подготовки является неселективный α -адреноблокаторы. Предоперационная подготовка проводилась у 112 (95%) из 118 (100%) пациентов с диагнозом злокачественная феохромоцитома. У 6 из 13 пациентов с «немой» формой заболевания предоперационная подготовка не проводилась. Во всех случаях с целью предоперационной подготовки применяли селективный α -адреноблокатор доксазозин. В первой группе у 60 (50,8%) из 118(100%) пациентов, эффективность предоперационной подготовки оценивали кроме учета субъективных ощущений пациентов «частота гипертонических кризов» и контроля артериального давления, частоты сердечных сокращений. Дополнительно оценивали показатели гемодинамики по индексу общего периферического сосудистого сопротивления сосудов и по отсутствию эпизодов ночного повышение артериального давления по данным суточного мониторинг артериального давления. Гемодинамические исследование проводилась перед началом селективной α -адреноблокады, после достижение клинической стабилизации артериального давления и частоту сердечных сокращений, и в последующем каждый 3 дня до нормализации показателя индекса общего периферического сосудистого сопротивления.

Во второй группе у 58 (49,2%) из 118(100%) пациентов, эффективность предоперационной подготовки селективными α -адреноблокаторами оценивали с учетом субъективных ощущений пациентов «частоты и интенсивности гипертонических кризов» и данных физикальных методов

обследование «контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений». Дозу и продолжительность приёма селективного α -адреноблокатора подбирали индивидуально. Начиная с дозы 2 мг доксазозина на ночь под контролем артериального давления. При сохранении повышения артериального давления дозу доксазозина увеличивали на 2 мг каждые три дня до нормализации артериального давления («максимальная суточная доза 16 мг»). Предоперационную подготовку считали достаточной при нормализации артериального давления в течение 3 суток и отсутствии эпизодов гипертонического криза. Судить об эффективности предоперационной α -адреноблокады у пациентов с гормонально-активной злокачественной феохромоцитомой, ориентируясь лишь на стабилизацию АД и отсутствия гипертонических кризов нельзя. Несмотря на достигнутые благополучия, на этапе клинической стабилизации у пациентов по данным инструментальных и гемодинамических исследований сохраняются скрытые нарушения кровообращения на уровне микроциркуляторного русла с эпизодами артериальной гипертензии в ночное время. Это диктует необходимость увеличения сроков проведения предоперационной подготовки в зависимости от типа течения заболевания до устранения гемодинамических нарушений, которые становятся основной причиной осложнений в периоперационном периоде.

На основе проведенного клинического исследования был разработан алгоритм предоперационной подготовки пациентов, которые учитывает различные клинические типы течения заболевания (рис. 4).

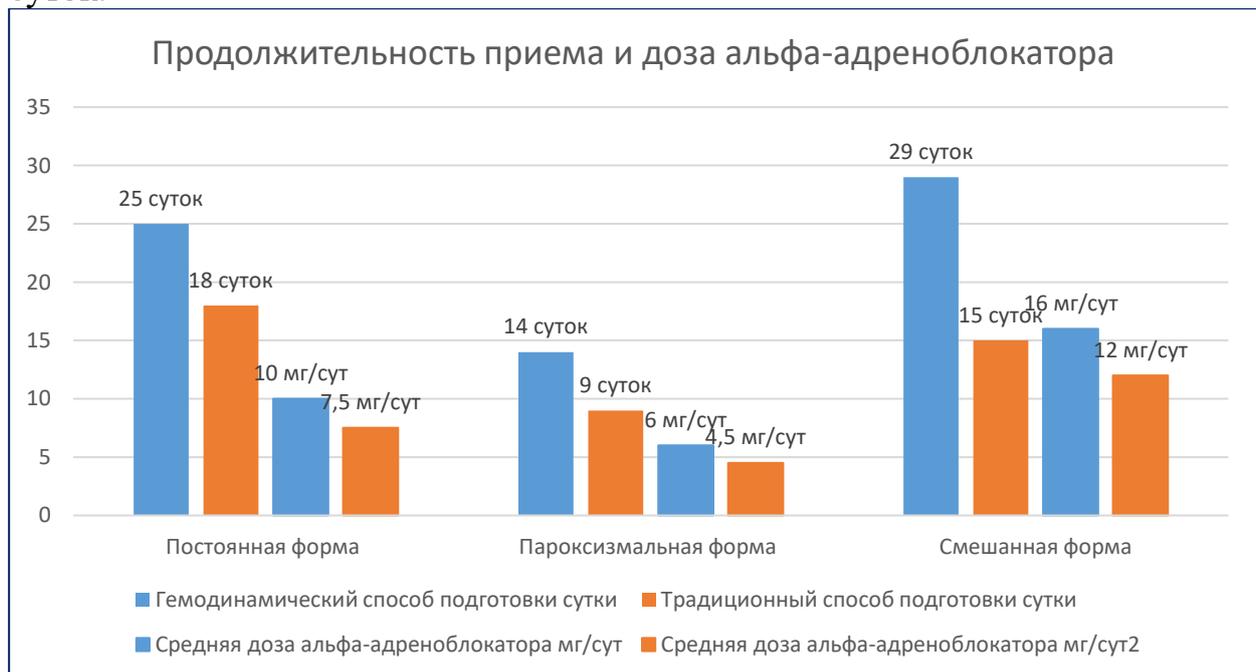


Рис. 4. Алгоритм проведение предоперационной подготовки

В зависимости от использованных критериев оценки адекватности предоперационной подготовки селективными α -адреноблокаторами пациенты были разделены на на две группы сравнения.

