

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИСЛАМОВ ЗИЯВУДДИН САДРИДДИНОВИЧ**

**РЕТИНОБЛАСТОМАНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК  
РИВОЖЛАНИШИ АСПЕКТЛАРИ, ДИАГНОСТИКА  
ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.08 – Офтальмология**

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018 йил**

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc ) диссертации

Content of the Doctoral (DSc ) Dissertation Abstract

<b>Исламов Зиявуддин Садриддинович</b> Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, диагностика ва даволаш усуллари ва таълимлари ..... 3	3
<b>Исламов Зиявуддин Садриддинович</b> Клинико-патогенетические аспекты развития, усовершенствование методов диагностики и лечения ретинобластомы ..... 27	27
<b>Islamov Ziyavuddin Sadriddinovich</b> The clinic-pathogenetic aspects of retinoblastoma development, improvement its diagnostic methods and treatment ..... 51	51
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works ..... 54	54

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИСЛАМОВ ЗИЯВУДДИН САДРИДДИНОВИЧ**

**РЕТИНОБЛАСТОМАНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК  
РИВОЖЛАНИШИ АСПЕКТЛАРИ, ДИАГНОСТИКА  
ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.08 – Офтальмология**

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018 йил**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.DSc/Tib56 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида [www.tsdі.uz](http://www.tsdі.uz) ва «Zіyonet» ахборот таълим порталида ([www.zіyonet.uz](http://www.zіyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Баҳритдинова Фазилат Арифовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Саакян Светлана Владимировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Бузруков Ботир Тулкунович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ходжиметов Абдугафур Ахатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Сеул миллий университети,  
болалар госпитали Жанубий Корея**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.28.12.2017.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100047, Тошкент ш., Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси 103-уй. Тел./факс: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ж.А. Ризаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори

**Л.Э. Хасанова**

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

**Х.М. Камиллов**

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

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунё бўйича ретинобластома (РБ) – камдан-кам учрайдиган нейроэктодермадан ривожланувчи кўз ичи хавфли ўсмаси бўлиб, асосан 5 ёшгача бўлган болаларда, айрим ҳолатларда катта ёшдаги кишиларда ҳам учраб, болаларда учрайдиган барча хавфли ўсмаларнинг деярли 4%ни ва катталардаги саратон касалликларининг 1%дан камроғини ташкил қилади. ретинобластоманинг клиник кечими унинг ўсиши характери билан боғлиқ ўзига хос хусусиятлари, беморларнинг кеч мурожаат қилиши, болалардаги бошқа кўз касалликлари билан ўхшашлиги туфайли нотўғри ташхислаш буларнинг барчаси беморнинг кўзи ва ҳаётини сақлаб қолиш имкониятларини пасайтиради. Ретинобластоманинг монологатерал шакли 60-80%, билатерал шакли 20-40% ҳолатларда учраши қайд этилади. Ривожланган мамлакатларда ўсмани эрта ташхисоти яхши йўлга қўйилган бўлиб, ушбу касаллик туфайли ўлим даражаси минимал кўрсаткичларга эга (2-3%). Осиё, Африка ва Жанубий Америка давлатларида беморларнинг мутахассисларга кеч мурожаати туфайли ўлим даражаси 50% ва ундан ортқни ташкил қилади. Касалликни бундай оқибатларининг сабаби болаларни кўз қорачиғини кенгайтириб текширишга, молекуляр-генетик изланиш усулларини киритиш билан мажбурий текширувдан ўтказиш алгоритми ва ягона ташхисот тизимининг мавжуд эмаслигидир. Бундай текширув натижалари нафақат касалликни эрта даврда ташхислаш, балки унинг этиологияси, шакли ва босқичига мос равишда даволаш алгоритмини белгилаш имконини ҳам беради. Кўпинча нотўғри ташхис ва нотўғри даволашга олиб келувчи иккиламчи асоратлар, тўр парданинг кўчиши, иккиламчи глаукома ва катарактанинг ривожланиши боланинг кўзи ва ҳаёти учун хавф туғдиради.

Жаҳонда ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бугунги кунда ривожланган мамлакатлардаги изланишларнинг мохияти ретинобластоманинг учраш тезлиги, ўсманинг молекуляр-генетик маркерларини, хавф омиллари, ретинобластома билан оғриган беморларда жараённинг турли ривожланиши даврларида кўз гемодинамикаси хусусиятлари, дерматоглифик ўзига хослиги, шунингдек ўсма тўқимаси, кўз ёши суюқлигининг биокимёвий кўрсаткичларини урганишдан иборат. Касалликни ташхислаш клиник-функционал, генетик, молекуляр-генетик, ультратовуш ва биокимёвий текширув натижалари асосида олиб борилмоқда. Касалликни эрта ташхислаш, башорат қилиш, ретинобластома билан оғриган беморларни анъанавий даволаш фонида химиопрепаратларни маҳаллий куллаш самарадорлигини, ўсма жараённинг босқичи ва жойлашувига мос равишда ретинобластомани комплекс даволаш тизмини, даволашдан сўнг ретинобластома билан оғриган беморларни реабилитация қилиш чора-тадбирлари схемасини ишлаб чиқиш долзарбдир. Касалликни эрта ташхислаш ва олдини олиш чора-тадбирлар комплексини

ишлаб чиқиш ва олдини олишга қаратилган гигиеник меъёрлар яратиш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Республикада ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳоли орасида кенг тарқалган касалликлар олдини олиш ва барвақт аниқлаш чора-тадбирлари амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида болалар ва усмирларга ихтисослаштирилган тиббий хизматни юксалтиришга мулжалланган чора-тадбирлар белгиланган. Бу борада кўриш тизими онкологик касалликларининг профилактикаси ва ташхислашда, замонавий тиббий хизмат кўрсатишда инновацион технологияларни куллаш алоҳида аҳамияти касб этади.

Ушбу диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, «Онкологик хизматни замонавий материал-техник жихозлаш» 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866–сон «Онкологик хизматнинг келажақдаги ривожланиши»га бағишланган Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги.** Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича ҳалқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Weill Cornell University, Ohio State University, University of California San Francisco, (АҚШ); L.V. Prasad Eye Institute (Ҳиндистон); Guangzhou Medical University, Jinan University (Хитой); Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of Toronto (Канада), Aix-Marseille University (Франция), Thomas Jefferson University (Филандия), Н.Н.Блохин номидаги РОНЦ (Россия), МНТК «Куз Микрохирургияси», Республика Онкология илмий маркази (Ўзбекистон)да олиб борилган.<sup>1</sup>

Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича қуйидаги илмий натижалар олинган: ретинобластомаларда интравитрал кимёвий даволаш усулидан фойдаланиш асосланган Weill Cornell University (АҚШ); ретинобластомаларда, яъни бирламчи ўсмаларда РНК секвенирлаш амалиёт-

---

<sup>1</sup> [www.weill.cornell.edu](http://www.weill.cornell.edu); [www.osu.edu](http://www.osu.edu); [www.lvpei.org](http://www.lvpei.org); [www.gzhmc.admissions.cn](http://www.gzhmc.admissions.cn); [www.kpu-m.ac.jp](http://www.kpu-m.ac.jp); [www.utexas.edu](http://www.utexas.edu); [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca); [www.english.jnu.edu.cn](http://www.english.jnu.edu.cn); [www.univ-amu.fr](http://www.univ-amu.fr); [www.hospitalaustral.edu.au](http://www.hospitalaustral.edu.au); [www.ug.edu.gh](http://www.ug.edu.gh); [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu); [www.vanderbilt.edu](http://www.vanderbilt.edu); [www.jefferson.edu](http://www.jefferson.edu)

ни амалга ошириш исботланган Ohio State University (АҚШ); ретинобластомаларда нотўғри ташхислаш, режалаштирилмаган ва нотўғри амалга оширилган жаррохлик амалиётини салбий оқибатларга олиб келиши исботланган L.V. Prasad Eye Institute (Ҳиндистон); ретинобластомаларда HSV-TK/GCV генларни фаолиятини пасайтириб, касалликни даволаш ва MAPK/ERK фаолиятини ошириш тартиби асосланган Guangzhou Medical University (Хитой); буйрак хужайра карциномасида ретинобластомаларда цитокинларни қўллаш орқали касалликни даволаш тизимини кучайтириш тартиби исботланган Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); ретинобластомалар ва увеал меланомаларни артериялар ичига кимиёвий дори воситаларини юбориш орқали даволаш самарадорлиги ва касаллаикни камайтириш тартиби исботланган University of Texas (АҚШ); ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: ретинобластоманинг молекуляр-генетик маркерлари кўрсаткичлари асосида хавф омилларини аниқлаш; ретинобластома билан оғриган беморларда жараённинг турли ривожланиши даврларида кўз гемодинамикаси хусусиятлари, ўсма тўқимаси, кўз ёши суноқлигининг биокимёвий кўрсаткичларини урганиш; касалликни клиник-функционал, генетик, молекуляр-генетик, ультратовуш ва биокимёвий текширув натижалари асосида эрта ташхислаш, беморларни жаррохлик амалиётидан кейинги реабилитацияни оптималлаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ретинобластоманинг фақат бошланғич симптомларигина - қорачиқнинг оқиш ялтираши айрим ҳолларда ғилайлик каби ҳаммага маълум. Офтальмологлар, болалар офтальмологлари, қолаверса педиатрлар ўсма ривожланишининг турли даврларидаги РБнинг клиник кўриниши ва симптомларининг ўзига хос хусусиятларини кўпинча билишмайди. Онкологик оғох бўлмаганлиги сабабли, улар РБ симптомларини бошқа кўз касалликлари симптомларига ўхшатиб, нотўғри талқин этишлари ва адекват даволаш учун вақтни қўлдан бой беришлари мумкин. Натижада ретинобластома билан оғриган беморлар онкоофтальмологга фурсатни ўтказиб, аъзо сакловчи терапияни ўтказиш имконияти бўлмаган ҳолда кеч мурожаат қиладилар (Бровкина А. Ф. 2005; Горовцова О.В., 2009; Дурнов Л. А. 2003; Ишбердина Л.Ш. 2009; Кански Дж.Д. 2006; Мякова Н.С. 2004; Нероев В.В. 2012; Саакян С. В. 2008; Ушакова Т. Л. 2009; Abramson D.H.,2011; Balmer A., Munier F 2007; Batra R. et al. 2009; Biswas S et al. 2010, Cheng S.E., et al .2008; Gallie B.L.,et al. 2004; Halperin E.C., 2010; Huang S.,et al. 2010; Junyang Zhao et al. 2011; Kaiser P.K., et al. 2012; Moll A.C.et al.2000; Murray T.G., Abramson D.H. 2003; Parulekar M. et al. 2011).

Гўдак ва мактабгача бўлган ёшдаги болаларнинг профилактик кўриклари амалга оширилмайди, мактаб ёшидаги болаларда эса улар расман ўтказиладики, бу ҳам ретинобластоманинг эрта ташхисотини ёмонлашуви ва

даволаш натижаларини самарасизлигига сабаб бўлади. Айнан шунинг учун ҳам, аксарият хорижий олимлар Рбларнинг бошланғич даврларини аниқлаш учун ёш болаларни офтальмологлар кўригидан ўтказиш - скрининг аҳамиятини юқори баҳолайдилар. АКШда «Well baby screening» ва «The Early Detection and Treatment» (EDT) дастурлари мавжуд бўлиб, улар асосида педиатрлар уч ойлик чақалоқларни кўрикдан ўтказиб қорачиқнинг оқиш ялтираши, ғилайлик ва бошқа нуқсонларнинг мавжудлигини аниқлаши, шунингдек, агар оилада Рб билан оғриган бемор бўлса, хомиланинг пренатал скринингини ўтказишлари шарт (Abramson D.H., et al. 2008; Asencio-Duran M. et al. 2011; Bosscha M.I. et al, 2011; Chew C. et al. 2005; Clark R. 2007; Imhof S.M., et al. 2006; Lau Ch.S.L. et al. 2008; Leander Ch. 2007; Li J. et al. 2010; Maki J.L. et al. 2009; Marees T. et al. 2009; Nichols K.E. et al. 2005; Rotschild P. 2011; Serrano C. et al 2011; Simon J. et al. 2004; Smith M.A. et al. 2010).

Республикада фақатгина онкология илмий марказида ретинобластома билан оғриган болаларни даволаш тажрибасига эга онкоофтальмологлар, онкопедиатрлар, химиотерапевтлар, радиологлар, реабилитация бўйича мутахассислар, протезчилар, психологлар ва бошқа қатор мутахассислардан иборат жамоа томонидан ретинобластома касалланган беморларни комплекс ташхислаш ва адекват даволаш ишлари амалга оширилмоқда.

Ретинобластоманинг билатерал шакллари учрашининг купайиши ва кўзни сақлаб қолишга интилиш даволашнинг аъзо сақловчи усулларини ривожланишига сабаб булмоқда. Даволаш усулини танлаш ва уларнинг комбинациялари ўсманинг ўлчамлари ва жойлашишига боғлиқ бўлиб, уни фақатгина онкоофтальмолог аниқлаб беради. (Бровкина А. Ф. 2005; Боброва Н.Ф., Тавронская Н.М. 2000; Дурнов Л. А. 2003; Ишбердина Л.Ш. 2009, Саакян С.В. 2012; Ушакова Т.Л. 2009; Abramson D.H. 2010; Chan M.P., et al. 2009; Deegan W. F 2003; Demirci H., et al. 2005; Dimaras H. et al. 2011; Dunkell J., et al. 2011; Kaliki S., et al. 2011; Naseripour M. et al, 2009; Ohshima K., Kaneko T. et al. 2009; Shinohara E. 2008; Shields C.L., Shields J.A. 2010; Von Arx G.F., Fichter N. 2011; Zhao J., et al. 2011; Yamane T. et al. 2004). Лекин, ташхислаш мезонлари, дори воситалари билан ёки хирургик даволашни танлаш учун аниқ кўрсатма ва қарши кўрсатмалар шу кунгача ишлаб чиқилмаган (Саакян С.В. 2008; Ушакова Т.Л. 2011; Abramson D.H. 2008; Asencio-Duran M. et al. 2011; Chan M.P. et al. 2009; Jehanne M. et al., 2009; Hamel P., et al 2000; Jehanne M., et al. 2009; Suzuki S. Kaneko A., 2010).

Ретинобластоманинг патогенези, ўсма жараёнининг турли даврларида клиник кўринишларининг ўзига хослиги, ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас Ретинобластомани мавжуд ташхислаш усуллари орасида соддалиги ва ахборотни тез олиш бўйича УТТ, сўнгра КТ ва МТР текширувлари энг самарали ҳиобланади, лекин мазкур текширув кўрсаткичлари ҳар доим ҳам аниқ эмас ва қатор камчиликларга эга (Бизенкова М.Н. и др., 2007; Катъкова Е.А, 2011; Каюмова Р.Р. 2012; Малюта Г.Д. 2002; Насникова И.Ю. 2004; Фазылов А.А. и др., 2008; Элизова О.А. 2003; Chianci R. et al. 2009; Douira-Khomsis W., et al., 2009;

Finger P.T. et al.,2005; Galuzzi et al.,2009; Grabowska A. 2010; Teresa M. 2011; Wilson M.W. 2009).

Шундай қилиб, ретинобластоманинг дунёда кенг тарқалганлиги, эрта клиник кўринишларининг камлиги, беморларнинг мутахассисга кеч мурожаат қилиши ва шу билан бирга тиббиётда янги юқори технологик текширувларнинг пайдо бўлиши ретинобластомаларни ташхислаш, даволаш ва башорат қилишнинг самарали усулларини излашга ундайди.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режаси « Куз касалликларида диагностикани мукамаллаштириш ва янги дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тадбик қилиш» (2015-2018 й); ва Республика онкология илмий марказининг А-10-СС-1-14973 АДСС 9.3 «Генетик скрининг, болаларда кўриш аъзоси янги тузилмаларини эрта ташхислаш, мониторинги ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш» (2012-2014й); № АДСС 15.9.1 «Куз ичи усмаларида скрининг ва орган сакловчи даволаш методларини ишлаб чиқиш»(2015-2017й) мавзусидаги грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ретинобластома билан оғриган беморларда кўриш аъзосининг клиник-функционал ва организмнинг молекуляр-генетик, иммунологик, биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш асосида патогенетик асосланган диагностика, даволаш ва реабилитация усулларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ретинобластоманинг учраши тез-тезлиги, клиник кечими ва усманинг молекуляр-генетик маркерлари кўрсаткичлари асосида хавф омилларини ўрганиш;

ретинобластома билан оғриган беморларда жараённинг турли ривожланиши даврларида кўз гемодинамикаси хусусиятлари, дерматоглифик ўзига хослиги, шунингдек ўсма тўқимаси, кўз ёши суюқлигининг биокимёвий кўрсаткичларини аниқлаш;

клиник-функционал, генетик, молекуляр-генетик, ультратовуш ва биокимёвий текширув натижалари асосида ретинобластомаларни эрта ташхислаш ва башорат қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш;

ретинобластома билан оғриган беморларни анъанавий даволаш фонидида карбоплатин препаратини ретробульбар юбориш самарадорлигини баҳолаш;

ўсма жараёнининг босқичи ва жойлашувига мос равишда ретинобластомани комплекс даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш;

даволашдан сўнг ретинобластома билан оғриган беморларни реабилитация қилиш чора-тадбирлари схемасини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг онкоофтальмология бўлимига 1985-2010 йиллар давомида республиканинг барча вилоятларидан мурожаат қилган ретинобластома билан оғриган

503 нафар бемор ва уларнинг касаллик тарихи (архив материали -208, шахсий материал - 295 бемор) киритилган.

**Тадқиқотнинг предмети** беморларнинг Рб билан оғриган кўз олмаси, веноз қони, кўз ёши суюқлиги, ўсма гомогенати, биокимёвий, генетик, биомикроскопик, УТТ ва КТ текширув натижалари, объектив симптомлар олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш мақсадида клиник-функционал, биокимёвий ва кристаллографик, морфологик, УТТ, УЗДГ, КТ ва тиббий-генетик текширув, дерматоглифик текширув, полимераз занжир реакцияси (ПЗР)ни қўйиш, Каплан-Мейер ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Узбекистонда илк бор панмикс ва имбридинг шароитида чақалоқларда ретинобластомаларнинг учраши 1:19335, RB1 полиморф генлар ҳамда аддитив HLA-генлари билан кучли корреляцион ўзаро боғлиқлиги исботланган;

ретинобластома босқичларини доплерографик ва томографик кўз текширувида ўсманинг клиник кўринишлари ва касалликни эрта босқичида ташхислаш имконини бериши исботланган, даволаш методларини планлаштиришга ёрдам берган;

илк бор кўз ёш суюқлиги ва ўсма тўқимасидаги кислороднинг фаол шакли генерацияси интенсивлик даражаси, антипероксид ва антирадикал тизимлар ҳолати, жараённинг кечиши, касалликни эрта ва дифференциал ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

комбинирлашган давода Карбоплатинни ретробульбар кулланганда усма процессини стабиллаштиришга, куз олмаси энуклеациясини камайтиришга, яшаш курсаткичларини юкорилашга эришилгани тасдиқланган;

илк бор клиник-функционал, молекуляр-генетик, биохимик и ультразтовуш текширувлар натижасида комплекс текширув ва даволаш касалликнинг факатгина эрта аниқлабгина колмасдан, усма жараёнини тухтатиб улим курсаткичларини пасайтиришга эришилган;

ретинобластоманинг турли шакллари ривожланишини клиник-патогенетик мезонлари ишлаб чиқилган;

касалликни даволашдан кейинги босқичдаги реабилитацион жарроҳлик амалиётлари кўзнинг кўриш фаолиятини ошириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш тартиби исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ретинобластома касаллигига бирламчи кўриқдан ўтказиш ва ташхислаш, батафсил клиник ва генеалогик анамнезини ўрганиш сўровномаси ишлаб чиқилган;

ўсмага ўхшаш бўлган касалликлар аниқланганда асосланмаган кўз энуклеациясидан сақлаш механизми ишлаб чиқилган;

кўз ичининг ўсма билан тўлиши ва кўз ўлчамларининг катталашуви ретинобластоманинг нохуш эхографик белгиларидан деб аниқланган;

усманинг активлигидан ва башорат яхши эмаслигини билдирувчи хромосомалар абберациясининг даражаси аниқланган, бу даволаш самарадорлиги пастлигидан дарак беради, ҳамда беморларни доимий диспансеризацияда булиши кераклигини билдиради;

рангли доплер картирлаш факатгина Рб ва унинг янги томирларини курсатиб колмасдан, магистрал томирлардаги гемодинамик курсаткичлар асосий дифференциал диагностик ва прогностик критерий булиб хизмат килиши исботланди;

ретинобластомага мойилликни аниқлашда биокимёвий, дерматоглифик ва генетик текширувларни ҳомиладорлик ва янги туғилган чакалоқлик даврларида касалликнинг хавф гуруҳини аниқлашнинг скрининг дастурига киритиш зарурлиги кўрсатилган.

