

**СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**  
**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА**  
**РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**«ТАСДИҚЛАЙМАН»**  
**Соғлиқни сақлаш вазирлиги**  
**илмий -техник кенгаш раиси**  
\_\_\_\_\_ **Ш.К.Атаджанов**  
**« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 й.**

**НИШАНОВ Д.А., МАТРАСУЛОВ Р.С., КАРИМОВА Н.С.**

**БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИГА ХОС МОРФОЛОГИК ВА**  
**ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР**

**Монография**

**Тошкент - 2025**

**UDK:**

**КБК:**

**Болалар нефробластомасига хос морфологик ва  
иммуногистокимёвий ўзгаришлар**

**Монография. – Т.: Нашриёт номи 2025, 115 вароқ.**

**Муаллифлар:**

Нишанов Д.А. - т.ф.д., профессор, РИОваРИАТМ патоморфология бўлими илмий рахбари, РПАМ директори

Матрасулов Р.С.– PhD. Хоразм вилояти Патологик анатомия экспертиза бюроси рахбари

Каримова Н.С. - PhD., РИОваРИАТМ радиотерапевти, ТТА тиббий радиология кафедраси ассистенти

**Рецензентлар:**

Эшбаев Э.А. – т.ф.д., ТТА “Патологик анатомия” кафедраси доценти

Бойко Е.В. – т.ф.д., проф, РИОваРИАТМ онкоуралогия бўлими илмий рахбари

Монографияда болаларда нефробластоманинг кўп учраши, клиник ва патанатомик ташхислашда хатоликларнинг учраб туриши, касалликда даволаш тактикасини танлаш муаммоларининг мавжудлиги, ўсма тўкимасининг реакциялари ва қон томирларининг ўзига хос ўзгаришларини морфометрик ва тўкима иммуногистокимёвий экспрессияланиш хусусиятларини чуқур ўрганиш ёритилган.

Шу муносабат билан ушбу муаммога бағишланган ва монография шаклида тақдим этилган ҳар қандай янги илмий тадқиқот ўз қизиққан ўқувчини кутиб олади.

Китоб барча ихтисосликдаги патологоанатомлар, патоморфологлар, онкологлар, болалар онкологлари ва урологлар, илмий ходимлар, магистрлар, клиник ординаторлар ва талабалар учун жуда фойдали бўлишига ишонаман.

Монография Республика онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази муаммо хайъатида муҳокама қилинган

Баённома № «23» апрель 2025 й.

Монография Республика онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази илмий кенгаш томонидан чоп этишга тавсия этилди.

Баённома № «26» апрель 2025 й.

ISBN:

## ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА ҚИСҚАРТМАЛАР

РИО ва РИАТМ	Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази
НБ	нефробластома
ОВ	опухоль Вильмса (Вилмс ўсмаси)
ИГХ –	иммуногистохимия.
ДАКО –	Денмарк Дания Республикаси.
pTNM –	ўсмаларнинг гистологик таснифлаш.
КТ –	компьютер томография.
G –	хужайралар митоз босқичлари.
G <sub>0</sub> –	митоз йўқ.
S –	хужайра бўлиналиган синтез даври.
G <sub>1</sub> –	митозга тайёргалрлик даври.
G <sub>2</sub> –	митоздан кейинги давр.
АРАФ –	апаптозни фаоллаштирувчи омил.
МЙБГ –	метайодобензилгуанидин синтиграфияси.
АҚШ –	Америка қўшма штатлари.
РФ –	Российская Федерация.
РБЎ-	Буйрак робдоид ўсмаси.
ДНК –	Дезоксирибонуклеин кислота.
ЭРВЎ –	экстроренал Вильмс ўсмаси.
НWTС –	Шимолий америкадаги маҳаллий Вильмс ўсмалари тадқиқот гуруҳи.
ГПОҲ -	Немисларнинг болалар онколог ва гематологолари жамяти.
ЎИКҚТ -	Ўсма ичи кичик қон томирлар.
ЭРВЎ -	Экстраренал Вильмс ўсмаси.
ЧЛС –	чашечно-лоханочная система (косача-жомча тизими).

SIOP –	The International Society of Paediatric Oncology - Халқаро болалар онкологлари уюшмаси.
WAGR	Syndrome – Wilms tumor – Aniridia - Genital anomalies – mental Retardation Syndrome
WT1 –	(Вильмс ўсмаси оқили) 11p13 хромосомасида жойлашган, нефробластоманинг асосий маркери ҳисобланади.
CD34 –	қон томир интимасини бўййди, ўсмани васкулиризациясини белгилаб беради.
p53 –	бу хужайра циклини тартибга солувчи транскрипция омилидир.
Ki-67 -	ядро оқили ўсма хужайралари пролиферациясини белгилайди.
Bcl 2 -	митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилувчи омилидир.

## КИРИШ

**Мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунё аҳолиси ўртасида турлича касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ортишига қарамадан, турли туман омиллар таъсирида буйракда ривожланадиган хавfli ўсма касалликлари долзарб муаммолардан бирига айланиб бормоқда. Шулардан бири бу нефробластома бўлиб, «...бу юқори хавfliликка эга, буйракнинг ривожланаётган тўқималаридан келиб чиқадиган эмбрионал ўсма, 5 ёшгача бўлган болаларда сийдик-таносил тизимининг кенг тарқалган хавfli ўсмаси ҳисобланиб...»<sup>1</sup> ўғил болалар қиз болаларга қараганда бироз кўпроқ кузатилади. Болалар онкологияси эпидемиологиясида катталардан фарқли ўлароқ, ўсма ривожланиши билан географик ҳамда атроф муҳитнинг бошқа ташқи омиллари орасидаги боғлиқлари мавжудлиги сабабли болалар орасида ушбу ҳолатни бартараф этишга қаратилган ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш жараёнлари бугунги кунда тиббиётнинг энг муҳим бўлган долзарб вазибалардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда буйракдаги хавfli ўсма касалликларининг ҳар хил сабаблар таъсирида ривожланадиган патологик хусусиятларини кенг қамровли ташхислашни такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада хавfli ўсма касалликларида ўлим сабаби ҳисобланган нефробластоманинг болалар ёши, жинсига қараб учраш даражаси, хавfli ўсманинг тарқалиши ва жойлашишига боғлиқлиги, буйрак тўқималаридаги макроскопик ва микроскопик ўзгаришлар, нефробластомада умумий қон кўрсаткичлар билан боғлиқлиги, ҳамда хавfli ўсма касалликларининг ривожланиш мезонларини ўрганиш ва касалликни олдини олишга қаратилган даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган қатор ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш, жумладан, турли даражада

ривожланадиган онкологик касалликларини эрта даврларида ташхислаш, даволаш ва профилактик чораларни сифатини яхшилашга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, буйрак хавfli ўсма касалликларидаги патоморфологик хусусиятларини ўрганиш орқали онкологик касалликларни даволаш тактикасини янада такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Олиб борилган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, хавfli ўсма касалликларда, жумладан нефрбластомада ривожланадиган бир қанча асоратлар бутун жаҳонда касалланиш ошиши ва эрта асорат бериши натижасидаги ўлимнинг асосий

сабабчиларидан бири бўлиб, соғлиқни сақлаш доирасида ортиқча молиявий ва ижтимоий муаммо туғдириб келмоқда. А.Мусса ва ҳаммуалифлар (2016) олиб борган тадқиқотларида Вильмс ўсмаси бўлган болаларнинг деярли 10%да ривожланишдаги туғма нуқсонларнинг ассоцирланган синдром кузатилади. Халқаро болалар онкологлари уюшмаси (СИОП) ўтказган дастлабки клиник тадқиқотларида операциядан олдинги нурланиш радикал жарроҳликни осонлаштириши ва очиш ҳолатларини камайтириши кўрсатилган. Кейинги тадқиқотлар операциядан олдинги кимётерапиядан кейин ҳам худди шундай натижа қайд этилди. Нефробластома билан оғриган болаларни даволаш учун тактикани тўғри танлаш асосан касалликнинг босқичларига ва морфологик тузилишига боғлиқ бўлиб, умуман олганда, уларни кимётерапия ва нуртераия билан даволаш яхши самара беради. Шу билан бирга, беморнинг узок умр кўриши билан ривожланиши мумкин бўлган кеч радиациявий шикастланиш туфайли бу ўсмаларни биргаликда даволашнинг замонавий схемаларида радиотерапия кимётерапияга нисбатан минимал рол ўйнайди (В.П.Белова, Г.В.Голдобенко, Ф.Р.Джабаров, И.В.Глеков, 2000).