Пациентам независимо от типа течения артериальной гипертензии предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина на

ночь под контролем артериального давления, рекомендовали «каждый 4 часа измерять АД, за исключением периода ночного сна». При сохранении повышенного АД в течение трех суток дозу доксазозина увеличивали на 2 мг каждые три дня до достижения нормализации АД («максимальная суточная доза 16 мг») и исчезновения эпизодов гипертонических кризов. После достижения нормального уровня утреннего АД и ЧСС и стабилизации его в течение трех суток определяли ОПСС и проводили СМАД-исследования. Продолжительность приема доксазозина регламентировалась нормализацией показателей индекса общего периферического сопротивления сосудов. Мониторинг показателя ОПСС осуществляли исходно, после достижения клинической стабилизации АД и ЧСС, и каждый последующий три дня, при этом дозу доксазозина не увеличивали. Предоперационную подготовку считали достаточной после нормализации иОПСС. При подозрении на немую феохромоцитому «по данным комплексного гемодинамического исследования», если исходно обнаруживали повышение иОПСС, предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина. О готовности пациентов к операции надо судить по нормализации иОПСС ниже 1600 дин·с·см-5. Если же уровень иОПСС остается выше 1600 дин·с·см-5, прием доксазозина продолжают, не увеличивая дозу препарата в течение трех суток.



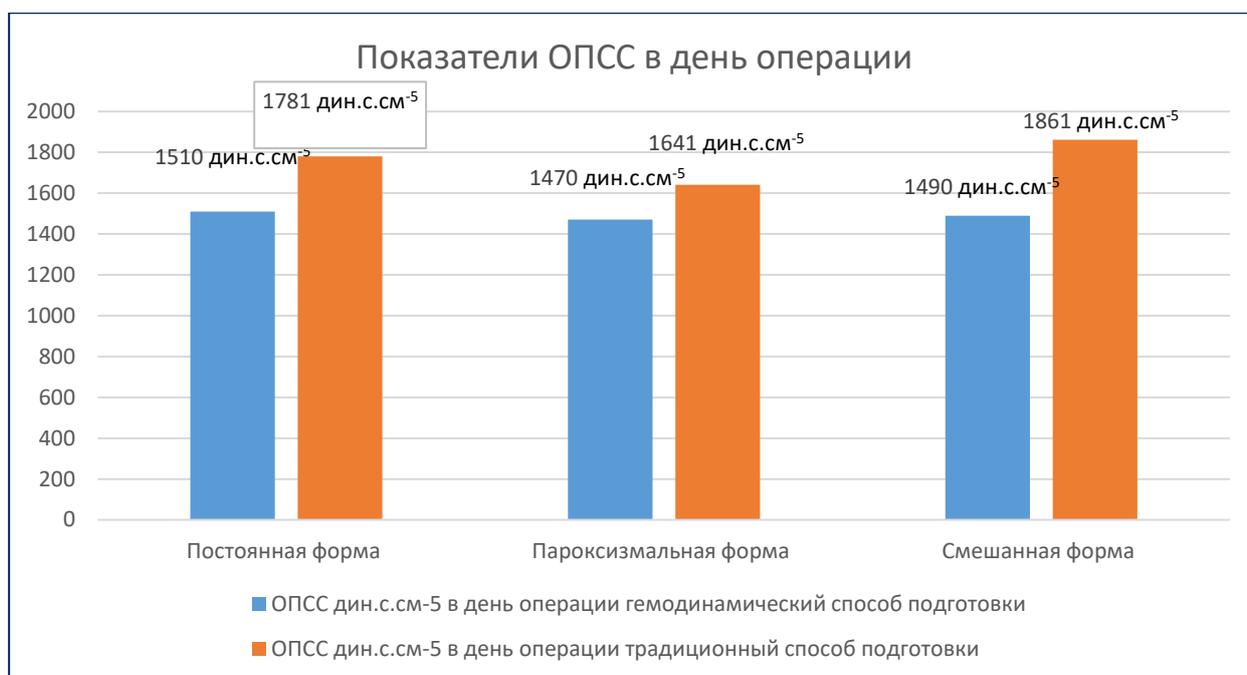


Рис. 5. Исследование продолжительности приема и дозировки альфа-адреноблокатора у пациентов с гормонально-активной феохромоцитомой в зависимости от метода предоперационной подготовки

Данные нашего исследования подчеркивают значимость длительного применения альфа-адреноблокаторов при подготовке к хирургическим вмешательствам у пациентов с хронической гипертензией, обусловленной злокачественной феохромоцитомой. Применение этих средств на этапе предоперационной подготовки позволяет существенно снизить уровень артериального давления, что в свою очередь может уменьшить риск возникновения осложнений в послеоперационный период.

Среди наших наблюдений мы отметили, что пациенты, получавшие альфа-адреноблокаторы, показывали значительное снижение стойкой гипертензии, однако необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. Как видно из полученных данных, уровень общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и время, необходимое для его нормализации, варьировались. Это подчеркивает важность индивидуализированного подхода к терапии, основываясь на клинических и гемодинамических показателях конкретного пациента.

Контроль гемодинамики и использование альфа-адреноблокаторов — это ключевые элементы успешной предоперационной подготовки пациентов с хронической гипертензией, вызванной злокачественной феохромоцитомой. Разумное применение этих принципов может значительно улучшить клинические исходы и снизить операционные риски, обеспечивая тем самым высокое качество медицинской помощи для этой уязвимой группы пациентов.

Подводя итоги нашего исследования, мы подтверждаем важность дальнейших исследований в этой области, направленных на оптимизацию тактики предоперационного контроля и улучшение стратегии лечения феноменов, связанных с злокачественной феохромоцитомой.