Карбоплатинни ретробульбар юборишга асосланган Ретинобластомани эрта ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган, усмани регрессига ва шуни хисобига Рб билан зарарланган болаларда улим даражасини пасайтиради, бу каслликни даволашда янги перспектив йуналишдир.

**Тадқиқот натижаларининг** объектив клиник, компьютер-томографик, УТТ ва доплерографик, молекуляр-генетик, иммуно-гистокимёвий, биокимёвий, кристаллографик, дерматоглифик тадқиқот усуллари билан тасдиқланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Илмий нуктаи назардан усма процессининг активлиги курсатувчи бош ва аддитив HLA-генлари билан кучли корреляцион ўзаро боғлиқлиги исботланган. Ретинобластомани ва унинг стадияларини аниқлашда ультратовуш доплерографик ва томографик текширувларнинг курсаткичлари, усманинг клиник белгилари намоён булишидан аввал аниқланиши тасдиқланган, усма ривожланишининг клиник-патогенетик аспектларини аниқловчи ёш суюклиги ва усма туқимасининг антипероксид ва антирадикал системаларида процесс кечишининг конунияти аниқланган. Усмани бошлангич даражада аниқлаш ва даволашга қаратилган диагностика ва даволаш алгоритмининг юкори самарадорлиги илмий тасдиқланган

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти морфологик, молекуляр-генетик ва лаборатория текширувларининг дифференциал-ташҳисот комплекси ишлаб чиқилган бўлиб, у ретинобластоманинг ривожланишини барча клиник-патогенетик аспектларини аниқлаш имконини берди. Унинг асосида беморларни даволаш ва реабилитация схемаси ишлаб чиқилди. Ретинобластомага шубҳа бўлган беморларни скрининг текширув комплексига дифференциал ташҳисот комплексини киритиш зарурати илмий асосланди.

Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти даволаш муассасаларининг клиник амалиётига ташҳисий ва даволаш чора-тадбирлари алгоритми татбиқ этилиб, у ташҳисий хатолар частотасини пасайиши, ретинобластома билан оғриган беморларнинг ҳаёти, кўзини сақлаб қолиш ва болаларда кўриш ўтқирлигини тиклаш имконини берди. Реабилитацион амалиёт бажарилганда

УТТ кўрсаткичларини тикланиши мос равишда боланинг кўриши ва ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминлайди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:** Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар:

«Кўз ичи ўсмаларида бирламчи хеморедукция самарадорлигини баҳолаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 13 февралдаги 8 н-д/10–сон маълумотномаси); «Генетик скрининг, ретинобластомани эрта ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 13 февралдаги 8н-д/10-сон маълумотномаси); «Ретинобластома клиникаси ва ташхисотининг ўзига хос хусусиятлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 13 февралдаги 8н-д/10-сон маълумотномаси). ТМА 1-клиникаси, Республика Онкология илмий амалий маркази клиник амалиётга татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 08 июндаги 8н-з/119-сон маълумотномаси); «Болаларда ретинобластомани эрта ташхислаш программаси: №DGU 03834.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 18 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 10 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 128 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та мақола, жумладан, 15 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда нашр этилган. 3 методик кулланма чоп этилган.

**Диссертация ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш қисми, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ретинобластоманинг генетик узига хослиги эрта ташхислаш ва даволаш перспективалари**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича чоп этилган ишлар шарҳи келтирилган. Ретинобластоманинг этиологияси, патогенези, эпидемиологияси, ташхисоти ва даволаш усуллари ҳақидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган.

Ретинобластомани даволашнинг замонавий тамойиллари, уларнинг ютуқлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг «Тадқиқот материали ва методлари» деб номланган иккинчи бобида клиник материал, лаборатор, молекуляр-генетик, ташҳиснинг нур текширувларини ўз ичига оловчи тадқиқот материали ва усуллари келтирилган.

Иш Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг онкоофтальмология бўлимига 1985-2010 йиллар давомида республиканинг барча вилоятларидан мурожаат қилган ретинобластома билан касалланган 503 беморнинг текшириш ва даволаш натижаларига асосланган. Касаллик тарихлари анализ қилинган: ретинобластома ташҳиси билан архив материали -208 (41,4%), шахсий материал -295 бемор (58,6%). Беморларнинг ёши - 1 ойдан 11 ёшгача, ўртача ёш - 2,3 (27 ой). Ўғил болалар - 157 (53,2%), қиз болалар - 138 (46,8%); шаҳарликлар - 25,2%, қишлоқ аҳолиси - 74,7%.

Ретинобластома ташҳиси анамнез, касалликнинг офтальмологик курунишлари, УТТ ва УЗДГ, КТ, МРТ, цитологик ва гистологик текширувлар клиник тасниф (TNM тизими AJCC, 6- кайта қурув, 2002) асосида қўйилди.

Офтальмологик усуллар. Визометрия; беморни чироқ ва 13D лупа ёрдамида ён томондан ёритиш усулида ташқи кўриқдан ўтказиш; тесқари офтальмоскопия – ойнали офтальмоскоп ёрдамида ва электрик офтальмоскоп ёрдамида –тўғри офтальмоскопия; биомикроскопия– тирқишли чироқ ёки операцион микроскоп ёрдамида; тонометрия.

Махсус текширув усуллари. Ультратовуш текшируви ЎзР ССВ РИО ва РИАТМ ультратовуш ташҳисоти лабораториясида 5-10 мгц частотали L743 датчикли, 3,5-5 мгц частотали 50EB KRANZBUHLER аппарати (Германия) ёрдамида амалга оширилди.

Ультратовушли доплерография VOLUSON-730pro (АҚШ) (MDS-service клиникаси) ва PHILIPS HD-11XE (Andromed&Horev клиникаси) эксперт синф аппаратларида амалга оширилган бўлиб, улар 3D и 4D тадқиқотлар учун ихтисослашган триплекс режимида ишловчи юқори зичликка эга чизикли электрон кўпчастотали датчиклардан (5-12 МГц) иборат. Кўзнинг комплекс ультратовуш текширувида кул ранг шкалалари эхография (В-режим), доплерография, 4D режими ва томирларнинг уч улчамли реконструкциясидан фойдаланилди.

Барча болалар РОИМ нур ташҳисоти бўлимида «Simens» фирмаси (Германия) «SOMATOM» аппарати ёрдамида компьютерли томографиядан ўтказилди. Томограммалар «Эвалюскоп»да таҳлил қилинди.

Биологик материални олиш усули. Энуклеация қилинган кўзда ўсма тўқимасидан 2 та 5 мм ўлчамдаги бўлакча кесиб олинди ва 2 мл физиологик эритмали 2 та флаконга солинди. Битта флакон ўсма хужайралари хромосомаларини аниқлаш учун ўсма биологияси лабораториясига, иккинчи флакон биокимёвий текширувлар учун юборилди.

Молекуляр-генетик текширувлар Рб билан касалланган 50 нафар бемор ва уларнинг 57 нафар қариндошларида (ота-онаси, ака-ука, опа-сингил) Биоорганик кимё институтининг геномика лабораториясида ПЗР –ташхисот усулида (К.Муллис,1983) амалга оширилди.

Клиник–генеалогик усул (Ф.Фогель ва А.Мотульски,1990). Беморнинг яқин ва узоқ қариндошларидаги касалликлар урганилди. Таҳлил ўсмалар биологияси лабораториясида ўтказилди.

Цитогенетик усуллар. Рб билан оғриган 150 нафар бемор, 59 сибс ва 30 соғлом кўнгиллиларда ўсма биологияси лабораториясида хромосома таҳлили учун қон лимфоцитлари культивацияси амалга оширилди.

96 нафар болада қафтнинг дерматоглифик кўрсаткичлари бўйича онкоофтальмология бўлимида ўрганилди.

Кўз ёши суюқлиги ва ретинобластома тўқимасининг биокимёвий хусусиятларини ўрганиш: кўз ёши суюқлигида малон диальдегид (МДА) микдори (Губский Ю.И.1984 й.); кўз ёши суюқлигида липидлар гидроперекислари (Капелько В.И (2003г); ўсма тўқимаси гомогенатидаги перекисга қарши фаоллик (Ибрагимов У.К. ва бошк.,1993); ўсма тўқимаси гомогенатида СОД фаоллиги (Mirsa & L.S.Fridovich,1972, Брусев О.С. модификацияси билан,1982.); кўз ёши суюқлигининг кристаллографияси (Бржеский В.В., 1990 й.), ўсма тўқимасидаги умумий липидлар микдори (Био-ЛА-Тест (PLIVA–La Chema, Чехия) ўрганилди. Текширувлар ТошПТИ биокимё кафедраси лабораторияси (проф. Ибрагимов У.К.)да ўтказилди.

Ретинобластомаларни даволаш усуллари тавсифи. Комплекс текширув натижалари ва ретинобластоманинг босқичига мос равишда беморларда 3 хил даволаш усуллари қўлланилди: аъзосақловчи, комбинирланган ва комплекс.

Аъзосақловчи даволаш усули кимё-нур терапиясидан иборат бўлди. Ҳажми кўз бўшлиғининг  $\frac{1}{4}$  қисмидан катта бўлмаган, Рбнинг  $T_{1-2}N_0M_0$  босқичига мос бўлган яқка ўсма аъзосақловчи даволашни амалга ошириш учун кўрсатма ҳисобланади. Аъзони сақловчи даволаш усулининг самарадорлигини ошириш мақсадида химиопрепарат карбоплатиннинг махаллий - ретробульбар юбориш ўрганилди (ССВ этик қўмитасининг 12.05.2015 й. №05/07 рухсати). Аъзони сақловчи даволашда карбоплатин ретробульбар сохага орбита бўшлиғига 0,5 мл-5мг микдорда ҳафтасига 1 марта, 3 ҳафта давомида юборилди. Уни 20 нафар беморда умумий ПХТ ва нур терапияси билан бирга қўлланилди. Беморлар Рбнинг  $T_1-T_2$  босқичида бўлган. Ўсманинг размерлари - 6x7мм дан 12x10 мм гача бўлган.

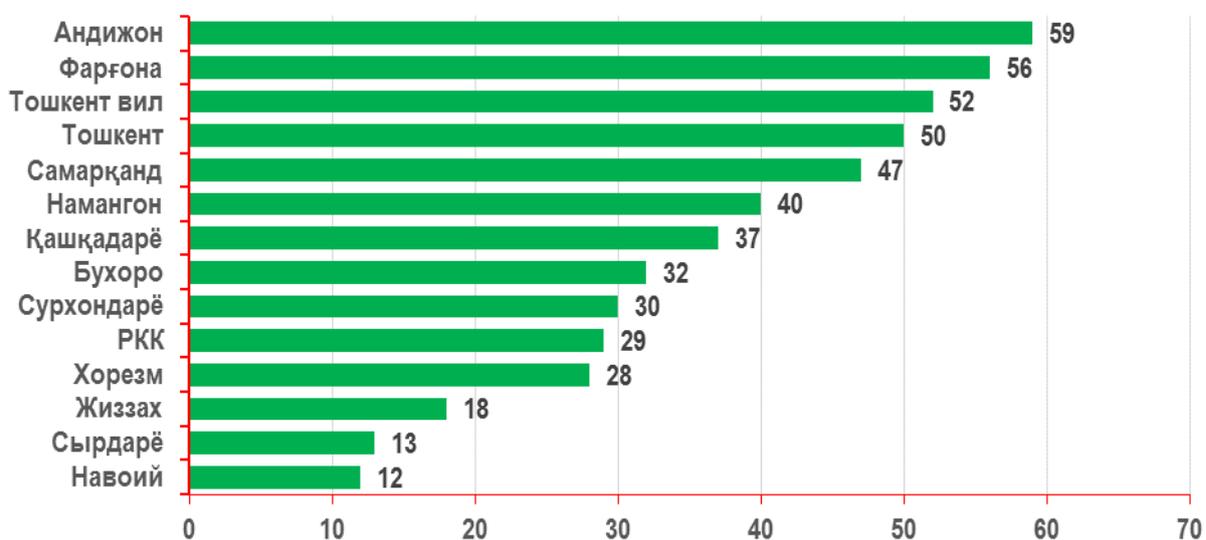
Аксарият беморлар (50%дан кўп) Рбнинг ривожланган, яъни  $T_2N_0M_0$  ва  $T_{3a}N_0M_0$  босқичларида ўсма кўз бўшлиғининг ярми ёки ундан ортиқ (10 мм ва катта) қисмини эгаллаб, аъзосақловчи даволаш усули самарасиз бўлган ҳолларда бизга мурожаат қилишди. Шу сабабли, мазкур беморларга комбинирланган даво усули қўлланилди: кўз энуклеацияси ва операциядан кейинги даврда адьювант ПХТ билан. Рбнинг ута ривожланган босқичларида  $T_{3b-c} N_0M_0$  ва экстрабульбар усиш ҳолларида  $T_4N_0M_0$  комплекс даволаш - кўз энуклеацияси ёки орбита экзентерацияси ва операциядан кейинги даврда

ПХТ ва ДТГТни ўз ичига олди. Операциядан кейинги даврда беморлар 6 ой давомида ҳар 3 ҳафталик интервал билан 6 курсгача ПХТ тайинланди.

Статистик материал ўртача арифметик, ўртача квадратик силжиш, ўртача квадратик хатони ҳисоблаш билан Microsoft Excel дастури ёрдамида ишланди. Статистик текширувлар натижаларининг ишончилигини баҳолаш учун Стьюдент мезонидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **Ретинобластоманинг учраш сони ва Ўзбекистонда тарқалишини ўрганиш натижалари** деб номланган учинчи бобида Рб билан касалланган 208 нафар беморнинг архив (1985-2000 йй.) касаллик тарихларини, шунингдек биз текширувдан ўтказган ва даволаган республиканинг турли вилоятларида яшовчи 295 нафар беморни (2001-2010 йй.) ўрганилди. Таҳлил шуни кўрсатдики, кейинги ўн йилда касаллик 2 баробар, 1 ёшгача беморларни аниқлаш 4,5 баробар ва  $T_{1-2}$  босқичлари 57 дан 67%гача ошган. Беморларнинг ўртача ёши 2,8 дан 2,3 гача пасайган, энуклеациялар - 15% га, икки томонлама энуклеациялар - 9,4%га, орбита экзентерацияси - 1,3 мартага камайган.

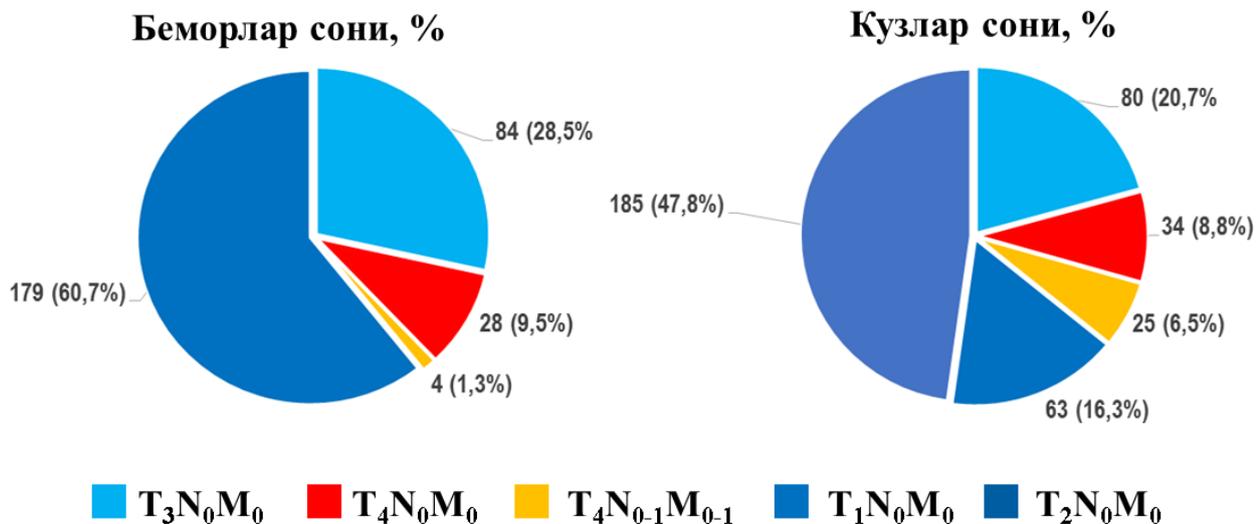
2001-2010 йилларда Рбнинг республика минтақалари бўйича тарқалиши таҳлили шуни кўрсатдики, энг кўп беморлар Фарғона водийсидан – 30%, энг кам беморлар Сирдарё, Жиззах ва Навоий вилоятларидан – 7,8% кузатилди. Рбнинг энг кўп учраши Бухоро ва Андижон вилоятларига тугри келган, бу кўрсаткич мос равишда 1 бемор 14537 чақалоққа ва 1:14643 тўғри келди. Касалликнинг энг кам частотаси Наманган вилоятида - 1:29890 чақалоқ аниқланди. Республика бўйича янги туғилган чақалоқлар орасида Рб ўртача учраши сони 1:19335 га тенг бўлди (1-расм).



1-расм. Рбли беморларни Ўзбекистон Республикаси вилоятлари бўйича тақсимоти

Диссертациянинг **Ретинобластоманинг клиник ва инструментал текширув натижалари** деб номланган тўртинчи бобда 295 нафар бемордан (362 кўз) 228 тасида (77,3%) бир томонлама ва 67 (22,7%) - икки томонлама Рб аниқланди.

Клиникага келган беморларда Рбнинг қуйидаги босқичлари аниқланди  $T_1N_0M_0$  босқичи - 4 (1,3%),  $T_2N_0M_0$  босқичи - 179 (61%),  $T_3$  босқичи - 84 (28,5%),  $T_4$  босқичи - 28 (9,5%) (2-расм)



2-расм. Текширилган беморларда Рб босқичлари

63 (17,5%) кўзда -  $T_1N_0M_0$  босқичи, 185 (51%) -  $T_2N_0M_0$  босқичи, 80 (22%) -  $T_3$  босқичи ва 34 (9,4%) кўзда  $T_4$  босқичидаги ретинобластома аниқланди. 3 ҳолатда (0,8%)  $T_3$  босқичидаги беморларда қулоқ олди лимфа тугунларига метастазлар борлиги аниқланди ва  $T_4$  босқичидаги 25 (6,9%) ҳолатда метастазлар қулоқ олди лимфа тугунлари ва бош миёга тарқалди.  $T_1$  босқичидаги ўсма асосан икки томонлама ретинобластомали беморларнинг жуфт кўзларда (60 кўз) кузатилди, 2 беморда  $T_1$  босқичи илк бор бир томонлама жараёнда аниқланди.

Рб кўпроқ 1-3 ёшдаги (50% бемор) болаларда аниқланди. 1 ёшгача бўлган болаларда икки томонлама Рб энг кўп аниқланди – 35% ва мазкур гуруҳ беморларининг ярмини ташкил қилди. Рб билан оғриган беморлар клиник тавсифи шуни кўрсатдики, лейкокория бирламчи ва энг кўп учрайдиган симптомдир.

Бизнинг натижаларимизга кўра, у 81,6% (240 бемор) ҳолатда аниқланди, баъзан ғилайлик (16%) бирламчи намоён бўлиши мумкин. Кўп учраши бўйича иккинчи аниқланадиган симптом мидриаз билан (44%) иккиламчи глаукомадир (57%). Сўнгра увеит (45%) ва гемофтальм (44%) кузатилди. Ушбу симптомларнинг барчаси Рбнинг ривожланган босқичлари учун хосдир. Илк бор клиникага мурожаат қилганда ушбу симптомларнинг аниқланиши беморнинг мутахассисга кеч мурожаат қилганлигидан далолат беради. 3% ҳолатда Рбнинг ута ривожланган ( $T_4N_1M_1$ ) босқичи - орбитага экстрабульбар ёки экзофит ўсиш билан, лунжга осилган ва қулоқ олди лимфа тугунларига метастазлар билан (2,3%) аниқланди. 68,4% кўзларда кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари 0,1 дан 0,01гача булган, қолган кўзларда кўриш фаолияти аниқланмаган (1-жадвал).

Ретинобластомани комплекс ультратовуш текшируви. Клиникага тушган барча беморларда ретинобластоманинг аниқлаш ва емирилаётган катта ўсмаларнинг ўлчамларини оидинлаштириш имконини берувчи В-усулида кул ранг шкалалари режимда УТТ ўтказилди (2-жадвал).

