

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

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

УСМАНОВ РУСТАМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА РЕТИНОБЛАСТОМАНИ АЪЗО САҚЛОВЧИ ДАВОЛАШ
ВА ЭРТА ТАШХИСЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фанлар доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)

Усманов Рустам Ходжиакбарович

Болаларда ретинобластомани аъзо сақловчи

даволаш ва эрта таъхислашни оптималлаштириш 3

Усманов Рустам Ходжиакбарович

Оптимизация ранней диагностики и органосохранного

лечения ретинобластомы у детей 23

Usmanov Rustam Khodjiakbarovich

Optimization of early diagnosis and organ-preserving

treatment of retinoblastoma in children 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 46

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

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

УСМАНОВ РУСТАМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА РЕТИНОБЛАСТОМАНИ АЪЗО САҚЛОВЧИ ДАВОЛАШ
ВА ЭРТА ТАШХИСЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

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 ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2. PhD/Tib4594 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч ҳил тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Билалов Эркин Назимович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бузруков Ботир Тулкунович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси 2025 й. «___» _____ да соат ___ да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: www.cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-сон билан рўйхатдан ўтказилган). манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «___» _____ 2025 йилда.
(2025 йил “___” _____ даги _____ -сонли юбориш протоколи реестри).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ретинобластома (РБ) - кўпинча болаларда учрайдиган кўз тўр пардасининг хавфли ўсмасидир. Турли маълумотларга кўра, «.....унинг тарқалиши янги туғилган чақалоқларда 1:15000 дан 1:22000 гачани ташкил қилади ва бу ҳар йили дунё бўйлаб касалликнинг 9000 га яқин янги ҳолатлари аниқланишини англатади. РБ билан ўғил ва қиз болалар тахминан бир хил частотада касалланишади»¹. Ўсма шакллариининг ўзгарувчанлиги, шу жумладан бир ёки иккала кўзнинг шикастланиши, шунингдек, баъзида трилатерал шикастланиш тарзида эпифизнинг зарарланиши, ташхис қўйиш ва даволашда сезиларли қийинчиликларни келтириб чиқаради. РБ нинг бинокуляр шакли 40% ҳолларда учрайди ва ташхис қўйиш вақтидаги ўртача ёш бир ёшни ташкил қилади. Барча бинокуляр мультицентрик шакллар одатда ирсий хусусиятга эга бўлади. РБ билан беморларининг 60% бир томонлама зарарланишга эга бўлади ва бу ҳолатларнинг аксарияти спорадик бўлади. РБ – бу кўз хавфли ўсма касаллиги бўлиб, кўпинча кўрув нервининг инвазиясигача прогрессияланишга олиб келади ва бу бемор учун ёмон прогностни кўрсатади. Беморни дастлабки даволаш пайтида нервга инвазиясини эрта аниқлаш прогност ва даволаш учун муҳимдир. Шу муносабат билан, кичик РБларни эрта аниқлаш самарадорлигини ошириш учун РБда диагностика жараёнини такомиллаштириш ва оптималлаштириш бевосита замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда болаларда РБ нинг турли жиҳатлари бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада. РБ ривожланишининг молекуляр генетик асослари бўйича тадқиқотлар, ушбу касалликнинг ирсий ўтиш хусусиятларини аниқлаш учун цитогенетик таҳлил, беморларнинг ёшини ҳисобга олган ҳолда РБни эрта босқичда визуализациянинг мақбул усуллариини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш, визуализация мезонларини белгилаш, нафақат анъанавий кимётерапия режимларини, балки ўсмага таъсир қилувчи жисмоний омиллардан фойдаланган ҳолда маҳаллий даволашнинг махсус усуллариини ҳам ўз ичига олган турли хил даволаш усуллариининг самарадорлигини баҳолаш долзарб муаммо ҳисобланади ва алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, шунингдек турли касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

¹ Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Lucio-Alvarez J.A., Jabbour P., Shields C.L. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real-world comparison between primary and secondary treatments. // Retina. – 2019ю – 39. – P. 2264–2272.

кўтаришда «... аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² бўйича вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, болаларда ретинобластомани даволаш-диагностик тактикасини такомиллаштириш, визуализацияни оптималлаштириш ва комплекс даволашнинг инновацион усуллари ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Генетик касаллик сифатида РБга қизиқиш касалланган беморда хромосома патологиясини аниқлаш натижасида пайдо бўлди. РБда цитогенетик ўзгаришларни аниқлаш частотаси замонавий хромосома таҳлил технологияларининг ривожланиши билан сезиларли даражада ошди ва 6-10% ни ташкил этди (Саакян С.В., Тацков Р.А. 2012). РБ нинг пайдо бўлиши ва ривожланишида РБ-1 генидаги таркибий ва функционал бузилишларнинг аҳамияти аниқланди (Бабенко О.В. 2002, Саакян С.В. 2002; Barbosa R.H., Vargas F.R., Lucena E. 2009). Сўнгги йилларда, кўп муаллифлар ўсманинг кечки шакллари билан тиббиёт муассасаларига мурожаат қилаётган беморлар сонининг ортишини қайд этишмоқда (Саакян С. В., 2008; Ушакова Т.Л., 2011; Arx G.F., Fichter N. 2011; Boubakar T., 2010; Bowman R.J., 2008; Canturk S., 2010; Chantada G.L., 2011; Grabowska A. 2010). Ретинобластома частотасининг ошиши ва икки томонлама (кўпинча ирсий) шаклларнинг кўпайиши билан бирга 10 ёшгача ва ундан катта ёшдаги РБ беморлари сонининг кўпайиши қайд етилмоқда (Бочков Н.П. 2012; Бровкина А.Ф. 2005).

РБ болалардаги бошқа кўз касалликлари остида яшириниши мумкин ва саратон касаллигидан ўз вақтида хабардор бўлмаслик, хатоларга олиб келиши ва самарали даволаниш учун вақтни ўтказиб юбориши мумкин. РБ белгилари

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы».

орасида фақат дастлабки аломатларгина маълум, яъни булар – қорачикнинг “оқиш ялтираши” ва баъзан ғилайлик. Ўз тадқиқотларида кўплаб муаллифлар РБни дастлабки босқичларда аниқлаш учун офталмологлар томонидан болаларни профилактик текширишда скрининг ролини юқори баҳолайдилар (Biswas S., 2010; Kaiser P.K., 2012, Kaliki S., 2011; Kaufman P.L., 2012; Macedo C.R., 2011; Shields C.L., 2010; Sultan L., 2010; Woo K.I., 2010; Yi-Jin Gao, 2011; Zhao J. 2011). Масалан, АҚШда “Well baby screening” ва “The Early Detection and Treatment (EDT)” дастурлари мавжуд бўлиб, унга кўра педиатрлар янги туғилган чақалоқларда ҳаётнинг дастлабки уч ойида кўзларини қорачиғини “оқиш ялтираши”, ғилайлик ва бошқа аномалияларга текширишлари керак, шунингдек, агар оилада ретинобластома билан бола бор бўлса, ҳомиланинг пренатал скринингини ўтказишлари керак бўлади (Abramson D.H., et all 2008; Asencio-Duran M., 2011; Bosscha M.I., 2011; Li J., 2010, Rotschild P., 2011; Serrano C., 2011; Smith M.A., 2010). Ретинобластома билан оғриган беморнинг ҳаётини сақлаб қолиш ҳам муҳим муаммо ҳисобланади. РБ билан касалланишнинг ортиши аъзо сақловчи даволаш усуллари ишлаб чиқишга туртки берди (Саакян С.В., 2012; Ушакова Т.Л., 2009; Abramson D.H., 2010; Dimaras H., 2011; Dunkel I.J. et all, 2011; Kaliki S., 2011; Shields C.L., Shields J.A., 2010; Von Arx G.F., Fichter N., 2011; Zhao J. 2011). Аъзо сақловчи даволанишни амалга ошириш учун эрта ташхислашни яхшилаш ва кенг қамровли текширув ўтказиш керак. Бу янги туғилган чақалоқларни профилактик кўриқдан ўтказиш ва соғлом насл туғилишини режалаштириш учун зарур бўлган юқори хавф гуруҳлар ва уларнинг оилаларини батафсил текшириш зарурлигини тасдиқлайди. Профилактик текширувлар вақти-вақти билан эмас, балки доимий равишда ўтказилиши керак. Улар педиатрлар ва ҚВП шифокорлари ва УАШлар томонидан ўтказилиши керак. Чунки улар ҳар кунни ўз фаолиятида болаларга дуч келишади.

Бизнинг Республикамизда С.Д. Равшанов 1998 йил ва З.С. Исламовлар ретинобластома бўйича илмий изланишлар олиб боришган. Уларнинг илмий изланишлари асосан ретинобластоманинг клинко-генетик хусусиятларига бағишланган. Амалга ошириш осон ва қиммат қурилмаларни талаб қилмайдиган скрининг усуллари ишлаб чиқиш, синовдан ўтказиш ва амалга ошириш долзарбдир. Инфореацион қидируви кўрсатганидек, ўсма жараёнининг турли босқичларида РБ клиник кўринишларининг ўзига хос хусусиятлари ва ушбу касалликни ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари билан боғлиқ кўплаб муаммолар ҳалигача ҳал қилинмаган. Даволашнинг комбинацияланган ва мураккаб усуллари олган барча беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш учун реабилитация чораларига муҳтож. Шундай қилиб, дунёда РБ нинг юқори тарқалиши ва беморларни кеч даволаш, шунингдек, янги технологик тадқиқот усуллари пайдо бўлиши РБ билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволашнинг янги самарали усуллари топиш муҳимлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан

боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг ССВ-Ф-028 рақамли «Бирламчи кўплаб ўсмаларнинг пайдо бўлиш механизмларини ўрганишда молекуляр-генетик ва иммунологик маркерларнинг ўрни» (2017-2020 йй) мавзусидаги Давлат лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: болаларда ретинобластомани эрта ташхислаш ва аъзо сакловчи даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда ретинобластомани эрта ташхислашда кўз тубини кенг майдонли визуализация (RetCam II) усулининг самарадорлигини ўрганиш;

болаларда комбинацияланган даволаш усулидан фойдаланганда самарадорлик ва прогноз кўрсаткичлари бўлиб хизмат қилувчи ретинобластоманинг ультратовуш параметрларини аниқлаш;

ретинобластомали болаларда ва уларнинг энг яқин қариндошларида хромосома абберациялари даражасини баҳолаш учун цитогенетик таҳлил ўтказиш;

болаларда ретинобластомани транспупилляр термотерапияни ўз ичига олган комбинирланган даволаш усулининг клиник самарадорлигини баҳолаш;

болаларда кичик ретинобластомаларда беморларни олиб бориш учун модификацияланган алгоритмни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказда бирламчи ретинобластома билан даволанган 126 бемор (164 кўз) олинди.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ретинобластома билан беморларнинг клиник, лаборатор ва инструментал текширув нитажилари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумий (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, тонометрия) ва маҳсус (ультратовуш текширув, RetCam) офтальмологик усуллар, нур диагностика усуллари (магнит-резонанс томография (МРТ) ва компьютер томография (КТ)), шунингдек цитогенетик таҳлил усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

кичик ўлчамли ретинобластоманинг даволашда RetCam IIни кўз тубини кенг майдонли периферияни кўриш имкон берадиган усулини қўлланилиши исботланган.

ретинобластома аниқланган болаларда касалликни оилавий турини диагностикасида хромосома абберациялари аниқлаш учун цитогенетик текширувларни қўлланилиши асосланган.

кичик ўлчамли ретинобластома транспупилляр термотерапия ва кимётерапияни комбинирлашган даволашда ўсманинг денатурация ва апоптоз ҳисобига самарадорлиги исботланган;

кичик ўлчамли ретинобластомда даводан кейин ультратовуш акустик зичлиги кўрсаткичига кўра кальцинат даражаси ҳисобига қасалликнинг регрессияга учраши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

транспупилляр термотерапия усулини киритиш билан болаларда ретинобластомани комплекс даволаш схемаси таклиф этилган;

цитогенетик таҳлил беморларнинг энг яқин қариндошларида ретинобластоманинг хавф даражасини уларда хромосома аберациялари мавжудлигига қараб аниқлаш имконини бериши исботланган;

ўсманинг акустик зичлиги динамикасини баҳолаш транспупилляр термотерапия усулини киритиш билан комплекс даволаш пайтида даволаш самарадорлигининг самарали кўрсаткичи эканлиги исботланган;

Болаларда ретинобластомани олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланиладиган замонавий усул ва ёндашувларнинг мувофиқлиги, олинган натижаларнинг назарий маълумотларга мос келиши, ўтказилган тадқиқотларнинг услубий асослилиги, беморларнинг етарли сони, тадқиқотда замонавий клиник, офтальмологик, нур, лаборатор ва статистик усуллардан фойдаланиш билан асосланади. РБда кўриш аъзосидаги ўзгаришларни ташхислаш ва даволаш натижаларининг ўзига хос хусусиятлари халқаро ва маҳаллий тажриба билан таққослаш йўли билан аниқланади. Хулоса, шунингдек олинган натижалар тиббий статистиканинг тўғри усуллари билан тасосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Олинган тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, улар болаларда ретинобластомада пробандлар ва сибслардаги хромосома аберацияларининг частотаси шаклида касалликнинг мерос олиш асосларини тушунишга катта ҳисса қўшади, болаларда кичик ретинобластомалар диагностикасида RetCam II қурилмаси ёрдамида кўз тубини кенг майдонли текшириш усулининг диагностик самарадорлиги ҳам ўрганилган.

Олинган тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, болаларда кичик ретинобластомаларни комплекс даволашда транспупилляр термотерапиянинг кимётерапия билан биргаликда самарадорлиги исботланган. Болаларда ретинобластомани комбинацияланган даволаш самарадорлигининг ультратовуш мезонлари, шу жумладан транспупилляр термотерапиядан фойдаланганда акустик зичлик индексининг пасайиши ҳам аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли хулосасига асосан:

биринчи илмий янгилик кичик ўлчамли ретинобластоманинг даволашда RetCam IIни кўз тубини кенг майдонли периферияни кўриш имкон берадиган усулини қўлланилиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилоят филиалининг 2024 йил 12 июндаги 75-сонли буйруғи ва Фарғона вилоят филиалининг 2024 йил 1 июндаги 52-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг

2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: RetCam II ёрдамида болаларда ретинобластомани эрта аниқлаш, аъзо сақловчи самарали даволаш имконини беради ва бу кўз олмасининг аъзо сифатида сақланиб қолишини ва беморни сезиларли даражада яхши реабилитация қилинишини таъминлайди. *Иқтисодий самарадорлиги*: RetCam II ёрдамида болаларни текшириш ҳар бир бемор учун 1100000 сўмни ташкил қилади ва эрта босқичда даволашда касалликнинг тарқалган босқичларини даволашга сарфланиши мумкин бўлган 15000000-30000000 сўм миқдорида пулни тежаш имконини беради. *Хулоса*: Онкоофтальмология амалиётида биринчи марта ретинобластомада диагностика усуллари кенг қўллаш оқибатида давлат бюджетидан сарф харажатларни 10%га иқтисод қилиш ва шифохонада бўлиш вақтини 1-2 кунга қисқартириш имконини берган.