В четвертой главе «**Непосредственные и отдаленные результаты лечения гормонально-активных опухолей надпочечника**» приведены непосредственные и отдаленные результаты лечения гормонально-активных опухолей надпочечника. Согласно литературным данным, смертность после операций по поводу феохромоцитомы варьирует от 0 до 6,7%, а частота осложнений - от 3,3 до 36,1%. Такой разброс показателей объясняется некорректностью исследований, неполнотой сообщений и неоднозначностью в определении характера осложнений.

В подгруппу пациентов, находящихся в наиболее тяжёлом состоянии, вошли 39 человек, что составляет 33% от общего числа. Из них 20 пациентов (51,3%) были из группы с гемодинамическим способом предоперационной подготовки, а 19 пациентов (48,7%) — из группы с традиционным способом предоперационной подготовки. У всех этих пациентов были отмечены клинические проявления феохромоцитомы, включая крупноочаговый кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, а также эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и тяжёлый сахарный диабет.

В подгруппу пациентов с феохромоцитомой средней и лёгкой степени тяжести вошли 79 пациентов (67 %), у которых ранее не было выявлено вышеуказанных симптомов. Из них 40 пациентов (50,6 %) были из группы с гемодинамическим способом предоперационной подготовки, а 39 пациентов (49,4 %) — из группы с традиционным способом предоперационной подготовки.

Анализ послеоперационных осложнений показал необходимость разделения основной и контрольной групп в зависимости от тяжести состояния пациентов до операции.

В подгруппе из 19 (48,7%) пациентов, страдающих тяжёлой формой феохромоцитомы, которые прошли предоперационную подготовку с использованием альфа-адреноблокаторов в соответствии с общепринятой схемой, у трёх пациентов (7,7%) возникли серьёзные сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда. В двух случаях имела место тромбоэмболия. У трёх пациентов (7,7%) развилась острая ишемия головного мозга, в одном случае приведшая к летальному исходу.

Наиболее тяжёлый случай наблюдался у 53-летнего пациента с длительным анамнезом циркового повышения АД, ортостатической гипотензии, слабости, потливости и кардиальных нарушений. Несмотря на регулярную терапию, улучшения состояния не отмечалось. При обследовании выявлено образование правого надпочечника, повышение катехоламинов (метанефрина и норметанефрина в суточной моче) и ВМК в моче, снижение фракции выброса ЛЖ до 38% с зоной гипокинеза.

На фоне 21-дневной предоперационной подготовки α - и β -блокаторами наблюдалось значительное улучшение самочувствия с исчезновением вегетативных симптомов, стабилизацией АД и повышением фракции выброса ЛЖ до 48%. Однако в начале лечения отмечались повторные гипертонические кризы.

Данные результаты подчеркивают высокий риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с тяжелой феохромоцитомой, особенно при наличии предшествующих сердечно-сосудистых нарушений, несмотря на проведение предоперационной подготовки. Это диктует необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подхода к ведению данной категории больных.

У 63-летнего пациента с феохромоцитомой после успешной адреналэктомии развились серьезные осложнения. На 4-й день после операции возникла острая надпочечниковая недостаточность, которая потребовала гормонозаместительной терапии. В течение недели состояние пациента улучшалось, однако впоследствии возникли осложнения, связанные с недостаточностью гормонов, что привело к развитию острой недостаточности мозгового кровообращения. Это, в свою очередь, вызвало ухудшение состояния пациента и развитие полиорганной недостаточности. Несмотря на проведение интенсивной терапии, пациент скончался.

В подгруппе из 20 пациентов (51,3%), страдающих тяжелой формой феохромоцитомы, которым была проведена подготовка, направленная на стабилизацию гемодинамики и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), у одного пациента (5%) развилась пароксизмальная тахикардия. У одного пациента (5%) возникло интраоперационное кровотечение.

Таблица 1.

Послеоперационные осложнения гормонально-активных опухолей
надпочечника

Осложнения	Традиционный способ подготовки n=58		Гемодинамический способ подготовки n=60		Хи-квадрат Пирсона		Всего	
	abs	%	abs	%	X ²	P	abs	%
Острый инфаркт миокарда	3	5,17	0	0,00	3,184	0,116	3	2,54
Тромбоэмболия легочной артерии	2	3,45	0	0,00	2,105	0,239	2	1,69
Пароксизмальная тахикардия	2	3,45	1	1,67	0,378	0,615	3	2,54
Острая ишемия головного мозга	3	5,17	0	0,00	3,184	0,116	3	2,54
Интраоперационное кровотечение	6	10,34	1	1,67	3,980	0,059	7	5,93
Общее количество осложнений	16	29,31	2	3,33			19	16,10

Представленные данные демонстрируют крайне высокий риск развития фатальных осложнений у пациентов с тяжелым течением феохромоцитомы, особенно при отсутствии адекватной предоперационной подготовки. В ходе исследования было установлено, что подход, основанный на принципах гемодинамической нормализации общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), является наиболее эффективным для пациентов с диагнозом

«феохромоцитомы». Это подтверждается положительной динамикой показателей тяжести заболевания, которые значительно улучшились благодаря комплексному лечению, включающему применение доксазозина.

В послеоперационном периоде ключевым параметром, определяющим тяжесть состояния пациентов с феохромоцитомой, является длительность гипотонии после выключения опухоли из общего кровотока. Этот показатель позволяет оценить эффективность лечения и имеет прогностическое значение для прогнозирования течения послеоперационного периода. В группе пациентов, проходивших предоперационную подготовку с использованием гемодинамического метода, гипотония после удаления опухоли не наблюдалась. В контрольной группе, где применялся традиционный метод подготовки, этот период составлял в среднем 16,2 минуты. Данные о более коротком среднем времени гипотонии после удаления опухоли в группе пациентов, проходивших предоперационную подготовку с использованием гемодинамического метода, по сравнению с группой, проходившей подготовку с применением традиционного метода, указывают на целесообразность продолжения предоперационного лечения до нормализации индекса общего периферического сопротивления.