Ўзбекистонда хавфли ўсма касалликларида экстраренал Вильмс ўсмалари ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш ҳамда беморга онкожарроҳлик ва реконструктив жарроҳлик нуқтаи назаридан замонавий комплекс даволаш борасида юқори технологияли операциялар ўтказилиб, бир қатор ишлар бажарилган (Г.Г.Ҳақимова, Х.И.Жуманиёзов, Г.А.Ҳақимов, Ҳ.У.Мусурмонов, Ш.Т.Усмонова, С.Ф.Қодирова, А.Т.Ҳақимов, Ш.Ш.Қодиров, 2021). Бундан ташқари Х.А.Валиев (2016) нефробластомаси бўлган болаларда даво тактикасини корректив танлаш бўйича ҳам бир қанча ишлар олиб борган ва нур терапияларини узок қўлланиши натижасида ривожланадиган кечки радиацияга алоқадор жароҳатланишлардаги патоморфологик хусусиятларини баҳолаган.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики, болалардаги нефробластоманинг ўрни, сийдик айирув тизимидаги ўсмаларда визуализация усуллари информатив бўлишлиги, умумий реакциялар ҳали етарлича тўлиқ

Ўрганилмаган, консерватив ёки жарроҳлик давони танлашдаги аниқ кўрсатмалар, буйрак нефробластомасида шошилиш жарроҳлик ёрдами ташкиллаштириш ва унинг олдини олиш усуллари аниқлашга оид аниқ бир стратегия мавжуд эмаслиги муаммони долзарблигини тақозо этади.

# **I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИ (ВИЛЬМС ЎСМАСИ) ҲАҚИДА ЗАМОНАВИЙ МАЪЛУМОТЛАР**

## **§1.1. Буйракнинг эмбриогенези ва онтогенезининг ўзига хос хусусиятлари**

Буйрак паренхимаси (найчали эпителий) сегментар оёқлардан ёки нефротомлардан, бириктирувчи тўқима ва қон томирлари мезенхимадан ривожланади. Буйрак каликслари ва тос бўшлиғининг ўтиш эпителийси эктодермадан келиб чиқади. Инсон эмбрионида сийдик чиқариш тизимининг ривожланиши умуртқали хайвонларнинг эволюцион ривожланишининг бир қатор босқичларини акс эттиради ва унга шаклнинг кетма-кет ўзгариши билан тавсифланади • пронефрос – бош, олдинги буйрак; • бирламчи буйрак (мезонефрос) – магистрал буйрак, Волф танаси; • иккиламчи буйрак (метанефрос) – тос, охириги ёки каудал буйрак.

Буйрак олдинги 8-10 жуфт сегментар оёқлардан ҳосил бўлади. Инсон эмбрионида у ишламайди ва бошланганидан сўнг (3 ҳафтанинг охирида) тескари ривожланишга учрайди. Бирламчи буйрак инсоннинг интраутерин ривожланишининг биринчи ярмида асосий ажратувчи орган ҳисобланади. У 25 та магистрал нефронлардан ҳосил бўлиб, улар бирламчи буйрак каналчаларига - метанефрига айланади. Кўр учи билан улар капилляр гломерула (аортадан чўзилган қон томирлари шохлари) устида ўсиб, буйрак каналчаларини ҳосил қилади. Иккинчи учи билан улар буйрак ривожланиши жараёнида ҳосил бўлган каналга караб ўсади ва у билан алоқага киришади. Бирламчи буйрак 4-ҳафтада пайдо бўлади, 2 ойда максимал ривожланишга этади ва ҳомилада 4-5 ойда мавжуд бўлишни тўхтатади. Дастлаб, пребуд ва бирламчи буйрак умумий каналга эга. Кейин олдинги буйракнинг канали узунламасига сиқилиш билан иккига бўлинади - бири олдинги буйракка, иккинчиси бирламчи буйракка тегишли. Афзаллик билан боғлиқ канал парамезонефрик (Мюллериян) канал деб аталади, бирламчи буйрак канали эса мезонефрик (Вольф) канали деб аталади. Яқуний буйрак тананинг бир неча

(12) каудал сегментлари нефротомларининг сегментланмаган массаси бўлган метанефроген қордонлар материалдан интраутерин ривожланишнинг 2 ойлигида шакллана бошлайди. Метанефроген хужайрали материалда буйрак каналчалари дастлаб зич қордонлар шаклида фарқланади, уларда кейинчалик лумен пайдо бўлади. Найчаларнинг кенгайган, кўп учлари деворли косачага ўхшаган инвагинациялар ҳосил қилади ва буйрак артериясининг метанефроген ўсимталарга ўсувчи шоҳлари билан алоқа қилади. Буйрак таначалари шундай пайдо бўлади. Буйрак каналчаларини метанефроген тўқималардан фарқлаш тос суягига энг яқин жойлардан метанефроген зоналарнинг юзаки қатламларигача бўлган йўналишда давом этади. Энг юзаки қатламларда, хатто туғилгандан кейин ҳам бир мунча вақт ўтгач, ёмон дифференсацияланган метанефроген хужайрали материал қолади, улардан янги буйрак каналчалари фарқланишда давом этади. Шундай қилиб, якуний буйрак учта манбадан ҳосил бўлади: нефроген тўқима (буйрак каналчаларига ажралади), мезонефрик канал (уретер, буйрак тос бўшлиғи, буйрак каликслари, папиллар йўллари ва йиғиш каналларини ҳосил қилади) ва мезенхима (қон томир тизими, интерстинум). Интраутерин ривожланишнинг иккинчи ярмида иккиламчи буйрак ҳомиланинг асосий чиқариш органига айланади. Ковук эмбрион даврининг 2-ойида клоака ва аллантоис қисмидан ривожланади. Клоака тананинг каудал учида жойлашган бўлиб, репродуктив ва сийдик йўллари ва ичак найчалари очиладиган депрессияни ифодалайди. Натижада, клоака олдинги урогенитал синус ва постериор ректал синусга бўлинади. Синусларнинг ажралиши билан мембрана парчланади ва мос келадиган тешиклар ҳосил бўлади. Чўққи, ўрта қисм ва пастки қисмдан иборат аллантоис урогенитал қисмга боғланган. Аллантоиснинг чўққиси лигаментга айланади ва унинг ўрта қисми ва пастки қисми сийдик пуфagini ҳосил қилади.

Туғилгандан кейин буйрак ривожланиши янги туғилган чақалоқнинг буйраги оғирлиги 10-12 г (катталар буйрак массасининг 1/10 қисмидан кам), кортекснинг юпка қатлами (1/4-1/5 медулла) билан аниқ лобуляр тузилишга эга. Катталар учун бу 1/2-2/3 медулла моддаларидир. Янги туғилган

чақалокнинг буйраклари асосий тузилмаларнинг етуклиги билан ажралиб туради. Буйрак таначаларининг сони нисбатан кўп уларнинг катталиги кичик ва капилляр қовузлокларнинг узунлиги анча қисқароқ, подоцит жараёнлари қисқа, заиф бўлади. Энг кам табақаланган нефронлар субкапсуляр худудларда жойлашган. Янги туғилган чақалокда нефроннинг таркибий қисмларининг ривожланиши тўлиқ эмас: тубулалар қисқа ва ихчам жойлашган. Ушбу микроструктуравий хусусиятлар ҳар бир буйрак танасининг филтрлаш аппаратининг кичикрок юзасини аниқлайди. Бунинг оқибати натрий, глюкоза ва сувнинг реабсорбтсиясини камайтиради, яъни. сийдикни қонцентратсиялаш қобилиятининг пастлиги. Янги туғилган чақалокларнинг буйракларида гематопоез ўчоқлари топилиши мумкин. Бу даврда буйракларнинг асабий регулятсияси номукамал, чунки уларда бир нечта нерв шохлари ва учлари аниқланади. Туғилгандан 1 йил ўтгач, буйрак фаол ўсади ва унинг вазни 3 баробар ортади. Лобуляция 2 йилга йўқолади, гарчи баъзи ҳолларда катталарда давом этса ҳам. Биринчи йилда кортекс интенсив ўсади. 1,5 ойгача буйрак таначалари сони ўсишда давом этади. Болаларда улар катталарникига қараганда 5-7 баробар кўпроқ кесиш майдонига тўғри келади.

Кейинчалик, буйрак тўқималарининг массасининг кўпайиши фақат мавжуд нефронларнинг ўсиши ва фарқланиши билан боғлиқ. Туғилгандан кейин (5-7 ёш) сезиларли вақт ўтгач, гломеруляр филтрнинг тузилиши мураккаблашади: базал мембрана ниҳоят ҳосил бўлади, капилляр қовузлокларнинг узунлиги ортади, эпителиядаги фенестрае сони ортади ва уларнинг сони ва сони ва кўпайиши кузатилади. подотситлардаги жараёнларнинг узунлиги ортади. Капсула ниҳоят 5 ёшда, буйракларнинг бириктирувчи тўқимаси 8-10 ёшда ҳосил бўлади. Болаларда буйракларнинг морфологик етуклиги диетани ва патологик шароитларни бузган тақдирда озгина заифлик ва сув-туз балансининг бузилишига олиб келади. Боладаги хужайрадан ташқари сув катталарникига қараганда кўпроқ ҳаракатчан. Бу сув балансининг беқарорлиги учун муҳим сабабдир. Кислота-ишқор мувозанатини тартибга солувчи буйраклар фаолияти болада сезиларли

даражада паст бўлади. Буйракларнинг карбамидни чиқариш қобилияти чекланган. Глюкозани реабсорбтсия қилиш қобилияти ҳаётнинг 2-йилининг бошида тўлиқ шаклланади, шунинг учун глюкозанинг нисбатан кичик юки билан глюкозурия пайдо бўлиши мумкин. Аксинча, болада натрий реабсорбтсияси самаралироқ бўлади. Демак, шиш пайдо бўлишининг осон эҳтимоли. Бурилиш даври ва буйракларнинг функционал компенсацион имкониятларини ошириш 9-12 ойни назарда тутуди, яъни. тузлар ва оқсилларга бой озиқ-овқатга ўтиш вақти билан (Астрахан давлат тиббиёт университети, анатомия кафедраси профессори Б.Т. Куртусуновнинг маърузасидан олинган).