1-жадвал

Ретинобластомали беморларнинг дастлабки кўриш ўткирлиги

Босқич	Кўз сони	Кўриш ўткирлиги	%
T <sub>1</sub>	63	0,1 ва юқори	17
T <sub>2</sub>	185	0,01-0,05	51
T <sub>3-4</sub>	114	0	32
жами	362		100

2-жадвал

Турли ультратовуш аппаратларида ўсманинг қиёсий ўлчамлари, кўз (%)

УТТ аппарати	Усманинг ўлчамлари мм								Жами	
	0-3		5 гача		5-10		10 куп			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
KRANZBUHLER В-метод	0	0	63	17,4	185	51,1	114	31,5	362	100,0
VOLUSON-730 pro (3D ва 4D)	36	16,1	0	0	50	22,4	137	61,4	223	100,0



3-расм. Рб ли беморнинг сонограммаси, стадия T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

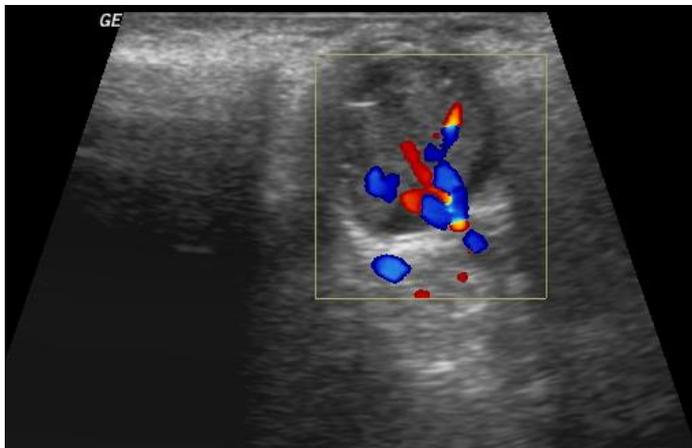
Шуни аниқландики, Рбнинг энг кўп учрайдиган эхографик белгиси куйидагилардир: нотўғри шаклли бир текис бўлмаган гиперэхоген хосила (50% кузатув), аниқ нотекис контурли (71%), кальцинатлар ҳисобига кўпинча гиперэхоген (52%) (3-расм).

Томирларнинг импульс-тўлқинли, рангли ва энергетик доплерографияси ва 3Д/4Д кўриш технологияси туфайли даволаш чора-тадбирлари тактикасини танлаш учун биринчи даражали

аҳамиятга эга, Рбнинг ривожланиш босқичлари бўйича ультратовуш белгилари хусусиятларини оидинлаштириш имконини берувчи хажмли тасвирлар олинди. SonoCT, X-Res тасвирларни яхшилашнинг замонавий технологияларини қўллаш билан В-режимдан иборат кетма-кет ультратовуш текширувлари, рангли доплер картирлаш, импульс-тўлқинли доплерография, шунингдек, тўқима тузилмаларини уч улчамли таҳлили Рбни ўз вақтида ташҳислаш имконини берди. Бундай текширув самарадорлиги айниқса, кўзнинг оптик муҳити бузилишларида, офтальмоскопия ва биомикроскопия текширувларини ўтказиш мумкин бўлмаган ва Рбни «псевдоретинобластома» - ўсмага ухшаб кечувчи (Коатс

ретинити, Ретролентал фиброплазия, шишасимон тана фибрози, гемофтальм, эндофтальмит) патологиялардан фарқлаш керак бўлган холда сезиларлидир.

Кўзнинг йирик томирлари ва ўсма ичи томирларидаги гемодинамикани ўрганиш 10 мм гача диаметрли янги хосила мавжуд бўлган холда тўр парда марказий артерияси бўйлаб қон оқиши тезлигининг ишончли пасайишини



4-расм. Рб билан касалланган бемор доплерограммаси,  $T_3N_0M_0$  босқичи

кўрсатди ( $p < 0,05$ ). Орқа қисқа цилиар артерия ва кўз олмаси артерияси текширувларда хосила ўлчамлари 10 мм гача ва 10 мм дан катта гуруҳлар орасидаги гемодинамика кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар аниқланмади. Рб ўлчамлари 10 мм гача бўлган беморларда хосилани қон билан таъминловчи артерияда қон оқиши тезлиги  $13,3 \pm 0,9$  см/с, ТАМАХ -  $8,2 \pm 0,5$  см/с га тенг. Хосила ўлчами 10 мм

дан катта бўлган холда қон оқиши тезлиги кескин  $18,7 \pm 0,8$  см/с гача, ТАМАХ  $10,15 \pm 0,5$  см/с гача ошди; резистивлик индекси  $0,73 \pm 0,02$  гача кўтарилди (расм 4). Шундай қилиб, ўсманинг ўлчамларига мос равишда қон оқиши тезлиги кўрсаткичлари ва резистивлик индекси (RI) орасида тўғри пропорционал боғлиқлик аниқланди.

Диссертациянинг «Ретинобластоманинг генетик ва биокимёвий текширув натижалари» деб номланган бешинчи бобида 150 нафар беморда цитогенетик текширувлар амалга оширилган. Текширувлар шуни кўрсатдики, Рбли беморларда хромосомалар абerrацияси даражаси 30 та кўнгиллилардагига нисбатан 6,5 марта юқори бўлган. Хромосомалар абerrациясининг умумий даражаси 7,8% ташкил қилган. Барча абerrациялар орасида Рб маркери ҳисобланувчи хромосомаларнинг 13- жуфти узун елкаси делецияси 5,4%. Ўсма жараёнининг маркерлари ҳисобланувчи кичик иккиланган хромосомалар (КИХ) частотаси барча структур ўзгаришларга учраган хромосомаларнинг 5,1%ни ташкил қилди. Хромосомалар структур ўзгаришларининг қолган қисмини С группасидаги хромосомаларнинг делецияси ва хар хил катталиқдаги фрагментлар ташкил қилган.

Рбли беморларда биз аниқлаган хромосома нотурғунлиги ўсма жараёнининг кучайиши ва унинг хавфли ўсмага айланишининг сабабларидан бири ҳисобланади.

Рбли беморларда қон хужайралари культивацияларидаги ген ўзгаришлари частотаси даражаси эрта дифференциал диагностика ва касаллик босқичини баҳолаш, шунингдек даволаш самарадорлигини назорат қилишда қўлланилиши мумкин.

Рбли беморларнинг соғлом биринчи даражали энг яқин 59 та қариндошлари орасида ўтказилган цитогенетик таҳлил уларда хромосомалар

аберрацияси даражасининг 2,4%гача ошганлигини кўрсатди, бу оилавий ўсмага мойиллиги бўлмаган 30 соғлом кишилардагига нисбатан 2 баробар кўп. Рбли пробандлар оила аъзолари орасида хромосомаларнинг 13-жуфти узун елкасининг делециясини 2/59 (2,7%) аниқлашга муяссар бўлди, ушбу шахсларда Рбнинг ривожланмаганлиги тўлиқ бўлмаган пенетрантлик ёки гетерозиготликдан далолат бериши мумкин.

Ўсма жараёнини чакирувчи хромосома абберрациялари ва генлар орасида алоқа мавжудлигини исботлаб, биз Рбнинг ўсма ҳужайраларидаги пролиферация ва апоптоз генлари экспрессиясини ўргандик.

Ҳужайра геномидаги ўзгаришлар ҳужайра онкогенларини фаоллаштиради ва ўсма жараёнини стимуллади. Онкогенларнинг регрессияси ва дерегрессияси жараёнларини бузилиши ҳужайраларнинг ёт фенотипига, уларнинг трансформацияси ва ўсманинг ривожланишига олиб келади. Рбда RB1 полиморф генларининг 20, 22, 25 экзонлар бўйича чирмашиши аниқланмади, 13 экзон ва RB1 промотор гени бўйича аллелларнинг мавжуд эмаслиги унинг фаоллигини йўқолишини таъминлайди, бу эса ҳужайраларнинг назоратсиз кўпайиши, мутацияларнинг тўпланиши, ўсма трансформацияси ва унинг ривожланишига олиб келади.

Биз Рбли беморлар учун хос дерматоглифик кўрсаткичларни аниқладик. Ўғил болаларнинг ўнг кўлидаги радиал ковузлоклар (LR) қиз болалардагига нисбатан 1,5 марта кўпроқ учради: мос равишда 12,5% ва 8,5%, чап кўлда эса улар шунча марта кўп қизларда аниқланди: 7,5% ва 11,4%. Мазкур кўрсаткичлар меъёрга нисбатан бир неча баробар юқори бўлди. Қиз болаларда чап кўлда А ёйининг учраши тез-тезлиги назоратга нисбатан 6 марта юқори бўлди. Дерматоглифик кўрсаткичларни биз касалликнинг клиникагача бўлган даврида Рбнинг хавф гуруҳини аниқлаш учун скрининг дастурига киритдик.

Рбли беморларда кўз ёши суюқлигидаги эркинрадикал жараённинг интенсивлиги ва ўсманинг ўсиши босқичига мос равишда антиоксидант тизим ҳолати. Кўз ёши суюқлигини текширувлари натижасида умумий оксил кўрсаткичларининг назоратга нисбатан 4-4,5 баробар ошиши ва T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub> босқичларида ўсиши тенденцияси аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Рбли беморларда кўз ёшининг биокимёвий ва кинетик тавсифи Рб, M ± m.

Рб босқичи	УО мг/г	ЭМДА нмоль МДА/мг ОКСИЛ·МИН	АГП, Е/мг
Назорат (n=25)	1,76±0,26	14,57±0,38	0,0140±0,0013
T <sub>1</sub> (n=7)	7,16±0,05***	18,9±0,5***	0,0405±0,0007***
T <sub>2</sub> (n=14)	7,59±0,07***	22,57±0,23***	0,0458±0,0003***
T <sub>3</sub> (n=16)	7,71±0,07***	24,47±0,23***	0,0492±0,0005***

Изох: УО–умумий оксил; ЭМДА–эркин малон диальдегид; АГП – ацилгидроперекись; \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ахамиятли (\*\*\* - P<0,001)

Кўз ёшидаги ЭМДА миқдори Рбнинг T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub> босқичларига мос равишда назорат кўрсаткичларига нисбатан 1,3, 1,6 ва 1,7 марта ошди. T<sub>2</sub> ва T<sub>3</sub> босқичларидаги беморларда у 1.6 ва 1.7 марта юқори. Демак, кўз ёши

суякклигида ферментнинг миқдори Рбнинг босқичига мос равишда тўғри пропорционал ошади.

Ацилгидроперекисларни ўрганишда худди шу манзара кузатилди. Уларнинг миқдори Рбнинг  $T_1$ ,  $T_2$  ва  $T_3$  босқичларида мос равишда 2,9; 3,3 ва 3,5 марта юқори бўлди (3-жадвал).

Кўз ёши суякклигида СОД фаоллиги Рб ривожланишининг  $T_1$  босқичида ҳам назоратга нисбатан 1,2 марта паст бўлди.  $T_2$  ва  $T_3$  босқичи кўрсаткичлари деярли бир-биридан фарқ қилмади.  $T_1$  – босқичда антипероксид тизим ферментларининг АПАси назоратга нисбатан 2 марта ва Рбнинг  $T_2$  ва  $T_3$  босқичларида меъёрдан 1,6 марта паст бўлди. Шундай қилиб, Рбнинг ўсиши босқичига мос равишда СОД ва АПА фаоллигининг пасайиши тенденцияси аниқланди.

Ретинобластома тўқимаси гомогенатидаги эркинрадикал жараён интенсивлиги ва антиоксидант тизим ҳолати. Текширувларимиз натижасида шуни аниқладикки, ўсма тўқимасининг ўсиши жараёнида унда умумий оксил миқдори бирмунча ошади (4-жадвал).

4-жадвал

Рб билан оғриган беморларда ўсма гомогенатининг биокимёвий ва кинетик тавсифлари,  $M \pm m$ .

Рб босқичи	УО мг/г	нмоль МДА/мг оксил·мин			АГП Е/мг липидлар
		ЭМДА	АЗГАФК	НЗГАФК	
$T_1$ (n=7)	72,3±0,24	11,0±0,55	28,7±1,05	51,91±0,75	0,170±0,004
$T_2$ (n=14)	76,5±0,67***	6,6±0,34***	31,3±0,4*	47,3±0,42***	0,075±0,002***
$T_3$ (n=16)	80,6±0,36***	2,2±0,16***	39,9±0,42***	47,6±0,44***	0,035±0,001***

Изох: УО–умумий оксил; ЭМДА–эркин малон диальдегид; АГП – ацилгидроперекись; \* - фарқлар  $T_1$  гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\*\*\*) -  $P<0,001$ )

Рб тўқимаси гомогенатида  $T_1$  босқичда ЭМДАнинг дастлаб юқори концентрацияси аниқланди, сўнгра касаллик босқичининг ошиб бориши билан фермент миқдори секин-аста камайди:  $T_1$  га нисбатан 1,7 ва 4,9 марта. Шундай қилиб, Рб тўқимасидаги ЭМДА етишмовчилиги ўсма тўқимасининг интенсив ўсиши учун шароит яратади ( $P<0,05$ ).

Кислороднинг фаол шакллари (КФШ) ҳосил бўлишини кучайтирувчи тизимларни ўрганиш энг ахборий ҳисобланади. ЭМДА етишмовчилигидан фарқ қилиб, КФШнинг ферментга боғлиқ генерацияси ҳам Рбнинг ўсишига мос равишда сезиларли кучайди, ферментга боғлиқ бўлмаган миқдори деярли ўзгармади.

Ўсма ўсишининг турли босқичларида Рб тўқимасида АГП миқдорини аниқлаш унинг ЭМДА миқдorigа тўғридан-тўғри боғлиқлигини кўрсатди.  $T_1$  босқичда АГП миқдори анчагина юқори,  $T_2$  ва  $T_3$  босқичларда эса ушбу кўрсаткич дастлабки кўрсаткичдан мос равишда 2,3 ва 4,8 марта камайди.

Соғлом тўқимада *in vitro* шароитида адреналиннинг автооксидланиши реакциясининг секинлашуви кўрсаткичи анчагина юқори.  $T_1$  –босқичда бу кўрсаткич жуда паст – 4,3%га тенг бўлиб, у АОСнинг заифлашуви ёки

ферментлар фаоллигининг кескин пасайишини кўрсатди, бу онкогенлар экспрессияси туфайли юзага келиши эҳтимолдан холи эмас.

РБнинг ривожланиши динамикасида автооксидланишнинг секинлашуви фоизи сезиларли ортади, ҳамда Т<sub>2</sub> ва Т<sub>3</sub> босқичларида дастлабки кўрсаткичга нисбатан мос равишда 4,7 ва 8,8 марта ошади.

Т<sub>1</sub> босқичида СОД фаоллиги меъёрга нисбатан 4-5 марта паст бўлди. Ўсма ўсишининг Т<sub>2</sub> ва Т<sub>3</sub> босқичларида у дастлабки кўрсаткичга нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,5 марта фаоллашади. РБ тўқимаси гомогенатида АПА РБнинг ривожланиши босқичига мос равишда ортди: Т<sub>2</sub> ва Т<sub>3</sub> босқичида у Т<sub>1</sub> нисбатан мос равишда 1,1 ва 1,3 марта юқори бўлди. Шундай қилиб, РБ тўқимаси гомогенатида ЭМДА етишмовчилиги, афтидан ҳимоянинг антирадикал ва антипероксид тизимларининг кучайиши билан боғлиқ.

Кўз ёши суюқлиги кристаллографияси 50 нафар беморда амалга оширилди. Кўз ёши суюқлигининг кристалл панжарасини меъёрда ва РБ ривожланишининг турли босқичларидаги беморларда ўрганиш ушбу тадқиқот усулининг ахборийлигини кўрсатувчи дифференциал мезонларни аниқлаш имконини берди. РБли беморларда «папоротник барги» структураси йўқолган, кристалл тузилмали соҳалар ўлчамлари кичрайган. Кўп ҳолларда кристалланиш маркази мавжуд эмас.

Диссертациянинг **РБли беморларни даволаш ва реабилитацияси натижалари**» деб номланган олтинчи бобида ретинобластома билан муружаат қилган 295 нафар бемордан 284 нафарида (348 кўз) даволаш амалиёти бажарилди. Қасалликнинг охириги босқичларида клиникага тушган 11 бемор (3,7%)да комплекс текширувдан сўнг Т<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub> босқич, яъни экстрабульбар ўсиш туфайли ўсма жараёнининг тарқалиши белгилари – қулоқолди лимфа тугунлари ва бош мияга метастазлар аниқланди. Бундай беморларнинг ота-оналари ҳар қандай даволанишдан бош тортдилар.

Аъзони сақловчи даволаш тартиби РБли 119 (34%) кўзда ўтказилди. Т<sub>1</sub> босқичида кимё-нур терапия 63 кўзда (53%) ўтказилди, Т<sub>2</sub> босқичда - 41 кўзда (34%), Т<sub>3</sub> босқичда 6 кўзда (5%) ва Т<sub>4</sub> босқичда 9 кўзда (7,5%). Даволаш натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, Т<sub>1</sub> босқичдаги барча беморларда(100%) ўсманинг регресси ва кўзни сақлашдек аъло даражадаги самара олинди. Т<sub>2</sub> босқичда яхши самарага эришилди - 36 кўзда (88%) ўсма тўлиқ регрессга, 5 кўзда (12%) у қисман регрессга учради. Лекин, даволаш тугаганидан сўнг 6 ой ўтгач ўтказилган қайта текширув шу 5 кўзда ўсма жараёнининг яна ривожланганлигини кўрсатди (5-жадвал).

5-жадвал

РБли кўзларда аъзо сақловчи даволаш натижалари

РБ босқичи	Даволаш тури		Даволаш натижаси			
	ХТ+НТ		регрессия		Ўсиш	
Т <sub>1</sub>	63	52,9	63	100,0	0	
Т <sub>2</sub>	41	34,5	36	87,8	5	12,2
Т <sub>3</sub>	6	5,0	0	0	6	100,0
Т <sub>4</sub>	9	7,6	0	0	9	100,0
Жами	119	100,0	99	83,2	20	16,8

Ўсманинг ривожланган ( $T_3$ ) ва ўта ривожланган ( $T_4$ ) босқичларида кимё-нур терапияси ўтказилгандан сўнг барча кўзларда ўсманинг қисман регресси (30% дан 50%гача) кузатилди. Лекин, даволаш тўхтатилгандан сўнг ўсманинг давомли ўсиши қайд этилди. Бу ҳолат – яшаш жойида илгари хато ташҳис билан даволанган ва операция ўтказилган беморларда кузатилган. Бундай беморларга кимё-нур терапияси паллиатив мақсадда ўтказилган.

Рбли беморларда карбоплатин ретробульбар сохага қўллашнинг самарадорлиги умумий кимё-нур терапияси жараёнида 6 ой давомида ўрганилди. Кимё-нур терапиясига қўшиб ретробульбар карбоплатин олган 14 бемор (70%)да ўсма тўлиқ регрессга учради, 5 (25%) беморда жараённинг турғунлашуви ва 1 (5%) беморда бўлса ўсманинг ўсиши қайд этилди (6-жадвал).

6-жадвал

Аъзо сақловчи давога қўшиб ретробульбар карбоплатин қилинганда даволаш натижалари

Гуруҳ	Тўлиқ регрессия		қисман регрессия		Стабили-зация		Давомли ўсиш	
	абс.	%			абс.	%	абс.	%
ПХТ+ДТГТ+карбоплатин, n=20	14	70,0	0	0	5	25,0	1	5,0
Назорат, n=20	4	20,0	10	50,0	2	10,0	4	20,0

Карбоплатин юборилмаган назорат гуруҳидаги 20 беморда қуйидаги натижалар қайд этилган: тўлиқ регрессия фақат 4 беморда (20%) кузатилган. 10 (50%) беморда ўсма қисман регрессиясига учраган, 2 (10%) беморда – жараённинг турғунлашган, 4 ҳолатда (20%) бўлса ўсманинг ривожланиши давом этгани аниқланди.

Шундай қилиб, аъзосақловчи даво ўтказилган 119 кўздан 99 тасида (83%) кўз олмасининг сақланишига эришилди, кўз ичида эса 1 мм қалинликдаги кальцинат қолган. Ўсма ўсиши қайд этилган 20 кўзда иккинчи босқичда кўз энуклеацияси бажарилган. Комбинирланган даволаш - Рбли 135 кўзда (39%) кўз олмасининг энуклеацияси ва ПХТ амалга оширилди. Рбли кўзни энуклеация қилинганда беморни хавфли ўсмадан халос бўлиши назарда тутилади. Ўсманинг  $T_2$  босқичида кўзнинг энуклеацияси ва адьювант кимётерапия 124 ҳолатда,  $T_3$  босқичида–7 ҳолатда (5%) амалга оширилди. Рбнинг экстрабульбар таркалган  $T_4$  босқичида орбита экзентерацияси ва ПХТ амалиёти 4 ҳолатда бажарилди.

Рб ни комбинирланган даволаш натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики,  $T_2$  босқичда 120 ҳолатда (97%) беморларнинг ҳаёти сақлаб қолинган ва анофтальм қайд этилди, касаллик рецидивлари кузатилмади, беморлар согаиб кетди. Қолган 4 ҳолатда (3%) ўтказилган даво яхши резултат бермади ва ўсманинг кўрув нерви бўйлаб бош мияга ўсиши туфайли летал ҳолат қайд этилди. Прогностик яхши бўлмаган, ўсмаларнинг ривожланган ( $T_3$ ) ва ўта ривожланган ( $T_4$ ) босқичларида ўтказилган комбинирланган даволаш барча ҳолатларда (мос равишда 7 ва 4 беморда)

самара бермади. Бу ҳолатларда экстрабульбар ўсган ўсма жараёни Рбнинг бош мияга ўсиши ва метастазлар туфайли ўлимга сабаб бўлди.