Исследования показали, что применение α -адреноблокаторов в предоперационной подготовке особенно важно для пациентов с тяжелой формой феохромоцитомы. Это подтверждается улучшением показателей тяжести заболевания на фоне комплексной терапии, включающей доксазозин, а также снижением количества осложнений при использовании этого метода подготовки.

Таблица 2.

Распределение больных с различными проявлениями и характером рецидива

	Лапаротомический доступ			Лапароскопический доступ			Хи-квадрат Пирсона		Всего		
	abs	(%)	m	abs	(%)	m	X2	P	abs	(%)	m
Истинные рецидивы	11	2,64	3,56	4	2,90	6,02	0,001	1,000	15	2,71	3,07
Метастатические рецидивы	13	4,94	3,82	5	6,13	6,61	0,025	1,000	18	5,25	3,31
Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от операционного доступа	64	3,56	4,73	24	7,42	7,51	0,179	0,672	88	4,58	4,01
Итого	87			31					118		

Период наблюдения за пациентами составил от 12 до 60 месяцев (в среднем $50,2 \pm 1,9$ месяцев), некоторые пациенты проходили обследование до 4 раз. Из 118 пациентов 105 были обследованы амбулаторном порядке. Хороший результат хирургического лечения подтверждался отсутствием клинических проявлений артериальной гипертензии и нормальным уровнем катехоламинов в суточной моче.

Среди 118 пациентов с рецидивирующими клиническими симптомами гиперкатехоламинемии у 33 (27,96%) были обнаружены опухоли хромаффинных тканей во время обследования. У 31 из 33 пациентов наблюдались повышенные уровни катехоламинов и их метаболитов в суточной моче, собранной в течение 3 часов после приступов. Контралатеральные опухоли были обнаружены в 15 из 33 случаев (45,45% рецидивирующих образований) через длительное время после операции (в среднем $18,5 \pm 2,1$ месяца), что является истинным рецидивом феохромоцитомы и свидетельствует о генетической предрасположенности. Спустя значительное время после первичного хирургического вмешательства (в среднем $34,5 \pm 1,2$ месяца) у десяти пациентов были выявлены опухоли, содержащие хромаффинные клетки и расположенные вне надпочечников. Такие опухоли, как правило, возникают из-за своего расположения вне надпочечников, в областях симпатической нервной системы. В связи с этим их сложно классифицировать как истинный рецидив опухоли. У пациентов с семейной формой заболевания опухоли в надпочечнике часто имели первично множественную структуру. У восьми пациентов из 33 были обнаружены метастазы в печень, почках и костях.