## **§1.2. Нефробластоманинг эпидемиологияси ва этиологик омиллари таъсирининг патолого-анатомик хусусиятлари**

Болалардаги ўсмаларнинг эпидемиологияси бўйича турли мамлакатларнинг етакчи болалар онкологлари ўзларининг барча ишларида хавфли ўсмаларнинг акушерлик патологияси, онанинг ҳомиладорлик давридаги вирусли инфекциялари, ҳомиладорлик даврида оналарни эмлаш, туғма ва оилавий омиллар, жинс ва ёш, ривожланиш нуқсонлари билан алоқаларини назарда тутилган.

Эпидемиология соҳасидаги етакчи эпидемиолог А. Миллер ўзи "эпидемиологик" деб атайдиган кенг шарҳида хавфли ўсмалар ва туғма нуқсонлар ўртасидаги муносабатларга эпидемиологик баҳо беради. У болалардаги ўсмаларни шартли равишда 3 гуруҳга ажратади.

1-гуруҳга лейкомия, нефробластома, жигар ва буйрак усти безлари саратони, нейробластома қиради. Ушбу ўсмалар кўпинча турли хил туғма нуқсонлар билан бирлаштирилади. Ўткир лейкоз учун Даун касаллиги билан бирга келиши характерли бўлиб, бу гуруҳнинг бошқа ўсмалари (нейробластомадан ташқари) гемигипертрофия билан қўшилиб келиши билан тавсифланади. Нефробластомада кўпинча аниридия (кўз рангдор пардасининг туғма йўқлиги) ривожланади.

2-гурухга мия ўсмалари ташкил қилади. Улар кўпинча марказий асаб тизимининг ривожланиш нуқсонлари билан бирлаштирилади (тугунли склероз ва нейрофиброматоз билан оғриган беморларда глиомаларнинг ривожланиш тенденцияси қайд этилади).

3-гурухга жинсий аъзоларнинг ўсмалари киради, улар ҳам кўпинча ривожланиш нуқсонлари билан бир вақтда содир бўлади.

Ю.Ю.Андреева ва ҳаммуал.(2020) берган маълумотлар бўйича буйракнинг аралаш хавфли ўсмаси ҳақида биринчи маълумот 1814 йилда пайдо бўлган. Вильмс ўсмаси болалардаги барча болалар ўсмаларининг тахминан 8% ни ва педиатрияда хавфли ўсмаларнинг 85% ни ташкил қилади. Кўпинча ўсма бир томонлама бўлади, баъзан 5% ҳолларда икки томонлама, синхрон ва метасинхрон бўлади.

Болалик ёшида энг кўп учрайдиган ҳосилаларидан бири қорин парда орти бўшлиғи ўсмаларидир. Улар гемобластозлардан (лейкоз, лимфома), марказий асаб тизими ва юмшоқ тўқималар ўсмаларидан кейин 4 ўринни эгаллайди. Қорин парда орти бўшлиғи ўсмалари орасида Вильмс ўсмаси деб номланувчи нефробластома бошқа ўсмаларига нисбатан кўпроқ учрайди.

Вильмс ўсмаси болалардаги барча ўсмаларнинг 20-25%ини ташкил қилади. Вильмс ўсмаси болаларда 2 ёшдан 5 ёшгача бўлган даврда кўп аниқланади. Вильмс ўсмасининг учраш даражаси бола ёшига боўлиқ бўлмайди. Шунингдек, ўнг ва чап буйракларда учраш даражалари орасида фарқлар аниқланмайди. Фақат 4-5% ҳолатларда Вильмс ўсмаси икки томонлама бўлиши мумкин. Начало формы

Нефробластомани даволаш стратегияси комбинацияланган даволашни (жаррохлик ва доривор усулларнинг комбинацияси) ўз ичига олади.

Ўсмага қарши даво муолажалари бошланишидан олдин нефробластома ташхиси кенг қамровли текширувлардан ўтказилади, шу жумладан морфологик ва иммуногистохимик таҳлил асосида белгиланади. Ўсмани ингичка игна билан аспирацион пункция қилиш натижасида олинган ўсма материалнинг цитологик текшируви ўтказилади. Ҳозирги вақтда

нефробластома билан оғриган болаларни комплекс даволашда ўсмани дастлаб 4 курс адювант кимётерапия → жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш → индивидуал ноадювант кимётерапия → нуртерапия билан даволаш тактикаси ишлаб чиқилган. Операциядан олдинги даврда даволаш масаласи мунозарали бўлиб қолмоқда. АҚШ болалар онкологлари ташхисни морфологик тасдиқламасдан, касалликнинг босқичини аниқламасдан, буни ноўрин деб ҳисоблашади. Бундай муаммолар Европада кенг тарзда ўрганилмоқда. Нефробластома (Вильмс ўсмаси) – болаларда энг кўп учрайдиган ёмон сифатли хавфли эмбрионал ўсмалардан бири ҳисобланади. Нефробластомалар эмбрионал нуқтаи назаридан такомиллашувнинг турли даражасида бўлган нефроген тўқималарнинг ҳосилаларидан иборат юқори хавфлилиқ даражасига эга бўлган мустақкам хавфли ўсма сифатида намоён бўлади. Бу ўсма 1899 йил ўз монографиясининг адабиётлар шарҳида буйрак ўсмалари ҳақида маълумотлар келтириб ўтган ва ўсманинг гистогенезини исботлаб берган Гейделберглик немис жарроҳи Макс Вильмс(1867-1918) номи билан аталади. Бу касаллик онанинг ёши ва болани Вильмс нефробластомаси билан туғилиш эҳтимоли орасидаги муносабатлар кўпинча туғма нуқсонлар билан бирга келиши мумкин. Ўтган асрда Макс Вильмс ўсмаларнинг бу тури устида кенг кўламда ўрганиш ишларини олиб борган ва биринчи бўлиб ушбу ўсмани тўлиқ таърифлаб берган. Вильмс ўсмаси организмни ҳомила ичи ривожланиш даврида мутацияга учраган примитив тўқималардан ривожланади [5;1355-1359-б, 14;215-218-б]. Улар турли хил тўқималардан иборат бўлиши мумкин экан. Бу ўсма кўпинча буйрак тўқимасининг ўтмишдош – куртак хужайраларидан ўсиб чиқади. Баъзан эса бу турдаги ўсмалар қолган бошқа турдаги тўқималарнинг этилмаган ўтмишдош – хужайраларидан иборат бўлар экан (масалан, мушак, тоғай ва эпителиал тўқималар)[19;28-33-б, 30;12-18-б, 99;46-54-б]. Шунинг учун бу нефробластомани «аралаш ўсмалар» ҳам дейилади. Нефробластоманинг хавфлилиги шундан иборатки, у прогрессив тарзда ўсиб боради ва эрта метастаз беради. Вильмс ўсмаси ташхиси қўйилган тахминан 10% болаларда ташхис аниқланган вақтнинг ўзида аллақачон

метастазлар ривожланган бўлади. Маълум бўлишича, буйракка қўшни бўлган лимфа тугунларни, шунингдек ўпка ва жигарни шикастлайди. Баъзи бир болаларда (5% атрофида) Вильмс ўсмаси дарҳол иккала буйракни ҳам жароҳатлайди. Одатда бундай болаларда ўсмалар нефробластома тўқималардан ривожланади. Бу тўқималар буйракнинг этилмаган эмбрионал тўқималар бўлиб, улардан Вильмс ўсмаси ривожланади деб ҳисобланади. Болалик давридаги бошқа турдаги онкологик касалликларга қараганда кўпинча маълум бўлган ривожланиш нуқсонлари ва саратоннинг ирсий синдромлари бўлган болалар нефробластома билан касалланадилар. Нефробластома – юқори хавфлиликка эга бўлган эмбрионал ўсма бўлиб, буйракнинг ривожланувчи тўқимасидан юзага келади. Касаллик болалар сийдик-таносил тизимининг кенг тарқалган хавфли ҳосилаларидандир [60;82;175-182-б., 116;3-8-б., 183; 628-638-б.].

Бошқа сабаблар бўлса ташқи муҳит, географик, климатик шароитлар она орқали бевосита таъсир кўрсатади, шунинг учун болалардаги ўсмалар этиологияси бу уларнинг ота оналарининг эпидемиологияси ҳамдир.