Шундай қилиб, комбинирланган даволашдан сўнг 89% ҳолатда беморнинг ўсмадан халос бўлиши ва ҳаётини сақлаб қолинишига эришилди, 11% ўлим қайд этилди.

7-жадвал

Рбли кўзларда комбинирланган ва комплекс даволаш натижалари

Боскич	Даволаш тури				Даволаш натижаси		Жами
	комбинирланган		Комплекс		Тирик	Ўлим	
	Энук	Экзен	Энук	Экзен			
T <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>2</sub>	124[4] (92%)		15 (16%)		135 (59%)	4 (1,7%)	139 (61%)
T <sub>3</sub>	7 [7] (5%)		63 [13] (67%)		50 (22%)	20 (8,7%)	70 (30%)
T <sub>4</sub>		[4] (3%)		[16] (17%)	-	20 (8,7%)	20 (9%)
Жами	131 (97%)	4 (3%)	78 (83%)	16 (17%)	185 (81%)	44 (19%)	229
	135(59)		94 (41%)				229

Изоҳ: квадрат кавсда ўлим ҳолатлари келтирилган.

Комплекс даволаш амалиётлари Рбнинг кўпроқ ривожланган клиникали 94 кўзда (27%) амалга оширилди(7-жадвал). Энуклеация ва химия-нур терапияси Рбнинг T<sub>2</sub> боскичида 15 кўзда (16%), T<sub>3</sub> боскичида бўлса 63 кўзда ўтказилган. Рбнинг T<sub>4</sub> боскичида ўсманинг экстрабульбар ўсиш билан асоратланган 16 ҳолатда (17%) орбита экзентрацияси амалиёти бажарилиб сўнг кимё-нур терапияси ўтказилган. Булар орасида 7 беморда аввал ўсма жараёнининг эрта боскичлари (T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) аниқланган бўлсада, турли сабабларга кўра уларнинг ота-онаси даволанишдан бош тортишган. Аммо 6 ойдан 1 йилгача вақт ўтгандан сўнг улар бизга ўсма жараёнининг ўта ривожланган боскичида (T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1</sub>) мурожаат қилган. Илгари хато ташхис бўйича бошқа мутахассислар томонидан ноадекват даволанган 15 нафар беморга ҳам комплекс даволаш ўтказилди.

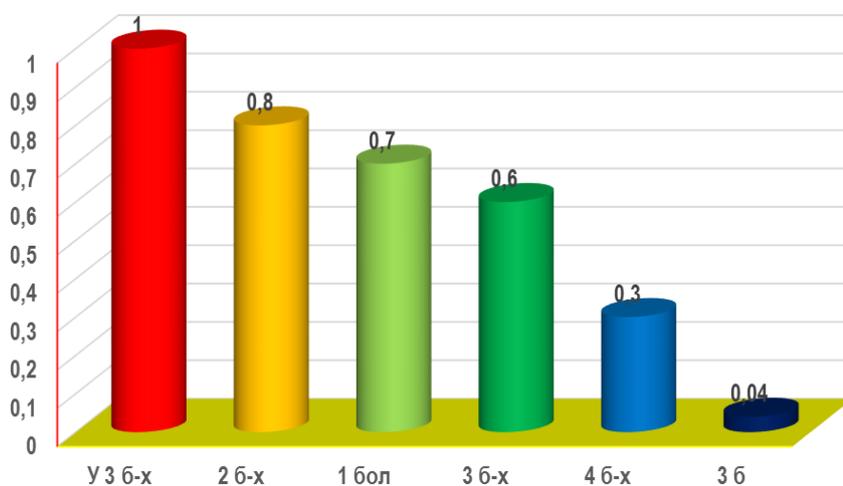
Даволаш натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, Рб нинг T<sub>2</sub> боскичида комплекс даво самарали бўлди ва барча (100%) беморларнинг ҳаёти сақлаб қолинди. Ҳозирда беморларнинг ҳаммасида бир томонлама анофтальм ва ўсманинг рецидиви аниқланмаган. Ўсманинг T<sub>3</sub> боскичида комплекс даво олганларнинг 50 тасида (79,4%) ҳам даволаш самарали бўлди ва уларнинг ҳаёти сақлаб қолинди, улар ҳанузгача диспансер кўригидан ўтиб туради. Қолган 13 ҳолатда (20%) бўлса, ўтказилган операция ва химия-нур терапияси самара бермади, кейинчалик ўсма жараёнининг тўхтатилишини таъминламади ва шунингдек, летал ҳолатга олиб келди. Жойларда қилинган ноадекват муолажалар, кеч мурожаат ва кеч диагностика қилингани сабабли, Рбнинг ўта ривожланган T<sub>4</sub> боскичида ўтказилган комплекс даво биронта ҳам беморда (100%) самара бермади. Бу беморлар 1 йилдан 3 йилгача вақт ичида метастазлардан халок бўлган.

Шундай қилиб, комплекс даволаш Рбнинг кўпроқ ривожланган Т<sub>3</sub>- Т<sub>4</sub> даражаларида ўтказилганлигига қарамай 69% ҳолатда самарали бўлди ва ушбу беморларнинг ҳаётини сақлаб қолишга ёрдам берди. Қолган 31% беморларда эса бажарилган даволаш амалиётларига қарамай, ўсма жараёни давом этиб оқибатда нохуш яқун топди.

Рбли беморларни даволашдан сўнги реабилитацияси. Кўз олмасининг энуклеацияси ўтказилган барча беморларда (241 нафар) реабилитация мақсадида индивидуал протезлаш амалга оширилди. Уларнинг 26 нафарида 1,5 дан 7 йилгача бўлган муддатда нур терапиясидан сўнг конъюнктива қопчаси чандикли торайиши юзага келдики, бу протезни тушиб кетишига сабаб бўлди. Торайиш даражасига мос равишда конъюнктива бўшлиғини шакллантириш учун хирургик даволашнинг 3 усули қўлланилди: лабнинг шиллиқ пардасидан олинган аутотрансплантат билан пластика — 9 (35%) бемор; қориннинг ён томонидан олинган терининг эркин лоскути билан пластика — 13 (50%) бемор; буйрак капсуласи аллотрансплантати билан пластика — 4 (15%) бемор.

Лабнинг шиллиқ пардасидан олинган аутотрансплантат билан пластика қилинган барча беморларда операциядан кейинги яхши самара қайд этилди. Конъюнктива қопининг бошқа пластика усулларида натижа 60% ҳолатда қониқарли бўлмади.

Нур катарактали беморлар реабилитацияси. ДТГТ олган 17 (11%) беморда даволашдан сўнг 2 йилдан 10 йилгача бўлган муддатларда нур катарактаси ривожланди, ва кўриш ўткирлиги ёруғликни сезиш даражасигача пасайди. Мазкур барча беморларга катарактанинг экстракапсуляр экстракцияси, иккитасига мазкур муолажа ИОЛ имплантацияси билан амалга оширилди. Операциядан сўнг уларда кўриш ўткирлиги коррекция билан 0,03 дан 1,0 гача кўтарилди (5-расм).



5-расм. Катаракта экстракциясидан сўнг беморлардаги кўриш ўткирлиги

Катаракта экстракциясидан сўнг узоқ давр (1-3 йил) мобайнида қуйидаги асоратлар юзага келди: биттадан беморда кератит, қуруқ кўз синдроми, шох парданинг хираланиши билан яқунланган яраси, тўр парданинг

кўчиши. Тўр парданинг кўчиши кузатилган беморда кейинчалик ўсма рецидиви ривожланди ва иккинчи кўзнинг энуклеацияси амалиёти бажарилди.

Ретроспектив таҳлил ва шахсий изланишдаги даволаш натижаларини қиёслаш бир томонлама энуклеациялар сонининг 15% ва икки томонлама энуклеацияларнинг - 9,4 мартага, орбита экзентерацияларининг 1,3 мартага камайганлигини кўрсатди.

Тирик қолиш мезони бўйича 2001-2010 йй.да Рб билан бизда даволанган беморларни даволаш самарадорлиги таҳлили: 3-йиллик яшовчанлик - 85,6%, 5-йиллик - 84%, 10-йиллик - 81%ни ташкил қилди. Бунинг устига, бир томонлама Рбда 5-йиллик яшовчанлик - 85,1% 10-йиллик - 83,7%га тенг бўлди. Икки томонлама Рб билан беморларда 5 йиллик яшовчанлик - 74,6%, 10-йиллик эса -70,1% ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, замонавий ташҳисот усулларини қўллаш, аъзосакловчи даволашни ўтказилиши туфайли майиб қилувчи операциялар (энуклеация ва экзентерация) сони камайишига олиб келди, ўлим ҳолатлари сони 1,4 мартага пасайди, беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланди.

Рб билан оғриган болалардаги ўлим ҳолатларининг таҳлили унинг асосий сабабларини аниқлади: кеч мурожаат қилиш-75% да; бошқа клиникаларда хато ташҳис қўйиш ва нотўғри даволаш 23%да; даволанишдан бош тортиш 17% ҳолатларда аниқланди.

## ХУЛОСА

«Ретинобластоманинг клиник-патогенетик ривожланиши аспекти, ташҳислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбекистонда охириги 10 йилда ретинобластоманинг учраш сони ва тарқалганлиги 1,5 марта ошди ва у 19335 туғилган чақалоққа 1 Рб ни ташкил қилди ( $p < 0,05$ ), Рб билан кўпинча (49,5%) 3 ёшгача бўлган болалар касалланиб, уларнинг 30% Фарғона водийси вилоятлари аҳолисидир. Касалликнинг биринчи белгилари юзага келгандан онкоофтальмологга мурожаатгача бўлган вақт 70%, 1-6 ой 30% - 1-3 йилни ташкил қилди.

2. Касаллик бирламчи аниқланганда Рбнинг клиник белгилари кўпинча  $T_2N_0M_0$  (51%) босқичига, деярли бир хил -  $T_1N_0M_0$  ва  $T_3N_0M_0$  (мос равишда 28,6 ва 20,4%) босқичларига мос келди ва 78% ўсма монокуляр характерга эга бўлди.

3. Хромосома абберрациялари даражасининг 6 мартадан зиёд ошиши ўсма жараёнининг фаоллиги ва унинг салбий башорати, шунингдек, даволаш самарадорлигининг пастлигидан далолат беради. Рбли беморларнинг соғлом қариндошларида хромосома абберрациялари даражаси оилавий ирсий мойиллик бўлмаган шахслардаги ушбу кўрсаткичдан 2 марта юқори бўлиб, бу тизимли диспансеризацияга мухтож Рбнинг ривожланиш хавф гуруҳини шакллантириш имконини беради.

4. p53, bcl2, Ki67 мутант генларининг учраши (мос равишда 76%; 44% ва 92% ҳолатда) уларни башорат белгиси қилиб ҳисоблаш имконини беради ва даволашни коррекциялаш заруратини кўрсатади. Қон лимфоцитларидаги хромосома аберрациялари сонининг кўпайиши билан ушбу генларнинг бирга кўшилиши радикал хирургик амалиёт ўтказиш заруратини белгилайди. RB1 полиморф генининг ретинобластома билан 20, 22, 25 экзонлар бўйича кесишиши аниқланмади, 13 экзон ва промотор RB1 гени бўйича аллелларнинг мавжуд эмаслиги унинг фаоллигини пасайишини таъминлайди, бу эса ҳужайраларнинг назоратсиз кўпайиши, мутацияларни тўпланиши ва жараённинг ривожланишига олиб келади.

5. Рангли доплер картирлаш нафақат энг кичик ўлчамли (3 мм гача) Рбни, балки касалликнинг илк даврларида ундаги янги ҳосил бўлган томирлар тўрини кўриш имконини беради. ЦАС ва янги ҳосил бўлган томирларда қон ҳаракатининг кучайиши Рбнинг ўсишини ҳал қилувчи дифференциал-ташҳисий ва башорат мезони бўлиб хизмат қилади.

6. Дерматоглифик кўрсаткичлар - Рб учун хос бўлган радиал қовузлок (LR) ва А ёйи аксарият ҳолларда ўғил болаларда қайд этилади (қизларга нисбатан 12,5% - ўнг, 7,5% - чап қўлда), кўз ёши суюқлиги структурасининг ўзига хос ўзгаришлари аниқланади. Ушбу бузилишлар Рбнинг охириги босқичларида тартибсиз кучайиб боради.

7. Рбнинг ўсиши жараёнида оксил субстратларининг ювилиши, ацилгидроперекись ва эркин малон диальдегидининг охириги маҳсулотларини тўпланиши нафақат ўсма тўқимаси, балки ўсмани ювмайдиган кўз ёши суюқлигида ҳам антирадикал ва антипероксид химоя фаоллигини пасайтиради.

8. Аъзони сақлаш мақсадида касалликнинг илк босқичларида Рбни комплекс даволаш билан бирга карбоплатинни ретробульбар юбориш 71% ҳолатда ўсманинг регрессияси ва жараённинг турғунлашувини, оператив амалиётлар сонини 2,1 марта қисқарганлигини кўрсатди. Нур катарактаси экстракцияси беморларнинг кўриш функциясини яхшилади.

9. Клиник-функционал, молекуляр-генетик, биокимёвий ва ультратовуш мезонларини ўз ичига олувчи Рбни комплекс ташҳислаш ва даволашнинг ишлаб чиқилган алгоритми нафақат касалликни илк даврда ташҳислаш, болаларнинг Рбга мойиллигини аниқлаш, унинг кечишини башорат қилиш, балки ўсма жараёнини тўхтатиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва Рб бўйича ўлим кўрсаткичини 1,4 марта камайтириш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.2812.2017.Tib.59.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ИСЛАМОВ ЗИЯВУДДИН САДРИДДИНОВИЧ**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ,  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

**14.00.08 – Офтальмология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам**

**Ташкент – 2018 год**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib56.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета [www.tdsi.uz](http://www.tdsi.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)

**Научный консультант:**

**Бахритдинова Фазилят Арифовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Саакян Светлана Владимировна**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Российская Федерация)

**Бузруков Ботир Тулкунович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ходжиметов Абдугафур Ахатович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Сеульский национальный Университет  
(Южная Корея)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г. в \_\_\_ часов на заседании сайте Научного совета Dsc.28.12.2017.tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес:100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103,тел./факс: Тел:(+99871)230-20-65; факс: (+99871)230-47-99. E-mail:tdsi2016@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирован за № \_\_\_\_\_) Адрес:100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103,тел./факс: Тел:(+99871)230-20-65

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года  
(протокол рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 г.).

**Ж.А. Ризаев**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**Л.Э. Хасанова**

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

**Х.М. Камилов**

Председателя научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации(DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Ретинобластома - внутриглазная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, встречается в основном у детей с рождения до 5 лет и на сегодняшний день составляет около 4% всех злокачественных опухолей детства и меньше 1% от всех раковых образований у взрослых. Особенности клинического течения Рб, в зависимости от характера её роста, поздней обращаемости пациентов, ошибочной диагностики из-за схожести симптомов с другими заболеваниями глаз у детей, уменьшает шансы на сохранение глаз и жизни пациента. Монолатеральная форма ретинобластомы встречается в 60-80% случаев, билатеральная форма 20-40% случаев. В развитых индустриальных странах, ранняя диагностика опухоли системно налажена и смертность от этой патологии снижена до минимума (2-3%). В странах Азии, Африки и Южной Америки из-за позднего обращения больных к специалисту в запущенных стадиях, смертность достигает 50% и более. Причинами таких исходов заболевания являются отсутствие единой системы диагностики и алгоритмов обязательного обследования глаз детей с широким зрачком, с включением молекулярно-генетических методов исследования. Результаты таких исследований позволяют не только диагностировать заболевание в ранней стадии, но также определить алгоритмы её лечения, в зависимости от этиологии, формы и стадии заболевания. Развитие вторичных осложнений, таких как, отслойка сетчатки, вторичная катаракта и глаукома, нередко приводящих к диагностическим ошибкам и назначению неадекватного лечения, ухудшают прогноз не только для органа зрения, но жизни ребенка.

В мире для изучения клинико-патогенетических аспектов развития, усовершенствования методов диагностики и лечения ретинобластомы проводятся ряд научно исследовательских работ. На сегодняшний день в развитых странах мира изучают частоту встречаемости ретинобластомы, особенности молекулярно-генетических маркеров, факторы риска заболевания, особенности гемодинамики глаза на разных этапах развития опухоли, дерматоглифические изменения, а также биохимические показатели ткани опухоли и слезной жидкости. Диагностика и лечение заболевания проводятся на основании данных клинико-функциональных, генетических, молекулярно-генетических, ультразвуковых и биохимических исследований. Актуальными являются работы по ранней диагностике заболевания, прогнозированию исходов ретинобластомы, изучению эффективности местного введения химиопрепаратов на фоне проводимой химиотерапии в системе комплексного лечения, в зависимости от стадии и расположения опухоли и разработке схемы реабилитационных мер. Разработка гигиенических норм и комплекса мероприятий по профилактике заболевания имеют особую значимость в ранней диагностике заболевания.

В республике в настоящее время ведутся работы по усовершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, проводятся мероприятия по профилактике и раннему выявлению заболеваний, распро-

страненных среди населения. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан по пяти устойчивым направлениям на 2017-2021 гг., определены мероприятия, направленные на улучшение специализированного медицинского обслуживания, оказываемого детям и подросткам. В этой связи особое значение имеет применение инновационных технологий, профилактика, диагностика и оказание современной медицинской помощи больным с опухолями органа зрения

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан, ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», «О современном материально-техническом оснащении онкологической службы постановление Президента Республики Узбекистан за № ПК 2866 от 04.04.2017 года о дальнейшем развитии онкологической службы в Республике, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.<sup>2</sup>

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология»

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** По данным ВОЗ<sup>3</sup>, злокачественные внутриглазные опухоли занимают второе место среди всех злокачественных новообразований глаза и его придатков. Научные исследования, посвященные проблеме, эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению Рб проводятся в крупнейших медицинских и офтальмологических центрах: Weill Cornell University, Ohio State University, University of California San Francisco, (АКШ); L.V. Prasad Eye Institute (Хиндистон); Guangzhou Medical University, Jinan University (Хитой); Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of Toronto (Канада), Aix-Marseille University (Франция), Thomas Jefferson University (Финляндия), МНИИ глазных болезней имени Гельмгольца (Россия), РОНЦ имени Н.Н.Блохина (Россия), МНТК «Микрохирургия глаза»), РОНЦ МЗ РУз (Узбекистан)<sup>4</sup>.

Получены следующие результаты по изучению клинико-патогенетических аспектов развития ретинобластома, улучшению методов диагностики и лечения: интравитральное введение химиопрепаратов - Weill Cornell University (США); секвенирование РНК при первичных опухолях Ohio State University (США); доказана что ошибочная диагностика и неадекватные

---

<sup>2</sup> Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г.

<sup>3</sup> Данные ВОЗа 2014 года

<sup>4</sup> [www.weill.cornell.edu](http://www.weill.cornell.edu); [www.osu.edu](http://www.osu.edu); [www.lvpei.org](http://www.lvpei.org); [www.gzhmc.admissions.cn](http://www.gzhmc.admissions.cn); [www.kpu-m.ac.jp](http://www.kpu-m.ac.jp); [www.utexas.edu](http://www.utexas.edu); [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca); [www.english.jnu.edu.cn](http://www.english.jnu.edu.cn); [www.univ-amu.fr](http://www.univ-amu.fr); [www.hospitalaustral.edu.ar](http://www.hospitalaustral.edu.ar); [www.ug.edu.gh](http://www.ug.edu.gh); [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu); [www.vanderbilt.edu](http://www.vanderbilt.edu); [www.jefferson.edu](http://www.jefferson.edu)

операции могут привести неблагоприятным исходам - L.V. Prasad Eye Institute (Индия); лечение заболевания обоснованное снижением активности функции генов HSV-TK/GCV и усилением MAPK/ERK Guangzhou Medical University (Китай); усиление результатов лечения с применением цитатинов - Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); доказано улучшение результатов лечения путем введения химиопрепаратов внутриартериально - University of Texas (США); изучение клинико-патогенетических аспектов развития усовершенствование методов диагностики и лечения (Узбекистан).

Проводятся перспективные научные исследования по изучению клинико-патогенетических аспектов развития, усовершенствованию методов диагностики и лечения, таких как: на основании молекулярно-генетических маркеров определить факторы риска развития ретинобластомы; определение особенностей гемодинамики глаза в процессе роста ретинобластомы путем изучения ультразвуковых и биохимических исследований, совершенствование ранней диагностики больных с ретинобластомой; разработка эффективных методов введения химиопрепаратов и оптимизация способов реабилитации больных после хирургического лечения.