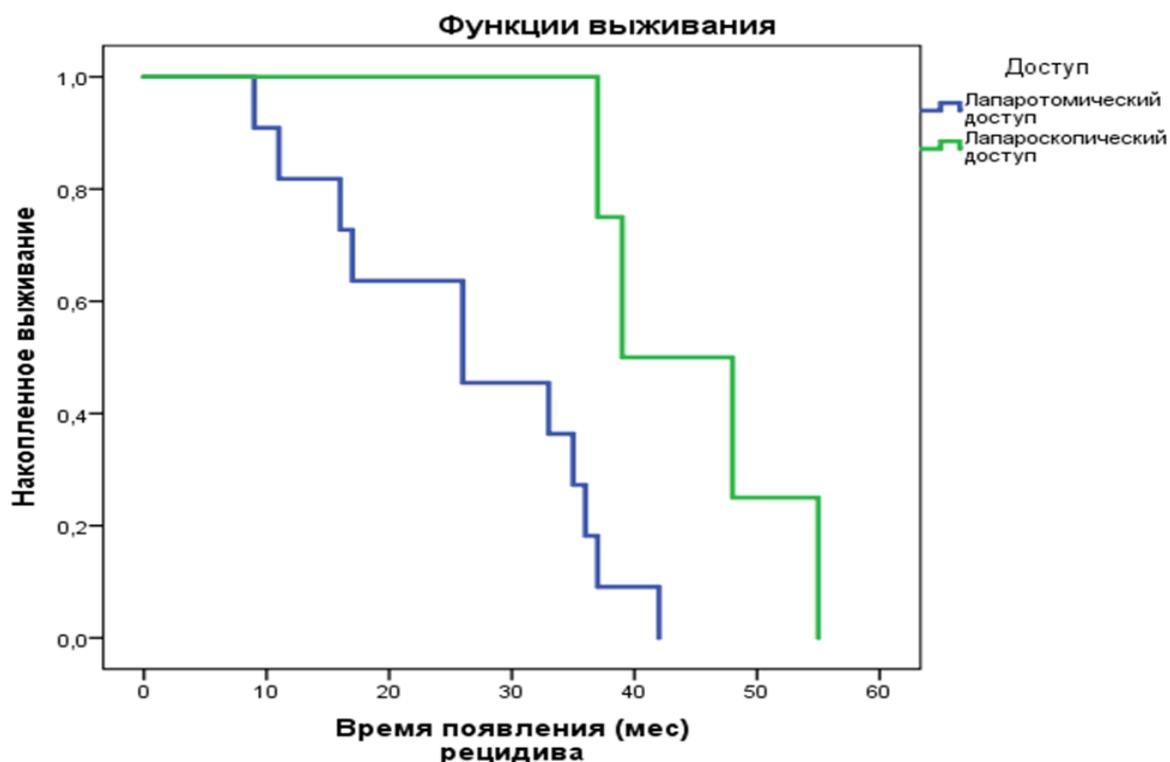


Рис. 6. Время появления истинных рецидивов

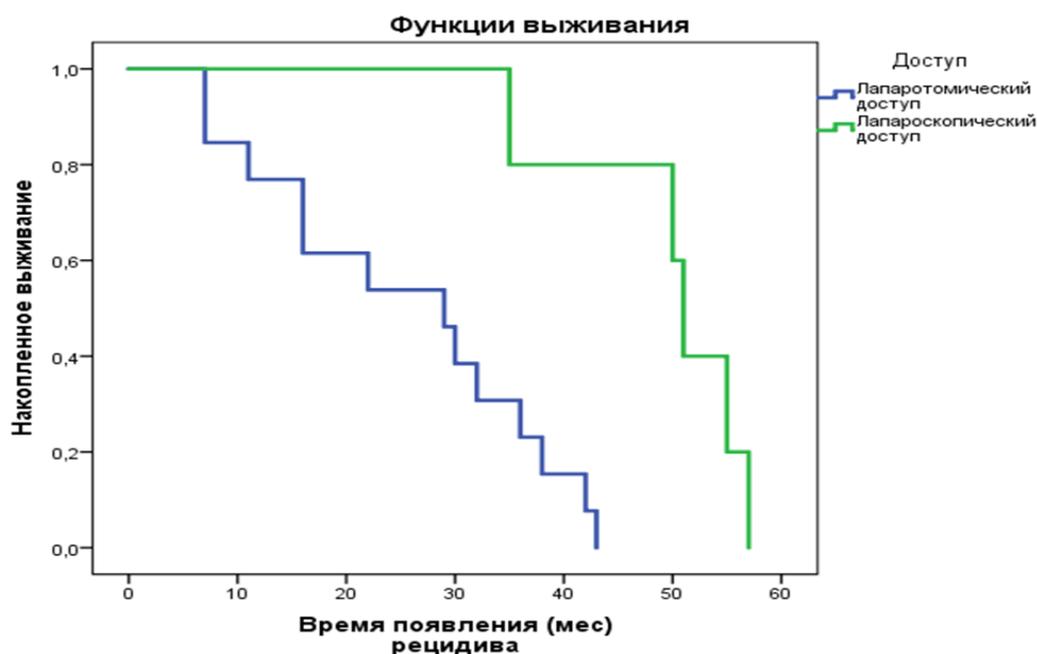


Рис. 7. Время появления метастатических рецидивов

После операции по поводу феохромоцитомы более 90% больных с первой стадией заболевания выживают в течение 5 лет, а частота рецидивов не превышает 10%. Рецидивы наиболее часто наблюдаются у больных, ранее оперированных по поводу множественных, эктопированных опухолей, при феохромоцитоме размером более 10 см и при семейной форме заболевания.

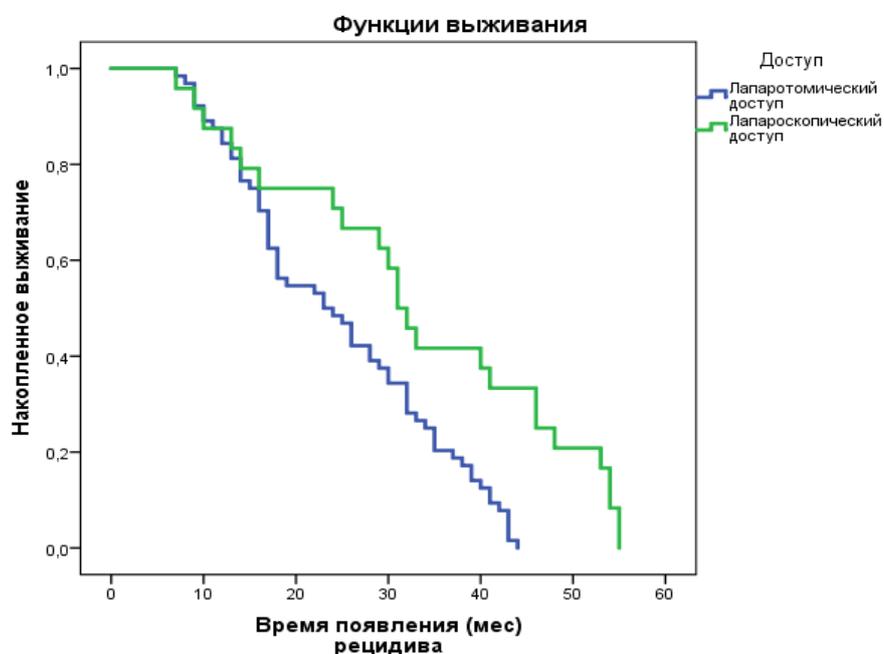


Рис. 8. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от операционного доступа

В данном исследовании мы проанализировали данные пациентов с феохромоцитомой, которых оперировали лапароскопическим и лапаротомическим методами, в течение пяти лет. Оценивали параметры опухоли, включая их размер, стадию по классификации TNM (T1N0M0), а также частоту и тяжесть послеоперационных осложнений.

Анализ показал, что лапароскопический доступ был избран для большинства пациентов с опухолями размером до 5 см, что соответствует классификации T1N0M0. Динамика восстановительного периода у пациентов, перенесших лапароскопическую операцию, оказалась значительно улучшенной: время нахождения в стационаре сократилось в среднем на 2-3 дня по сравнению с группой, подвергшейся лапаротомии.

Основные наблюдения нашего исследования можно объяснить рядом факторов. Во-первых, лапароскопический доступ минимизирует травматизацию окружающих тканей, что способствует уменьшению послеоперационной боли и снижению общего уровня стресса у пациентов. Это особенно важно для пациентов с феохромоцитомой, у которых повышенные уровни катехоламинов могут вызывать тяжелые гемодинамические нарушения как вовремя, так и после оперативного вмешательства.