Болалик ва ўспиринлик даврларида Вильмс ўсмаси барча онкологик касалликларнинг тахминан 5,5% ини ташкил қилади. Ҳар йили Германия Болалар Саратон Регистри(Майнс ш.)да 14 ёшгача бўлган болалар ва ўспиринларда нефробластома билан янги касалланиш ҳолатлари 100 та атрофида ташкил қилади. Яъни статистика бўйича 15 ёшгача бўлган болалар касалланиш даражаси ҳар 100 000 болага 1 та касалланиш ҳолати тўғри келар экан. Шундай экан Вильмс ўсмаси – бу эмбрионал ўсма бўлиб, кўпинча эрта ёшдаги болалар орасида кўпроқ учрар экан. Касалланганларнинг 68% бир ёшдан 5 ёшгача, 16% эса кўкрак ёшидаги чақалоқлардир. Ўғил болаларга қараганда қиз болаларда бир мунча камроқ кузатилади. Лекин ўсма катта ёшдаги болалар ва ўсмирларда ҳам учрайди. Катталар орасида бу касаллик билан касалланиш ҳолатлари жуда кам учрайди. Бу саратон турини асосан генетикага боғлаб тушунтирилади. Кейинги 50 йил давомида ушбу патологияни даволашда бир қанча муваффақиятларга эришилди. Исроилда

даво муолажаси олган 90% бемор тузалган. Оқ танлилар орасида нефробластома билан касалланиш 1 000 000 аҳолига 6-9 тани ташкил қилади, Осиё миллатлари орасида 3-4та ҳолат аниқланган бўлса, африкаликларда эса 10 та касалланиш ҳолатлари аниқланган. Эркаклар ва аёллар орасида касалланиш нисбати – 0,91:1, икки томонлама касалланиш ҳолатлари бўлса – 0,6:1 нисбатда кузатилади. Исроил ва бошқа мамлакатларда касалланишнинг энг юқори даражаси 3,5 ёшда, иккала буйракда Вильмс ўсмаси кўпроқ 2 ёшда аниқланади. Патология болалардаги барча хавфли ўсмаларнинг 6-7% ни ташкил қилади, эрта ёшдагиларда 10 та буйрак ўсмаларидан 9 таси нефробластомадир.

Экстраренал Вильмс ўсмалари болалар онкологияси адабиётида алоҳида ҳолатларнинг тавсифи билан жуда кам учрайдиган патология ҳисобланади[57;127-129-б., 59;75-79-б., 148;75-79-б.]. Буйрак ўсмалари барча ўсма касалликлари ичида 2-3%ни ташкил этади. Эркакларда аёлларга нисбатан 2 марта кўп учрайди. Буйрак ўсмалари болалардаги барча ўсма касалликларининг 20-50%ни ташкил этади (95%учрайди). Асосан 5 ёшгача бўлган болаларда кўп учрайди. Ўнг буйрак саратони - 60,3%, чап буйрак саратони - 39,7%ни ташкил қилади.

Нефробластома биринчи бўлиб 1814 йилда аниқланган бўлган. Вильмс ўсимтаси болалардаги барча ўсмаларнинг тахминан 8% ни ва педиатрияда хатарли ўсмаларнинг 85% ни ташкил қилди. Кўпинча ўсимта бир томонлама, аммо 5% ҳолларда жароҳатлар икки томонлама, синхрон ва метахрондир. Нефробластома плурипатент табақаланмаган жинсий хужайралар, ибтидоий эпителий ва стромал компонентлардан ривожланади. Ўсимта думалок, аниқ белгиланган тугун шаклида тақдим этилади, кўпинча псевдокапсула билан атрофдаги тўқималардан ажратилади, ранги оч кулрангдан жигаррангача. Консистенция ўсимта таркибий қисмларининг етуклик даражасига боғлиқ [46-47-б.].

Этиологияси асосан полиэтиологик бўлиб, гормонал омиллар, нурланишлар, кимёвий омиллар таъсири (антрахинолин, нитрозамин,

ароматик аминлар), дисэмбриогенетик таъсиротлар натижасида ривожланиши келтириб ўтилади [13;13-14-б., 14;215-218-б., 34; 52;19-23-б, 56;792-б., 70;1114-1118-б., 94;633-646-б., 120;175-181-б.].

Болаларда ўсмалар пайдо бўлишининг сабаблари бўлиши мумкин бўлган ташқи ва ички муҳит омиллари канцероген омиллар деб аталади. Физик, кимёвий, вирусли карциноген омиллар фарқланади. Физик омиллардан ионлаштирувчи нурланишнинг ҳар хил турлари алоҳида эътиборга лойиқдир. Болалар радиацияга катталарникидан кўра кўпроқ сезгир бўлишади. Радиацион терапиядан кейин иккиламчи ўсмаларнинг ривожланиши ушбу турдаги даволашнинг энг жиддий асоратларидан биридир[107;1564-1570-б., 130;2126-2131-б., 134;134-139-б., 179;987-994-б., 190;91-95-б.].

Болалардаги ўсмаларнинг келиб чиқишини тушунтириш учун умумий онкологияда қабул қилинган назариялардан фойдаланилади. Аммо болалар онкологиясига хос бўлган фарзлар мавжуд бўлиб, улардан бири XIX асрнинг 70-йилларида таклиф қилинган Конгейм назариясидир. Ушбу назарияга кўра, ўсмалар эмбриогенезнинг бузилиши натижасида пайдо бўлган доимий эмбрион рудиментлардан келиб чиқади[39;429-431-б., 60; 90;251-26-б., 103;721-723-б., 158;1586-1592-б, 180;260-266-б.]. Ҳомиланинг бачадон ичи ривожланишида тўқималарнинг эмбрион рудиментлари силжийди. Тана тузилишида фойдаланилмаган бу эктопик ҳужайралар узоқ вақт давомида ўзини намоён қилмаслиги мумкин. Ички ва ташқи таъсиротлар таъсирида бу рудиментлар ўсма кўринишида ўсиши мумкин.

Ўтган асрнинг 20-йилларида ишлаб чиқилган назарияларга асосан, ўсма ўсишининг пайдо бўлишида тўқиманинг узоқ вақт давомида кучли физиологик ёки патологик импульслар таъсир қиладиган шароитларда бўлиши катта аҳамиятга эга[2; 684-б, 23; 143-149-б]. Улар тўқималарнинг такроран nobud бўлиши ёки янгиланиши (тез-тез рентген нурлари таъсирида) ёки маълум ёш даврларида тўқималарнинг тез ўсиши таъсирида пайдо бўлиши мумкин. Иммунологик назорат назарияси катта қизиқиш уйғотади. Ушбу назарияга кўра, амалий соғлом бўлган одамларда ҳужайраларнинг хавфли

Ўзгариши эҳтимоли бўлиб, бу эса тананинг ҳимояси билан чекланади. Бу назария иммунитетни бузилган болаларда хавфли ўсмалар ривожланиши эҳтимоли кўпроқ эканлигида ўз исботини топади[24;176-177-б, 34; 48; 1-16-б, 71; 481-492-б, 79; 2501-2511-б.].

Хавфли неоплазияларнинг ривожланишида иммун механизмларининг роли концепцияси 1909 йилда Эрлих томонидан илгари сурилган бўлиб, кейин эса кўплаб тадқиқотчилар томонидан кенгайтирилган. Кейинги йил-ларда олиб борилган тадқиқотлар ўсмаларнинг ривожланишида иммуно-супрессия омилининг муҳим аҳамиятини тасдиқлади. Иммунологик кузатув концепцияси деб аталадиган бу назария нафақат тарафдорлари, балки болалардаги кўпчилик ўсмаларнинг келиб чиқишини тушунтириб бера олмаслигини даъво қилувчи кўплаб муҳолифларга ҳам эга[53; 383-384-б, 73;641-648-б, 81; 1851-1859-б.].

Болалар онкологияси учун энг қизиқарли назария - бу трансплацентар бластомогенез билан боғлиқ ўсмаларнинг келиб чиқиши назариясидир. Ушбу назарияга кўра, болалардаги кўпчилик неоплазиялар плацента орқали канцерогенларнинг ўтиши орқали пайдо бўлади[36; 158-165-б, 55; 69-74-б, 63; 200-204-б, 77; 429-б, 87; 598-б, 100; 1558-1568-б, 111; 1196-2001-б.].

Акушерлик амалиётида қўлланиладиган деярли барча дорилар плацента орқали ўтади. Тамаки ва алкогольнинг авлодларга трансплацентар таъсирини кўрсатадиган катта статистик материалларга асосланган ишлар мавжуд[119;163-169-б, 126; 131; 2132-2137-б, 135; 26,147-б].

Ирсий-генетик назария. Болаликда неопластик жараёнларнинг ривожланишига мойил бўлган 101 га яқин генетик жихатдан аниқланган синдромлар маълум. Болалардаги бир қатор туғма ўсмаларнинг этиологиясида ирсий омиллар асосий рол ўйнаши исботланган. Бу биринчи навбатда ретинобластома ва нефробластомага хосдир. Энг кенг тарқалган эмбрионал ўсмаларининг ривожланиши хромосома аппаратидаги структуравий ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида ўзига хос механизмларнинг кўпчилик тўқималарининг таъсирида маълум бир турдаги

онкогенлар фаоллашади [40; 144-148-б, 49; 115-116-б, 56; 792-б, 145; 248-253-б, 149; 158; 1586-1592-б]. Бир ёшгача бўлган даврда болаларда эмбрионал ўсмалар ("болаликнинг ҳақиқий ўсмалари") устунлик қилади; улар бу даврда барча хавфли неоплазияларнинг 85% ни ташкил қилади.