**Степень изученности проблемы.** Общеизвестны лишь начальные симптомы РБ – свечение зрачка, иногда косоглазие. Офтальмологи, детские офтальмологи и, тем более, педиатры, не всегда учитывают особенности клинической картины и симптомов РБ в процессе опухолевого роста. Не будучи онконастороженными, они принимают симптомы РБ за признаки других заболеваний и упускают время проведения адекватного лечения. В этих случаях больной с РБ обращается к онкоофтальмологу в запущенных стадиях заболевания, когда проведение органосохраняющего лечения противопоказано (Бровкина А. Ф. 2005; Горовцова О.В., 2009; Дурнов Л. А. 2003; Ишбердина Л.Ш. 2009; Кански Дж.Д. 2006; Мякова Н.С. 2004; Нероев В.В. 2012; Саакян С. В. 2008; Ушакова Т. Л. 2009; Abramson D.H., 2011; Balmer A., Munier F 2007; Batra R. et al. 2009; Biswas S et al. 2010, Cheng S.E., et al. 2008; Dondey J.C., et al. 2004; Gallie B.L., et al. 2004; Halperin E.C., 2010; Huang S., et al. 2010; Junyang Zhao et al. 2011; Kaiser P.K., et al. 2012; Kobylarz J. et al. 2009; Li J., et al. 2010; Maki J. L., et al. 2009; Moll A.C. et al. 2000; Murray T.G., Abramson D.H. 2003; Parulekar M. et al. 2011).

Профилактические осмотры у детей дошкольного возраста не проводятся, у школьников проводятся формально. Это в свою очередь ухудшает раннюю диагностику и эффективность результатов лечения. Поэтому многие зарубежные ученые высоко оценивают роль скрининга – осмотра детского населения офтальмологами на предмет выявления РБ в начальных стадиях. 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 РБ (Abramson D.H., et al. 2008; Asencio-Duran M. et al. 2011; Bosscha M.I. et al, 2011; Chew C. et al. 2005; Clark R. 2007; Imhof S.M., et al. 2006; Lau Ch.S.L. et al. 2008; Leander Ch. 2007; Li J. et al. 2010;

Maki J.L. et al.2009; Marees T. et al. 2009; Nichols K.E. et al. 2005; Rotschild P. 2011; Serrano C. et al 2011; Simon J.et al.2004; Smith M.A.et al. 2010).

В нашей стране лишь в Республиканском онкологическом научном центре с многопрофильной бригадой специалистов, включающей онкоофтальмологов, имеющих опыт лечения детей с Рб, онкопедиатров, химиотерапевтов, радиологов, специалистов по реабилитации, протезистов, психологов и других специалистов, проводится комплексная диагностика и адекватная терапия больных с Рб.

Увеличение частоты билатеральных форм Рб и стремление сохранить лучший глаз, способствовали развитию органосохраняющих методов лечения, которые позволяют спасти глаз и его функции. Выбор метода лечения и их комбинаторность зависит от размеров и локализации опухоли, определить которые может только онкоофтальмолог (Бровкина А. Ф. 2005; Боброва Н.Ф., Тавронская Н.М.2000; Дурнов Л. А. 2003; Ишбердина Л.Ш. 2009, Саакян С.В. 2012; Ушакова Т.Л. 2009; Abramson D.H. 2010; Chan M.P., et al. 2009; Deegan W. F 2003; DemirciH., et al.2005; Dimaras H. et al. 2011; Dunkell.J.,et al. 2011; Kaliki S.,et al. 2011; Naseripour M.et al,2009; Ohshima K., Kaneko T. et al. 2009; Shinohara E. 2008; Shields C.L., Shields J.A. 2010; Von Arx G.F., Fichter N. 2011; Zhao J., et.al.2011; Yamane T.et al.2004). Однако до сих пор не разработаны диагностические критерии, конкретные показания и противопоказания к выбору медикаментозного или хирургического лечения (Саакян С.В. 2008; Ушакова Т.Л. 2011; Abramson D.H.2008; Asencio–Duran M. et al. 2011; Chan M.P. et al. 2009; Jehanne M.et al., 2009; Hamel P., et al 2000; Jehanne M., et al. 2009; Suzuki S. Kaneko A.,2010).

Не выработано единое мнение о патогенезе, особенностях клинических проявлений Рб на разных стадиях опухолевого процесса и эффективных методах диагностики и лечения Рб. Из существующих методов диагностики Рб наиболее простым в использовании и информативным считаются УЗИ, затем КТ и МРТ, однако показатели этих исследований не всегда специфичны и имеют свои недостатки (Бизенкова М.Н. и др., 2007; Катькова Е.А, 2011; Каюмова Р.Р. 2012; Малюта Г.Д. 2002; Насникова И.Ю.2004; Фазылов А.А. и др., 2008; Элизова О.А. 2003; Chianci R. et al. 2009; Douira-Khomsis W., et al., 2009; Finger P.T. et al.,2005; Galuzzi et al.,2009; Grabowska A. 2010; Teresa M. 2011; Wilson M.W. 2009).

Таким образом, высокая распространенность Рб в мире, неспецифичность ранних клинических проявлений, поздняя обращаемость пациентов к специалисту, и вместе с тем появление новых высокотехнологичных исследований в медицине, побудило нас к поиску высокоинформативных методов диагностики, лечения и прогнозирования Рб.

**Связь данного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно исследовательских работ ТМА по теме: «Совершенствование методов диагностики и лечения некоторых видов глазных болезней с разработкой и внедрением новых лекарственных форм в офтальмоло-

гическую практику (2015-2018 гг); с планом НИР Республиканского онкологического научного центра в рамках гранта в рамках гранта А-10-СС-1-14973 АДСС 9.3 «Генетический скрининг, разработка алгоритма ранней диагностики, мониторинга и лечения новообразований органа зрения у детей» (2012-2014 гг.), гранта № АДСС 15.9.1 «Разработка новых скрининговых методов и органосохранных лечений при внутриглазных опухолях» (2015-2017гг).

**Цель исследования:** Усовершенствование патогенетически ориентированных методов диагностики, лечения и реабилитации больных ретинобластомой на основании изучения клинико-функциональных показателей органа зрения и молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических параметров организма.

**Задачи исследования:** изучить частоту встречаемости, клинические проявления Рб и факторы риска заболевания в зависимости от показателей молекулярно-генетических маркеров опухоли;

определить особенности гемодинамики глаза, дерматоглифические особенности, а также биохимические параметры ткани опухоли, слезной жидкости у пациентов с Рб на этапах развития процесса;

разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития Рб на основании результатов клинико-функциональных, генетических, молекулярно-генетических, ультразвуковых и биохимических исследований органа зрения;

оценить эффективность ретробульбарного введения препарата «Карбоплатин» на фоне традиционного лечения пациентов с Рб;

разработать алгоритм комплексного лечения Рб в зависимости от стадии и локализации процесса;

разработать схему реабилитационных мероприятий пациентов с Рб после проведенного лечения.

**Объектом исследования** явились 503 больных с Рб и их истории болезни (архивный материал-208, собственный материал -295 больных), обратившихся в отделение онкоофтальмологии РОНЦ МЗ РУз в 1985-2010 гг. из всех областей Узбекистана.

**Предмет исследования:** результаты клинико-функциональных и инструментальных исследований детей с Рб.

**Методы исследования:** для решения задач и достижения целей исследования в работе были использованы клинико-функциональные, биохимическое и кристаллографическое исследование слезной жидкости, морфологические исследования, УЗИ, УЗДГ, КТ, медико-генетическое обследование, дерматоглифическое исследование, постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР), метод Каплан-Мейера, статистические методы исследования.

**Научная новизна диссертационного исследования.**

впервые в Узбекистане в популяционном исследовании установлена частота встречаемости Рб - 1:19335 новорожденных детей. Выявлена сильная корреляция с главными и аддитивными HLA-генами, указывающая на выраженную активность опухолевого процесса, и слабая корреляция с полиморф-

ными генами RB1. Доказано, что показатели доплерографических и томографических методов исследования в выявлении Рб и её стадий, предшествуют клиническим проявлениям опухоли и позволяют диагностировать заболевание на ранних стадиях и своевременно планировать вид и объём лечебных мероприятий;

впервые, при изучении степени интенсивности генерации активных форм кислорода, состояния антипероксидной и антирадикальной систем слезной жидкости и ткани опухоли, выявлены закономерности течения процесса, на основании которых разработаны критерии ранней и дифференциальной диагностики Рб;

доказана эффективность комбинированного лечения Рб с ретробульбарным введением карбоплатина с органосохраняющей целью, позволяющая стабилизировать процесс, сократить количество оперативных вмешательств на ранних стадиях заболевания и повысить показатели выживаемости пациентов;

впервые на основании клинико-функциональных, молекулярно-генетических, биохимических и ультразвуковых критериев доказана эффективность комплексной диагностики и лечения, позволяющая не только диагностировать заболевание на самых ранних стадиях заболевания, но остановить опухолевый процесс и снизить показатель смертности детей с Рб;

разработаны клинико-патогенетические критерии развития различных форм Рб;

разработанные виды реабилитационных операций при Рб повышают остроту зрения и улучшают качество жизни пациентов, получивших комплексное лечение.

### **Практические результаты исследования.**

Разработан опросник по первичному осмотру и диагностике ретинобластомы, сбору полного клинического и генеалогического анамнеза;

разработан механизм врачебной тактики по предупреждению необоснованных энуклеаций глаза при псевдоретинобластомах;

выявлен уровень хромосомных аберраций, свидетельствующий об активности и отрицательном прогнозе опухолевого процесса, а также о низкой эффективности лечения, что позволяет формировать пациентов группы риска развития РБ, нуждающихся в системной диспансеризации;

доказано, что неблагоприятным эхографическим признаком Рб является наполнение полости глаза опухолью и увеличение размеров глаза;

доказано, что цветное доплеровское картирование позволяет не только визуализировать Рб и новообразованную сосудистую сеть в ней на ранних стадиях заболевания, но также служит кардинальным дифференциально-диагностическим и прогностическим критерием роста РБ на основании показателей гемодинамических исследований в магистральных сосудах глаза;

установлено, что ультразвуковые исследования глаза, биохимические, дерматоглифические и генетические методы предрасположенности к Рб необходимо включить в скрининговую программу выявления группы риска к Рб в период беременности и новорожденности.

разработан и внедрен алгоритм ранней диагностики и лечения Рб с ретробульбарным введением карбоплатина, позволяющий не только диагностировать заболевание на самых ранних стадиях, но и способствующий регрессии опухоли, стабилизации процесса и снижению смертности детей с Рб, что является новым перспективным направлением в лечении данного заболевания.

**Достоверность полученных результатов** подтверждена объективными клиническими, компьютерно-томографическими, УЗИ и доплерографическими, молекулярно-генетическими, иммуно-гистохимическими, биохимическими, кристаллографическими, дерматоглифическими и статистическими методами исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** С научной точки зрения обоснована зависимость развития Рб от корреляции с главными и аддитивными HLA-генами, указывающие на выраженную активность опухолевого процесса. Доказано, что показатели доплерографических, томографических методов исследования в выявлении Рб и её стадий, предшествуют клиническим проявлениям опухоли, выявлены закономерности течения процесса антипероксидной и антирадикальной систем слезной жидкости и ткани опухоли, позволяющие выявить клинико-патогенетические аспекты развития Рб. Научно доказана высокая эффективность алгоритма диагностики и лечения с ретробульбарным введением карбоплатина, позволяющий диагностировать заболевание на ранних стадиях и стабилизировать процесс.

Практическая значимость результатов исследования определяется тем, что разработанный дифференциально-диагностический комплекс морфологических, молекулярно-генетических и лабораторных исследований, на основе которых разработана схема корригирующего лечения и реабилитации больных, позволяет своевременно планировать вид и объём диагностических и лечебных мероприятий, снизить частоту диагностических ошибок, сохранить глаза и жизнь детей с Рб. Рекомендуемый комплекс медикаментозного лечения с включением карбоплатина в сочетании с реабилитационным вмешательством восстанавливает УЗ показатели и соответственно, улучшает зрение и качество жизни детей (разрешение комитета по биоэтике Республике Узбекистан № 05/07 от 12.05 2015г.).

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов научного исследования по клинико-патогенетическим аспектам развития, усовершенствования методов диагностики и лечения ретинобластомы, были разработаны и утверждены: методические рекомендации «Оценка эффективности первичной хеморедукции при внутриглазных опухолях (заключение МЗ РУз. № .. 25.05.06г.); Генетический скрининг, разработка алгоритма ранней диагностики и лечения ретинобластомы (утвержден МЗ РУз. № 8Н-п/326 от 10.11.2014г.); Особенности клиники и диагностики ретинобластомы, которые внедрены в учебный процесс ТМА и практическое здравоохранение (заключение МЗ № 8Н-д/10 от 13.02.2015); «Программа для

ранней диагностики ретинобластомы у детей», Авторское свидетельство: №DGU 03834.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены в 18 научно-практических конференциях, в том числе на 10 международных и 8 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертационной работы опубликовано 128 научных работ, из них: 23 журнальных статей, из которых 8 зарубежных и 15 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц текста.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** раскрыта актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертационной работы названной **Ретинобластома – генетические особенности, перспективы ранней диагностики и лечения** приведен обзор публикаций по теме. Проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, диагностике и способах лечения больных ретинобластомой. Описаны современные принципы лечения ретинобластомы, их достоинства и недостатки.

Во второй главе названной **Материалы и методы исследования**, описаны включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных, молекулярно-генетических лучевых методов диагностики.

Работа основана на результатах обследования и лечения 503 больных с Рб, обратившихся в отделение онкоофтальмологии РОНЦ МЗ РУз в 1985-2010 гг. из областей Узбекистана. Анализированы истории болезни: архивный материал – 208(41,4%), собственный материал - 295(58,6%) больных с диагнозом Рб. Пациенты были в возрасте - от 1 месяца до 11 лет, средний возраст составлял 2,3 года (27 мес.). Мальчиков было 157 (53,2%), девочек 138 (46,8%); городские жители составляли 25,2%, жители сельской местности - 74,7%.

Диагноз Рб устанавливали на основании анамнеза, офтальмологической картины заболевания, УЗИ и УЗДГ, КТ, МРТ, цитологического и гистологического исследований при помощи клинической классификации по системе TNM (AJCC, 6-й пересмотр, 2002):

Обще-офтальмологические методы

1. Визометрия;
2. Наружный осмотр больного методом бокового освещения при помощи лампы и лупы 13 D;

3. Офтальмоскопия непрямая - с помощью зеркального офтальмоскопа и прямая с электрическим офтальмоскопом;

4. Биомикроскопия - при помощи щелевой лампы или операционного микроскопа;

5. Тонометрия;

Специальные методы обследования

1. Ультразвуковое исследование проводили в лаборатории ультразвуковой диагностики РОНЦ МЗ РУз. на аппарате KRANZBUHLER (Германия), с датчиком L743 с частотой 5-10 мгц, 50ЕВ с частотой 3,5-5 мгц.

2. Ультразвуковую доплерографию выполняли на системах экспертного класса VOLUSON-730pro (США) (клиника MDS-service) и PHILIPS HD-11XE (клиника Andromed&Horev) с высокоплотным линейным электронным мультислотным датчиком (5-12 МГц), специализированным для 3D и 4D исследований, в триплексном режиме. При комплексном ультразвуковом исследовании глаза применяли серошкальную эхографию (В-режим), доплерографию, режим 4D и трехмерную реконструкцию сосудов.

3. Компьютерная томография проводилась всем детям, в отделении лучевой диагностики РОНЦ на аппарате «SOMATOM» фирмы «Simens» (Германия). Томограммы анализировали на «Эвалюскопе».

4. Методика взятия биологического материала. Из энуклеированного глаза вырезали 2 кусочка опухолевой ткани размером 5 мм и помещали в 2 флакона с 2 мл физиологического раствора. Один флакон отправляли для выделения хромосом опухолевой клетки в лабораторию биологии опухолей (зав. д.б.н. М.С.Гильдиева), второй для биохимических исследований.

5. Молекулярно-генетические исследования проводили с помощью ПЦР –диагностики (К.Муллис,1983) у 50 больных с Рб и 57 их родственников (родителей, братьев и сестер) в лаборатории геномики Института Биоорганической химии (проф. Мухамедов Р.С.).

6. Клинико–генеалогический метод (Ф.Фогель и А.Мотульски,1990). Прослеживали заболевания среди близких: прямых и непрямых родственников больных. Анализ проводили он в лаборатории биологии опухолей (зав. лабораторией д.б.н. М.С.Гильдиева).

7. Цитогенетические методы. Культивирование лимфоцитов цельной крови для хромосомного анализа (Arakaki D.T., Sparkes R.S.,1963) выполняли в лаборатории биологии опухолей (зав. лабораторией д.б.н. М.С.Гильдиева) у 150 больных Рб, 59 сибсов и 30 здоровых добровольцев.

8. Дерматоглифические показатели кисти (по Гладковой Т.Д., 1966г.) изучали в отделении онкоофтальмологии у 96 детей.

9. Изучение биохимических свойств слезной жидкости и ткани ретинобластомы: определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в слезной жидкости (Губский Ю.И.1984 г.); гидроперекисей липидов в слезной жидкости (Капелько В.И (2003г); антиперекисную активность гомогената ткани опухоли (Ибрагимов У.К. с соавт 1993); активность СОД в гомогенате ткани опухоли (Mirsa & L.S.Fridovich,1972, в модификации Брусова О.С.1982.); выполняли кристаллографию слезной жидкости (Бржеский В.В.,

1990 г.), содержание общих липидов в опухолевой ткани (Био-ЛА-Тест (PLIVA-La Sema, Чехия). Исследования проводили в лаборатории кафедры биохимии ГАШПМИ (проф. Ибрагимов У.К.).

Характеристика методов лечения ретинобластом. В зависимости от результатов комплексного исследования и стадии Рб, больные получили три вида лечения: органосохранное, комбинированное и комплексное. Органосохранное лечение состояло из внутривенной полихимиотерапии (ПХТ) и дистанционной телегамматерапии (ДТГТ). Показанием к ней является единичная опухоль в глазу объёмом, не превышающим  $\frac{1}{4}$  полости глаза, что соответствует T1-2N0M0 стадии Рб. Для улучшения результатов органосохранного лечения проведено изучение эффективности местного применения химиопрепарата карбоплатин (Разрешение биоэтического комитета МЗ РУз. №05/07 от 12.05.2015г). Препарат вводили в полость орбиты ретробульбарно в дозе 0,5 мл-5мг. с добавлением 0,5 мл дексаметазона для предупреждения отека конъюнктивы и века, один раз в неделю №3. Его применяли в сочетании с общей ПХТ и лучевой терапией у 20 больных с РБ, Контрольной группой служили 20 больных с РБ получавших только ПХТ и ДТГТ. Больные были со стадией Рб T1-T2. Размер опухоли - от 6x7мм до 12x10 мм.

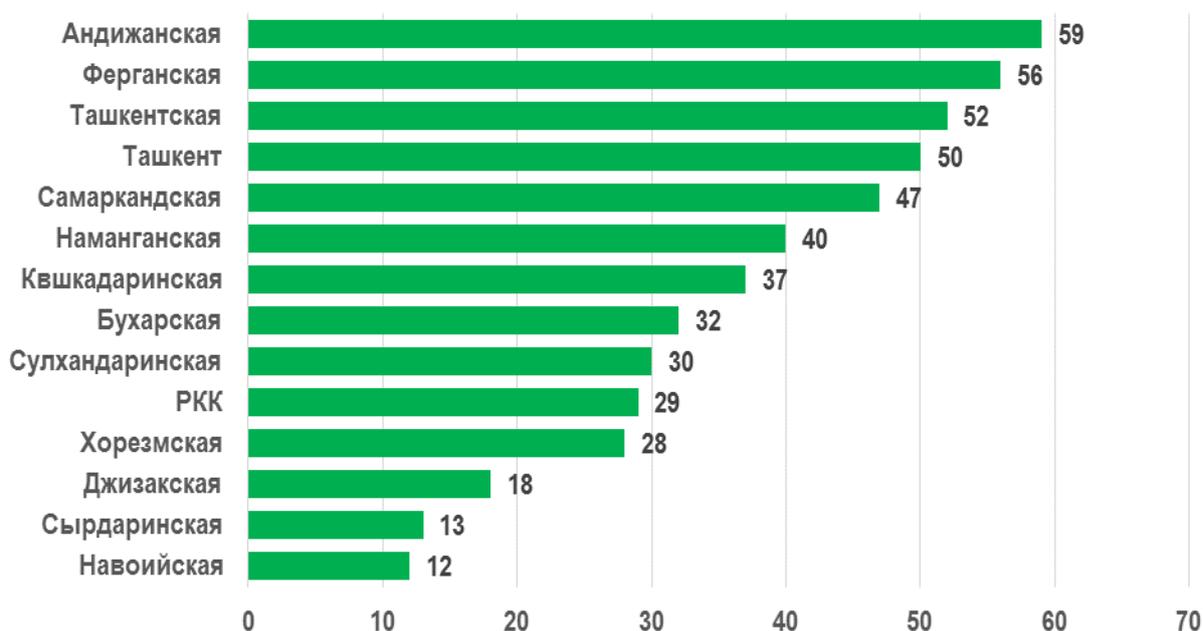
Большинство больных (более 50%) поступали с развитыми стадиями Рб, т.е. со стадиями T2N0M0 и T3aN0M0, когда опухоль занимала половину полости глаза и больше (10мм и более), когда органосохранные методы лечения были неэффективны. Поэтому эти больные получили комбинированное лечение: энуклеация глаза с последующей адъювантной ПХТ. В более развитых и в запущенных стадиях Рб с экстрабульбарным ростом проводили комплексное лечение, которое включало энуклеацию глазного яблока или экзентерацию орбиты с последующими ПХТ и ДТГТ. В послеоперационном периоде ПХТ назначали до 6 курсов с интервалом в 3 недели в течение 6 месяцев.