Иккинчи илмий янгилик: ретинобластома аниқланган болаларда касалликни оилавий турини диагностикасида хромосома абберациялари аниқлаш учун генетик текширувларни қўлланилиши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилоят филиалининг 2024 йил 12 июндаги 75-сонли буйруғи ва Фарғона вилоят филиалининг 2024 йил 1 июндаги 52-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: цитогенетик таҳлил усули ёрдамида беморларнинг қариндошларида ретинобластома хавфи юқори бўлган ҳолатларни эрта аниқлаш, самарали профилактика чораларини кўриш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги*: цитогенетик таҳлил нархининг юқорилигига (1600000 сўм) қарамай, касалликнинг олдини олиш ёки эрта даволашдан потенциал иқтисодий фойда сезиларли даражада юқоридир. *Хулоса*: Ушбу генетик текширувни қўллаш оқибатида касалликнинг эрта ташхислаш имкони имконини берган.

Учинчи илмий янгилик: кичик ўлчамли ретинобластома транспупилляр термотерапия ва кимётерапияни комбинирлашган даволашда ўсманинг денатурация ва апоптоз ҳисобига самарадорлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилоят филиалининг 2024 йил 12 июндаги 75-сонли буйруғи ва Фарғона вилоят филиалининг 2024 йил 1 июндаги 52-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: кимётерапия билан биргаликда транспупилляр термотерапия усулидан фойдаланган ҳолда аъзо сақловчи комплекс даволаш бемор учун кучли клиник самара ва келажакда юқори ҳаёт сифатини таъминлайди. *Иқтисодий самарадорлиги*: ТТТни болаларни комплекс даволашга киритиш ҳар бир бемор учун 1500000-2300000 сўмни ташкил этади ва эрта босқичда даволашда касалликнинг тарқалган босқичларини даволашга сарфланиши мумкин бўлган 15000000-30000000 сўм миқдорида маблағни тежаш имконини беради. *Хулоса*: Болаларда ретинобластомани эрта аниқлаш оқибатида тезда

даволашга киришилса, нафақат кўз олмасини орган сифатида, балки кўриш ўткирлигини ҳам сақлаб қолишга эришилган.

Тўрттинчи илмий янгилик: кичик ўлчамли ретинобластомда даводан кейин ультратовуш акустик зичлиги кўрсаткичига кўра кальцинат даражаси ҳисобига қасалликнинг регрессияга учраши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилоят филиалининг 2024 йил 12 июндаги 75-сонли буйруғи ва Фарғона вилоят филиалининг 2024 йил 1 июндаги 52-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* болаларда ретинобластомани даволаш самарадорлигини самарали мониторинг қилиш кўз олмасининг аъзо сифатида сақланиб қолишини ва беморни сезиларли даражада самарали реабилитациясини таъминлайди. *Иқтисодий самарадорлиги:* ультратовуш усули ёрдамида болаларни текшириш ҳар бир бемор учун 70 000 сўмни ташкил қилади ва эрта босқичда даволаниш пайтида эса қасалликнинг тарқалган босқичларини даволашга сарфланиши мумкин бўлган 15000000-30000000 сўм миқдоридан пулни тежаш имконини беради. *Хулоса:* Ретинобластома билан касалланган беморларни ушбу усул билан текширув оқибатида ортиқча қимматбаҳо бўлган текширув усулларидадан воз кечишиш имконини беради.

Р.Х.Усмановнинг «**Болаларда ретинобластомани аъзо сақловчи даволашни эрта ташхислашни оптималлаштириш**» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 5 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 19 октябрдаги 02-03/688 – сон хати соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Илмий натижаларнинг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 6 та халқаро ва 2 та республика конференцияларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий мақола чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та илмий мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги ва талаб борлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва

амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши келтириб ўтилган.

Диссертациянинг **«Ретинобластомани диагностикаси ва даволашининг замонавий жиҳатлари (адабиётлар шарҳи)»** мавзусидаги биринчи бобда ретинобластоманинг келиб чиқиши, ретинобластоманинг скрининги ва диагностикаси, шунингдек касалликни даволаш ва даволашнинг асосий муаммолари ҳақидаги ҳозирги тушунчани акс эттиради. Асосан сўнгги 10 йил ичида нашр этилган адабий манбалар таҳлили ўтказилди.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий характеристикаси ва тадқиқот методикаси»** деб номланувчи иккинчи бобда диссертацияда қўлланилган тадқиқотнинг материал ва усуллари батафсил баён этилган.

Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Онкофталмология бўлимига мурожаат қилган ретинобластома билан 126 бемор (164 кўз) ни текшириш ва даволаш натижаларини ўз ичига олди.

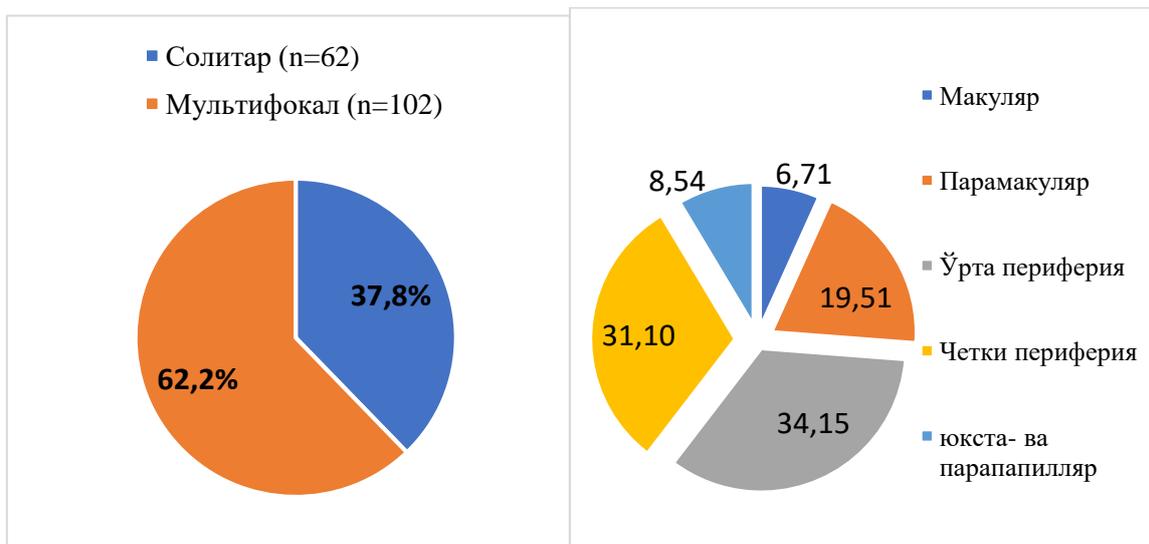
Тадқиқотнинг биринчи босқичида кўз тубини визуализация усуллариининг диагностик самарадорлигини баҳолаш (бевосита офталмоскопия ва кенг майдонли офталмоскопияси (RetCam)), структуравий ва морфометрик эхографик параметрларни баҳолаш ва беморлар (пробандлар) ва уларнинг энг яқин қариндошлари (сибс) ларни цитогенетик таҳлили билан беморларни ҳар томонлама ўрганиш ўтказилди. Ишнинг иккинчи босқичида транспупилляр термотерапия ва анъанавий кимётерапия усулини киритиш билан комплекс усулни даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили ўтказилди.

Диссертациянинг **«Беморларда ретинобластоманинг клиник-морфометрик кўрсаткичлари»** деб номланган учинчи бобда беморларнинг офталмоскопик, ултратовуш ва цитогенетик тадқиқотлари натижалари келтирилган. Турли хил ўсма жойларида ретинобластома болаларида кенг майдонли RetCam тўр пардал камераси ёрдамида анъанавий офталмоскопик текширув ва тадқиқотлар самарадорлигининг диагностик самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш амалга оширилди. Ретинобластоманинг батафсил ултратовуш тавсифи берилган. Цитогенетик таҳлил ўтказилган.

Бундай ҳолда, биз солитар ва мультифокал шакллар, яъни мос равишда бир ёки бир нечта ўсма ўчоқлари ҳақида гапирамиз. Беморларнинг намунасидаги ушбу шаклларнинг улуши шуни кўрсатадики, мультифокал шакл солитар шаклга қараганда анча кенг тарқалгандир (1-расм). 2-расмда келтирилган маълумотларга кўра, ретинобластома беморларида ўсманинг локализацияси тўр парданинг зарарланган ҳудудига қараб ўзгаради.

Тадқиқотда ўсманинг шакли, юзаси ва ранги каби белгилари ўрганилди. Ушбу жиҳатларнинг ҳар бири ўзига хос хусусиятларга эга ва маълум бир беморда ретинобластома ривожланишини батафсил ўрганиш учун фойдали бўлиши мумкин. Ретинобластоманинг ҳар бир морфологик белгиларини

учрашига батафсил тўхталиб ўтамиз (2-расм).

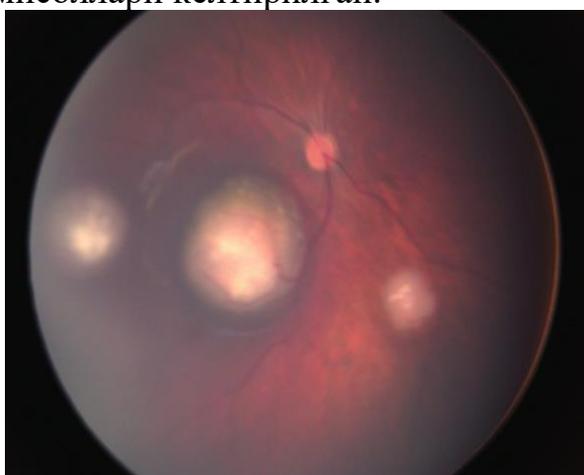


1-расм. РБни клиник шакллари ва локализацияси бўйича тақсимланиши (%).



2-расм. Морфологик белгиларнинг учраши, %.

Қуйида беморларда РБнинг турли шаклларида кўз туби суратининг клиник мисоллари келтирилган.



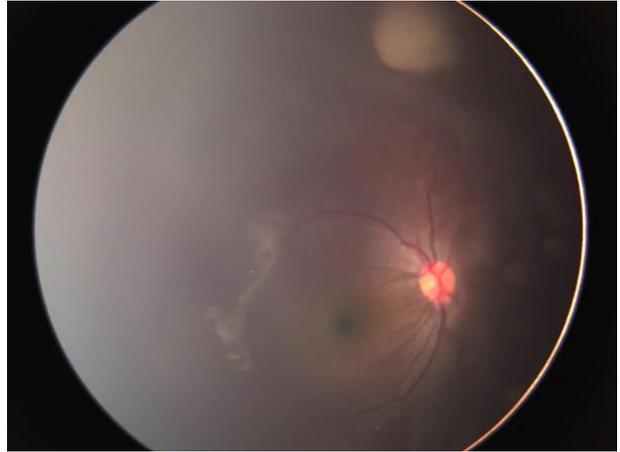
Мультифокал РБ клиник сурати.



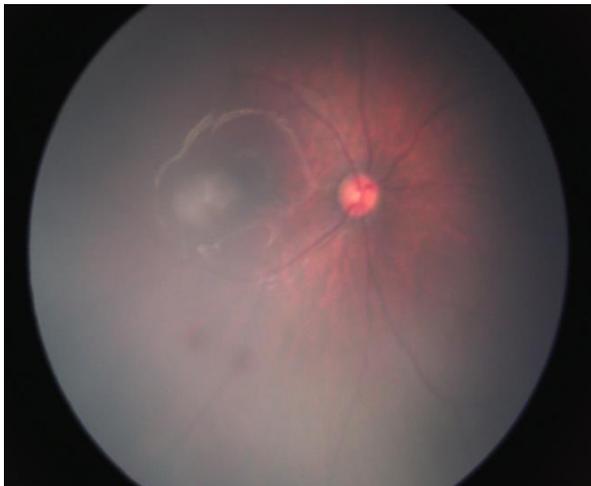
Макуляр ва юкстрапапилляр соҳаларга инвазияли тарқалган РБнинг клиник сурати.



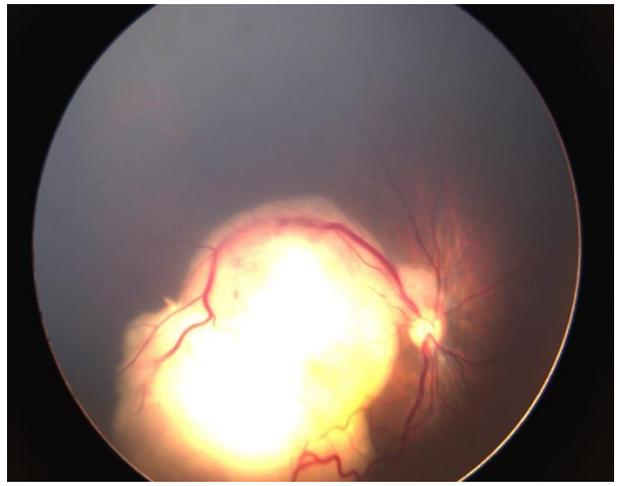
Кўз туни перифериясининг зарарлиниши билан мультифокал РБ.



Кўз туби перифериясида якка РБ.



Мультифокал РБнинг клиник сурати.

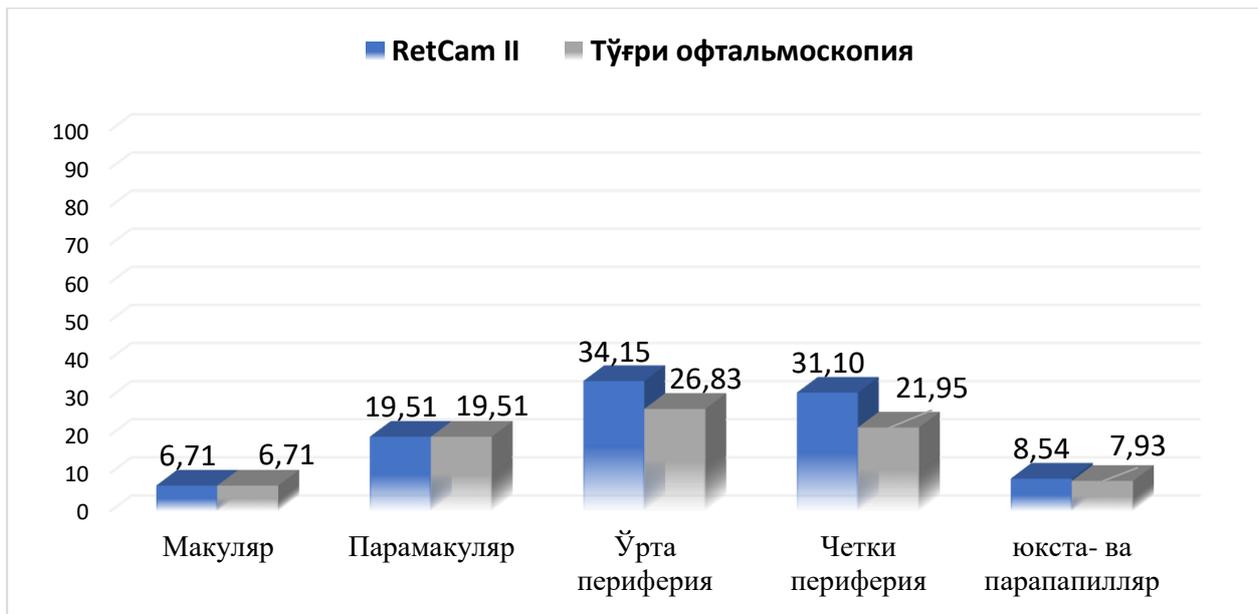


Макуляр ва юкстапапилля соҳаларга инвазияли тарқалган РБнинг клиник сурати.