Агар эрта ёшни ҳисобга олмасак, болалардаги барча ўсмаларнинг тахминан ярми гемобластозлардир (ўткир лейкомия, хавфли лимфомалар) ҳисобланади. Буйраклар, симпатик асаб тизими, суяк ўсмалари (ўсмирларда) жуда тез-тез учрайди. Эмбрион хужайраларидан ривожланадиган ўсмалар эмбрионал ҳисобланади, лекин улар ҳар доим ҳам туғилган пайтида аниқланавермайди ва баъзан илк болалик даврида турли вақтларда пайдо бўлиши мумкин. [29; 1216-б, 33; 2-4-б,74; 245-251-б, 84; 239-244-б, 104; 721-723-б, 121;158-161-б, 129,3887-3894-б, 153; 628-638-б, 183; 240-251-б.].

Беш ёшгача бўлган ўғил болалар ва қиз болаларда учраш частотаси, онанинг ёши ва Вильмс нефробластомаси билан туғилиш ҳолатлари деярли бир хилда бўлиб, кўпинча туғма нуқсонлар билан бирга келади. Вильмс ўсмаси билан касалланиш ҳолатлари 15 ёшгача бўлган 1 млн болага 8,2 ҳолат яъни ҳар 10 000 чақалоққа 1 та ҳолат тўғри келади [7;146-148-б., 24;176-177-б., 70;1114-1118-б., 154;.]. Ҳар йили АҚШда Вильмс ўсмаси билан 650 та ҳолат ташхисланади. Осиёликларда касалланиш даражаси бир мунча паст бўлади. Вильмс ўсмаларида эркаклар ва аёллар орасидаги нисбат бир томонлама ҳолатларида 0.92 дан 1,00 гача бўлса, икки томонлама учраган ҳолларда эса 0,60 дан 1,00 гача ташкил қилади. Ташхис қўйилишидаги ўртача ёш Вильмс ўсмаси бир томонлама ривожланишида 44 ойликни, икки томонлама ривожланишида эса 31 ойликни ташкил қилади. [83;579-582-б, 94; 633-646-б, 154;. 186;64-68-б]. Вильмс ўсмаси бўлган болаларнинг тахминан 10 %ида туғма нуқсонли синдром мавжуд.

Ҳакимова Г.Г. ва ҳаммуаллифларининг(2021) таъкидлашича, экстраренал Вильмс ўсмалари болалар онкологиясига оид адабиётларида жуда кам учрайдиган патология ҳисобланади. Улар катталашган, ассиметрик қорин билан 10 ёшли болани экстраренал Вильмс ўсмаси (ЭРВЎ) билан

онкожарроҳлик ва реконструктив жарроҳлик нуқтаи назаридан юқори технологияли операция ўтказишган. Ташхисдан кейин яшаб қолиш 12 ойни ташкил этади [51; 148-150-б, 113; 331 -336-б, 127; 847-865-б, 133; 139-149-б, 139; 1776-1781-б, 148;75-79-б.].

Экстраренал Вильмс ўсмалари жуда кам учрайди ва уларнинг клиник кўриниши ўсманинг жойлашишига боғлиқ. Экстраренал Вильмс ўсмаси ташхиси деярли ҳар доим ўсма разекцияси ва ўсмани гистологик текширишдан ва иммуногистохимёвий текширишдан кейингина аниқ ташхис кўйилади[25; 85-б, 38;95-99-б, 64; 40-44-б., 68;637-646-б, 125;502-505-б, 162;1632–1635-б, 189;91-95-б.]. Эмбриогенез нуқтаи назаридан Вильмс ўсмаси турли даражадаги такомиллашган нефроген тўқималарнинг ҳосилаларидан ташкил топган хавфли ўсмалар. Бу ўсмалар нафақат оддий буйракда мавжуд бўлган турли тўқималар элементларини, балки скелет мушаклари, шиллиқ қават ва қатламли мугузланувчи эпителийни ҳам ўз ичига олиши мумкин [4;125-127 –б, 20; 200 - 202 –б, 26;169;815–826, 170;275–302-б.]. Маҳаллий тадқиқотга кўра Вильмс ўсмаси ташхиси учта мезонга жавоб бериши керак. Биринчидан, буйракдаги асосий ўсмани истисно қилиш керак. Иккиламчи экстраренал метастазлар ёки ёрдамчи буйрақлар билан бирламчи интраренал ўсмани истисно қилиш учун рентгенографик ва операция давомида тўлиқ текширувдан ўтиш керак. Иккинчидан, гистологик баҳолашда Вильмс ўсмасига хос бўлган бластема, эпителий ва строманинг уч фазали гистологик шакли мавжуд бўлиши керак ва ниҳоят, бутун ўсмани синчковлик билан текширганда, тератома ёки буйракка хос белгилари бўлмаслиги керак[57; 127-129-б, 80; 172-181-б, 97;463-470-б, 141;450 – 453-б, 161; 71 – 76-б, 191; 1772-9.-б.].

Болалар Онкологияси Жамияти баённомасига кўра, Вильмс ўсмалари кимётерапиядан кейин бутунлай сўрилган бўлса, паст хавфли ўсмалар бўлиши мумкин, агар улар уч фазали (бластома, эпителий ва эмбрионал хужайралар) бўлса, ўрта хавфли ўсмалар бўлиши мумкин. Бунга фокал анаплазия билан оғриган беморлар ҳам киради; агар фақат бластема хужайралари топилса,

диффуз анаплазия мавжуд бўлса, ёруғ ҳужайрали саркома ёки буйракнинг рабдоид ўсмаси каби бошқа ўсмалар мавжуд бўлса, юқори хавfli ўсмалар бўлиши мумкин.[16; 439-442-б, 82;175-182-б., 84;239-244-б., 122;28-32-б., 183;743-752-б., 187;79-82-б.].

**Хулоса.** Нефробластомабилан хасталаган болаларнингда сезиларли даражада кеч аниклаш ва етарли даражада кимёв ва нур терапия болаларнинг омон қолишига олиб келади. Мақсад билан диагностика усулларини оптималлаштириш, биз диагностика алгоритмини амалга оширдик. Полихимотерапиянинг самарадорлиги нефробластомали болаларда терапевтик патоморфоз даражасига боғлиқ шунингдек, башорат қилиш ва жаррохлик даврдан кейин даволаш дастуридир ундан кейин нур терапия ўтказилади бу ҳам беморлар умрини узайтиришга ва эрта асоратларни олдини олишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги яна бир бора исботланди.

### **§1.3. Нефробластоманинг гистологияси, иммуногистокимёвий ташхисоти**

Гистологик жиҳатдан Вильмс ўсмаси паст, ўрта ва юқори хавfli деб таснифланади. Хавф стратификациясига асосланган Вильмс ўсмасининг ушбу гистологик таснифининг аҳамияти Европа болалар онкологияси жамияти (СНОП) томонидан эътироф этилган[14; 215-218-б, 42;382-б, 48; 1-16-б, 105;263-282-б, 120;175-181-б, 132;3744-3751-б, ].

Вильмс ўсмаси Шимолий Америкадаги Маҳаллий Вильмс ўсмалари тадқиқот гуруҳи (НВТС) ва Европадаги болалар онкологияси жамияти томонидан ишлаб чиқилган хавф-хатарли қатламли баённомасига мувофиқ даволанади. Касалликнинг босқичига қараб биринчи босқичда жаррохлик, сўнгра ёрдамчи кимётерапия ва радиотерапия ўтказилиши самарали натижа берган. Аксинча, болалар онкологияси жамияти ёндашуви операциядан олдинги кимётерапияни, сўнгра жаррохлик резекциясини ва кейинги ёрдамчи даволашни ўтказишдан иборат. Иккала гуруҳ ҳам ажойиб омон қолиш кўрсаткичлари юқорилигини кўрсатди. Беморларга операциядан кейин

адекват кимётерапия ўтказилган[15; 23-25-б, 35;416-б, 75; 592-595-б, 110; 55-61-б, 122; 557-561-б, 163; 221 – 227-б, 177;528-536-б., 184; 743-752-б.].

Интраренал Вильмс ўсмалари доимий метанефрик бластемадан келиб чиқади деб тахмин қилинади, аммо экстраренал Вильмс ўсмаларининг гистогенези унчалик аниқ эмас. Андревс П.Е. ва ҳаммуаллифлари(1992) маълумотлари бўйича ЭРВЎ (Экстраренал Вильмс ўсмаси) гетеротопик метанефрик бластемадан келиб чиқади. Шунингдек, экстраренал Вильмс ўсмаси мезонефритик каналнинг доимий қолдиқларидан келиб чиқиши мумкин деб тахмин қилинади.