Во-вторых, меньший размер опухоли у пациентов, оперированных лапароскопически, указывает на то, что ранняя диагностика и вмешательство способны улучшить исходы заболевания. Опухоли малых размеров, как правило, менее агрессивны и имеют меньший потенциал метастазирования, что связано с более высоким уровнем общей выживаемости. Этот аспект подчеркивает важность регулярного мониторинга и диагностики пациентов с высоким риском феохромоцитомы.

Эти результаты подчеркивают важность ранней диагностики феохромоцитомы и выбора соответствующей стратегии лечения. Лапароскопический доступ может быть рассмотрен как предпочтительный метод в случаях, когда опухоль соответствует критериям T1N0M0. Более того, хирургические вмешательства, проведенные лапароскопически, позволяют пациентам быстрее возвращаться к полноценной жизни и снижать риск развития тяжелых послеоперационных состояний.

Согласно результатам нашего исследования, лапароскопический доступ следует рассматривать как предпочтительный подход при операциях на феохромоцитомах размером до 5 см (классификация T1N0M0). Раннее выявление опухолей и применение менее инвазивных хирургических методов не только повышают шансы на благоприятный исход, но и способствуют более быстрому восстановлению пациентов, что напрямую влияет на их качество жизни в послеоперационный период. Данные выводы подчеркивают необходимость интеграции современных технологий и методов в практику лечения феохромоцитомы для достижения оптимальных результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «**Особенности ведения больных при хирургическом лечении с гормонально-активными опухолями надпочечников**» сделаны следующие выводы:

1. Установлено, что ключевыми негативными прогностическими факторами являются размер образования, продолжительность заболевания, интенсивность гипертонических синдромов, показатели шкалы PASS и GAPP.

2. Определено, что повышение концентрации фракционированных метанефринов в суточной моче более 350 мг/сут. (норма 6–115 мкг/сут.) свидетельствует о наличии злокачественной феохромоцитомы в ранних стадиях.

3. Модифицированный подход к предоперационной подготовке у больных с злокачественной феохромоцитомой на основе анализа общего периферического сопротивления сосудов снизила количество общих осложнений от 29,31% до 3,3%, что подчеркивает важность индивидуализированного контроля состояния пациента перед операцией.

4. Усовершенствованная методика предоперационной подготовки злокачественных феохромоцитом способствовала более плавному течению периоперационного периода и достоверному уменьшению послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой (основная группа — 3,33%; контрольная группа — 29,4%) и общей выживаемости больных после лапаротомных операций составив - 73,56%, после лапароскопических операций составив - 77,42%.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

MAMARIZAEV DILSHOD YUNUSOVICH

**FEATURES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL
TREATMENT WITH HORMONE-ACTIVE ADRENAL TUMORS**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered with the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2021.2.PhD/Tib1921

The dissertation was carried out at the Samarkand State Medical university.

The thesis abstract in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council (www.cancercentr.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser:	Djuraev Mirjalol Dehkonovich doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Mukhammedaminov Shukhrat Karimjanovich doctor of medical sciences, professor
	Boyko Elena Vladimirovna doctor of medical sciences, professor
Leading Organization:	Tashkent State Dental Institute

The defense of the thesis will be held on « ____ » _____ 2025 year at ____ at the meeting of One-time Scientific Council on awarding the Scientific degree DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871) 227-13-27, e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Registration number № ____), (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871) 227-13-27, e-mail: info@cancercenter.uz).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » of _____ 2025 year.
(Protocol of mailing № « ____ » of « ____ » _____ 2025 year).

M.N. Tillyashaykhov

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

A.A. Adilkhodjayev

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

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the reaseach work: Improving treatment outcomes for patients with hormonally active malignant pheochromocytoma by optimizing preoperative preparation tactics.

The object of the scientific research work: from 2016 to 2022 in the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, as well as in the Samarkand regional department of Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology were included 118 patients with multiple osteogenic metastases of inpatient and outpatient kidney and prostate cancer.

The scientific novelty of the research work is:

tumor size, severity of hypertensive syndromes, PASS, GAPP and premorbid background were determined to be negative predictors of the risk of development and progression of malignant pheochromocytoma.

it is reasonable that the increase in the content of fractionated metanephrine and normetanephrine in the daily urine of patients is higher than 350 mg/day. is a diagnostic marker for early diagnosis of malignant pheochromocytoma;

improved management of patients with malignant adrenal pheochromocytoma in the preoperative period by selecting the optimal dose of α blockers and duration of administration depending on the results of determining the index of total peripheral vascular resistance;

improved therapeutic tactics for malignant pheochromocytoma by preoperative use of α -blockers in the preoperative period, which allows preventing the development of hypertensive crises and the risks of intraoperative bleeding due to coronavirus

Implementation of research results.

According to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 6 dated September 25, 2024, the first scientific novelty has been introduced into practice: the certainty that in patients with malignant pheochromocytoma, prognostic risk factors such as tumor volume, disease duration, intensity of hypertensive syndromes, an increase in the PASS, GAPP scale and an aggravated premorbid background are of great importance in the development and course of pathology, have been introduced into clinical practice by order No. 91 dated September 26, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 97 dated September 28, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 06/51 of September 24, 2024). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the study of prognostic factors, such as tumor volume, disease duration, intensity of hypertensive syndromes, as well as an increase in the PASS and GAPP scales, allows not only to more accurately assess the severity of the patient's condition, but also to identify groups with a high risk of an