3-Расм. РБнинг турли локализацияларида кўз туби сурати.

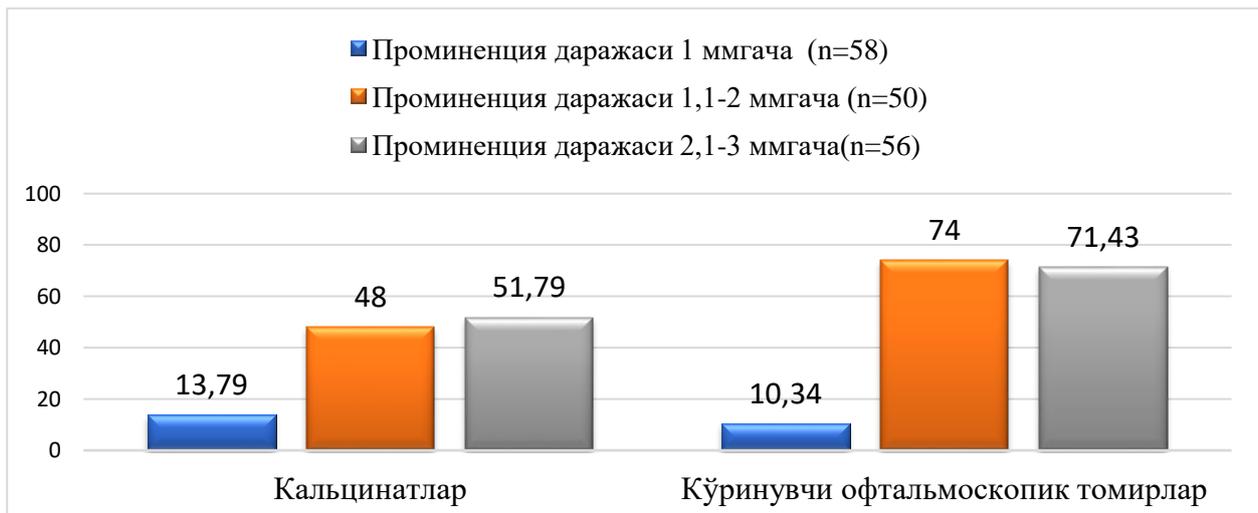
Ретинобластомали беморларда кўз тубини текширганда, турли диагностика усуллари ўсманинг локализациясини аниқлашга қандай таъсир қилишини тушуниш керак. Бундай ҳолда, иккита усул таққосланади — RetCam II ва бевосита офталмоскопия ва кўзнинг макуляр, парамакуляр, ўрта периферик, четки периферик, шунингдек, кўзнинг юкста- ва парпапилляр соҳаларида ўсмаларнинг тарқалиши таҳлил қилинади (4-расм).

Тақдим этилган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, RetCam II бевосита офталмоскопия билан солиштирганда катта сезгирликка эга, айниқса тўр парданинг ўрта ва четки периферияси каби текшириш қийин бўлган жойларида. Ушбу соҳаларда усуллар орасидаги ретинобластомани аниқлаш частотасидаги фарқ жуда муҳим: ўрта периферияда 34,15% ва 26,83%, четки периферияда 31,10% ва 21,95%. RetCam II нинг бу афзаллиги патологик ўзгаришларни батафсилроқ баҳолаш учун қайта таҳлил қилиш ва катталаштириш мумкин бўлган юқори сифатли рақамли тасвирларни яратиш қобилиятига боғлиқ.



4-расм. Турли локализациядаги РБ ни аниқлашда кўз тубини текшириш усуллари самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш.

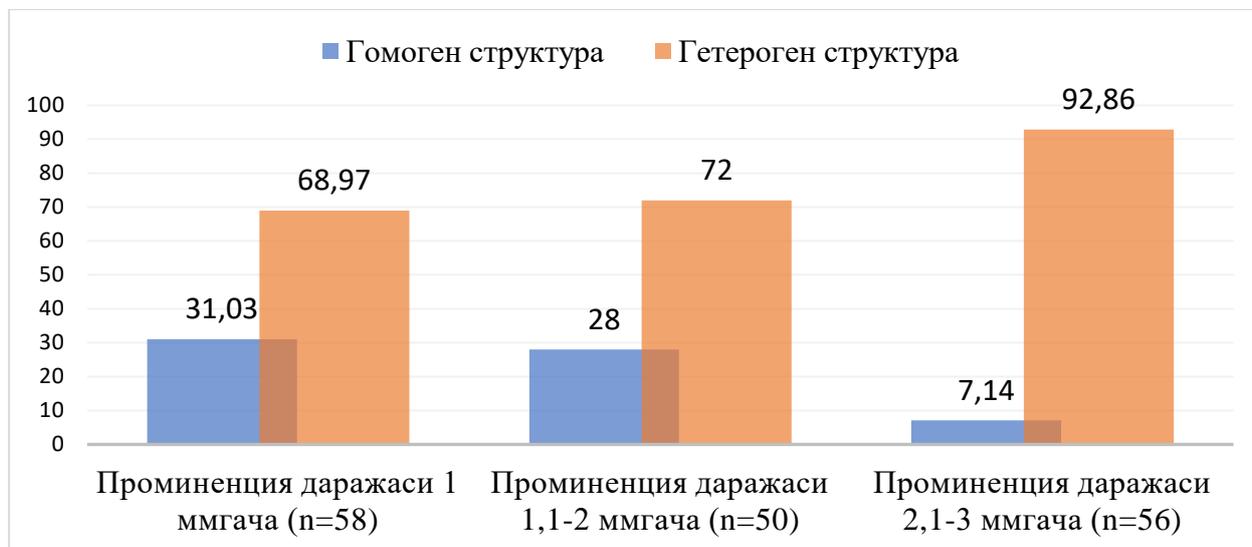
Ретинобластоманинг морфологик белгилари ушбу касалликни ташхислаш, прогноз қилиш ва даволаш тактикасини танлашда муҳим рол ўйнайди. Ушбу кўрсаткичлардан бири офтальмоскопия пайтида кальцификация ва кўринадиган томирларнинг мавжудлигидир. Бу белгилар ўсманинг проминенцияси (баландлиги) даражасига бевосита боғлиқ бўлиб, бу унинг агрессивлик даражасини ва кўз тузилмаларига таъсир даражасини акс эттиради. Тақдим этилган тадқиқотда ретинобластомалар проминенция даражасига қараб уч тоифага бўлинади: 1 мм гача, 1,1-2 мм ва 2,1-3 мм (5-расм).



5-расм. РБнинг ўлчамига боғлиқ ҳолда морфологик белгиларининг учраш даражаси, %.

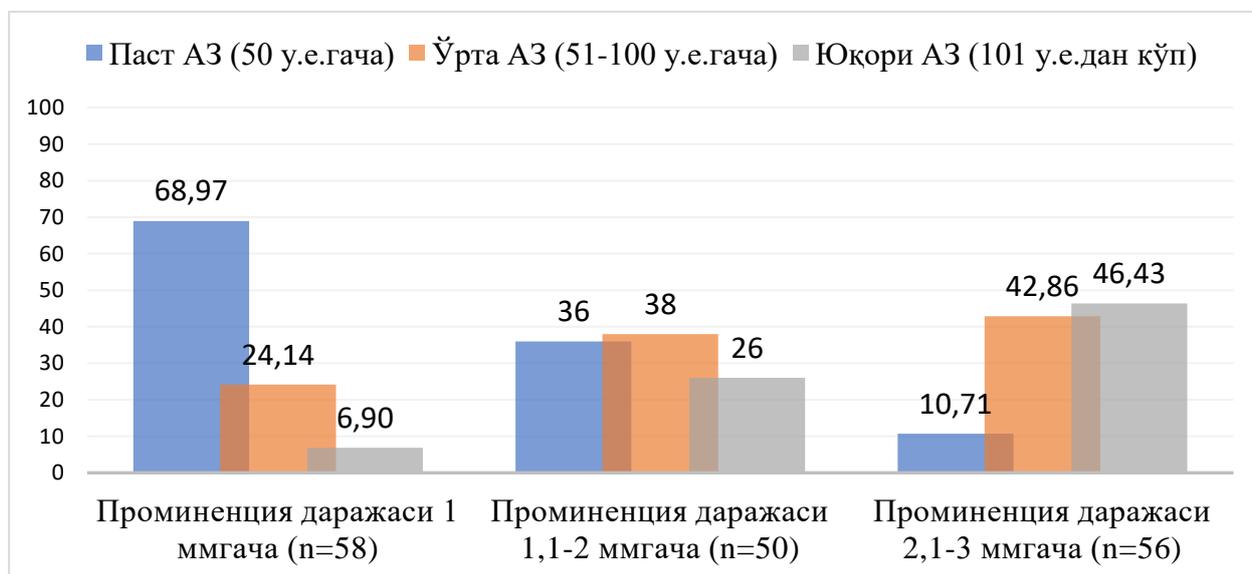
Ўсманинг катталигига қараб, унинг тузилиши гомогендан гетерогенгача ўзгариши мумкин, бу унинг биологик фаоллиги ва тажовузкорлик даражасини кўрсатади. Ретинобластоманинг экзоген тузилиши ва унинг проминенция

даражаси (баладлиги) ўртасидаги боғлиқлик ҳақидаги маълумотлар ўсманинг ривожланиш босқичи ва унинг кўз тўқималарига потенциал таъсири ҳақида хулоса чиқаришга имкон беради (6-расм).



6-расм. РБнинг ўлчамларига қараб экзоген структураси, %.

Акустик зичлик (АЗ) ўсмани ташкил этувчи тўқималарнинг зичлиги даражасини акс эттиради ва ўсма ҳажмига қараб фарқ қилиши мумкин. 7-расмда ретинобластомаларнинг паст, ўрта ва юқори акустик зичлиги уларнинг проминенция даражасига (баладлигига) қараб тақсимланиши тўғрисидаги маълумотлар кўрсатилган.



7-расм. Ўсма ўлчамига қараб АЗ кўрсаткичлари, %.

Беморларнинг беш хил гуруҳлари таҳлил қилинди: ретинобластомали беморлар (пробандлар), уларнинг сибслари (ота-оналар, ака-укалар, опа-сингиллари), псевдоретинобластомали беморлар, қайта муружат қилган беморлар ва соғлом кўнгиллилар.

Ретинобластома, псевдоретинобластома билан оғриган беморлар, сибслар ва соғлом одамлардан ўстирилган периферик қон лимфоцитларини цитогенетик таҳлил қилиш.

Текширив гуруҳлари	Текширилган шаҳслар сони	Текширилган метафаз пластинкалар сони	Аберрациялар сони, % (n)
Пробандлар	72	1500	13,6 (204)
Сибслар	78	3900	4,8 (178)
Псевдоретинобластома	15	375	2,7 (10)
Қайта мурожат қилганлар	48	1200	5,0 (60)
Соғлом кўнгиллилар	30	150	1,3 (2)

Пробанд гуруҳига, яъни ретинобластома билан бевосита оғриган беморларга 72 киши киритилган. Цитогенетик таҳлил учун 1500 метафаза пластинкалари текширилди. Натижалар 72 пробанднинг метафаза плиталарида (204 аберация) 13,6% хромосома аберрациялари мавжудлигини кўрсатди. Ушбу маълумотлар ретинобластомали беморларда юқори даражадаги генетик беқарорликни кўрсатади, бу ажабланарли эмас, чунки бу касаллик ҳужайра циклини тартибга солиш ва ўсма ўсишини бостириш учун масъул бўлган RB1 генидаги мутациялар билан боғлиқ. Лимфоцитларда аберрациялар сонининг кўпайиши саратонга ирсий мойилликнинг натижаси бўлиши мумкинлигини исботлайди (1-жадвал).

Диссертациянинг "**Тадқиқот гуруҳларидаги даволаш натижалари**" деб номланган тўртинчи бобда турли хил даволаш усуллари олган беморларнинг икки гуруҳи таҳлил қилинди. Биринчи гуруҳда кимётерапия олган 66 бемор (86 кўз), иккинчи гуруҳда эса комбинацияланган даволанган: кимётерапия ва термотерапия (ТТТ) олган 60 бемор (78 кўз) киритилди. Тадқиқотнинг муҳим жиҳати терапия бошланганда беморларни касаллик босқичлари бўйича тақсимланиши эди.

Тадқиқот гуруҳларида РБни босқичларга тақсимланиши.

Босқич	Таққосланувчи гуруҳ РБ билан 66 бемор (86 кўз) Кимё терапия	Асосий гуруҳ РБ билан 60 бемор (78 кўз) Кимё терапия + ТТТ
А босқич	5	9
В босқич	20	30
С босқич	36	25
Д босқич	25	14

Ҳар бир гуруҳдаги беморлар ўртасида босқичларнинг тақсимланиши ретинобластома ривожланишининг турли босқичларида танланган даволаш усуллариининг самарадорлигини баҳолашга имкон беради (2-жадвал).

Биринчи ТТТ сеансидан сўнг, беморларнинг 61,5% (n=48) да ўсманинг тўлиқ резорбцияси билан тавсифланган тўлиқ самарага эришилди. Бироқ, беморларнинг 38,4% (n=30) да биринчи ТТТ сеанси етарли таъсир кўрсатмади ва бу қўшимча муолажалар ёки динамик кузатувни талаб қилди. Биринчи ТТТ сеанси ўсманинг тўлиқ резорбциясига олиб келмаган беморлар динамик назорат остида бўлишди. Улар орасида 83,3% да (n=25) қолдиқ ўсма аниқланди, яъни ўсма катталашмади, лекин бутунлай йўқолмади ҳам. Шу билан бир вақтда, беморларнинг 16,7%да (n=5) ўсманинг давомли ўсиши кузатилди. Биринчи ТТТ сеанси тўлиқ самарага олиб келмаган беморлар учун қўшимча ТТТ сеанслари (бирдан иккитагача) ўтказилди. Қўшимча сеанслар натижасида 56,7% (n=17) беморларда тўлиқ самарага эришилди ва бу қайта муолажаларнинг самарадорлигини кўрсатади. Бироқ, беморларнинг 43,3% (n=13) да, ҳатто қўшимча сеанслардан кейин ҳам етарли таъсирга эришилмади (3-жадвал).