Оддий нефробластома-бу ибтидоий нефробластомани бирлаштирган уч фазали ўсимта (бластема) тўқимаси, тубуласиман, гламерулага ўхшаш тизилмаларни ҳосил қилувчи эпителий хужайралари ва мезенхима тўқималари, баъзида чизикли мушак ва суяк элементлари мавжуди. Шу нуқтаи назардан, нефробластома хилма-хиллиги бўйича тератомалар билан рақобатлаша олади. Макроскопик нуқтаи назардан, нефробластома одатда юмшоқ консистенцияга эга, бир-хил лезион сифатида намаён бўлади. Кесимида ўсимта юзаси бироз бўртиб чиқади, оқариб туради ёки кулранг ранг. Нефробластома қоида тариқасида, атрофдаги тўқималардан псевдокапсулалар билан аниқ чегараланган. Кўпинча кесганда септалар кўринади ва ўсма мултилабулярдир. Кистачалар пайдо бўлади қон кетиш ва некроз ўчоқлари жуда тез-тез кузатилади. Аммо камдан-кам ҳолларда аниқланади баъзида ўсма тегиниш учун жуда зич бўлиб, бу мезенхимал компонентнинг устунлиги билан изохланади. Классификацияда ҳам кам учрайди. Нефробластоманинг огирлиги буйрак билан 60 дан 6350 гр гача, ўртача 550гр (ўсимта тугунининг диаметри ўртача 12см). Кўп марказли ва икки томонлама ўсмалар 7,0 ва 5,4% ҳолларда кузатилади. Махаллий лимфа тугунлар, ўпка ва жигарга метастазлар характерлидир. Суякка метастазлар одатда кам учрайди 1%-дан кам ҳолларда. Микроскопик жиҳатдан кўп ҳолларда нефробластомалар уч фазали, аммо икки фазали фазали ёки монофазик ўсмалар мавжуд. Бластема варианты асосан безсимон эпителийдан ҳосил бўлмаган кичик, қуюқ рангли

дифференциаллашмаган хужайралар қувурларидан иборат. Эпителиал варианты асосан қувурли тузилмалар билан ифодаланди. Мезенхимал ёки стромал вариант асосан стромал элементлардан тузилган. Нефробластома ташхиси учун иммуногистохимёвий текшириш чекланган ахамиятга эга [108-109б.].

Интраренал Вильмс ўсмалари доимий метанефрик бластемадан келиб чиқади деб тахмин қилинади, аммо экстраренал Вильмс ўсмаларининг гистогенези унчалик аниқ эмас. Андревс П.Е. ва ҳаммуаллифлари(1992) маълумотлари бўйича ЭРВЎ (Экстраренал Вильмс ўсмаси) гетеротопик метанефрик бластемадан келиб чиқади. Шунингдек, экстраренал Вильмс ўсмаси мезонефритик каналнинг доимий қолдиқларидан келиб чиқиши мумкин деб тахмин қилинади.

Бу ўсманинг буйрак паренхимасидан ташқарида ривожланиши кам учраб, барча ҳолатларнинг 0,5-1% гача кузатилши мумкин. Ўсмалар аъзони ташқарисида жойлашганида локализациянинг казуистик хусусиятини ҳисобга олган ҳолда, адабиётларнинг аксарияти алоҳида ҳолатларни тавсифлаш билан чекланади. Операциядан кейинги даврда ўсма болалар онкологияси жамияти таснифлаш тизимига асосланиб, III босқич, оралик хавф (мусбат парааорттик лимфа тугунлари капсуласидан ташқари ўсма инвазияси) сифатида таснифланган. Андревс маълумоти бўйича, интраренал Вильмс ўсмаси билан солиштириш мумкин. Ҳозирги вақтда интраренал Вильмс ўсмаси бўлган беморларнинг икки йиллик яшаб қолиш даражаси одатда 90% дан ошади[65;1181-1184-б., 82;175-182-б., 84;239-244-б., 122;28-32-б., 127;421-428-б., 152;628-638-б., 160;71-76-б., 162;221-227-б., 183;743-752-б., 184;64-б.].

Саратон касаллигига чалинган болалар ва ўсмирлар учун омон қолишнинг сезиларли яхшиланишига эришилди. 1975 йилдан 2010 йилгача бўлган даврда болаларда саратон касаллигидан ўлим 50% дан кўпроққа камайди. Вильмс ўсмаси бўлган 15 ёшгача бўлган болалар учун 5 йиллик яшовчанлик даражаси бир вақтнинг ўзида 74% дан 88% гача кўтарилди. Болалик ва ўсмирлик даврида саратон касаллигида яшаб қолганлар диққат

билан кузатилиши керак, чунки саратонга қарши терапиянинг ноҳўя таъсири даволанишдан кейин ойлар ёки йиллар ўтиши билан давом этиши ёки ривожланиши мумкин. [7;146- 148-б, 31;3-59 –б, 97;349-б, 154;, 160; 655 – 661-б, 175;, 180; 2497-506-б, 194; 319-322-б.].

Нефробластома гематоген ва лимфоген йўллар билан метастазланиши мумкин, эрта метастазлар асосан лимфоген йўл билан бўлади. Нефробластома касаллигида пастки ковак венада ва ўпка артериясида ўсма тромби пайдо бўлиши мумкин. Гематоген метастаз кўпинча ўпкада, камроқ ҳолларда жигарда аниқланади. Бирламчи ташхисда нефробластома билан оғриган беморларнинг 20-25% метастазларга эга бўлиб: ўпкада - 10%, жигарда - 5% дан кам, периферик ретроперитонеал лимфа тугунларида - 10% ни ташкил қилади. Гистологик тузилиши ва гистологик таснифи бўйича буйрак ўсмасининг гистологик гетерогенлиги билан тавсифланади. Нефробластоманинг 80% га яқини ўсманинг "классик" вариантыдир[66;617-619-б., 67;43-45-б., 106;543-544-б., 151;1077-б., 173;127-129-б., 182; 19-22-б., 192;490-501-б., 194;319-322-б.]. Болалардаги хавфли ўсмалар ичида нефробластома 4-ўринни эгаллайди, гемобластозлар, марказий асаб тизимининг неоплазиялари ва юмшоқ тўқималар саркомаларига таъсир қилади. Учраш даражаси 100 000 болага 0,4 дан 1 гача бўлиши мумкин. Одатда спорадик юзага келади ва 2% ҳолларда у оилавий хусусиятга эга. 10% ҳолларда туғма нуқсонлар ёки генетик синдромли болаларда ривожланади.

Ташхис морфологик тасдиқлаш билан беморнинг умумий аҳволи баҳоланади, ўсманинг локализацияси ва унинг тарқалиш даражаси кўрсатилади. Анамнезни олишда оилада саратон касаллигининг мавжудлигига, оила аъзоларида ҳавфсиз ёки ҳавфли ўсмалар ва туғма нуқсонлар мавжудлигига алоҳида эътибор бериш керак, [1;235-247-б,22;175-176-б, 91;392-394-б, 110;55-61-б, 144;209–212-б, 165;, 171;169-175-б,189; 982-995-б.].

Нефробластоманинг диагностикаси, бошқа барча хавфли ўсмалар сингари, морфологик хулосага асосланади. Бироқ, нефробластомага келсак, кимётерапияни бошлашдан олдин биопсия қилиниши мумкин. Биопсия

пайтида псевдокапсуланинг яхлитлиги бузилади ва шилимшиқ табиатга эга бўлган псевдокапсула ичига ўралган ўсма детрити қорин бўшлиғи бўйлаб тарқалади, бу ўсманинг тарқалишини оширади, ўсмани ўзгартиради. Касалликнинг клиник босқичи (автоматик равишда 3-босқичга ўтади) ва касалликнинг прогнозини ёмонлаштиради. Шунинг учун, 6 ойликдан катта ва 16 ёшгача бўлган беморларда нефробластома ташхиси қўйилади [17; 39; 429 – 431-б, 72; 41-б, 90; 251–262-б, 114; 589–597-б, 134; 134-139-б, 146; 5-б, 168; 16-20-б, 184; 743-752-б].

Биопсиянинг мақсади нефробластомани такрорловчи ўсма бўлмаган жараёнларни (буйрак туғма нуқсонларини, гидронефроз, буйрак кистаси, ҳавфсиз ўсма) истисно қилиш ва иккита таъсирланган буйракнинг ҳар бирида фарқ қилиши мумкин бўлган хавфлилик даражасини аниқлашдир. Кимётерапия ва радиотерапия режасини танлаш, шунингдек, ҳар бир буйрак учун жарроҳлик (pTNM) босқичини ўрнатиш (кейинги жарроҳлик даволашни режалаштириш учун) муҳимдир. Такрорий операциялардан кейин кимётерапия ҳажми операциядан олдинги кимётерапияга жавобга, гистологик вариантга қараб ҳар бир бемор учун индивидуал равишда белгиланади [2; 684 – б, 10; 68–71-б, 21; 55-56-б, 30; 1218-б, 32; 3-45-б, 43; 45; 81; 1851-1859 –б, 93; 7-б, 97; 349-б, 130; 2126 – 2131-б, 154; 157; 663 – 668-б.].

Ташхисни аниқлаш ва ташхисни гистологик текшириш учун лапаротомия, иккала буйракнинг биопсияси ва қорин бўшлиғи органларини қайта кўриб чиқиш амалга оширилади. Шубҳали лимфа тугунлари биопсия қилиниши керак. Бирламчи жарроҳликда, агар бутун ўсмани етарли даражада буйрак паренхимаси ва меъёрий буйрак функцияси (иккита таъсирланган буйракдан камида биттаси) сақланиб қолган ҳолда тубидан резекция қилиш мумкин бўлса, ўсма резекцияси амалга оширилади.

Босқичи ва гистологияга қараб кимётерапевтик режимлар қўлланилади.