Статистический материал обрабатывался с помощью программы Microsoft Excel с вычислением средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, средней квадратичной ошибки. Для оценки достоверности результатов статистического исследования использовали критерий Стьюдента.

В третьей главе названной **частота и распространенность** содержатся результаты изучения частоты и распространенности ретинобластомы в Узбекистане. Нами ретроспективно изучены архивные истории болезни 208 пациентов с Рб (1985-2000 гг.), также 295 пациентов обследованных и пролеченных нами (2001-2010гг.), проживающих в различных областях республики. Анализ показал, что за последнее десятилетие заболеваемость увеличилась в два раза, выявление больных до 1 года - в 4,5 раза и стадии T1-2 с 57 до 67%. Средний возраст больных снизился с 2,8 до 2,3 года, количество энуклеаций - на 15%, двусторонних энуклеаций - в 9,4 раза, экзентераций орбиты 1,3 раза.

Анализ распространенности РБ по регионам республики в 2001-2010 гг. показал, что наибольшее количество заболевших было из областей Ферганской долины - 30%, наименьшее из Сырдарьинской, Джизакской и Навоийской областей - всего 7,8%. Наибольшая частота встречаемости Рб выявлена

в Бухарской и Андижанской областях - 1:14537 и 1:14643 новорожденных, соответственно. Наименьшая частота заболеваемости оказалась в Наманганской области - 1:29890 новорожденных. Средняя частота встречаемости Рб среди новорожденных по республике составила 1:19335(рис.1).



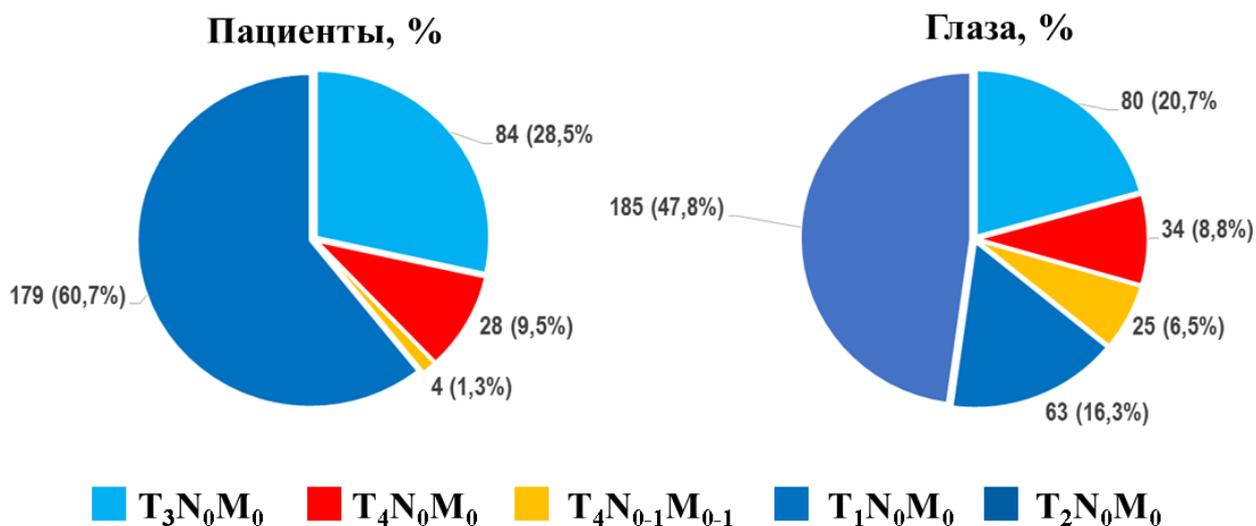
**Рис. 1.** Распределение больных с Рб по областям Узбекистана

В четвертой главе, названной **Результаты клинических и инструментальных исследований ретинобластомы** приводятся результаты клинических и инструментальных исследований Рб. Установлено, что из 295 пациентов (362 глаза) у 228 (77,3%) была односторонняя Рб и у 67 (22,7%) - двусторонняя.

При поступлении у пациентов выявлены следующие стадии Рб  $T_1N_0M_0$  - у 4 (1,3%) детей,  $T_2N_0M_0$  - у 179 (61%),  $T_3$  - у 84 (28,5%),  $T_4$  у 28 пациентов (9,5%) детей (рис. 2).

В 63 (17,5%) глазах была обнаружена Рб в стадии  $T_1N_0M_0$ , в 185 (51%) - в стадии  $T_2N_0M_0$ , в 80 (22%) - стадии  $T_3$  и в 34 (9,4%) глазах стадия  $T_4$ . В 3 случаях (0,8%) у больных со стадией  $T_3$  были обнаружены метастазы в околоушные лимфоузлы, и в 25 (6,9%) случаях при стадии  $T_4$  метастазы распространились в околоушные лимфоузлы и головной мозг. Опухоль в стадии  $T_1$  в основном была выявлена в парных глазах у больных с двусторонней Рб (60 глаз), у 2 больных стадия  $T_1$  была выявлена первично в одностороннем процессе.

Чаще всего Рб диагностировали у детей в возрасте 1-3 года (50% пациентов). У детей до 1 года выявлено наибольшее число случаев с двусторонней Рб - 35%, что составило половину пациентов этой группы. Клиническая характеристика пациентов с Рб, показала, что первым и часто встречающимся симптомом является лейкокория.



**Рис. 2.** Стадии Рб у обследованных пациентов.

По нашим данным, она встречается в 81,6% (240 пациентов) случаев, иногда косоглазие (16%) может проявляться ранее. Второй по частоте выявления была вторичная глаукома (57%) с мидриазом (44%). Далее следовали увеит (45%) и гемофтальм (44%). Все эти симптомы были характерными для развитой стадии Рб. Выявление их при первичном поступлении свидетельствовало о позднем обращении больных.

В 3% случаев установлена запущенная стадия Рб (T4N1M1) с экстрабульбарным ростом в орбиту или с экзофитным ростом, свисая на щеку и с метастазами в околоушные лимфоузлы (2,3%).

В 68,4% глазах показатели остроты зрения варьировали от 0,1 до 0,01, в остальных случаях зрение отсутствовало (табл. 1).

Комплексное ультразвуковое исследование Рб. Всем поступающим пациентам проведено УЗИ в серошкальном режиме В-методом, которое позволило выявить Рб и уточнить размеры больших опухолей с распадом (таблица 2).

Таблица 1

Исходная острота зрения пациентов с Рб

Стадия	Кол-во глаз	Острота зрения	%
T1	63	0,1 и выше	17
T2	185	0,01 - 0,05	51
T3-4	114	0	32
Всего	362		100

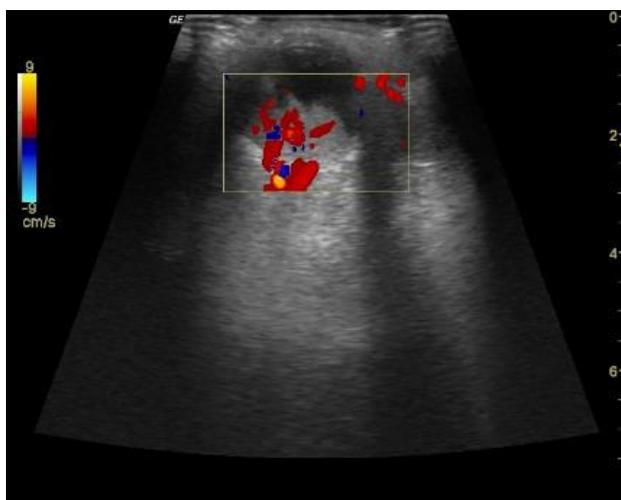
Таблица 2

Размеры опухоли на разных УЗ аппаратах, глаз (%)

Аппарат УЗИ	Размеры опухоли в мм								Всего глаз	
	0-3		до 5		5-10		Более 10			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
KRANZBUHLER В-метод	0	0	63	17,4	185	51,1	114	31,5	362	100,0
VOLUSON-730 pro (3D и 4D)	36	16,1	0	0	50	22,4	137	61,4	223	100,0



**Рис. 3.** Сонограмма больного с Рб стадии  $T_3N_0M_0$



**Рис.4.** Сонограмма больного с Рб стадия  $T_3N_0M_0$

структуры тканей, позволило нам и своевременно диагностировать Рб. Эффективность такого исследования особенно ощутима при нарушении оптических сред глаза, когда офтальмоскопия и биомикроскопия невозможны и надо дифференцировать Рб, от «псевдоретинобластом», симулирующих опухоль (Ретинит Коатса, Ретролентальная фиброплазия, фиброз стекловидного тела, гемофтальм, эндофтальмит).

Исследование гемодинамики в магистральных сосудах глаза и внутриопухолевых сосудах показало достоверно ( $p < 0,05$ ) низкую скорость кровотока по центральной артерии сетчатки (ЦАС) при наличии новообразования диаметром до 10 мм. Исследования задней короткой цилиарной артерии и глазничной артерии (ГА) не выявили достоверных изменений параметров кровотока между группами с образованием до 10 и более 10 мм. Скорость кровотока в питающей артерии образования (АО) у больных с размерами Рб до 10 мм была равна  $13,3 \pm 0,9$  см/с, ТАМАХ -  $8,2 \pm 0,5$  см/с. При образовании более 10 мм скорость кровотока резко увеличивалась до  $18,7 \pm 0,8$  см/с, ТАМАХ до  $10,15 \pm 0,5$  см/с; увеличивался индекс резистивности до  $0,73 \pm 0,02$ .

Нами установлено, что наиболее частым эхографическим признаком Рб явилось: гиперэхогенное неоднородное образование неправильной формы (50% наблюдений) с четкими неровными контурами (71%), чаще гиперэхогенное (52%) за счет наличия кальцинатов (рис.3).

Благодаря импульсно-волновой, цветовой и энергетической доплерографии сосудов и 3Д/4Д технологий визуализации были получены объемные изображения, позволяющие уточнить особенности ультразвуковой картины по стадиям развития Рб, имеющего первостепенное значение для выбора тактики лечебных мероприятий. Последовательное ультразвуковое исследование, включающее В-режим, с использованием современных технологий оптимизации изображения SonoCT, X-Res, цветное доплеровское картирование, импульсно-волновую доплерографию, а также трехмерный (пространственный) анализ

Следовательно, выявлена прямая зависимость скоростных параметров кровотока и индекса резистивности (RI) в АО от размеров опухоли (рис 4).

В пятой главе диссертации, названной **«Результаты лабораторных исследований ретинобластомы»** приведены результаты генетических и биохимических исследований. Цитогенетические исследования проведены у 150 пациентов. Обнаружено, что уровень аберраций хромосом у пациентов с Рб в 6,5 раза был выше, чем у 30 здоровых добровольцев. Общее количество аберраций хромосом у больных с Рб составила 7,8%. Делеция длинного плеча 13-ой пары хромосом (13 q-), являющейся маркером Рб, среди всех аберраций хромосом составила 5,4%. Частота малых двойных хромосом (МДХ), которые принято считать маркерами опухолевого процесса, составила 5,1% от всех структурных изменений хромосом. Остальное количество структурных изменений хромосом приходится на делеции хромосом из группы С и фрагменты различной величины.

Выявленная нами хромосомная нестабильность у больных Рб явилась одной из причин прогрессирования опухолевого процесса и его озлокачествления.

Уровень частоты геномных изменений в культивированных клетках крови больных Рб может быть использован при ранней дифференциальной диагностике и оценке стадии заболевания, а также при контроле эффективности проводимой терапии.

Цитогенетический анализ, проведенный среди 59 здоровых родственников первой степени родства больных Рб, показал увеличение уровня аберраций хромосом до 2,4%, что в 2 раза выше, чем у 30 здоровых людей без семейной онкоотягощенности. Нам удалось обнаружить делецию длинного плеча 13-ой пары хромосом среди членов семей пробандов с Рб 2/59 (2,7%), отсутствие у данных индивидов Рб может свидетельствовать о неполной пенетрантности или гетерозиготности.

Доказав связь между наличием аберраций хромосом и генами, вызывающими опухолевой процесс, мы изучили экспрессию генов пролиферации и апоптоза в опухолевых клетках Рб.

Изменение генома клеток активизирует клеточные онкогены и индуцирует опухолевый процесс. Нарушение процессов регрессии и дерегрессии онкогенов приводит к чужеродному фенотипу клеток, их трансформации и развитию опухоли.

Сцепления полиморфных генов RB1 по 20, 22, 25 экзонам с ретинобластомой не выявлено, а отсутствие аллелей по 13 экзону и промоторному гену RB1 обуславливает его инактивацию, что ведет к неконтролируемому размножению клеток, накоплению мутаций, опухолевой трансформации и её прогрессированию.

Нами установлены дерматоглифические показатели характерные для больных Рб. Радиальные петли (LR) у мальчиков на правой руке встречались в 1,5 раза чаще, чем у девочек: 12,5% и 8,5%, соответственно, а на левой, руке они во столько же раз чаще встречались у девочек: 7,5% и 11,4%. Причем, эти показатели в несколько раз превышали норму. Частота встречаемости ду-

ги А у девочек на левой руке в 6 раз превышала контроль. Дерматоглифические показатели по сумме встречаемости мы включили в скрининговую программу для выявления группы риска к Рб в период доклинического проявления болезни.

Интенсивность свободнорадикального процесса в слезной жидкости больных ретинобластомой и состояние антиоксидантной системы в зависимости от стадии роста опухоли.

Исследование слезной жидкости больных выявило увеличение содержания общего белка от показателей контроля в 4–4,4 раза, с тенденцией к росту в стадиях Рб Т1-Т3 (табл. 3).

Содержание СМДА в слезной жидкости превышало контрольное в 1,3; 1,6 и 1,7 раза соответственно Т1-Т3 стадиям Рб. У больных со стадией Т2 и Т3 оно увеличено в 1,6 и 1,7 раза. Следовательно, содержание фермента в слезной жидкости увеличивается прямо пропорционально в зависимости от стадии Рб.

Таблица 3

Биохимические и кинетические характеристики слезной жидкости у больных Рб,  $M \pm m$

Стадия Рб	ОБ мг/г	СМДА нмоль МДА/мг белка*мин	АГП, Е/мг
Контроль (n=25)	1,76±0,26	14,57±0,38	0,0140±0,0013
Т1 (n=7)	7,16±0,05***	18,9±0,5***	0,0405±0,0007***
Т2 (n=14)	7,59±0,07***	22,57±0,23***	0,0458±0,0003***
Т3 (n=16)	7,71±0,07***	24,47±0,23***	0,0492±0,0005***

Примечание 1. ОБ – общий белок; СМДА – свободный малоновый диальдегида; АГП – ацилгидроперекись. 2. \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) -  $P < 0,001$

Аналогичная картина выявлена при исследовании ацилгидроперекисей. Их содержание у больных в стадиях Рб Т1, Т2 и Т3 было выше нормы в 2,9; 3,3 и 3,5 раза, соответственно (табл. 3).

В слезной жидкости активность СОД и в Т1 стадии развития Рб была ниже контроля в 1,2 раза. Показатели Т2 и Т3 стадий практически не отличались друг от друга. АПА ферментов антипероксидной системы при Т1 - стадии была ниже контроля в 2 раза, и при стадиях Рб Т2 и Т3 была снижена от нормы в 1,6 раза. Следовательно, в зависимости от стадии роста Рб обнаружена тенденция к угнетению активности СОД и АПА.

Интенсивность свободнорадикального процесса в гомогенате ткани Рб и состояние антиоксидантной системы.

Нами установлено, по мере роста опухолевой ткани содержание общего белка в ней несколько увеличивается (табл.4).

В гомогенате ткани Рб установлена исходно высокая концентрация СМДА в стадии Т1. Далее, с увеличением стадии содержание фермента последовательно снижается: в 1,7 и 4,9 раза от уровня Т1. Следовательно, дефицит СМДА в ткани Рб создал условия для интенсивного роста опухолевой ткани ( $P < 0,05$ ).

Биохимические и кинетические характеристики гомогената опухоли  
у больных Рб,  $M \pm m$

Стадия Рб	ОБ мг/г	нмоль МДА/мг белка · мин			АГП Е/мг липидов
		СМДА	АЗГАФК	НЗГАФК	
T1 (n=7)	72,3±0,24	11,0±0,55	28,7±1,05	51,91±0,75	0,170±0,004
T2 (n=14)	76,5±0,67***	6,6±0,34***	31,3±0,4*	47,3±0,42***	0,075±0,002***
T3 (n=16)	80,6±0,36***	2,2±0,16***	39,9±0,42***	47,6±0,44***	0,035±0,001***

Примечание: \* - различия относительно данных стадии T2 значимы (\* -  $P < 0,05$  от стадии T1, \*\*\* -  $P < 0,001$  от стадии T2)

Наиболее информативным является исследование индуцируемых систем образования активных форм кислорода (АФК). В отличие от дефицита СМДА, и ферментзависимая генерация АФК значительно усиливалась в зависимости от роста Рб, а содержание ферментнезависимой почти не менялась.

Определение количества АГП в ткани Рб в различные стадии роста опухоли показали прямую зависимость от содержания СМДА. В стадии T1 содержание АГП достаточно высокое, тогда при T2 и T3 оно значительно снижается от исходного в 2,3 раза и 4,8 раза, соответственно.

В здоровой ткани показатель торможения реакции автоокисления адреналина в условиях *in vitro* значительно выше. При T1 – стадии, уровень последнего очень низкий - 4,3%, что указывает на истощение АОС или резкую инактивацию ферментов, возможно, из-за экспрессии онкогенов.

В динамике развития Рб процент торможения автоокисления значительно возрастает и при стадиях T2 и T3 превышает исходный уровень соответственно в 4,7 и 8,8 раз.

В стадии T1 активность СОД была ниже нормы в 4-5 раз. В стадиях роста опухоли T2 и T3 активизируется от исходного в 1,2 и 1,5 раза, соответственно. В гомогенате тканей Рб АПА увеличивалась в зависимости от стадии развития Рб: при T2 и T3 она была выше, чем при стадии T1 соответственно в 1,1 и 1,3 раза. Таким образом, дефицит СМДА в тканях гомогената Рб, видимо, связан с усилением антирадикальной и антипероксидной систем защиты.

Кристаллография слезной жидкости проводилась у 50 больных. Изучение кристаллической решетки слезной жидкости в норме и у больных с различными стадиями развития Рб позволило выявить дифференциальные критерии, указывающие на информативность данного метода исследования. У больных с Рб потеряна структура «папоротникового листа», участки с кристаллической структурой уменьшены в размерах. Зачастую, отсутствует центр кристаллизации.

В шестой главе, названной **«Результаты лечения и реабилитации больных ретинобластомой»** описаны результаты лечения и реабилитации больных с Рб. Из 295 обратившихся пациентов с ретинобластомой лечение проведено 284 детям (348 глаз). У 11 пациентов (3,7%), поступивших в запущенных стадиях, после комплексного обследования была обнаружена стадия

T4N1M1 - то есть в связи с экстрабульбарным ростом имелись признаки генерализации опухолевого процесса – метастазы в околоушных лимфоузлах и в головном мозге. Родители этих больных отказались от всякого лечения.

Органосохраняющее лечение проведено на 119 глазах (34%) с Рб. В стадии T1 химиолучевая терапия проведена в 63 глазах (53%). В стадии T2 – в 41 глазу (34%), в стадии T3 в 6 глазах (5%) и в стадии T4 в 9 глазах (7,5%). Анализ результатов лечения показал, что у всех больных в стадии T1 (100%) получен отличный противоопухолевой эффект - регресс опухоли и сохранение глаза. Хороший эффект отмечен в стадии T2 - в 36 глазах (88%) опухоль регрессировала полностью, в 5 глазах (12%) она подверглась частичной регрессии. Но повторное обследование через 6 месяцев после окончания лечения выявило прогрессию опухолевого процесса (табл. 5).

В развитой (T3) и далекозашедшей (T4) стадиях после проведенной химиолучевой терапии во всех глазах отмечен частичный регресс опухоли (от 30% до 50%). Но после прекращения лечения отмечен рост опухоли. Это были больные, которым ранее по месту жительства были проведены неадекватные операции и лечение с ошибочным диагнозом. Химиолучевая терапия им проведена с паллиативной целью.