Умуман олганда, тадқиқот гуруҳида комбинацияланган кимётерапия ва ТТТ даволашнинг клиник самарадорлиги 83,3% ни ташкил этди (n=65). Бу юқори кўрсаткич бўлиб, беморларнинг аксарияти даволанишнинг ижобий натижаларига, шу жумладан ўсманинг тўлиқ резорбциясига ёки унинг ўсишини тўхтатишга муваффақ бўлганлигини кўрсатади. Ушбу самарадорлик даражаси кимётерапия ва термотерапиядан фойдаланган ҳолда ўсмага янада кенгроқ таъсир кўрсатишга имкон берадиган комбинацияланган ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди. Асосий гуруҳдаги КТ курсларининг ўртача сони ($M \pm m$) $4,5 \pm 1,6$ ни ташкил этди.

3-жадвал

Асосий гуруҳда комбинацияланган даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари, 60 бемор (78 кўз).

ТТТ 1 сеанси		
Тўлиқ самара (резорбция) 61,5% (n = 48)	Самаранинг етарли эмаслиги 38,4% (n = 30)	
Динамик кузатув	Қолдиқ ўсма 83,3% (n = 25)	Давомли ўсиш 16,7% (n = 5)
ТТТ қўшимча сеанслари(1-2)		
	Тўлиқ самара 56,7% (n = 17)	Самаранинг етарли эмаслиги 43,3% (n = 13)
	Динамик кузатув	Энуклеация
Асосий гуруҳда комбинирланган давонинг клиник самарадорлиги 83,3% (n=65)		

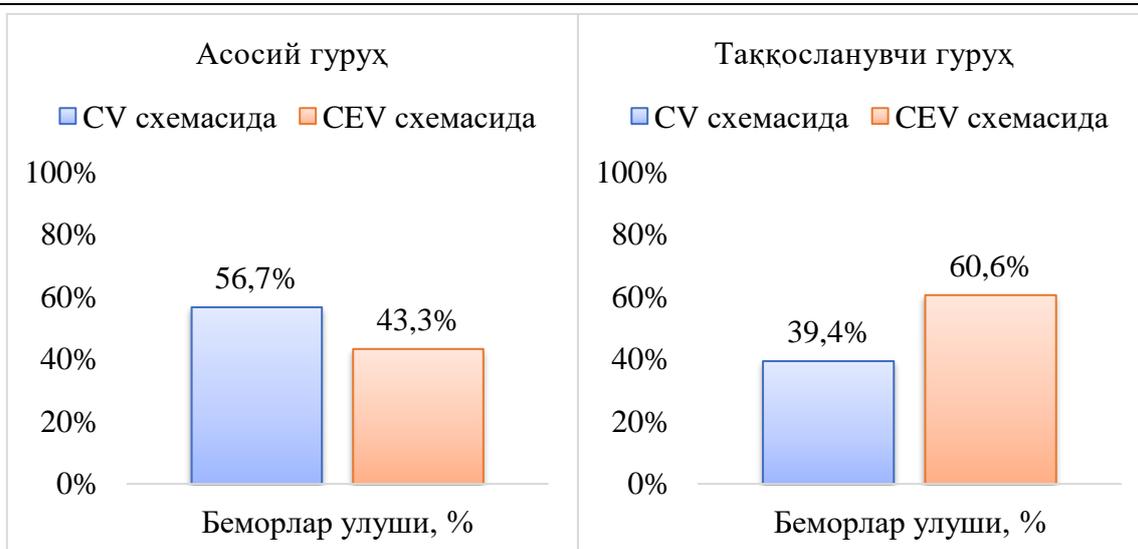
Натижалар шуни кўрсатдики, ўсманинг тўлиқ резорбцияси билан тавсифланган тўлиқ самарага беморларнинг 70,9% (n=61) да эришилган. Бироқ, беморларнинг 29,1% (n=25) да даволаш етарли самара кўрсатмади, бу охир-оқибат энуклеация зарурлигига олиб келди. Қиёсий гуруҳда даволашнинг клиник самарадорлиги 70,9% ни ташкил этди (n=61), бу тўлиқ самарага (резорбцияга) эришган беморларнинг фоизига тўғри келади. Асосий гуруҳда биринчи ТТТ сессиясидан кейин беморларнинг 61,5 фоизда тўлиқ самарага эришилди ва клиник самарадорлик 83,3% ни ташкил этди. Даволаш стандарт режимдан иборат бўлган қиёсий гуруҳда даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, беморларнинг 70,9% тўлиқ самарага эришган (ўсма резорбцияси), бу ижобий натижа ва ушбу ёндашувнинг самарадорлигини тасдиқлайди. Бироқ, беморларнинг 29,1% энуклеацияни талаб қилди, бу баъзи беморларда ўсма янада тажовузкор ёки даволаш қийинроқ бўлиб чиққанлигини кўрсатади.

Қиёсий гуруҳда даволашнинг клиник самарадорлиги ҳам 70,9% ни ташкил этди, бу тўлиқ самарага эришган беморларнинг фоизига тўғри келади. Бу кўпчилик беморлар учун танланган даволаш усулининг муваффақиятини таъкидлайди. Бироқ, асосий гуруҳ билан қиёсий таҳлил шуни кўрсатадики, термотерапия ёрдамида кимётерапия билан биргаликда комбинацияланган даволаш яхши натижалар ва касалликни яхшироқ назорат қилиш имконини беради, бу ўсма агрессив ўсишга мойил бўлган ҳолларда айниқса муҳимдир. Қиёсий гуруҳдаги КТ курсларининг ўртача сони ($M \pm m$) $4,9 \pm 0,6$ ни ташкил этди (8-расм).

4-жадвал

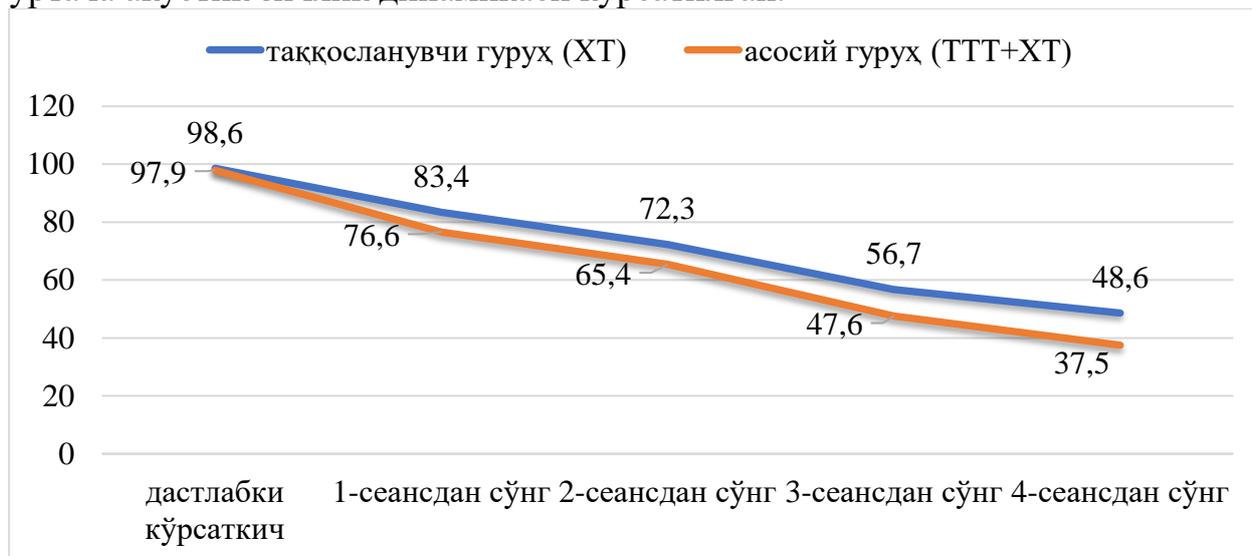
Қиёсий гуруҳдаги 66 беморнинг (86 кўз) даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари.

Тўлиқ самара (резорбция)	70,9% (n = 61)
Самаранинг етарли эмаслиги (Энуклеация)	29,1% (n = 25)
Таққосланувчи гуруҳда давонинг клиник самарадорлиги 70,9% (n=61)	



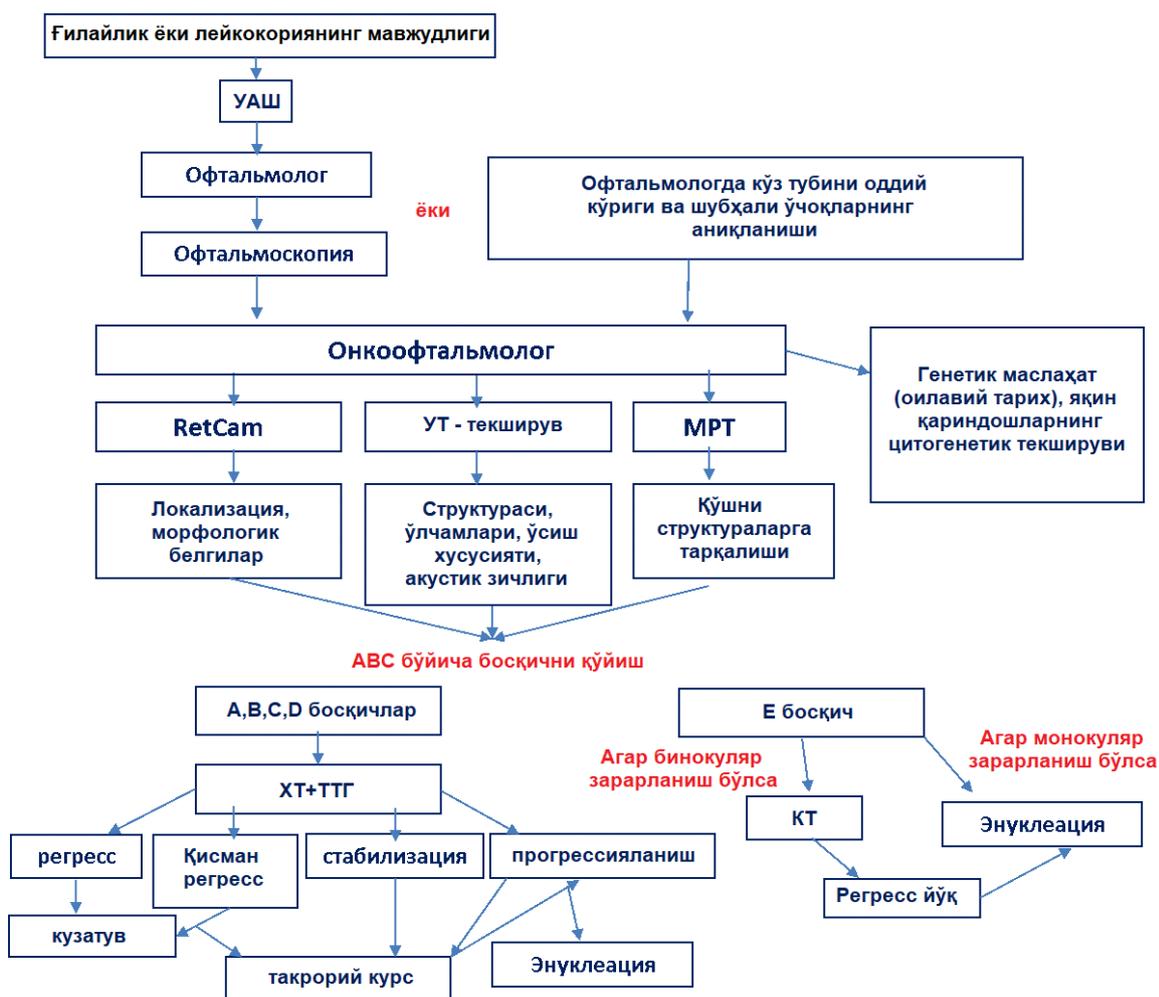
8-расм. Тадқиқот гуруҳларида кимё терапиянинг хусусиятлари.

9-графикда даволаш пайтида тадқиқот гуруҳларида РБ бўлган беморларда ўртача акустик зичлик динамикаси кўрсатилган.



9-расм. АЗ ўртача кўрсаткичининг динамикаси.

Олинган натижалар асосида болаларда РБни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди (10-расм).



10-расм. Болаларда РБни олиб бориш алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

“Болаларда ретинобластомани аъзо сақловчи даволашни эрта ташхислашни оптималлаштириш” мавзусидаги тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. RetCam II ўзини тўр парданинг периферик соҳаларида ретинобластомани аниқлашда янада сезгир усул сифатида намоён қилиши аниқланди ва бу ушбу соҳаларда ўсмаларга шубҳа қилинган беморларни текширишда ушбу усулнинг афзаллигини кўрсатади. Бемосита офталмоскопия, сезгирлиги бироз пастроқ бўлишига қарамай, айниқса кўзнинг марказий қисмларида ва янада мураккаб диагностика асбобларини топиш имкони бўлмаган шароитларда муҳим диагностика воситаси бўлиб қолмоқда.

2. Ретинобластоманинг эхоген тузилиши асосан унинг катталиги ва проминенция даражасига боғлиқлиги аниқланди. Эрта босқичларида (1 ммгача бўлган проминенция), ўсмаларнинг кўпчилик қисми гомоген тузилишини сақлаб қолади, лекин ўсма ўсган сари, гетерогенлик доминант хусусиятга эга бўлиб боради. Гетероген эхогенлик ўсмадаги некроз, калцификация ва янги томирлар тармоғининг ривожланиши каби мураккаб ички ўзгаришларни акс эттиради ва бу ретинобластоманинг агрессив хатти-ҳаракати ва унинг тез прогрессияланиш қобилиятини кўрсатади. Акустик зичлик кўрсаткичи комбинацияланган даволаш усулидан фойдаланганда самарадорлик ва прогноз кўрсаткичи сифатида ишлатилиши мумкинлиги исботланган, чунки бу параметр нафақат қаттиқ қўшимчалар мавжудлигини, балки унинг агрессив йўналишини белгиловчи ўсманинг тузилишини ҳам баҳолашга имкон беради.

3. Цитогенетик тадқиқотлар натижалари РБ билан оғриган беморларда хромосома абберациясининг юқори даражасини аниқлади (соғлом беморлардаги 1,2% га нисбатан 13,6%). РБ беморларининг сибслари хромосома абберациясининг сезиларли юқори бўлиши аниқланди (4,8%; $p < 0,05$) ва бу саратоннинг бирламчи белгиларини ўз вақтида аниқлаш ва самарали даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ўтказиш имконини беради.