Касалликнинг тарқалишини баҳолаш ва қорин бўшлиғининг КТ, ҳар 5 ҳафтада ўтказилади: а. Агар кимётерапия бошланганидан 6 ҳафтадан кейин ўсмани рентгенологик баҳолашга кўра, сезиларли таъсирга эришилган бўлса,

ўсма операцияга яроқли бўлса, иккинчи қарашда жарроҳлик ва ўсма биопсияси кўрсатилади; б. Агар ўсмани энг кам таъсирланган буйракдан радикал олиб ташлашни амалга ошириш мумкин бўлса, иккинчи кўринишдаги операция вақтида ўсмани олиб ташлаш керак. Агар даволанишдан кейин бир томонда яшовчан ва ишлайдиган буйрак бўлса, ўсмаси бўлган бошқа буйракни олиб ташлаш керак.

Операциядан кейинги кимётерапия буйраклардаги функционал бузилиш-ларни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилиши керак: а. Агар иккинчи кўринишдаги операцияга кўра, касалликнинг кейинги тарқалиши ёки ўсманинг даволанишга чидамлилиги бўлмаса, операциядан кейинги даврда кимётерапия ўтказилади; б. Агар иккинчи кўринишдаги операция натижаларига кўра, ўсма ўсиши давом этса ёки терапияга чидамли ўсма аниқланса, операциядан кейинги даврда ушбу гуруҳ беморлари нур терапиясидан ўтади ва кимётерапия режими ўзгартирилади.

Рентгенологик усуллар билан тасдиқланган давом этаётган терапия фонида ўсманинг қаршилиги билан жарроҳлик даволаш кўрсатилади [17;215-218-б, 59;75-79-б, 86;71-75-б, 117;235–242-б,136;161-б, 152;467-482-б, 190;91 - 95-б.].

Агар боланинг ташқи текширувидан [ташқи текширувдан] ва касаллик тарихида болалар шифокори Вильмс ўсмасига шубҳа қилса, шифокор беморни онкологиянинг ушбу шаклига ихтисослашган шифохонасига (болалар онкологига) йўлланма беради. Агар Вильмс ўсмаси шубҳа қилинган бўлса, биринчи навбатда ташхисни тасдиқлаш учун турли хил тестлар ва тадқиқотлар ўтказилиши керак. Иккинчидан, нефробластоманинг ўзига хос шаклини аниқлаш ва касаллик бутун танага қанчалик тарқалиб кетганлигини аниқлаш зарур бўлади. Ушбу саволларга жавоб олгандан сўнг, оптимал даволаш тактикасини режалаштиришни ва прогнозни бериш мумкин. Ташхис учун (ташқи текширувдан кейин) ултратовуш, магнитрезонанс томография ва компютер томографияси каби диагностик текшириш усуллари муҳим аҳамиятга эга бўлади. Улар Вильмс ўсмасини бошқа касалликлардан (масалан,

нейробластома, лимфома ёки нейроблас-томотоз [карцинома]) 95% гача ишонч билан ажрата олади. Чунки Германияда ташхисни микроскопик (гистологик) тасдиқлаш, яъни ўсма намунаси олиниб, микроскоп остида текширилганда, одатда кимётерапиянинг дастлабки курсидан сўнг амалга оширилади. Кейин кўшимча текширув буюрилади. Масалан, метайодобензилгуанидин синтиграфияси (МЙБГ) нефробластомани нейробластомадан ажратиш учун амалга оширилади. Ёки улар танадаги маълум ўсма белгиларини қидирадилар, агар болада нейробластома бўлса, уларни топиш мумкин. Нефробластома билан улар танада аниқланмайди [1;235-247-б, 12; 66 - 68 –б, 47; 78; 521-531 –б, 92;463-470-б., 98;247-267-б., 99;46–54-б]. Бошқа тадқиқотлар танадаги метастазларни тасдиқлаши ёки истисно қилиши керак. Шунинг учун ўпкада метастазларни топиш учун ҳар доим кўкрак қафасининг рентгенограммаси ёки компьютер томографияси буюрилади. Тўқималар намуналарини текшириш фақат операциядан олдинги кимётерапия курси тугагач (у 4 дан 6 ҳафтагача давом этади) ва тасвирлар ташхисни аниқ тасдиқлаганида, ўсмадан биопсия қилинади [8;2-9-б, 62; 89; 226–227-б, 115; 167-171-б, 147; 11-16-б,193;].

Бу биринчи навбатда ретроперитонеал локализациядаги нейроблас-томаси билан амалга оширилади, чунки бу ўсмаларнинг клиникаси ва диагностик кўриниши ўхшаш бўлиши мумкин. Шу мақсадда, бирламчи диагностика вақтида ўсма жараёнининг аниқ локализациясини аниқлаш учун қорин бўшлиғи, ретроперитонеал бўшлиқларнинг КТ текширувлари ўтказилади, суяк илигидаги нейробластома метастазларини истисно қилиш учун миелограмма текширилади. Қийин ҳолатларда нейробластома белгиси бўлган метайодобензилгуанидин синтиграфияси (МЙБГ синтиграфияси) бажариш мажбурийдир. Вильмс ўсмаларининг дифференциал диагностикаси болалардаги бошқа буйрак ўсмалари билан ҳам амалга оширилади, масалан: метанефроген ўсмалар (метанефроген стромал ўсма, метанефроген аденома, метанефроген аденофиброма); буйрак аденомаларининг барча турлари; кистоз нефрома; буйрак карциномаси, буйрак нейроэпителиал ўсмалари:

нейроектодермал ўсма, буйрак нейробластомаси, буйрак карциномаси; буйрак саркомаси, буйрак лимфомаси, буйрак ангиомиолипомаси, шунингдек ретроперитонеал бўшлиқнинг бошқа ўсмалари (буйрак усти безининг ўсмаси, тератомалар) ва бошқа органларнинг ўсмалари буйракларига метастазлари билан қиёсий ташхислаш олиб борилиши мумкин. Лимфа тугунларининг биопсияси кейинги морфологик текширув билан тўғри босқичма-босқич ва тегишли кейинги терапияни тайинлаш учун зарурдир. Буйрак лимфа тугунлари, унинг аортадан чиқадиган жойидаги буйрак артерияси, юқори ва пастки парааортал лимфа тугунлари, ҳатто шубҳа бўлмаса ҳам, текшириш учун олиниши керак. Ўсмадан шикастланган лимфа тугунлари уларнинг яхлитлигини бузмасдан олиб ташланиши керак. Макропрепарат морфолог учун эҳтиёткорлик билан белгиланади [9; 167 -168 –б, 65;1181-1184-б.159; 1586-1592-б, 176; 189-193-б, 181; 260-266-б, 186; 275-279-б, ]. Лимфа тугунларининг радикал диссекцияси яшовчанликни оширмайди, шунинг учун у жарроҳлик босқичининг бир қисми эмас.

Олимлар ўсманинг маълум генлар ва хромосомалардаги ўзгаришлар билан боғлиқлигини аниқладилар. Бугунги кунда ўн биринчи хромосома-даги Вильмс ўсмаси гени 1 [WT1 гени] энг кўп ўрганилган. Бу болаларда буйракларнинг меъёрий ривожланиши учун муҳимдир. Агар унда бирон бир ўзгаришлар рўй берса, унда ўсма ёки бошқа ривожланишдаги нуқсонлар пайдо бўлиши мумкин [1;235-247-б, 37; 44; 59;75-79-б, 102;465–469-б,193;194;319-322-б.].

Вилмс шиши жуда бошқача гистологик тузилиши ўсимта қайси тўқимадан пайдо бўлганига ва унинг қанчалик етуклигига боғлиқ (мутахассислар табакалаштирилган атамасини ишлатадилар) бу тўқималарнинг хужайраларидир. Вилмс ўсимтасининг ўзига хос гистологик вариантини билиш муҳимдир. Вилмс ўсмалари учта катта гуруҳга бўлинади.

- паст даражадаги нефробластома (кулай гистологик тузилиши)
- ўртача (ёки ўрта) малигн нефробластома (стандарт гистологик тузилиши)

- юкори даражали нефробластома (ноқулай гистологик тузилиши)

Ўсимтанинг аниқ таснифи йўқлигига боғлиқ кимётерапия курсини бошлашдан олдин ёки кимётерапиядан кейин таҳлил қилиш учун ўсимта тўқимаси Германия ва бошқа Европа мамлакатларида кўпчилик болаларда ўсимта кейин олиб ташланади оператсиядан олдинги кимётерапия курси ва кейин у текширилади[9-б.].