unfavorable outcome. Allows you to create a more detailed picture of risk factors associated with cardiovascular complications. Systematic analysis of the established prognostic risk factors will make it possible to improve therapy results and improve the quality of life of patients. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: for the first time, using the knowledge that due to early identification of prognostic risk factors in patients with malignant pheochromocytoma, such as tumor volume, duration of the disease, aggravated premorbid background and intensity of hypertensive syndromes, the determination of these factors made it possible to optimize the strategy of preoperative preparation, which, in turn, reduced the risk of developing postoperative complications, and savings of state budget funds by 14.4% were achieved. Conclusion: due to the knowledge that early identification of prognostic risk factors in patients with malignant pheochromocytoma, such as tumor volume, disease duration, aggravated premorbid background and intensity of hypertensive syndromes, the definition of these factors allowed us to optimize the preoperative preparation strategy, which, in turn, reduced the risk of postoperative complications, improved the quality of life of patients and saved 14.4% of budget funds per 1 patient, by reducing the time of hospital stay by 2-3 days and increasing the quality of life of patients, savings in state budget funds were achieved.

the second scientific novelty has been introduced into practice: the validity of the fact that an increase in the content of fractionated metanephrine and normetanephrine in the daily urine of patients above 350 mg/day is a diagnostic marker for the early diagnosis of malignant pheochromocytoma, introduced into clinical practice by order No. 91 of September 26, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 97 of September 28, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 06/51 of September 24, 2024). The social efficiency of scientific novelty is as follows: the knowledge that upon detection of fractionated metanephrine and normetanephrine in daily urine as a diagnostic marker of malignant pheochromocytoma exceeding 350 mg/day lies in the possibility of early and accurate diagnosis of this disease, which in turn contributed to a decrease in mortality and an improvement in the quality of life of patients due to the timely initiation of drug and surgical intervention. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: due to the introduction of the knowledge that upon detection of fractionated metanephrine and normetanephrine in daily urine in a concentration exceeding 350 mg/day is a diagnostic marker of malignant pheochromocytoma. This allows for timely and accurate diagnosis of the disease, avoiding numerous diagnostic procedures and unnecessary medical interventions, which leads to a reduction in financial costs. In addition, timely initiation of drug and surgical treatment helps prevent the development of severe complications and, as a consequence, the need for expensive inpatient treatment, resuscitation measures and long-term postoperative care, saving state budget funds by 22%. Conclusion: when implementing the technique, knowledge that the detection of fractionated

metanephrine and normetanephrine in daily urine at a concentration exceeding 350 mg / day is a diagnostic marker of malignant pheochromocytoma. This allows for timely and accurate diagnosis of the disease, avoiding numerous diagnostic procedures and unnecessary medical interventions, which leads to a reduction in financial costs. In addition, timely initiation of drug and surgical treatment helps prevent the development of severe complications and, as a consequence, the need for expensive inpatient treatment, resuscitation measures and long-term postoperative care, it allows improving the quality of life of patients and saving 22% of budget funds per patient, due to early diagnosis it allows saving budget funds and improving the quality of life.

the third scientific novelty has been put into practice: improved tactics for managing patients with malignant adrenal pheochromocytoma in the preoperative period by selecting the optimal dose of α -blockers and the duration of administration depending on the results of determining the total peripheral vascular resistance index, introduced into clinical practice by order No. 91 of September 26, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 97 of September 28, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 06/51 of September 24, 2024). The social efficiency of the scientific novelty is as follows: due to the improvement of the technique of preoperative preparation of patients with malignant adrenal pheochromocytoma, based on determination of the index of total peripheral vascular resistance. The technique consists of an individualized approach to the administration of α -blockers, which improved clinical outcomes and reduced the overall risk of complications. Effective management of the preoperative condition of patients contributed to an increase in the success of operations and a decrease in postoperative complications. The economic efficiency of the scientific novelty is as follows: due to the introduction of an improved technique of preoperative preparation of patients with malignant adrenal pheochromocytoma, based on determination of the index of total peripheral vascular resistance, contributed to a significant improvement in the tactics of patient management in the perioperative period. This technique allows for individual selection of the optimal dose of α -blockers and determination of the required duration of their use, which leads to stabilization of hemodynamic parameters, a decrease in the risk of complications and an improvement in the general condition of the patient on the eve of surgery. The implementation of this technique has demonstrated high efficiency, as it has reduced the time of patient's stay in hospital and decreased the frequency of postoperative complications, led to a reduction in the number of bed-days and achieved savings of 10.5% of the state budget. Conclusion: due to the use of an improved technique of preoperative preparation of patients with malignant adrenal pheochromocytoma, based on determining the index of total peripheral vascular resistance, contributes to a significant improvement in the tactics of patient management in the perioperative period. This technique allows for individual

selection of the optimal dose of α -blockers and determination of the required duration of their use, which leads to stabilization of hemodynamic parameters, a decrease in the risk of complications and an improvement in the general condition of the patient on the eve of surgery. The implementation of this method has demonstrated high efficiency, as it has reduced the time the patient spends in hospital and decreased the incidence of postoperative complications, improved the quality of life of patients and saved 10.5% of budget funds per patient by reducing the time spent in hospital by 1–2 days.