4. Умуман олганда, тадқиқот гуруҳида комбинацияланган кимётерапия ва ТТТ даволашнинг клиник самарадорлиги 83,3% ни ташкил этди ($n=65$). Бу юқори кўрсаткич бўлиб, беморларнинг аксарияти даволанишнинг ижобий натижаларига, шу жумладан ўсманинг тўлиқ резорбциясига ёки унинг ўсишини тўхтатишга муваффақ бўлганлигини кўрсатади. Ушбу самарадорлик даражаси кимётерапия ва термотерапидан фойдаланган ҳолда ўсмага янада кенгроқ таъсир кўрсатишга имкон берадиган комбинацияланган ёндашувнинг муҳимлигини кўрсатади.

5. Болаларда ретинобластомани олиб боришнинг модификацияланган алгоритми ишлаб чиқилган.

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

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

УСМАНОВ РУСТАМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ОРГАНОСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ**

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 Республики Узбекистан за №B2024.2.PhD/Tib4594.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Билалов Эркин Назимович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович доктор медицинских наук, профессор Бузруков Батир Тулкунович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский Государственный медицинский Университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

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

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Х. Ходжибеков
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ретинобластома (далее РБ) - это злокачественная опухоль сетчатки глаза, часто встречающаяся у детей. Согласно различным данным, «...её распространённость составляет от 1:15000 до 1:22000 новорождённых, что означает около 9000 новых случаев заболевания ежегодно по всему миру. РБ поражает как мальчиков, так и девочек примерно с одинаковой частотой»¹. Вариативность форм опухоли, включая поражение одного или обоих глаз, а также иногда эпифиза при трилатеральном поражении, создаёт значительные трудности при диагностике и лечении. Согласно литературным данным, бинокулярная форма РБ встречается в 40% случаев, при этом средний возраст на момент установления диагноза составляет один год. Все бинокулярные мультицентричные формы, как правило, имеют наследственную природу. У 60% пациентов РБ наблюдается одностороннее поражение, и большинство из этих случаев имеют спорадический характер. РБ представляет собой злокачественное опухолевое заболевание глаза, часто прогрессирующее до инвазии зрительного нерва, что свидетельствует о плохом прогнозе для пациента. Раннее выявление инвазии нерва при первичном обращении пациента имеет важное значение для прогнозирования и лечения. В этой связи особую актуальность приобретает совершенствование и оптимизация диагностического процесса при РБ с целью повышения эффективности раннего выявления малых РБ.

Во всем мире ведется множество работ, посвященных различным аспектам РБ у детей. Особое значение имеют исследования, посвященные молекулярно-генетическим основам развития РБ, цитогенетическому анализу с целью определения особенностей наследственной передачи данного заболевания, разработке и внедрению оптимальных методов визуализации РБ на ранней стадии с учетом возраста пациентов, установлению визуализационных критериев, а также оценке эффективности различных методов лечения, которые включают не только традиционные схемы химиотерапии, но и специальные методы местного лечения с применением физических факторов воздействия на опухоль.

В нашей стране принимаются обширные и комплексные меры по развитию и повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению страны, по проведению целенаправленных научно-обоснованных лечебно-профилактических мероприятий при различных патологических состояниях. В связи с этим, в соответствии с семьей приоритетными направлениями новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия медицинского обслуживания населения на новый уровень поставлены задачи «...по повышению качества оказания населению квалифицированных

¹Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Lucio-Alvarez J.A., Jabbour P., Shields C.L. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real-world comparison between primary and secondary treatments. // Retina. – 2019ю – 39. – P. 2264–2272.

медицинских услуг...»². Исходя из этих задач, целесообразно проведение научно-исследовательских работ, направленных на совершенствование лечебно-диагностической тактики при ретинобластоме у детей с разработкой инновационных методов для оптимальной визуализации и комплексного лечения данной патологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП–3071 «о мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «о мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Интерес к ретинобластоме как к генетическому заболеванию возник в результате обнаружения у больного с РБ хромосомной патологии. Частота выявления цитогенетических изменений при РБ значительно увеличилась с развитием современных технологий анализа хромосом и составила 6-10% (Саакян С.В., Тацков Р.А. 2012). Установлено значение структурно-функциональных нарушений в гене RB-1 в возникновении и развитии РБ (Бабенко О.В., Бровкина А.Ф. 2002; Бабенко О.В., Саакян С.В. 2002; Barbosa R.H., Vargas F.R., Lucena E., et al. 2009). В последнее время многие авторы отмечают рост числа больных обращающихся в медицинские учреждения с запущенными формами опухоли (Саакян С. В., 2008; Ушакова Т.Л., и др., 2011; Arx G.F., Fichter N. 2011; Boubakar T. et all, 2010; Bowman R.J. et all, 2008; Canturk S.et all, 2010; Chantada G.L et all, 2011; Grabowska A. 2010). Вместе с ростом частоты ретинобластомы и увеличением двухсторонних (чаще наследственных) форм, отмечается «взросление РБ» увеличение количества больных РБ в возрасте до 10 лет и старше [Бочков Н.П. и др. 2012; Бровкина А.Ф. 2005).

РБ может маскироваться под любые другие заболевания глаз у детей, а отсутствие онконастороженности, может привести к ошибкам и упустить время для проведения адекватного лечения. Среди симптоматики РБ чаще всего известны лишь начальные симптомы - свечение зрачка и иногда

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы».

косоглазие. В своих исследованиях многие авторы высоко оценивают роль скрининга при профилактическом осмотре детей офтальмологами на предмет выявления РБ в начальных стадиях (Biswas S. et all, 2010; Kaiser P.K., 2012, Kaliki S., 2011; Kaufman P.L., 2012; Macedo C.R., 2011; Shields C.L., 2010; Sultan L., 2010; Woo K.I., 2010; Yi-Jin Gao, 2011; Zhao J. 2011). Так например в США существуют программы «Well baby screening» и The Early Detection and Treatment (EDT), по которым педиатры должны обследовать глаза новорожденного в первые три месяца жизни на предмет свечения зрачка, косоглазия и других аномалий, а также проводить пренатальный скрининг плода если в семье имеется ребенок с ретинобластомой (Abramson D.H., 2008; Asencio-Duran M., 2011; Bosscha M.I., 2011; Li J., 2010, Rotschild P., 2011; Serrano C., 2011; Smith M.A., 2010). Так же важной проблемой является сохранение жизни больного с ретинобластомой. Рост частоты развития РБ способствовали развитию органосохранных методов лечения (Саакян С.В., 2012; Ушакова Т.Л., 2009; Abramson D.H., 2010; Dimaras H., 2011; Dunkel I.J., 2011; Kaliki S., 2011; Shields C.L., Shields J.A., 2010; Von Arx G.F., Fichter N., 2011; Zhao J., 2011). Для проведения органосохранного лечения необходимо улучшить раннюю диагностику и провести комплексное обследование. Это подтверждает необходимость профилактических осмотров новорожденных и детального обследования групп высокого риска, их семей, что необходимо для планирования рождения здорового потомства. Профилактические осмотры необходимо проводить не спорадически, а постоянно. Они должны проводиться педиатрами и врачами СВП и ВОП, которые ежедневно по роду своей деятельности сталкиваются с детьми.

В нашей Республике изучением РБ были посвящены труды Равшанова С.Д. (1998) и Исламова З.С. (2018). В основном их работа была посвящена исследованию клинко-генетических особенностей РБ. В результате наличия разнообразия клинической картины ретинобластомы надо помнить и знать возможную последовательность симптомов, так как при первом обращении больного врач может столкнуться с любым симптомом и не всегда может увидеть белое свечение зрачка. Опухоль следует дифференцировать от ретинита Коатса, первично персистирующего стекловидного тела, колобомы сосудистой оболочки, отслойки сетчатки, врожденной катаракты, ретинопатии недоношенных детей, метастатического эндофтальмита. Разработка, испытание и внедрение методов скрининга простых в выполнении и не требующих дорогостоящих аппаратов является актуальным. Как показал информационный поиск, много проблем связанных с особенностями клинических проявлений РБ на разных стадиях опухолевого процесса и эффективных методах диагностики и лечения этого заболевания еще остаются нерешенными. Все больные, получившие комбинированные и комплексные методы лечения, с целью улучшения качества жизни, нуждаются в реабилитационных мероприятиях. Таким образом, высокая распространенность РБ в мире и поздняя обращаемость больных, а также появление новых технологических методов исследования свидетельствуют о

важности поиска новых эффективных методов диагностики и лечения пациентов с РБ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках государственного проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №ССВ-Ф-028 «Роль молекулярно-генетических и иммунологических маркеров в изучении механизмов формирования первично множественных опухолей» (2017-2020 гг.).

Цель исследования: улучшение результатов ранней диагностики и органосохранного лечения ретинобластомы у детей.

Задачи исследования:

исследовать эффективность метода широкопольной визуализации глазного дна (RetCam II) при ранней диагностике ретинобластомы у детей;

определить ультразвуковые параметры ретинобластомы у детей, которые служат индикаторами эффективности и прогноза при применении комбинированного метода лечения;

осуществить цитогенетический анализ у детей с ретинобластомой и их ближайших родственников с целью оценки уровня хромосомных aberrаций;

оценить клиническую эффективность комбинированного метода лечения ретинобластомы у детей с включением транспупиллярной термотерапии;

разработать модифицированный алгоритм ведения пациентов при малых ретинобластомах у детей.

Объектом исследования являлись 126 пациентов (164 глаз) с первичной ретинобластомой, которые получали лечение на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Предметом исследования явились результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с ретинобластомой.

Методы исследований. Общие (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, тонометрия) и специальные (ультразвуковое исследование, RetCam) офтальмологические методы, методы лучевой диагностики (магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ)), а также методы цитогенетического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана применения широкопольного метода визуализации глазного дна на аппарате RetCam II при лечении детей с ретинобластомой малых размеров;

обосновано применение цитогенетических исследований для выявления хромосомных aberrаций в диагностике семейной формы заболевания у детей с выявленной ретинобластомой;

доказано, что комбинированное лечение ретинобластомы небольших размеров с использованием транспупиллярной термотерапии и химиотерапии эффективно за счет денатурации опухоли и апоптоза;

доказана, что после лечения ретинобластом небольших размеров наблюдалась регрессия заболевания, оцениваемая по уровню кальцификации по данным ультразвуковой акустической плотности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Предложена схема комплексного лечения ретинобластомы у детей с включением метода транспупиллярной термотерапии;

доказано, что цитогенетический анализ позволяет определить уровень риска развития ретинобластомы у ближайших родственников больных на основании наличия у них хромосомных aberrаций;

доказано, что оценка в динамике показателя акустической плотности опухоли является эффективным индикатором эффективности лечения при проведении комплексного лечения с включением метода транспупиллярной термотерапии;

разработан и внедрен в практику алгоритм ведения ретинобластомы у детей.

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством больных, использованием современных методов и подходов в исследовании, согласованностью теоретических данных с полученными результатами, методологической точностью обследований, объективными клиническими, офтальмологическими, лучевыми, лабораторными и статистическими исследованиями. Специфика диагностики и результаты лечения изменений органа зрения при РБ определяются путем сравнения с международным и местным опытом. Заключение, а также полученные результаты подтверждены корректными методами медицинской статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования состоит в том, что они в виде частота хромосомных aberrаций у пробандов и sibсов при ретинобластоме у детей вносят ощутимый вклад в понимание основ наследования заболевания. Также изучена диагностическая эффективность метода широкопольного осмотра глазного дна с использованием устройства RetCam II при диагностике малых ретинобластом у детей.

Практическая значимость полученных результатов исследования состоит в том, что доказана эффективность транспупиллярной термотерапии в сочетании с химиотерапией при комплексном лечении малых ретинобластом у детей. Также определены ультразвуковые критерии эффективности комбинированного лечения ретинобластомы у детей, включающие снижение показателя акустической плотности при применении транспупиллярной термотерапии.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №7 от 22.10.2024:

Первая научная новизна: доказанность применения широкопольного метода визуализации глазного дна на аппарате RetCam II при лечении детей с ретинобластомой малых размеров был внедрён в клиническую практику Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии приказом №75 от 12 июня 2024 года, Ферганского филиала приказом №52 от 11 июня 2024 года (Заключение №7 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 года). *Социальная эффективность:* Аппарат RetCam II позволяет раннюю диагностику ретинобластомы у детей, обеспечивает эффективное органосохраняющее лечение, что способствует сохранению глазного яблока как органа и значительно улучшает реабилитацию пациента. *Экономическая эффективность:* Обследование детей с помощью RetCam II стоит 1 100 000 сум для каждого пациента и позволяет сэкономить от 15 000 000 до 30 000 000 сум, которые могли бы быть затрачены на лечение заболевания на поздних стадиях. *Вывод:* Впервые в онкоофтальмологической практике широкое применение методов диагностики ретинобластомы позволило сократить государственные расходы на 10% и уменьшить время пребывания в стационаре на 1–2 дня.

Вторая научная новизна: Обоснованность применение цитогенетических исследований для выявления хромосомных aberrаций в диагностике семейной формы заболевания у детей с выявленной ретинобластомой был внедрён в клиническую практику Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии приказом №75 от 12 июня 2024 года, Ферганского филиала приказом №52 от 11 июня 2024 года (Заключение №7 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 года). *Социальная эффективность:* своевременное выявление случаев высокого риска развития ретинобластомы на у родных больных с помощью метода цитогенетического анализа позволит эффективно проводить профилактические мероприятия. *Экономическая эффективность:* несмотря на высокую стоимость цитогенетического анализа (1600000 сумм), потенциальная экономическая выгода от предотвращения или раннего лечения заболевания является значительно более высокой. *Вывод:* Применение данного генетического исследования позволило обеспечить раннюю диагностику заболевания.

Третья научная новизна: доказанность, что комбинированное лечение ретинобластомы небольших размеров с использованием транспупиллярной термотерапии и химиотерапии эффективно за счет денатурации опухоли и апоптоза был внедрён в клиническую практику Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии приказом №75 от 12 июня 2024 года, Ферганского филиала приказом №52 от 11 июня 2024 года (Заключение №7 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 года). *Социальная эффективность:* комплексное

органосохраняющее лечение с использованием метода транспупиллярной термотерапии в сочетании с химиотерапией обеспечивает выраженный клинический эффект и более высокие показатели качества жизни в будущем для пациента. *Экономическая эффективность*: включение ТТТ в комплексное лечение детей обходится на одного пациента в 1500000-2300000 сумм, при этом при лечении на ранней стадии это позволяет экономить средства в размере 15000000-30000000 сумм, которые могут быть затрачены на лечение более продвинутых стадий заболевания. *Вывод*: Ранняя диагностика ретинобластомы у детей и своевременное начало лечения позволили сохранить не только глазное яблоко как орган, но и остроту зрения.