Таблица 5

Органосохраняющее лечение по стадиям на количество глаз

Стадия	Виды лечения	Результат лечения	
		Регрессия	Рост
	ХТ+ЛТ		
T1	63 (53%)	63 (100%)	
T2	41 (34%)	36 (88%)	5 (12%)
T3	6 (5%)		6 (100%)
T4	9 (7,5%)		9 (100%)
Всего	119	99 (83%)	20 (17%)

Изучение эффективности ретробульбарного применения химиопрепарата карбоплатин в сочетании с общей химиолучевой терапией проводили в течение 6 месяцев. У 14 больных (70%), получавших химиолучевую терапию в сочетании ретробульбарным введением карбоплатина, опухоль полностью регрессировала, у 5 (25%) больных отмечена стабилизация процесса, и у 1 (5%) больного отмечен рост опухоли. У 20 контрольных больных, которым не вводился Карбоплатин, были следующие результаты: у 4-х (20%) - выявлена полная регрессия, а у 10 (50%) - частичная регрессия опухоли, у 2 (10%) больных - процесс стабилизировался, и еще у 4 (20%) – опухоль продолжала прогрессировать (табл. 6).

Таким образом, из 119 глаз которым проведено органосохранное лечение, в 99 (83%) случаях достигнуто сохранение глаза, а в полости глаза имелся остаточный кальцинат толщиной до 1 мм. В 20 глазах, где отмечен рост опухоли, на втором этапе проведена энуклеация глаза.

Комбинированное лечение - энуклеация глаза и ПХТ проведена на 135 глазах (39%) с Рб. Энуклеация глаза при Рб подразумевает собой избавление

больного от злокачественной опухоли. В стадии Т2 энуклеация глаза и адъювантная химиотерапия проведена 124 случаях, в стадии Т3 в 7 случаях (5%). В стадии Рб Т4 с экстрабульбарным ростом произведена экзентрация орбиты и ПХТ в 4 случаях. Анализ исходов лечения показал, что в стадии Т2 в 120 случаях достигнут хороший результат - сохранение жизни больных (97%) и у них было состояние анофтальма, рецидивов заболевания не отмечено, наступило выздоровление.

Таблица 6

Результаты органосохранного лечения ПХТ + ДТГТ  
в сочетании с карбоплатином

Группа	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Рост опухоли
ПХТ +ДТГТ Карбоплатин n=20	14 (70%)	-	5 (25%)	1 (5%)
Контроль n=20	4 (20%)	10 (50%)	2 (10%)	4 (20%)

В остальных 4 случаях (3%) несмотря на проведенное лечение отмечен неблагоприятный результат - прорастание Рб по зрительному нерву в головной мозг и летальный исход. Во всех прогностически неблагоприятных случаях, в развитой (Т3) и далекозашедшей (Т4) стадиях (7 и 4 соответственно) проведенное комбинированное лечение также не дало эффекта. Опухолевой процесс в этих случаях с экстрабульбарным ростом, имел летальный исход вследствие прорастания Рб в головной мозг и метастазов.

Таким образом, в целом после проведенного комбинированного лечения в 89% случаях достигнуто избавление от опухоли и сохранение жизни больных, в 11% отмечен летальный исход.

Комплексное лечение проведено на 94 глазах (27%) с более развитой клиникой Рб. Энуклеация глаза и химиолучевая терапия проведена в 15 глазах (16%) с Рб в стадии Т2, в 63 глазах(67%) в стадии Т3. В 16 глазах (17%) с запущенными формами Рб с экстрабульбарным ростом в стадии Т4 произведена экзентрация орбиты с последующей химиолучевой терапией. Среди них были 7 больных, которые ранее обращались к нам в начальных стадиях Рб (Т1-2N0M0) но родители по разным причинам отказались от лечения. Но, по истечению времени от 6 месяцев до 1 года они были вынуждены обратиться к нам с выраженным болевым синдромом со вторичной глаукомой, с экзофтальмом, в запущенных стадиях Рб(Т3-4N0-1M0-1). Комплексное лечение также проведено 15 больным, которым ранее проводилось неадекватное лечение. Анализ результатов комплексного лечения Рб показал, что у пациентов в стадии Т2 , оно было эффективным и всем больным (100%) сохранена жизнь. В настоящий момент данных за рецидив опухоли не выявлено, у всех больных отмечен односторонний анофтальм. В стадии Т3 из всех пролеченных больных в 50 (79,4%) случаях лечение также было эффективным и больным удалось сохранить жизнь, они до настоящего времени состоят на диспансерном учете. В остальных 13 (20%) случаях несмотря на проведенное лечение, опухоль прогрессировала, привела метастазированию и летальному

исходу. В стадии Т4 во всех 16 случаях (17%) с экстрабульбарным ростом Рб, вследствие неадекватных операций на местах, позднего обращения и поздней диагностики, проведенная экзентерация орбиты с последующей химиолучевой терапией, остановить опухолевой процесс не могла. У этих больных отмечен летальный исход в сроки от 1 до 3 лет вследствие метастазирования.

Таким образом, несмотря на то, что комплексное лечение проводилось в глазах преимущественно прогностически неблагоприятных развитых стадиях Т3- Т4 в 69% случаях оказалось эффективным, и этим больным удалось сохранить жизнь. У остальных 31% больных, несмотря на проведенное лечение, процесс закончился неблагоприятным исходом (табл. 7).

Таблица 7

Результаты комбинированного и комплексного лечения Рб по стадиям на количество глаз

Стадия	Виды лечения				Результат лечения		Всего
	Комбинированное		Комплексное		Выжившие	Умершие	
	Энук	Экзен	Энук	Экзен			
Т1	-	-	-	-	-	-	-
Т2	124[4] (92%)		15 (16%)		135 (59%)	4 (1,7%)	139 (61%)
Т3	7 [7] (5%)		63 [13] (67%)		50 (22%)	20 (8,7%)	70 (30%)
Т4		[4] 3%)		[16] (17%)	-	20 (8,7%)	20 (9%)
Всего	131 (97%)	4 (3%)	78 (83%)	16 (17%)	185 (81%)	44 (19%)	229
	135(59%)		94 (41%)				229

Примечание: в квадратных скобках количество умерших больных

#### Реабилитация больных с Рб после проведенного лечения

Всем пациентам (241 детей) которым была проведена энуклеация глазного яблока, в целях реабилитации выполнено индивидуальное протезирование. У 26 из них, в сроки от 1,5 до 7 лет после полученной лучевой терапии произошло рубцовое укорочение сводов конъюнктивальной полости, что явилось причиной выпадения протеза. Для формирования конъюнктивальной полости в зависимости от степени укорочения, применяли 3 метода хирургического вмешательства:

- 1) пластика конъюнктивальной полости ауто трансплантатом из слизистой оболочки губы — 9 (35%) больных;
- 2) пластика конъюнктивальной полости свободным лоскутом кожи, взятым из боковой поверхности живота — 13 (50%) больных;
- 3) пластика конъюнктивальной полости аллотрансплантатом из капсулы почки — 4 (15%) больных.

Хороший результат отмечен после операции у всех пациентов, с ауто трансплантатом из слизистой губы. При других методах пластики конъюнктивального мешка результат оказался неудовлетворительным в 60 % случаев.

Реабилитация больных с лучевой катарактой. У 17 (11%) больных получавших ДТГТ, в течение от 2 до 10 лет после лечения, развилась полная лучевая катаракта, и острота зрения снизилась до светоощущения. Всем этим больным произведена экстракапсулярная экстракция катаракты, двум из них

- с имплантацией ИОЛ. После операции у них острота зрения поднялась от 0,03 до 1,0 с коррекцией (рис. 5).

В отдаленном периоде (1-3 года) после экстракции катаракты возникли следующие осложнения: кератит, синдром сухого глаза, язва роговицы, завершившаяся бельмом роговицы, отслойка сетчатки. У больной с отслойкой сетчатки в последующем развился рецидив опухоли и ей произведена энуклеация второго глаза.

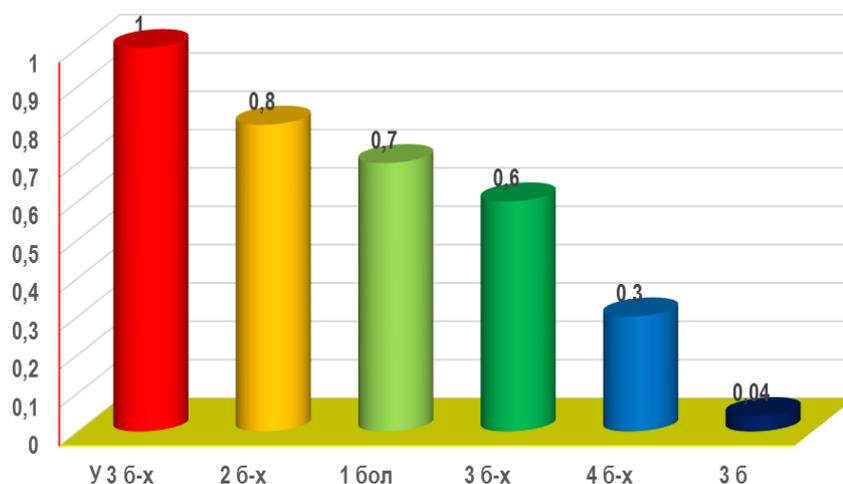


Рис. 5. Острота зрения у больных после экстракции катаракты

Сравнение результатов ретроспективного анализа и собственных данных по лечению больных, показало снижение количества односторонних энуклеаций на 15% и двусторонних - в 9,4 раза, экзентераций орбиты в 1,3 раза.

Анализ эффективности лечения наших больных с РБ в 2001 - 2010 гг. по критерию выживаемости: 3-летняя выживаемость составила 85,6%, 5-летняя - 84%, 10-летняя 81%. Причем, при односторонней РБ 5-летняя выживаемость составила 85,1%, а 10-десятилетняя - 83,7%. У больных с двусторонней РБ 5-летняя выживаемость составила 74,6, а 10-летняя -70,1%.

Анализ случаев смерти у детей с РБ выявил основные их причины: 1) позднее обращение (75%); 2) ошибочная диагностика и неправильное лечение в других клиниках (23%); 3) отказ от лечения (17%).

Таким образом, благодаря использованию современных методов диагностики, проведению органосохраняющих лечений снижено число калечащих операций (энуклеация и экзентерация), снижено количество летальных исходов в 1,4 раза, улучшено качество жизни больных.

## ВЫВОДЫ

1. Частота и распространенность ретинобластомы в Узбекистане за последние 10 лет выросла в 1,5 раза и составляет 1:19335 новорожденных ( $p < 0,05$ ), чаще всего (49,5%) ею заболевают дети в возрасте до 3 лет и в 30% из областей Ферганской долины. Время от появления первых признаков до обращения к онкоофтальмологу в 70% случаев составляет 1-6 месяцев; в 30% 1-3 года.

При первичном выявлении клинические признаки Рб чаще всего соответствовали стадии T2N0M0 (51%), примерно одинаково - стадиям T1N0M0 и T3N0M0 (в 28,6 и 20,4%, соответственно), и носили монокулярный характер в 78% случаев.

3. Повышение уровня хромосомных aberrаций более чем в 6 раз свидетельствует об активности и отрицательном прогнозе опухолевого процесса, а также о низкой эффективности лечения. Уровень хромосомных aberrаций - у здоровых родственников пациентов с Рб в 2 раза превышает показатель лиц без семейной отягощенности, что позволяет формировать пациентов группы риска развития РБ, нуждающихся в системной диспансеризации.

4. Встречаемость мутантных генов p53, bcl2, Ki67 (76; 44 и 92% случаев, соответственно) позволяет считать их прогностическими и указывает на необходимость коррекции лечения. Сочетание этих генов с увеличением числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови, указывает на необходимость радикального хирургического вмешательства. Сцепления полиморфных генов RB1 по 20, 22, 25 экзонам с ретинобластомой не выявлено, а отсутствие аллелей по 13 экзону и промоторному гену RB1 обуславливает его инактивацию, что ведет к неконтролируемому размножению клеток, накоплению мутаций, опухолевой трансформации и её прогрессированию.

5. Цветное доплеровское картирование позволяет не только визуализировать Рб самых малых размеров (до 3мм), но и новообразованную сосудистую сеть в ней на ранних стадиях заболевания. Усиление кровотока в ЦАС и новообразованных сосудах служит кардинальным дифференциально-диагностическим и прогностическим критерием роста РБ.

6. Дерматоглифические показатели, специфичные для Рб радиальные петли (LR) и дуга А достоверно чаще встречались у мальчиков в (12,5% - на правой, 7,5% - на левых руках чем у девочек. Структура слезной жидкости специфически изменена. Эти нарушения прогрессируют до хаотичного состояния в последних стадиях РБ.

7. В процессе роста Рб вымывание белковых субстратов, накопление ацилгидроперекиси и конечных продуктов свободного малонового диальдегида, снижает активность антирадикальной и антиперекисной защиты не только в тканях опухоли, но и в слезной жидкости, не омывающей опухоль.

8. Комплексное лечение Рб с ретробульбарным введением карбоплатина с органосохраняющей целью на ранних стадиях показало регрессию опухоли и стабилизацию процесса в 71% случаев и сокращения количества оператив-

ных вмешательств в 2,1 раза. Экстракция лучевой катаракты повышает зрительные функции детей.

9. Разработанный алгоритм комплексной диагностики и лечения РБ, включающий клинико-функциональные, молекулярно-генетические, биохимические и ультразвуковые критерии, позволит не только диагностировать заболевание на самых ранних стадиях, определить предрасположенность детей к РБ, прогнозировать ее течение, но и остановить опухолевый процесс, улучшить качество жизни пациентов и снизить показатель смертности от РБ в 1,4 раза.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.28.12.2017.Tib.59.01  
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT  
THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ISLAMOV ZIYAVUDDIN SADRIDDINOVICH**

**CLINICAL-PATHOGENETIC ASPECTS OF RETINOBLASTOMA  
DEVELOPMENT, IMPROVEMENT OF ITS DIAGNOSTIC  
AND TREATMENT METHODS**

**14.00.08 – Ophthalmology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of doctoral (Doctor of Science) on medical sciences**

**Tashkent – 2018**

**The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered at Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan by № B2017.1.DSc/Tib56.**

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume) on the website of the Scientific Council [www.tsdj.uz](http://www.tsdj.uz) and on the website of “Ziyonet” information and educational portal [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Scientific consultant:**

**Bakhritdinova Fazilat Aripovna**

Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Saakian Svetlana Vladimirovna**

Doctor of medical sciences, professor  
(Russia Federation)

**Buzrukov Botir Tulkunovich**

Doctor of medical sciences, professor

**Khogimetov Abdugafur Ahatovich**

Doctor of medical sciences, professor

**The leading organization:**

**Seoul National University Children’s Hospital,  
(South Korea)**

Defence will take place «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2018 at\_\_\_\_\_at the meeting of Scientific Council DSc.28.12.2017.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation is registered in Information - resource centre of Tashkent state dental institute, registration number №\_\_\_\_\_, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2018 year  
(mailing report №\_\_\_\_\_on «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2018 year)

**J. A. Rizaev**

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

**L.E. Khasanova**

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, docent

**Kh. M. Kamilov**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

## INTRODUCTION (abstract of the doctoral dissertation)

**The aim of the research work:** Improvement patho - genetically oriented methods of diagnostics, treatment and rehabilitation of the patients with retinoblastoma on the basis of studying the clinical-functional indications of visual organ molecular–genetic, immunological, and biochemical parameters of organism.

**The object of the research work:** was 503 patients with Rb its history cases of (archive materials-208, personal material -295 patients) were included who have visited to the ocular oncology department of National Oncology Centre from all regions of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research work is as follows:

It was established that the occurrence rate of Rb -1:19335 of new-born children for the first time in Uzbekistan in population investigation. The degree of inheritance of pathology and it composes 22% susceptibility. A weak correlation was detected with polymorphic genes RB1 and strong –with general and additive HLA-genes, that indicates the significant activity of tumour process.

It was proved that Dopplerographic and tomographic methods of investigations in detection of Rb and its stages, proceed with clinical appearance of tumour and allows diagnosing the diseases at an early stages and plan timely the type and volume of therapeutic measures.

While studying the degree of intensity of generation of active forms of oxygen, the condition of antiperoxide and antiradical system of lachrymal liquids and tumour tissue were detected appropriate the course of process on the basis of developed criteria of early and differential diagnostics of Rb.

According to the results of the current and improved methods of study clinical-pathogenetic aspects and differential-diagnostic criteria of different form of Rb development were worked out.

The differential approach in the treatment of Rb was developed depending on molecular-genetic features of tumour and the stages of its growth. Suggested treatment method allowed authentically ( $P < 0,05$ ) increase the indications of patients' survival rate up to 85,6%.

It was determined that rehabilitation measures which were conducted after complex treatment allow to increase patients' life quality and therefore to preserve visual function of an eye.

**Implementation of the research results.** The results of the study were compiled in the form of methodic recommendations and manuals «Estimation of primary chemo reduction in intraocular tumors» (confirmed Health Ministry of Uzbekistan (HM of the RUz) 25.05.06). «Genetic screening, development of algorithm of early diagnostics, treatment of retinoblastoma» (confirmed HM of the RUz №8H-π/326 from 10.11.2014). «The peculiarities of clinic and diagnostics of retinoblastoma», which were introduced into the academic process of TMA and practical health care (Conclusion HM of RUz № 8H-d/10 from 13.02.2015).

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, six chapters of investigation, results, conclusion, list of used literature, presented on 200 pages, includes 37 tables, 33 pictures.

## ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

#### LIST OF THE PUBLISHED WORKS

##### I. Бўлим (I часть; I part)

1. Исламов З.С. Прогностические параметры роста ретинобластомы // Патология. – Т., 2002. – № 1. – С. 48-50 (14.00.00; 13).
2. Исламов З.С., Козловская Г.М., Хакимова Д.Ф., Билалов Э.Н. К вопросу комплексного лечения ретинобластомы // Патология. – Т., 2002. – № 3. – С. 51-53 (14.00.00; 13).
3. Исламов З.С., Алижонов В. А. Анализ случаев энуклеаций глаз по поводу ретинобластомы по данным РОНЦ за 1992- 2001 гг // Патология. – Т., 2003. – № 3-4. – С. 88-91 (14.00.00; 13).
4. Исламов З.С. Принципы лечения двусторонней ретинобластомы // Патология. – Т., 2003. – №2. – С. 64-66 (14.00.00; 13).
5. Исламов З.С., Нигманова М.Х., Султанова Ш.Ш. Возможности определения кинетических параметров ретинобластомы // Педиатрия. – Т., 2003. – №4. – С. 90-93 (14.00.00; 13).
6. Исламов З.С. Показания к энуклеации глаза у детей, больных ретинобластомой // Медицинский журнал Узбекистана. – Т., 2004. – №3 – С. 83-84 (14.00.00; 5).
7. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Мадалиева Ж.К., Рискиев У.Р. Клинико-генетический анализ больных с ретинобластомой как метод выявления наследственной предрасположенности // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Т., 2004. – №2. – С. 121-123 (14.00.00; 17).
8. Исламов З.С. Совершенствование методов ранней диагностики ретинобластомы // Мед. журн. Узбекистана. – Ташкент, 2005. – №2. – С. 59-62 (14.00.00; 8).
9. Исламов З.С., Фазылов А.А., Каюмова Р.Р., Алимов Р.Р. Комплексное ультразвуковое исследование при объемных новообразованиях органа зрения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – М., 2008. – №3. – С. 91-97 (14.00.00; 143).
10. Исламов З.С. Дифференциально-диагностическое значение комплексной ультразвуковой диагностики при ретинобластоме у детей // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2009. – № 4(59). – С.74-75 (14.00.00; 19).
11. Bahritdinova F.A., Islamov, Z.S. Clinical characteristics and differential diagnosis of etinoblastoma // Medical and Health Science J. – Praha, 2012. – Vol.12, – P. 1-6.
12. Исламов З.С., Сулаймонов И.Н., Усманов Р.Х. Результаты лечения лучевой катаракты у больных с ретинобластомой // Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2013. – № 1, – С.108-110 (14.00.00; 3).
13. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х. Частота встречаемости ретинобластомы по областям Республики Узбекистан // Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2014. – №2. – С.97-99 (14.00.00; 3).
14. Исламов З.С., Кушалиев О.А., Алимходжаева П.Р., Гильдиева М.С. Анализ цитогенетических изменений при ретинобластоме // Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2014. – № 2, – С.16-17 (14.00.00; 3).

15. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усмонов Р.Х. Распространенность ретинобластомы в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – Т., 2014. – №5. – С.64-67 (14.00.00; 5).
16. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Гильдиева М.С. Диагностика и лечение ретинобластомы // Журнал «Практическая медицина». – 2015. – Том 1, №2(87). – С.106-110.
17. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Гильдиева М.С. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы // Журнал «Практическая медицина». – 2015. – Том 1, №2(87). – С.137-139.
18. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Гильдиева М.С. Клиника и диагностика ретинобластомы // Журнал «Практическая медицина». – 2016. Том 1, №2(94). – С.22-26.
19. Исламов З.С. Частота распространенности ретинобластомы в Узбекистане // Журнал «Теоретической и практической медицины». – 2016. – №5. – С.17-18 (14.00.00; 3).
20. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х., Юсупов Б.Ю., Абдувалиев А.А., Мусаева Ш.Н. Мониторинг цитогенетических изменений в крови у больных с ретинобластомой до и после лечения // Журнал практической медицины. – 2017. – №3(104). – С.68-71.
21. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы // Журнал «Современные технологии в офтальмологии». – 2016. – №1(9). – С.95-97.
22. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Гильдиева М.С. Изучение дерматоглифических особенностей у детей больных ретинобластомой // Журнал практической медицины. – 2017. – №3(104). – С.105-108.
23. Islamov Z.S. et al. An International survey of Classification and Treatment choices for Group D Retinoblastoma // Int. J. of Opth. – 2017. – Vol 3, №3. – P.151-157.

## **II Бўлим (II часть; II part)**

24. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Изучение дерматоглифических особенностей у детей с ретинобластомой // Новости дерматологии и венерологии. – Т., 2002. – № 2. – С.40-41.
25. Исламов З.С., Агзамходжаева Д.А., Козловская Г.М., Усманов Р.Х., Султанова Ш.Ш. Оценка эффективности первичной хеморедукции при внутриглазных опухолях: Метод. рекомен. – Т., 2006. – 9 с.
26. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Козловская Г.М. Особенности клиники и диагностики ретинобластомы. Метод. рекомен. – Т., 2011. – 22с.
27. Исламов З.С., Усманов Р.Х., и др., Частота больных с ретинобластомой по полу, возрасту и по стороне поражения// М., 2013. – Онкохирургия, V 5, – Спецвыпуск №1. – С.112.
28. Islamov Z.S., Ibragimov U.K., Sosnovskiy V.V. Free-radical lipid oxidation and antioxidant system in children with retinoblastoma. Chemistry and physics of lipids. Vol.118. Nos. 1-2. September 2002. P.94-95.
29. Исламов З.С. Возрастные особенности при ретинобластоме// Онкология и радиология Казахстана. – Алмата, 2010. – №3-4, – С.152.
30. Islamov Z.S., Usmanov R.H. Local use of carboplatin in complex treatment of retinoblastoma // Annals of Oncology.–Milan,2010.–Vol.8.–P.1047.

31. Islamov Z.S., and Gildiyeva, M.S. Characteristics of genetic changes in patients with retinoblastoma and familial cancer// European J. of Ophthalmology. SOE 2011 Abstracts. EP-ONC-510. Available at <http://www.eur-j-ophthalmol.com>
32. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Возможность прогнозирования заболеваемости ретинобластомой// Вопросы онкологии. – Москва, 2013. – Том 59. – Vol.5, – №3. – С.167-168.
33. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Хакимова Д.Ф., Чугунова Г.М. Отдаленные результаты лечения ретинобластомы// Вопросы онкологии. – М., 2013. – Т. 59 Vol.5, – №3. – С.165-166.
34. Исламов З.С. Анализ случаев ретинобластомы за 1985-2010 годы// Вопросы онкологии. М., 2013. – Т. 59 – Vol.5, – №3. – С.166-167.
35. Исламов З.С. Анализ причин смерти у больных с ретинобластомой// Вопросы онкологии. М., 2013. – Том 59, – Vol.5, – №3. – С.164-165.
36. Исламов З.С. Усманов Р.Х., Тураева Ш.Е., Ташбекова С.С. Результаты органосохранного лечения у детей с ретинобластомой. Российская педиатрическая офтальмология. – М., 2014 г. Том 9, №3, стр.58.
37. Исламов З.С. Изучение распространенности ретинобластомы в Узбекистане. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.779.
38. Исламов З.С. Частота ретинобластомы в Узбекистане. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.779-780.
39. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х., Хакимова Д.Ф., Чугунова Г.М., Агзамходжаева Д.А., Рахматуллаева Д.Т. Отдаленные результаты лечения ретинобластомы. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.161.
40. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Ретинобластома вчера и сегодня. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.161.
41. Исламов З.С., Усмонов Р.Х. Органосохранное лечение при ретинобластоме Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.162-163.
42. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Значение онкомаркеров пролиферации и апоптоза при ретинобластоме. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкол. журнал, 2014, №3 (03) стр.163-164.
43. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Прогнозирование заболеваемости ретинобластомой. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.164.
44. Исламов З.С. Развитие вторичной глаукомы при ретинобластоме. Тезисы 8-съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 2014, №3 (03) стр.164-165.
45. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Рахматуллаева Д.Т. Ретинобластома у 17-летнего пациента. Российская педиатрическая офтальмология. – М., 2014 г. Том 9, №3, стр.57.
46. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Прогностическое значение онкомаркеров пролиферации и апоптоза при ретинобластоме. Российская педиатрическая офтальмология. – М., 2014 г. Том 9, №3, стр.57.
47. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Усманов Р.Х., Полатова Д.Ш. Генетический скрининг и алгоритм ранней диагностики и лечения ретинобластомы. Метод. пособие. Т., 2014. –20с.

48. Исламов З.С., Отаева Н., Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А. Иммуногистохимический анализ экспрессии генов p53, Bcl2, Ki-67 в опухолевых клетках больных ретинобластомой – Журнал «Успехи молекулярной онкологии» 16-17 декабрь 2015 года, стр. 35-36.
49. Исламов З.С., Гильдиева М.С., Мусаева Ш.Н., Усманов Р.Х. Изучение холестерина статуса у пациентов с ретинобластомой. – IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Евразийский онкологический журнал, 2016, том 4, №2 – стр. 168-169
50. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Скрининг детей с подозрением на ретинобластому с помощью аппарата RetCam. – IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Евразийский онкологический журнал, 2016, том 4, №2 – стр. 169.
51. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Мониторинг семейной ретинобластомы. – IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Евразийский онкологический журнал, 2016, том 4, №2 – стр. 169-170.
52. Усманов Р.Х., Исламов З.С. Трилateralная ретинобластома. – IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. «Евразийский онкологический журнал», 2016, том 4, №2 – стр. 170-171.
53. Исламов З.С., Ибрагимов У.К. Неинвазивный метод исследования ретинобластомы у детей// Матер. юбилейной научн. конф. – С.Пб, 2001. – С.328-329.
54. Исламов З.С., Мансурова Г.Б., Козловская Г.М. Результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей// Матер. юбилейной научн. конф. – С.Пб, 2001. – С. 327-328.
55. Исламов З.С., Козловская Г.М. Информативность метода кристаллографии слезной жидкости в диагностике ретинобластомы// Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Матер. научн.-практ. конф. – М., 2001. – С.50-52.
56. Islamov Z.S., Ibragimov U.K. Retinoblastoma: the new aspects of the pathogenesis // Asia-Pacific Cancer Congress. – Manila, 2001. – Poster №: HNC#11.
57. Islamov Z.S., Mansurova G.B., Kozlovskaya G.M. Outcomes of the complex treatment children with retinoblastoma// Asia-Pacific Cancer Congress. – Manila, 2001. – Poster №: HNC#17.
58. Islamov Z.S. Lacrimal fluids of children with retinoblastoma. Asia-Pacific Cancer Congress. – Manila, 2001. – Poster №: HNC#18.
59. Islamov Z. Analysis of retinoblastoma cases in Uzbekistan between 1985-2000 years// XI International Congress of Ocular Oncology. ICOO 2004. – Hyderabad, India. Scientific session 7, Rb 3.
60. Islamov Z., Gildieva M.S. The importance of the genotypic tendency in tumor formation in Twins with Retinoblastoma// XI-International Congress of Ocular Oncology. ICOO 2004. – Hyderabad, India. Abstracts. P. b/ 57.
61. Исламов З.С. Ретинобластома в Узбекистане с 1985-2000 гг.// Материалы III-съезда онкологов стран СНГ. – Минск, Беларусь. 2004.– С. 225.
62. Исламов З.С., Рахматуллаева Д.Т., Гильдиева М.С. Иммунологический и цитогенетический мониторинг у больных с ретинобластомой// Матер. Росс. Онкол. научного конгресса, – М. 2004. – С.166.
63. Исламов З.С. Характеристика заболеваемости злокачественными опухолями глаза и его придатков// Материалы III-съезда онкологов стран СНГ. – Минск, Беларусь. 2004. – С. 225.

64. Исламов З.С. Накопление продуктов окисления липидов как маркеры роста ретинобластомы // Актуальн. пробл. онкол.: Матер. 1 конгресса онкологов Узбекистана, – Т. 2005. – С. 242-243.

65. Исламов З.С. Организация онкоофтальмологической помощи в Узбекистане// Актуальн. пробл. онкол.: Матер. 1 конгресса онкологов Узбекистана, – Т. 2005. – С. 239-242.

66. Исламов З.С. Онкоофтальмологияда учрайдиган диагностик хатолар// Перспективы развития детской офтальмологической службы: Матер. науч. практ. конф. –Т. 2005. –С 259-262.

67. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Генетические исследования больных с ретинобластомой. Актуальные вопросы диагностики и лечения глазных болезней: Матер. междунар. конф. –Алматы. 2006.–С. 265-267.

68. Исламов З.С. Экстракция постлучевой катаракты у больных с ретинобластомой// Матер. IV съезда онкологов и радиологов СНГ, – Баку. 2006. – С. 265.

69. Исламов З.С. Усмонов Р.Х. Комплексное лечение ретинобластомы модификатором Метронидазолом. Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. 2006г. г. Баку. С.95.

70. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Генеалогический анализ в скрининговой диагностике при ретинобластоме// Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей: Матер. науч. практ. конф. – М., 2007. – С.76-79.

71. Исламов З.С. Этапность онкоофтальмологической помощи в Узбекистане// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. – М. 2007 – С.35-38.

72. Исламов З.С. Заболеваемость ретинобластомой в Узбекистане в период 1985-2000 гг. // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. – М., 2007.–С.38-39.

73. Исламов З.С., Рахматуллаева Д.Т. Сравнительная характеристика пролиферации и апоптоза при злокачественных опухолях органа зрения// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. –М., 2007. – С.39-44.

74. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Цитогенетическое исследование при ретинобластоме с медико-генетическим консультированием// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. – М., 2007. – С.46.

75. Исламов З.С., Каюмова Р.Р., Козловская Г.М. Информативность доплерографии и реконструктивной эхографии в диагностике опухолей глаза и орбиты// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. – М., 2007. – С. 129-134.

76. Исламов З.С. Лечение больных с лучевой катарактой// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: матер. междунар. симпозиума. – М., 2007. – С.211-213.

77. Исламов З.С. Онкоофтальмологияда учрайдиган диагностик хатолар сабаблари. Новые технологии в офтальмологии: Материалы научно-практической конференции, – Т., 2008. – С.31-32.

78. Исламов З.С., Мухамедов Р.С. ПЦР диагностика ретинобластомы в узбекской популяции. // Межд. Науч.практ. конф. «Новые технологии в офтальм.– 2008», Ташкент . – С.33-34.

79. Исламов З.С., Каюмова Р.Р. Новые технологии в ультразвуковой диагностике опухолей глаза и орбиты // Межд. Науч.практ. конф. «Новые технологии в офтальм.» – 2008, Ташкент. –С.32-33.
80. Исламов З.С, Рахматуллаева Д.Т., Хакимова Д.Ф., Гильдиева М.С. Влияние химиолучевой терапии на кинетические особенности злокачественных опухолей органа зрения // Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ, – Т., 2008. – С.49.
81. Исламов З.С., Каюмова Р.Р, Фазылов А.А. Современные технологии ультразвуковой диагностики в онкоофтальмологии. // Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ, – Т., 2008.–С.123.
82. Исламов З.С. Онкоофтальмология в Узбекистане// Актуальн. пробл. офтальмологии: Матер. науч. практ. конф. – Уфа. 2009. – С.57-60.
83. Исламов З.С. Комплексная ультразвуковая диагностика в онкоофтальмологии// Актуальн. пробл. офтальмологии: Матер. науч. практ. конф. – Уфа. 2009. – С.797-800.
84. Исламов З.С. Гильдиева М.С. Цитогенетические особенности при ретинобластоме// Актуальн. пробл. офтальмологии: Матер. науч. практ. конф. – Уфа. 2009. – С.800-804.
85. Исламов З.С. Анализ заболеваемости ретинобластомой в Узбекистане за 1985-2000 гг.//Матер.науч.практ.конф. –Уфа. 2010. –С.35-36.
86. Исламов З.С. Особенности клиники ретинобластомы по данным онкоофтальмологического отделения// Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Матер.науч. практ. конф. –М.. 2010.–С.46-48.
87. Исламов З.С. Симптомокомплекс при ретинобластоме//Новые технологии в офтальмологии: Матер. науч. практ. конф. –Т. 2010. –С.31-32.
88. Исламов З.С. Хирургическое лечение и реабилитация больных с ретинобластомой// Матер.VI-съезда онкологов и радиологов стран СНГ, – Душанбе. 2010. №445. – С.109.
89. Исламов З.С. Гильдиева М.С. Особенности распределения HLA-антигенов у больных с ретинобластомой// Матер. VI-съезда онкологов и радиологов стран СНГ, – Душанбе. 2010. №161. – С.68.
90. Исламов З.С. Маскарадный синдром при ретинобластоме//Матер. II Конгресса онкологов Узбекистана, 2011. – Т. – С.110-111.
91. Исламов З.С. Особенности клиники ретинобластомы. Актуальные проблемы микрохирургии глаза. Науч..пр. конф. с межд. Участием. – 2011. Ташкент. С.193-194.
92. Исламов З.С., Гильдиева М.С. Особенности распределения HLA-антигенов при ретинобластоме у детей узбекской популяции// Матер. II Конгресса онкологов Узбекистана, –Т. 2011. – С.37.
93. Исламов З.С. Связь операций, проведенных в комплексном лечении ретинобластомы с возрастом// Матер. II Конгресса онкологов Узбекистана, 2011. – Т. – С.112-113.
94. Исламов З.С. Усманов Р.Х. Карбоплатин в комплексном лечении ретинобластомы// Матер. II Конгресса онкол. Узбекистана, 2011. – Т. – С.116-117.
95. Islamov Z. Retinoblastoma: Analysis Of Mortality In Uzbekistan// XV Biannual Meeting ISOO 2011. 1846 RB3 – Buenos Aires, Argentina, Abstract Book. – P.35-36.

96. Islamov Z. Retinoblastoma in children. Analysis of 518 cases// XV Biannual Meeting ISOO 2011. 1846 RB3. – Buenos Aires, Argentina, Abstract Book 1833 RBp105. – P.32.

97. Islamov Z. Extraction of Radiation induced cataract at patient with retinoblastoma// XV Biannual Meeting ISOO 2011. 1846 RB3. – Buenos Aires, Argentina. Abstract Book.1857 RBp123, – P.54.

98. Islamov Z. Peculiarities of retinoblastoma course// Онкология XXI века: Матер. XVI Итало-франко-российской межд. конф, Метц, Франция 2012 – С.119-123.

99. Islamov Z.S. Kayumova R.R. Complex ultrasonic investigation at retinoblastoma// World Ophthalmology Congress, 2012. – Abu Dhabi, United Arab Emirates. – PO ONC-28. – P.574.

100. Islamov Z.S. Advantage of complex ultrasonic investigation at retinoblastoma// 23rd ICACT –Paris, France. 2012. – IC/AB130. – P.169.

101. Islamov Z.S. The retrospective analysis of retinoblastoma cases in Uzbekistan// 23rd ICACT – Paris, France. 2012. –IC/AB129. –P.172.

102. Исламов З.С. Факторы влияющие на смертность больных с ретинобластомой// Матер. VII-съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Астана. 2012. Стр. 94.

103. Исламов З.С. Усманов Р.Х. Местное применение химиопрепарата Карбоплатин при лечении ретинобластомы// Матер.VII-съезда онкологов и радиологов стран СНГ, –Астана. 2012. №945. –С. 446.

104. Islamov Z., Gildieva M., Hakimova D. Genetic traits of retinoblastoma// 24rd ICACT – Paris France. – Abstract Book, – Poster IC/AB698, – 2013. – p344.

105. Islamov Z.S., Vahobov O.U., Babakulov S.H Comparative Analysis of Retinoblastoma Cases in Children in Uzbekistan for the Period of 25 Years// 24rd ICACT – Paris France, – Abstract Book, – Poster IC/AB697, 2013. – p.343.

106. Islamov Z.S. Results of radiation-induced cataract extraction in young children treated for retinoblastoma// XVI Biannual Meeting ISOO Cleveland. – Ohio, USA, 2013. – № 2362.p.39.

107. Islamov Z.S. Modality of Surgical Treatment for Retinoblastoma and Age of Patients// XVI Biannual Meeting ISOO – Cleveland, Ohio, USA. 2013. – № 2363 RES 234. p.152.

108. Islamov, Z.S. Clinical Presentation of Retinoblastoma in Uzbekistan// XVI Biannual Meeting ISOO, – Cleveland, Ohio, USA. 2013. –№ 2364 RES 3.p.3.

109. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Сулейманов И.Н. – Сравнительный анализ пола и возраста больных с ретинобластомой// Актуальные проблемы микрохирургии глаза: Матер. науч. практ. конф. – Т. 2013. – С. 113.

110. Исламов З.С., Усманов Р.Х., Сулейманов И.Н. Факторы, влияющие на смертность от ретинобластомы// Актуальные проблемы микрохирургии глаза: Матер. научн практ. конф. – Т., 2013 – С.112-113.

111. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Анализ 502 случаев ретинобластомы// Актуальные проблемы микрохирургии глаза: Матер. научн практ. конф. – Т.. 2013. – С.132.

112. Исламов З.С. и др. Изучение отдалённых результатов лечения ретинобластомы// Актуальные проблемы микрохирургии глаза: Матер. научн. практ. конф. – Т. 2013.. – С.131-132.

113. Z.Islamov, R.H.Usmanov, T.Kivela. Studying predicting possibilities of Retinoblastoma. Poster IC/AB1301. 25–rd ICACT. Paris France, 2014г. P.154.

114. Z.Islamov, M.Gildieva, R.H.Usmanov. The prognostic value of tumor markers of proliferation and apoptosis in Retinoblastoma. Poster IC/AB1395. 25–rd ICACT. Paris France, 2014г. P.158
115. Z.Islamov, D.Hakimova, M.Gildieva. Long-term outcomes of Retinoblastoma treatment. XXXIV –International Congress of Ophthalmology–WOC2014. Tokyo, Japan, 2014г. Final Program, PO-1055.
116. Исламов З.С., Бахритдинова Ф.А. Скрининг ретинобластомы. Актуальные проблемы офтальмологии. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. Ташкент, 2014. Стр.44
117. Исламов З.С. Заболеваемость ретинобластомой в Узбекистане. Актуальные проблемы офтальмологии. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. Ташкент, 2014. Стр.43
118. Исламов З.С., Усманов Р.Х. Ретинобластома: Возможности прогнозирования заболеваемости. Актуальные проблемы офтальмологии. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. Ташкент, 2014. Стр.87.
119. Islamov Z., Usmanov R. Eye-Preserving treatment of Retinoblastoma. Poster IC/AB2624. 26–rd ICACT. Paris France, 2015г. P.256.
120. Islamov Z. Secondary glaucoma in retinoblastoma. 26–rd ICACT. Paris France, 2015г. P.256.
121. Islamov Z. Increase of intraocular pressure in retinoblastoma. XVI Biannual Meeting ISOO 2015 Paris, France Abstract Book, P 53, № 25.
122. Islamov Z. The frequency and prevalence of retinoblastoma in Uzbekistan. XVI Biannual Meeting ISOO 2015 Paris, France Abstract Book, P 40, № 12.
123. Islamov Z., Usmanov R. Rare case of retinoblastoma in the 17 year old boy – Poster IC/AB3007. 27-rd ICACT. Paris France, 2016г. P.207.
124. Islamov Z., Usmanov R. Study of frequency of retinoblastoma in Uzbekistan. – Poster IC/AB3008, 27-rd ICACT. Paris France, 2016г. P.207.
125. Islamov Z., Usmanov R. Long observation of survivors of retinoblastoma. – Poster IC/AB3006. 27-rd ICACT. Paris France, 2016г. P.206.
126. Islamov Z., Usmanov R. Morbidity rate of the retinoblastoma in Uzbekistan – PO – 124. WOC2016, Guadalajara, Mexico, February 5-9, 2016г.
127. Islamov Z., Usmanov R. Ultrasound control of retinoblastoma treatment results – PO – 1127. WOC2016, Guadalajara, Mexico, February 5-9 2016г.
128. Исламов З.С., Усманов Р.Х. «Программа для ранней диагностики ретинобластомы у детей». Авторское свидетельство: №DGU 03834.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди  
(21.06.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 29.06.2018.  
Қоғоз бичими 80x641/16. «Times New Roman»  
гарнитураси рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 2,75. Адади 100. Буюртма №72  
100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 70

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида  
чоп этилди.