the fourth scientific novelty has been put into practice: the use of an optimized method of preoperative preparation contributed to a reliable decrease in the incidence of postoperative complications (main group - 3.33%; control group - 22.4%) and an improvement in the quality of life of patients with malignant pheochromocytoma, introduced into clinical practice by order No. 91 of September 26, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 97 of September 28, 2022 of the Department of Abdominal Oncosurgery of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 06/51 of September 24, 2024). The social efficiency of the scientific novelty is as follows: the proposed method of preoperative preparation significantly reduced the level of postoperative complications in patients with malignant pheochromocytoma, which is confirmed by the reliable difference in the indicators between the main group (3.33%) and the control group (29.31%). This progressive approach not only helps to increase the overall survival of patients, but also improves their quality of life, reducing the need for repeated medical interventions and rehabilitation, and also contributed to a decrease in bed days. The economic efficiency of the scientific novelty is as follows: due to the use of the method of preoperative preparation of patients with malignant pheochromocytoma, based on individually selected therapy with α -blockers, it demonstrated a reliable decrease in postoperative complications, which amounted to 3.33% in the main group compared to 29.31% in the control group. This result indicates an increase in the safety of surgical intervention and an improvement in overall survival of patients, which emphasizes the importance of a personalized approach in preoperative management of patients with this pathology. The introduction of this technique is justified by its high efficiency, since a decrease in the number of postoperative complications directly reduces the costs of repeated surgical interventions, treatment of complications and the time of patient stay in hospital, and savings of state budget funds by 1.6 times were achieved. Conclusion: as a result of the application of the technique of preoperative preparation of patients with malignant pheochromocytoma, based on individually selected therapy with α -blockers, demonstrated a reliable decrease in postoperative complications, amounting to 3.33% in the main group compared to 29.31% in the control group. This result indicates an increase in the safety of surgical intervention and an improvement in overall patient survival, which emphasizes the importance of personalized implementation of this technique, justified by its high efficiency, since

a decrease in the number of postoperative complications directly reduces the costs of repeated surgical interventions, treatment of complications and the time of patient stay in hospital, improved the quality of life of patients and saved 1.6 times of budget funds per 1 patient due to a reduction in the time of hospital stay by 1-2 days. A letter from Samarkand State Medical University No. 9357 dated September 14, 2024 was submitted to the Ministry of Health on the implementation of the above 4 scientific innovations obtained in the dissertation research of D. Yu. Mamarizaev on the topic "Features of the management of patients with hormonally active adrenal tumors during surgical treatment" on the implementation of scientific innovations in other healthcare institutions.

Structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and abbreviations. The volume of the dissertation was 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим; part I)

1. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю., Холмуродов У.Х. Опыт ведения пациентов при гормонально активных опухолях надпочечника // Журнал хирургия Узбекистана. 2020, № 3(87), С. 72-76. (14.00.00; № 9).

2. Juraev M., Mamarizaev D., Sharipova V., Rahimov N. Features of preoperative preparation, anesthetic management and postoperative management of patients with hormone-active adrenal tumors// Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. Volume 32 Issue 3. 2021. P. 7235-7241 (CiteScore 2021: 0,2 Scopus (3)).

3. Джураев М.Д., Рахимов Н.М., Мамаризаев Д.Ю. Особенности ведения больных при хирургическом лечении с адьдостеромой// Журнал биомедицины и практики. 2021, № 3. С. 196-201 (14.00.00; №24).

4. Джураев М.Д, Мамадалиева З.Р, Шаханова Ш.Ш, Мамаризаев Д.Ю. Ведения больных с феохромоцитомой в периоперационном периоде// The journal of academic research in educational sciences VOLUME 2, ISSUE 9, 2021, С. 838-845 (SJIF 2022: 5.723(23)).

5. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Особенности ведения больных с гормонально-активными опухолями надпочечников при симультанных операциях // Клиническая и экспериментальная онкология. 2021, № 3 (17) С. 16-23. (14.00.00; №21).

6. Juraev M.D., Mamarizaev D.Y., Rahimov N.M., Shaxanova Sh.Sh. The role of metanephrens in arterial hypertension caused by malignant pheochromocytoma // International journal of medical sciences and clinical research Volume 2, 2022, С. 15-21. (SJIF 2022: 5,893 (23)).

7. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Биохимические аспекты артериальной гипертензии у больных злокачественной феохромоцитомой// Журнал биомедицины и практики. 2022, №5.1 С. 83-88. (14.00.00; №24).

II бўлим (II часть; part II)

8. Аманов А.К., Мамаризаев Д.Ю. Ведение больных с гормонально-активными опухолями надпочечников при симультанных операциях // Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования материалы 75-ой международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных. Самарканд, 2021. С. 889-890.

9. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Особенности ведения больных при хирургическом лечении с альдостеромой // Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана. Профилактика,

диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей. Андижан 2021. С.157.

10. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Гормонально-активные опухоли надпочечников и артериальная гипертензия // Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии. Нукус 2022. С. 195.

11. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Наш опыт хирургического лечения больных с кортикостеромой // Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии. Нукус 2022, С. 195-196.

12. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Наш опыт хирургического лечения больных с гормонально-активными опухолями надпочечников при симультанных операциях // Евразийский онкологический журнал XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казахстан 2022, -С. 469-470

13. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю. Биохимические аспекты артериальной гипертензии у больных злокачественной феохромоцитомой // Наука и инновации в медицине XVIII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием. Душанбе 2023, С.277.

14. Мамаризаев Д.Ю., Мамадалиева З.Р., Халиков К.М., Халимова С.А., Саидмуродова З.А. №DГУ08148. Буйрак усти беги гормонал фаол ўсмалари билан жаррохлик даволанишда беморларни олиб бориш хусусиятлари. - Ташкент. 29.03.2022.

15. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю., Шаханова Ш.Ш. Применение α – адреноблокаторов в предоперационном периоде лечения больных с феохромоцитомой // Методические рекомендации. Самарканд -2022. 17.С.

16. Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю., Шаханова Ш.Ш. Способы предоперационной подготовки больных с гормонально-активными опухолями надпочечников // Методические рекомендации. Самарканд -2022. 24.С.

Avtoreferat « _____ » jurnali
tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro
muvofiqlashtirildi.

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog'i: 3,5. Adadi 100 dona. Buyurtma № 8/25.

Guvohnoma № 851684.
«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.
Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko'chasi, 83-uy.