Четвертая научная новизна: доказанность, что после лечения ретинобластом небольших размеров наблюдалась регрессия заболевания, оцениваемая по уровню кальцификации по данным ультразвуковой акустической плотности был внедрён в клиническую практику Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии приказом №75 от 12 июня 2024 года, Ферганского филиала приказом №52 от 11 июня 2024 года (Заключение №7 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 года). *Социальная эффективность*: эффективный мониторинг эффективности лечения ретинобластомы у детей обеспечит сохранения глазного яблока как органа и значительно более благоприятную реабилитацию пациента. *Экономическая эффективность*: обследование детей с помощью метода ультразвукового исследования обходится на одного пациента в 70000 сумм, при этом при лечении на ранней стадии это позволяет экономить средства в размере 15000000-30000000 сумм, которые могут быть затрачены на лечение более продвинутых стадий заболевания. *Вывод*: Обследование пациентов с ретинобластомой с использованием данного метода позволяет отказаться от излишне дорогостоящих диагностических процедур.

Представлен в Министерство здравоохранения письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №02-03/688 от 19 октября 2023 года по внедрению и других учреждения здравоохранения вышеизложенных 5 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Р.Х.Усманова «**Оптимизация ранней диагностики органосохранного лечения ретинобластомы у детей**».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По теме диссертационной работы опубликовано всего 13 научных работ, из ни 5 статьи, 3 из которых – статьи в Республиканских научных изданиях, 2 – в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты диагностики и лечения ретинобластомы (обзор литературы)»** представлен обзор литературы, в котором отражены современное представление о происхождении ретинобластомы, скрининге и диагностике ретинобластомы, а также основные проблемы лечения и ведения заболевания. Осуществлен анализ литературных источников преимущественно опубликованных в течение последних 10 лет.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** описаны характеристика исследуемого материала, дизайна исследования и использованных методов.

В исследование включены результаты обследования и лечения 126 (164 глаз) больных с ретинобластомой, обратившихся в отделение онкоофтальмологии РСНПМЦО и Р МЗ РУз.

На первом этапе исследования выполнялось комплексное исследование пациентов с оценкой диагностической эффективности методов визуализации глазного дна (прямая офтальмоскопия и широкопольная офтальмоскопия (RetCam)), оценкой структурных и морфометрических эхографических показателей и цитогенетический анализ пациентов (пробандов) и их ближайших родных (сибсов). На втором этапе работы выполнялся сравнительный анализ эффективности лечения комплексного метода с включением метода транспупиллярной термотерапии и традиционной химиотерапии.

В третьей главе диссертации **«Клинико-морфометрические показатели ретинобластомы у пациентов»** представлены результаты офтальмоскопического, ультразвукового и цитогенетического исследований пациентов. Осуществлен сравнительный анализ диагностической эффективности традиционного офтальмоскопического исследования и исследования с помощью широкопольной ретинальной камеры RetCam у детей с ретинобластомой при различных локализациях опухоли. Дана развернутая ультразвуковая характеристика ретинобластомы. Осуществлен цитогенетический анализ.

Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки, которая может

проявляться в различных клинических формах в зависимости от количества патологических очагов. В данном случае речь идет о солитарных и мультифокальных формах, то есть с одним или несколькими опухолевыми очагами соответственно. Процентное соотношение этих форм в выборке пациентов показывает, что мультифокальная форма встречается значительно чаще, чем солитарная (рис. 1). Согласно данным, представленным на графике 2, локализация опухоли у пациентов с ретинобластомой варьируется в зависимости от поражённой зоны сетчатки.

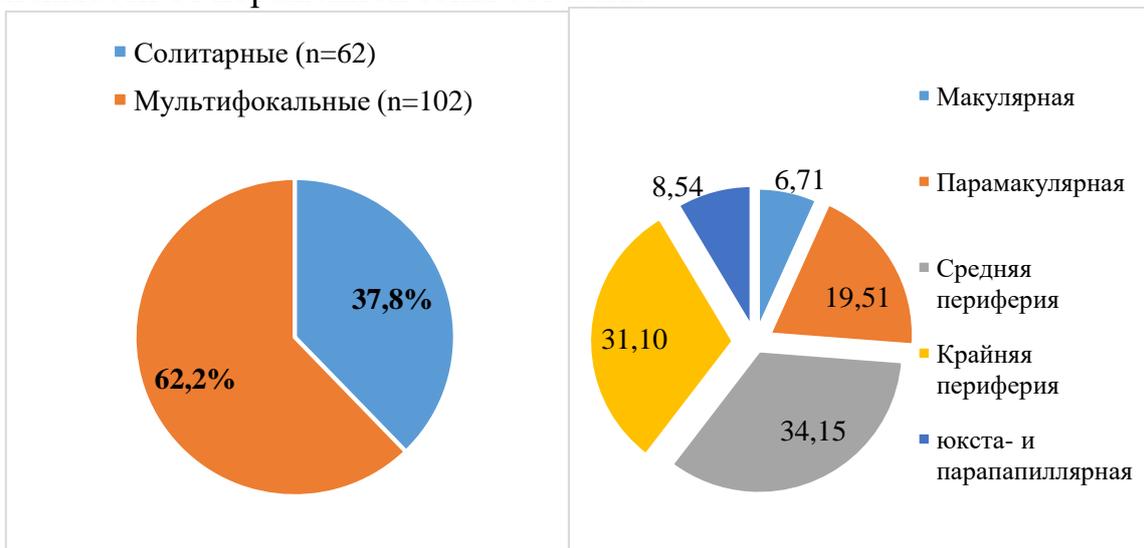


Рисунок 1. Распределение РБ по клиническим формам и локализации (%).

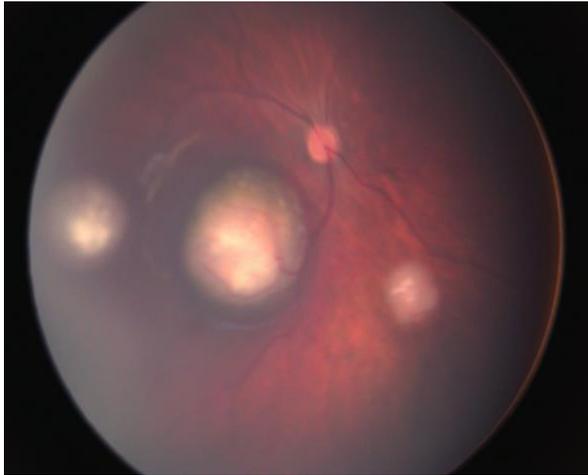
В исследовании рассмотрены такие признаки опухоли, как форма, поверхность и цвет. Каждый из этих аспектов имеет свои особенности и может быть полезным для детального изучения развития ретинобластомы у конкретного пациента. Рассмотрим более подробно встречаемость каждого из морфологических признаков ретинобластомы (рис. 2).



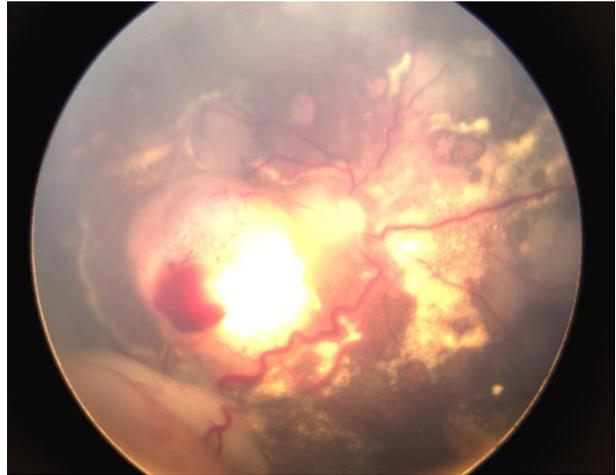
Рисунок 2. Встречаемость морфологических признаков, %.

Ниже приводятся клинические примеры картины глазного дна при

различных формах РБ у пациентов.



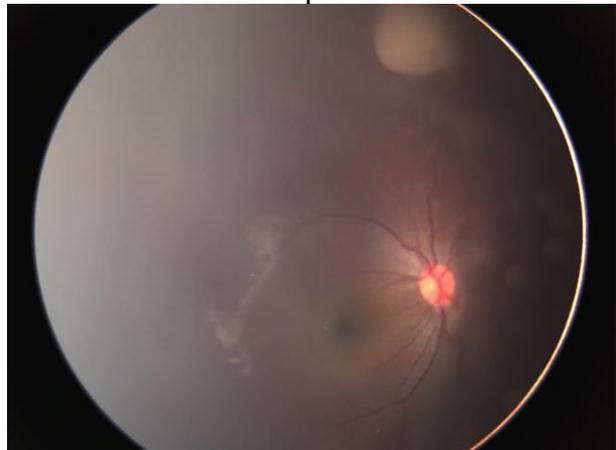
Клиническая картина мультифокальной РБ.



Клиническая картина распространенной РБ с инвазией макулярной и юкстакапиллярной областей.



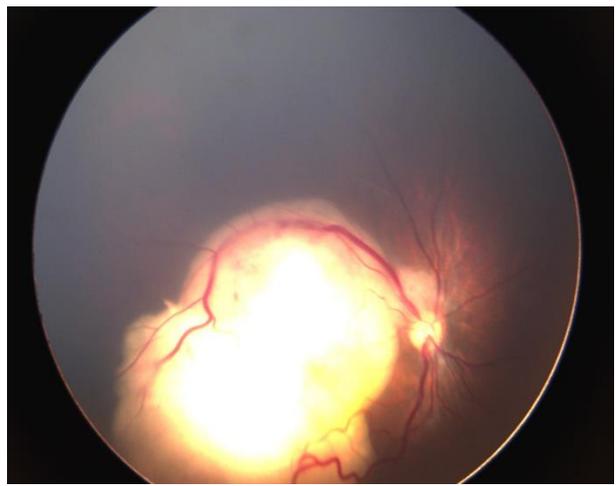
Мультифокальная РБ с вовлечением периферии глазного дна.



Одиночная РБ на периферии глазного дна.



Клиническая картина мультифокальной РБ.



Клиническая картина распространенной РБ с инвазией макулярной и юкстакапиллярной областей.

Рисунок 3. Картина глазного дна при различных локализациях РБ.

При исследовании глазного дна у пациентов с ретинобластомой, важно понимать, как различные методы диагностики влияют на выявление локализаций опухоли. В данном случае сравниваются два метода — RetCam II и прямая офтальмоскопия, и анализируется распространенность опухоли в макулярной, парамакулярной, средней периферической, крайней периферической, а также юкста- и парапапиллярной зонах глаза (рис. 4).

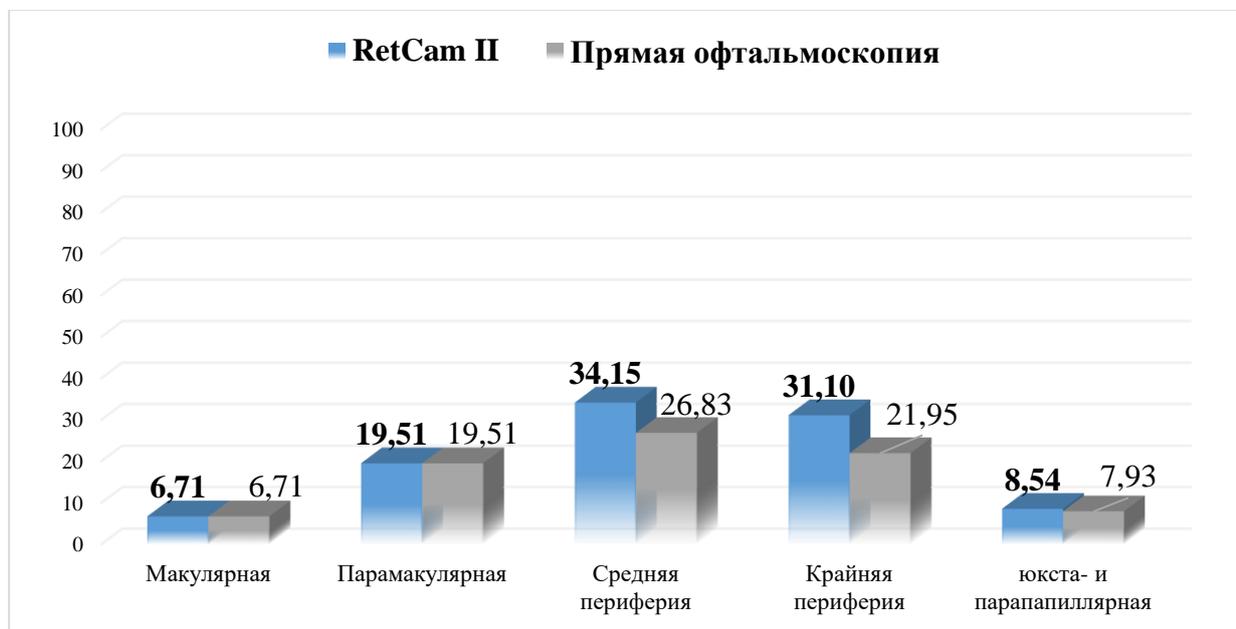


Рисунок 4. Сравнительный анализ эффективности методов исследования глазного дна при выявлении РБ различной локализации.

Из представленных данных можно сделать вывод, что RetCam II обладает большей чувствительностью по сравнению с прямой офтальмоскопией, особенно в таких труднодоступных для осмотра областях, как средняя и крайняя периферия сетчатки. В этих зонах, разница в частоте выявления ретинобластомы между методами достаточно значительна: 34,15% против 26,83% в средней периферии и 31,10% против 21,95% в крайней периферии. Это преимущество RetCam II связано с его возможностью создания качественных цифровых изображений, которые могут быть повторно проанализированы и увеличены для более детальной оценки патологических изменений.

Морфологические признаки ретинобластомы играют важную роль в диагностике, прогнозе и выборе тактики лечения данного заболевания. Одним из таких показателей является наличие кальцинатов и видимых сосудов при офтальмоскопии. Эти признаки напрямую связаны с уровнем проминенции (высоты) опухоли, что отражает степень её агрессивности и степень воздействия на глазные структуры. В представленном исследовании ретинобластомы классифицированы по трём категориям в зависимости от уровня их проминенции: до 1 мм, 1,1-2 мм и 2,1-3 мм (рис. 5).

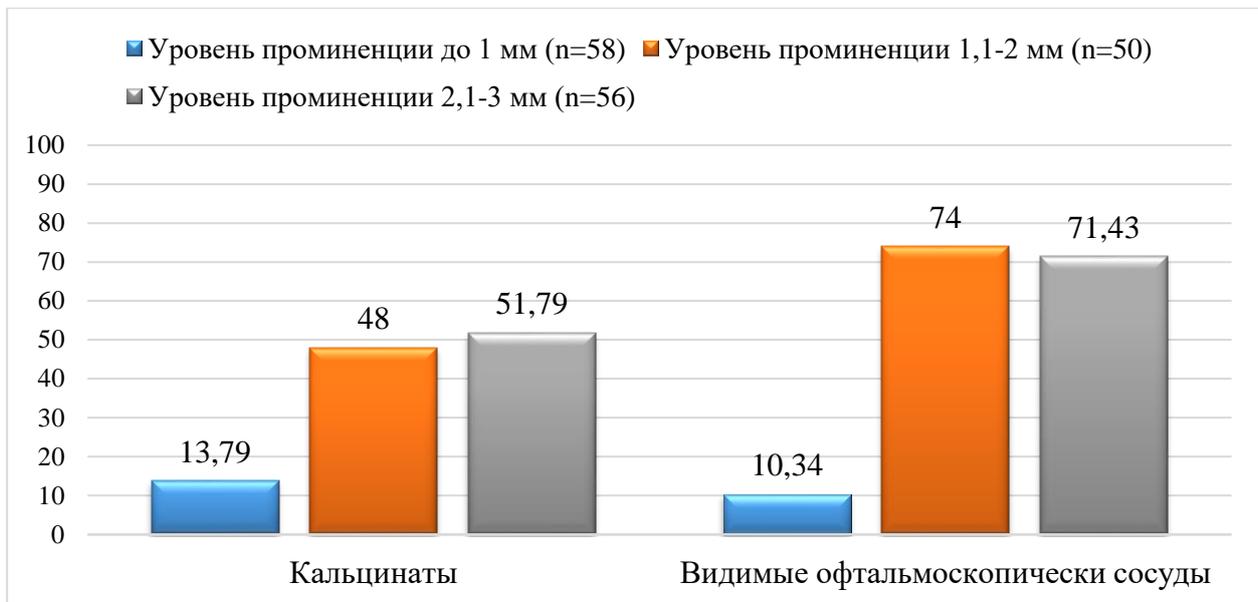


Рисунок 5. Встречаемость морфологических признаков РБ в зависимости от размера, %.

В зависимости от размера опухоли, её структура может варьироваться от гомогенной до гетерогенной, что свидетельствует о её биологической активности и уровне агрессии. Данные о взаимосвязи между эхогенной структурой ретинобластомы и уровнем её проминенции (высоты) позволяют сделать выводы о стадии развития опухоли и её потенциальном влиянии на ткани глаза (рис. 6).

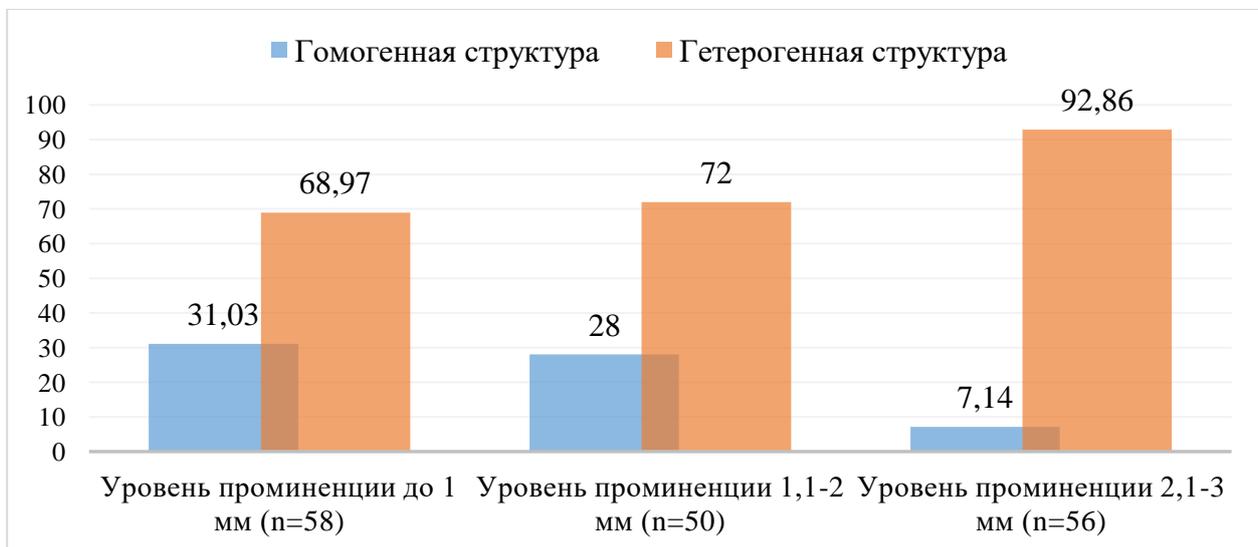


Рисунок 6. Эхогенная структура РБ в зависимости от ее размера, %.

Акустическая плотность (АП) отражает степень плотности ткани, из которой состоит опухоль, и может варьироваться в зависимости от размера новообразования. На рисунке 7 представлены данные о распределении низкой, средней и высокой акустической плотности ретинобластом в зависимости от их уровня проминенции (высоты).

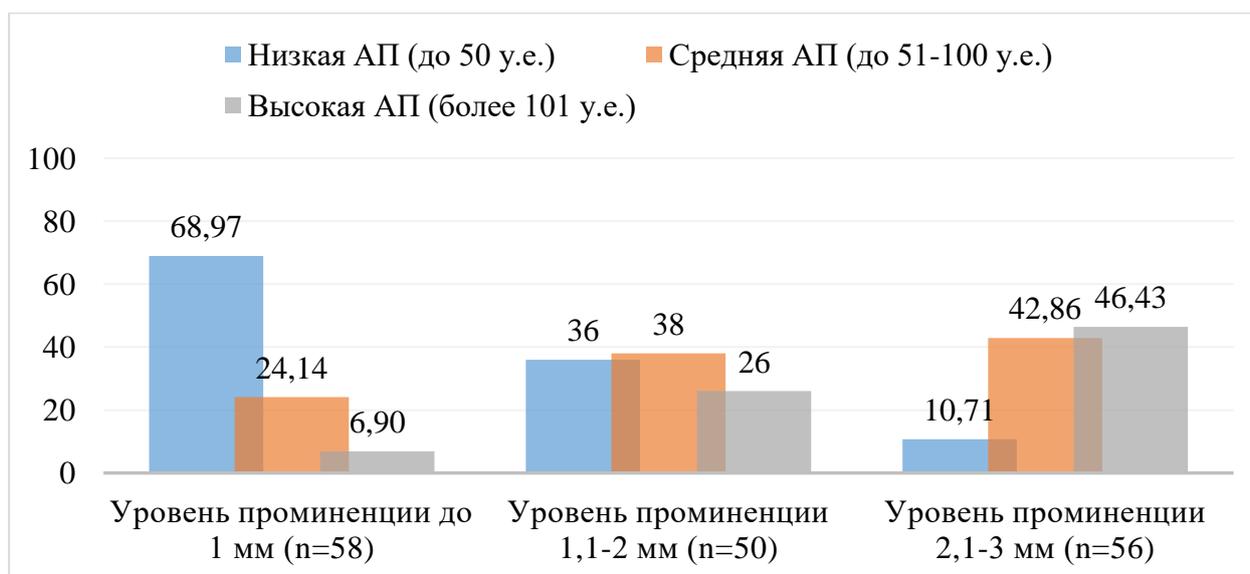


Рисунок 7. Показатели АП в зависимости от размера опухоли, %.

Были проанализированы пять различных групп обследованных: пациенты с ретинобластомой (пробанды), их сибсы (родители, братья и сестры), пациенты с псевдоретинобластомой, повторно обратившиеся пациенты, и здоровые добровольцы. Основное внимание уделено количеству хромосомных aberrаций, которые могут свидетельствовать о генетической предрасположенности к развитию опухолей или о наличии других патологических процессов (таб. 1).

Таблица 1

Цитогенетический анализ культивируемых лимфоцитов периферической крови больных ретинобластомой, псевдоретинобластомой, сибсов и здоровых людей.

Группы обследованных	Кол-во обследованных лиц	Кол-во исследованных метафазных пластинок	Кол-во aberrаций, % (n)
Пробанды	72	1500	13,6 (204)
Сибсы	78	3900	4,8 (178)
Псевдоретинобластома	15	375	2,7 (10)
Повторно обратившиеся	48	1200	5,0 (60)
Здоровые добровольцы	30	150	1,3 (2)

В группу пробандов, то есть пациентов, непосредственно страдающих ретинобластомой, вошли 72 человека. Для цитогенетического анализа было исследовано 1500 метафазных пластинок. Результаты показали наличие 13,6% хромосомных aberrаций в метафазных пластинках (204 aberrации) 72 пробандов. Эти данные указывают на высокую степень генетической нестабильности у пациентов с ретинобластомой, что не удивительно, учитывая, что это заболевание связано с мутациями в гене RB1, который отвечает за регуляцию клеточного цикла и подавление опухолевого роста. Повышенное количество aberrаций в лимфоцитах может быть следствием наследственной предрасположенности к раку.

В четвертой главе диссертации «**Результаты лечения в исследуемых группах**» были проанализированы две группы пациентов, получавшие различные методы лечения. В первой группе находилось 66 пациентов (86 глаз), которые получали химиотерапию, а во второй — 60 пациентов (78 глаз), которые получали комбинированное лечение: химиотерапию и термотерапию (ТТТ). Важным аспектом исследования было распределение пациентов по стадиям заболевания на момент начала терапии. Распределение стадий среди пациентов в каждой группе позволяет оценить эффективность выбранных методов лечения на различных этапах развития ретинобластомы (таб. 2).

Таблица 2

Распределение РБ по стадии в исследуемых группах.

Стадия	Сравнительная группа 66 пациентов (86 глаз) с РБ Химиотерапия	Основная группа 60 пациентов (78 глаз) с РБ Химиотерапия + ТТТ
Стадия А	5	9
Стадия В	20	30
Стадия С	36	25
Стадия D	25	14

После первого сеанса ТТТ полный эффект, характеризующийся полной резорбцией опухоли, был достигнут у 61,5% (n=48) пациентов.

Таблица 3

Результаты оценки эффективности комбинированного лечения в основной группе, 60 пациентов (78 глаз).

1 сеанс ТТТ		
Полный эффект (резорбция) 61,5% (n = 48)	Недостаточный эффект 38,4% (n = 30)	
Динамическое наблюдение	Остаточное образование 83,3% (n = 25)	Продолженный рост 16,7% (n = 5)
Дополнительные сеансы ТТТ (1-2)		
	Полный эффект 56,7% (n = 17)	Недостаточный эффект 43,3% (n = 13)
	Динамическое наблюдение	Энуклеация
Клиническая эффективность комбинированного лечения в основной группе 83,3% (n=65)		

Однако у 38,4% (n=30) пациентов первый сеанс ТТТ не дал достаточного эффекта, что потребовало проведения дополнительных процедур или динамического наблюдения. Пациенты, у которых первый сеанс ТТТ не привел к полной резорбции опухоли, находились под динамическим наблюдением. Среди них у 83,3% (n=25) было выявлено остаточное образование, то есть опухоль не увеличивалась в размерах, но и не исчезала полностью. В то же время у 16,7% (n = 5) пациентов наблюдался продолженный рост опухоли. Для пациентов, у которых первый сеанс ТТТ не привел к полному эффекту, были проведены дополнительные сеансы ТТТ (от одного до двух). В результате дополнительных сеансов у 56,7% (n=17) пациентов был достигнут полный эффект, что указывает на эффективность повторных процедур. Однако у 43,3% (n=13) пациентов и после дополнительных сеансов не был достигнут достаточный эффект (таб. 3).

В целом, клиническая эффективность комбинированного лечения химиотерапией и ТТТ в основной группе составила 83,3% (n=65). Это высокий показатель, свидетельствующий о том, что подавляющее большинство пациентов смогли достичь положительных результатов лечения, включая полную резорбцию опухоли или остановку её роста. Такой уровень эффективности подчеркивает значимость комбинированного подхода, который позволяет более комплексно воздействовать на опухоль, используя преимущества как химиотерапии, так и термотерапии. Среднее количество курсов ХТ в основной группе ($M \pm m$) составило $4,5 \pm 1,6$.

Результаты показали, что полный эффект, характеризующийся полной резорбцией опухоли, был достигнут у 70,9% (n = 61) пациентов. Однако у 29,1% (n = 25) пациентов лечение не дало достаточного эффекта, что в конечном итоге привело к необходимости проведения энуклеации. Клиническая эффективность лечения в сравнительной группе составила 70,9% (n = 61), что совпадает с процентом пациентов, достигших полного эффекта (резорбции). В основной группе полный эффект был достигнут у 61,5% пациентов после первого сеанса ТТТ, а клиническая эффективность составила 83,3%. Результаты оценки эффективности лечения в сравнительной группе, где лечение состояло из стандартной схемы, показали, что 70,9% пациентов достигли полного эффекта (резорбции опухоли), что является положительным результатом и подтверждает эффективность данного подхода. Однако 29,1% пациентов потребовалась энуклеация, что подчеркивает, что у части пациентов опухоль оказалась более агрессивной или сложной для лечения.

Клиническая эффективность лечения в сравнительной группе также составила 70,9%, что совпадает с процентом пациентов, достигших полного эффекта. Это подчеркивает успешность выбранного метода лечения для большинства пациентов. Однако сравнительный анализ с основной группой показывает, что комбинированное лечение с использованием термотерапии в сочетании с химиотерапией может обеспечивать более высокие результаты и лучше контролировать заболевание, что особенно важно в случаях, когда

опухоль имеет тенденцию к агрессивному росту. Среднее количество курсов ХТ в сравнительной группе ($M \pm m$) составило $4,9 \pm 0,6$ (рис. 8).

Таблица 4

Результаты оценки эффективности лечения в сравнительной группе, 66 пациентов (86 глаз).

Полный эффект (резорбция)	70,9% (n = 61)
Недостаточный эффект (Энуклеация)	29,1% (n = 25)
Клиническая эффективность лечения в сравнительной группе 70,9% (n=61)	

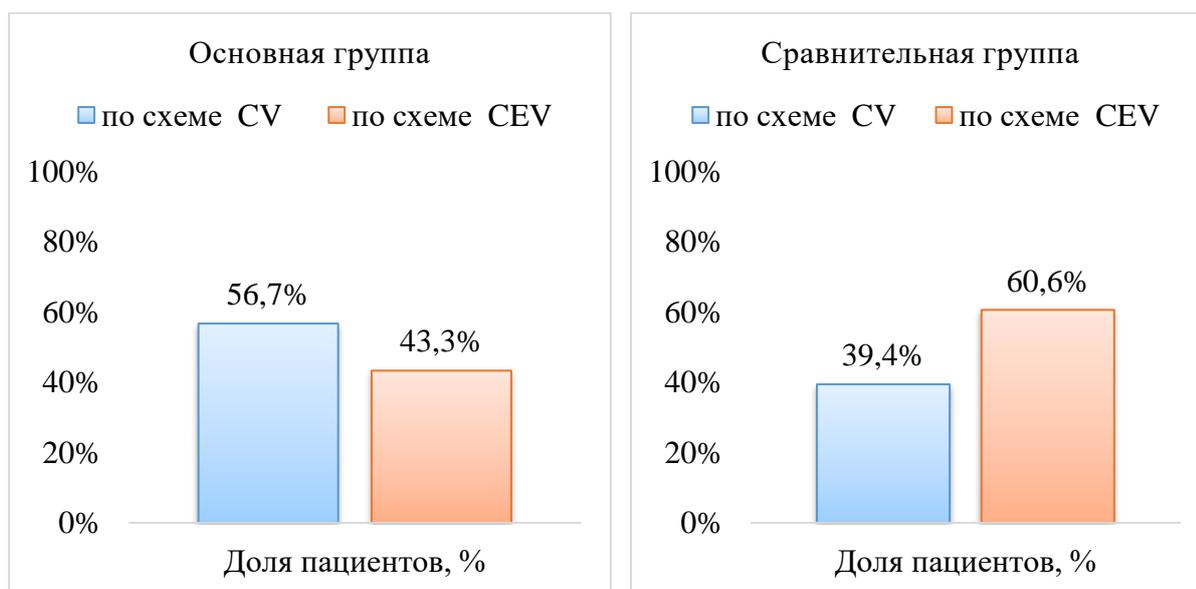


Рисунок 8. Характеристика химиотерапии в исследуемых группах.

На графике 9 представлена динамика среднего показателя акустической плотности у пациентов с РБ в исследуемых группах в ходе лечения.

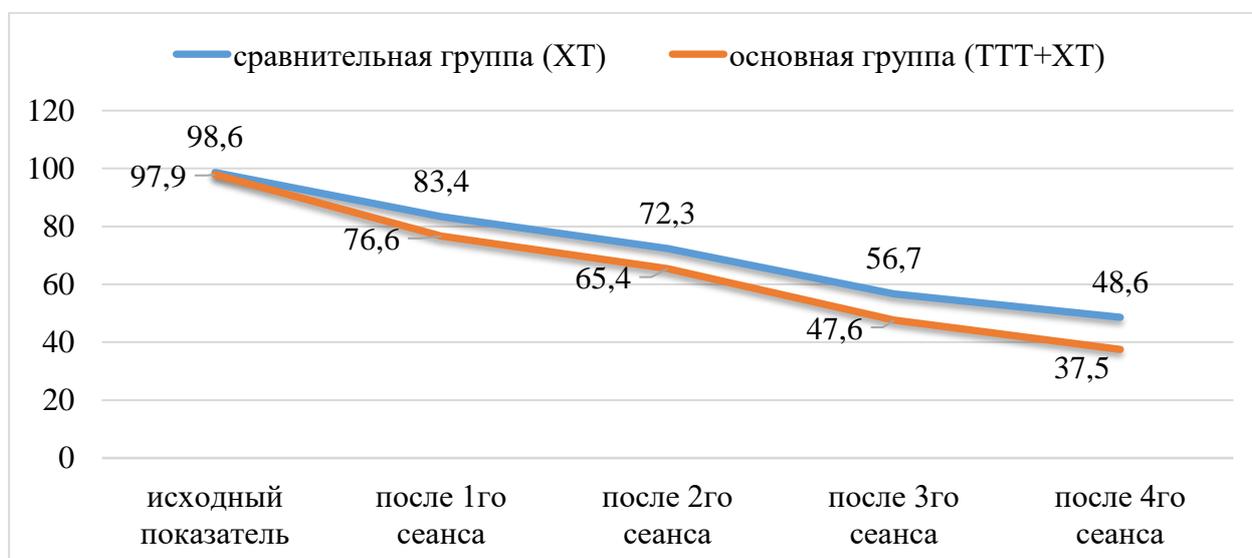


Рисунок 9. Динамика среднего показателя АП.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм ведения при РБ у детей (рис. 10).

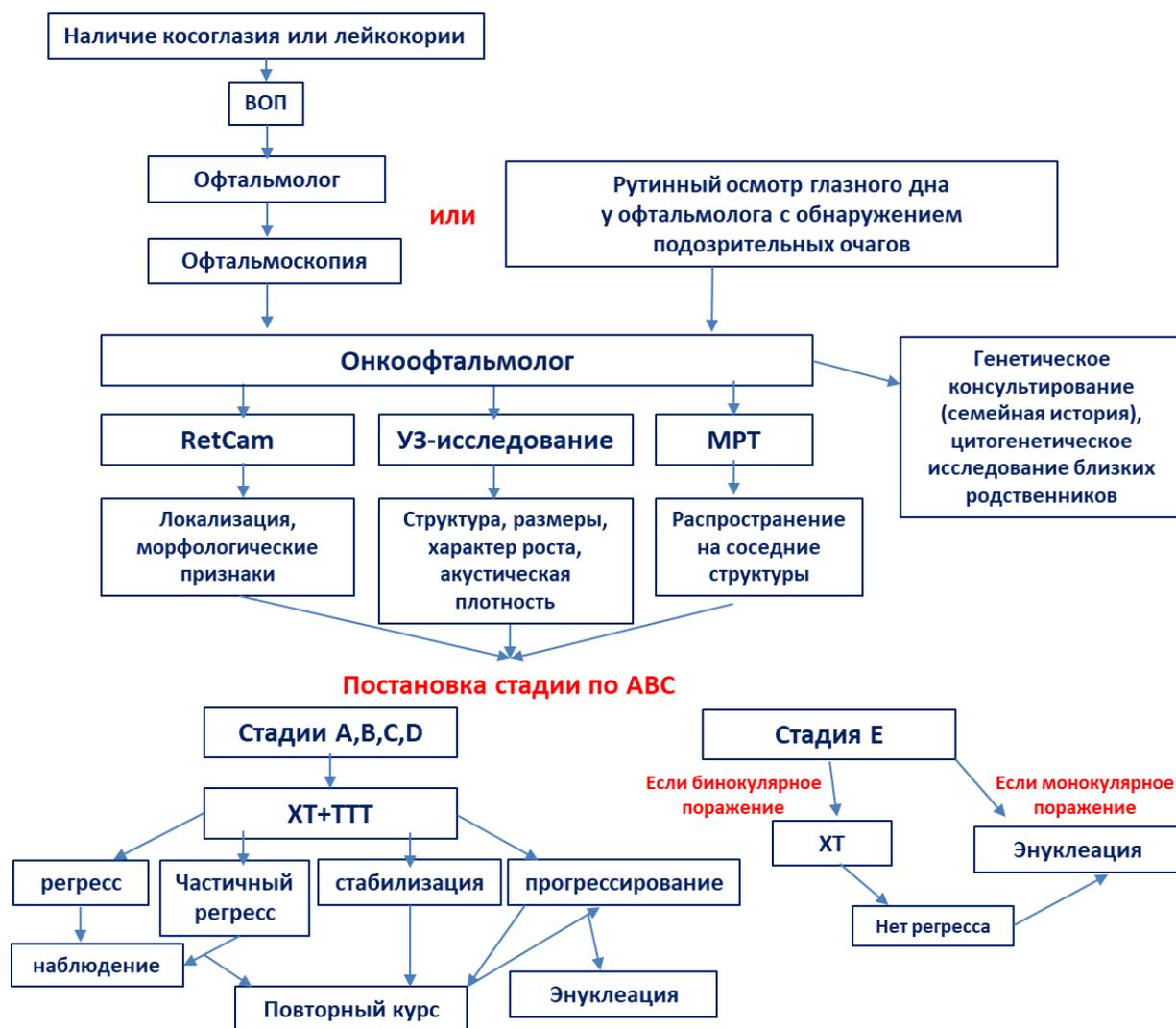


Рисунок 10. Алгоритм ведения РБ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему: «**Оптимизация ранней диагностики органосохранного лечения ретинобластомы у детей**» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Установлено, что RetCam II проявляет себя как более чувствительный метод в выявлении ретинобластомы в периферических зонах сетчатки, что делает его предпочтительным для обследования пациентов с подозрением на опухоль в этих областях. Прямая офтальмоскопия, несмотря на её несколько меньшую чувствительность, остаётся важным диагностическим инструментом, особенно для центральных зон глаза и в условиях, где нет доступа к более сложным диагностическим приборам.

2. Установлено, что экзогенная структура ретинобластомы в значительной степени зависит от её размера и уровня проминенции. На ранних стадиях (проминенция до 1 мм) значительное число опухолей сохраняют гомогенную структуру, однако по мере роста опухоли гетерогенность становится доминирующим признаком. Гетерогенная экзогенность отражает сложные внутренние изменения в опухоли, такие как некроз, кальцификация и развитие новой сосудистой сети, что указывает на агрессивное поведение ретинобластомы и её способность к быстрому прогрессированию. Доказано, что показатель акустической плотности можно использовать в качестве индикатора эффективности и прогноза при применении комбинированного метода лечения в связи с тем, что данный параметр позволяет судить не только о наличии твердых включений, но также и о структуре опухоли, что определяет ее агрессивное течение.

3. Результаты проведенных цитогенетических исследований выявили высокий уровень хромосомных aberrаций у больных с РБ (13,6 % по сравнению с 1,2% у здоровых). У сибсов больных с РБ выявлено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций (4,8%; $p < 0,05$), что способствует своевременному выявлению первичных признаков рака и проведению эффективных мер лечения и профилактики.

4. В целом, клиническая эффективность комбинированного лечения химиотерапией и ТТТ в основной группе составила 83,3% ($n=65$). Это высокий показатель, свидетельствующий о том, что подавляющее большинство пациентов смогли достичь положительных результатов лечения, включая полную резорбцию опухоли или остановку её роста. Такой уровень эффективности подчеркивает значимость комбинированного подхода, который позволяет более комплексно воздействовать на опухоль, используя преимущества как химиотерапии, так и термотерапии.

5. Разработан модифицированный алгоритм ведения ретинобластомы у детей.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

USMANOV RUSTAM HODJIAKBAROVICH

**OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS AND ORGAN-SAVING
TREATMENT OF RETINOBLASTOMA IN CHILDREN**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the doctor of science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2. PhD/Tib4594.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the information and educational portal “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Scientific mentor:	Bilalov Erkin Nazimoch Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Gafur-Ahunov Mirza-Ali Aliyarovich Doctor of Medical Sciences, Professor Buzrukov Batir Tulkunovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Lead organization:	Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place “_____” _____ 2025 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No.____). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out “_____” _____ 2025.
(mailing protocol register No. _____ dated “_____” _____ 2025).

M.N. Tillyashaikhov
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work. To improving the results of early diagnosis and organ-preserving treatment of retinoblastoma in children.

The object of the study was 126 patients (164 eyes) with primary retinoblastoma who received treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The scientific novelty:

The use of the wide-field method of fundus visualization on the RetCam II device in the treatment of children with small retinoblastoma has been proven.;

The use of cytogenetic studies to identify chromosomal aberrations in the diagnosis of the familial form of the disease in children with retinoblastoma is substantiated.;

It has been proven that the combined treatment of small retinoblastoma using transpupillary thermotherapy and chemotherapy is effective due to tumor denaturation and apoptosis.;

It has been proven that after treatment with small retinoblastomas, regression of the disease was observed, estimated by the level of calcification according to ultrasound acoustic density data.

Implementation of the Research Findings. According to the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 7 dated 22.10.2024:

For the first time in oncoophthalmological practice, the widespread use of retinoblastoma diagnostic methods has reduced government spending by 10% and reduced hospital stay by 1-2 days.

The use of cytogenetic studies to identify chromosomal aberrations in the diagnosis of the familial form of the disease in children with retinoblastoma has allowed for early diagnosis of the disease.

Early diagnosis of retinoblastoma in children and timely initiation of treatment made it possible to preserve not only the eyeball as an organ, but also visual acuity.

Examination of patients with retinoblastoma using this method makes it possible to avoid unnecessarily expensive diagnostic procedures.

The Structure and Volume of the Dissertation: The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, findings, and a bibliography. The total volume of the dissertation is 112 pages of text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы. // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. - №1(9). – С. 95-97. (14.00.00, №13).

2. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х., Юсупов Б.Ю., Абдувалиев А.А., Мусаева Ш.Н. Цитогенетические изменение у больных ретинобластомой после антиоксидантной терапии. // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2017. - №1(1). – С. 43-46 (14.00.00, №21). (14.00.00, №21).

3. Ido Didi Fabian, Elhassan Abdallah, Usmanov R.H. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. // JAMA Oncology. – 2020. - 24;6(11). – P. 1815. (SCOPUS) (14.00.00, №13).

4. The Global Retinoblastoma Study Group (в составе Usmanov R.H.) The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. // Lancet Glob Health. – 2022. - 10(8). – P. 1128–1140. (SCOPUS). (14.00.00, №13).

5. Усманов Р.Х., Билалов Э.Н. Цитогенетические изменения и их роль в ранней диагностике ретинобластомы. // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2023 год. - №1. – Стр. 4-7 (14.00.00, №21).

6. Усманов Р.Х., Билалов Э.Н. Биохимические изменения в крови больных с ретинобластомой. // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2023 год. - №1. – Стр. 25-28 (14.00.00, №21).

7. Мирхаликов Ф.Р., Юсупов А.Ф., Усманов Р.Х. Выбор параметров лазерного вмешательства при транспупиллярной термотерапии монофокальных ретинобластом. // Журнал Передовая офтальмология. – 2024. - том 10, выпуск 4. - С. 124-128. (14.00.00, №13).

II бўлим (II часть; II part)

8. Z. Islamov, R. Usmanov. – Morbidity rate of retinoblastoma in Uzbekistan// Scientific program of World Ophthalmology Congress 2016, February 5-9. PO-1022

9. Z. Islamov, R. Usmanov. – Ultrasound control of retinoblastoma treatment results// Scientific program of World Ophthalmology Congress 2016, February 5-9. PO-1127

10. Усманов Р.Х., Рахматуллаева Д.Т., Тургунов Ш.Ш. Ретинобластома касаллигини ташхисотида комплекс радиодиагностика усулларининг ахамияти. // Клиническая и экспериментальная онкология.

Сборник тезисов Сборник тезисов XXI Международной конференции Онкологов и радиологов - г. Хива. 2023. - С. 84.

11. Усманов Р.Х., Гильдиева М.С., Билалов Э.Н., Рахматуллаева Д.Т. Тургунов Ш.Ш., Чугунова Г.М. Цитогенетические изменения и их роль в ранней диагностике ретинобластомы. // Клиническая и экспериментальная онкология. Сборник тезисов XXI Международной конференции конференции Онкологов и радиологов - г. Хива. 2023. - С. 84.

12. Билалов Э.Н., Усманов Р.Х., Орипов О.И. Ультразвуковая визуализация ретинобластомы у детей. // Сборник материалов IV Международного Офтальмологического Конгресса. – Ташкент. 2024. - С. 21-24.

13. Усманов Р.Х., Билалов Э.Н. Диагностическая визуализация ретинобластомы у детей. // Методические рекомендации. – 2024. – 22 с.

14. Усманов Р.Х., Билалов Э.Н., Орипов О.И. Алгоритм диагностики ретинобластомы у детей. // DGU 43987. – 2024.

15. Усманов Р.Х., Билалов Э.Н., Орипов О.И. Алгоритм выбора тактики лечения ретинобластомы у детей. // DGU 44390. – 2024.

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 15/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.