Буйрак рабдоид ўсмаси (РБЎ) ҳозирги вақтда болаларда ушбу локализациянинг энг хавфли ва тажовузкор неоплазмаларидан биридир. Иммунохистохимёвий тадқиқотлар мезенхимал ва эпителия белгиларининг биргаликда ифодаланишини кўрсатади, ИНИ1 оксили ифодаси умуман йўқ. Ишнинг мақсади: 3 хил клонларнинг антикорлари ёрдамида РБЎда WT1 ифодаланиш частотасини аниқлаш ва WT1 генининг ҳолатини ўрганиш. Ушбу тадқиқот мустақил ахлоқий қўмита томонидан маъқулланган ва "Болалар ва ортопедия оркестри Миллий тиббий тадқиқот маркази" Федерал давлат бюджет муассасаси илмий кенгашининг қарори билан тасдиқланган. Дмитрий Рогачев" Россия Соғлиқни сақлаш вазирлиги. Тадқиқот гуруҳи 2006 йилдан 2019 йилгача бўлган даврда РБЎ билан хасталаган 28 бемордан иборат эди. Иммуногистохимёвий тадқиқот Vimentin, panCK, CK19, EMA, INI1, CD34 ва WT1 (клоны: Polyclonal, WT49, 6F-H2) антигенлари билан ўтказилган.

Ушбу тадқиқот р53 оқилининг иммунохистохимёвий ифодасини кўплаб олдинги тадқиқотлар билан солиштирганда нисбатан катта намуна ҳажмидан фойдаланган ҳолда хабар қилади; бу тадқиқот самарадорлигини ва натижалар бўйича чиқарилган хулосаларнинг асослилигини оширди. Бирок, бизнинг тадқиқотимиз бир қатор услубий чекловларга дуч келди, жумладан, маблағларнинг етишмаслиги ва беморнинг омон қолишини таҳлил қилиш имконини берадиган кузатув маълумотларининг йўқлиги сабабли р53 ген мутациялари таҳлилининг киритиш мумкин эмас эди. Яна бир чеклов шундаки, ушбу таҳлилда фойдаланилган маълумотлар битта шифохона шароитида тўпланган, бу эса натижаларни умумлаштиришга имкон бермайди. Тадқиқотда р53 оксилининг иммунохистохимёвий ифодаси бластема

морфологик нақшли ҳолатларда сезиларли даражада ифодаланган. Юқори хавф гуруҳи ва p53 оксилнинг иммунохистохимёвий ифодаси билан анапластиккарцинома ўртасида муҳим боғлиқлик мавжуд эди. Келажакдаги истиқболли тадқиқотлар p53 мутациясига эмас, балки бошқа p53 ген абберациясига эътибор қаратиши мумкин, бу кўпчилик олдинги тадқиқотларда, шу жумладан p53 ген мутациясининг кўрсаткичи бўлган p53 оксилнинг иммунохистохимёвий ифодасини ўрганилган(Журнал Египетского национального института рака, номер статьи: 23 (2023)).

Адабиётлар шуни кўрсатадики нефробластоманинг патоморфологик ўзига хослиги, ташхисот ва даволаш усулларини танлашнинг мураккаблигини ҳисобга олган ҳолда ўсмани эрта аниқлаш ва асоратларининг олдини олишни такомиллаштириш долзарб бўлиб қолмоқда. Нефробластома - бу болалик давридаги кузатиладиган ўсма бўлиб, диагностика соҳасидаги ютуқларга қарамай, кеч аниқланади, чунки клиник белгилари фақат кеч босқичларда ўсимтага шубҳа қилинган ҳолда аниқланилади.

Нефробластома (Вилмс шиши) ташхисида унинг босқичини аниқлаш муҳим ҳисобланади. Замонавий тиббий тасвирлашнинг барча ютуқларига қарамай нефробластома диагностикаси соҳаси, жараённинг III- IV босқичлари бўлган беморлардир. Кўпгина муаллифларнинг фикрига кўра, нефробластомани даволашнинг муваффақияти асосан ташхисни ўз вақтида аниқланишига боғлиқ. Асосий усуллардан бири яқин вақтгача нефробластома ташхиси рентгенологик деб ҳисобланган ўрганиш - томир ичига экскретор урография бўлган ҳозирги кунда иммуногистохимия асосий усуллардан ҳисобланади. Турли муаллифларнинг фикрига кўра, 30 дан 75% гача Вилмс шиши бўлган беморлар кеч аниқланган бўлиши мумкин, чунки клиник белгилар фақат кейинги босқичларда ўсимтадан шубҳаланишга имкон беради. Шунинг учун тадқиқот бунга бағишланган Ушбу йўналиш болалар онкологиясида долзарбдир. Нефробластома касаллигида прогностик жиҳатдан 5 йиллик яшовчан-лик даражаси: I босқичда - 98,4%; II босқич -87%; III босқич - 75%; IV босқич - 55%; V – 10% ни ташкил қилади. Ўсмани аниқлаш ва кечиш

хусусиятларини баҳолашда патоморфологик ҳамда иммуногистохимёвий диагностика мезонлари тўлиқ ўрганилмаган, бу касалликка кеч ташхис қўйиш, асоратларнинг кўп учраши ва ўлим сони ортишининг асосий сабабларидандир.

Кимё ва нур терапиянинг замонавий усуллари сезиларли даражада яхшиланди,

Нефробластомабилан хасталаган болаларнинг сезиларли даражада кеч аниқлаш ва етарли даражада кимёв ва нур терапия болаларнинг омон қолишига олиб келади. Мақсад билан диагностика усулларини оптималлаштириш, биз диагностика алгоритмини амалга оширдик. Полихимотерапиянинг самарадорлиги нефробластомали болаларда терапевтик патоморфоз даражасига боғлиқ шунингдек, башорат қилиш ва жаррохлик давридан кейин даволаш дастуридир ундан кейин нур терапия ўтказилади бу ҳам беморлар умрини узайтиришга ва эрта асоратларни олдини олишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги яна бир бора исботланди.

## **II. БОБ. МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.**

### **§2.1. Материаллар хақида умумий маълумотлар**

Ушбу тадқиқот иши буйрак тўқималарида ривожланувчи хавфли ўсма касалликларни ўрганишда қўлланилган морфологик, иммуногистохимёвий текширишларда олинган натижаларни ва умумий қон таҳлилларини ретроспектив ўрганишга асосланган. 2012-2021 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Болалар бўлимида даволанган 110 нафар нефробластома ва назорат гуруҳи сифатида олинган 10 та буйрак кистаси ташхиси билан патоморфология бўлимида текширувдан ўтган беморларнинг жаррохлик йўли билан олинган блок, архив материаллари иммуногистохимёвий текширув натижалари ва умумий қон ретроспектив таҳлил маълумотлари олинган.

РИОваРИАТМ Болалар онкологияси бўлимларидан олинган касаллик тарихи ва патоморфологик баёнлари (текшириш) натижаларидан олинган маълумотлар асосида хулоса қилинадиган бўлса, болалардаги нефробластоманинг эпителиал тури бошқа турларига қараганда деярли 2 баробар кўпроқ кузатилиши аниқланди.

### **§2.2. Гистологик текшириш усули**

Биопсияда олинган тўқималардан шу куннинг ўзида кесмалар олинади. Материалларга биопсия ва операцион материалларни гистологик текшириш усуллари бўйича кўрсатмага мос равишда ишлов берилди. Материал фосфат буферли (pH=7,4) 10% ли нейтрал формалинда 24 соат фиксация қилинди. Кейинчалик материал тўқималарни гистологик ўтказгич (гистопротектор) да қайта ишланади шундан сўнг парафинга қуйилади. Парафинли блоклардан қалинлиги 4-5 мкм бўлган кесмалар тайёрланиб, улар шиша буюм ойначаларига ўрнатилади, гематоксилин–эозинда бўялиб, «Leica» (Германия) микроскоп ёрдамида ўрганилди ва микротасвирларга олинди. Гистологик жиҳатдан текширилганда ўсма думалоқ шаклда бўлиб, чегаралари аниқ тугун

билан ифодаланади, атрофдаги тўқималардан псевдокапсула билан ажралиб туради, оч пушти кулрангдан жигарранггача кўринишда бўлади. Ўсма таркибий қисмларининг етуклик даражасига қараб қаттиқ ёки юмшоқ консистенцияда бўлади. Нефробластома одатда учта компонент: бластема, эпителий, строма билан ифодаланади. Бластемада хужайралар юмалоқ, кичик, зич ҳолатда жойлашган бўлиб, цитоплазмаси кичик ва дифференцировка белгилари кам бўлади. Ядролари митотик шакли кўп бўлган, бир хил ўлчамда, юмалоқ ёки кўпбурчак шаклли, конденсацияланган хроматини ядроларида яққол кўриниб туради, майда томирлари кўп бўлади. Бластеманинг ўсишининг вариантлари: тугунли, диффуз, базал, серпантин, кўпинча бир хил ўсма ичида бирлашади.

Эпителий компонентлари буйрак ривожланишининг метанефритик босқичини такрорлайдиган найсимон (безли, разеткани эслатувчи) тузилмалар билан ифодаланади, унда эпителиал метаплазия кузатилиши мумкин.

Строма таркибида кўпинча эмбрионал мезенхимага ўхшаш бўлган ингичка, чўзинчоқ мезангиал хужайралар аниқланади, кўпинча стромада табақалашмаган кўндаланг-тарғил мушаклар мавжуд.

Нефробластоманинг аралаш турида паренхима-строма билан бир хил нисбатда бўлади бунда разеткасимон безли эпителий ва мезангиал компонентлардан ташкил топганлигини кўрамиз. Тадқиқот предметини мезонларига қуйдагилар киради: иккала ўғил ва қиз жинсдаги туғилгандан 19 ёшгача бўлган беморлар; нефробластома ташхиси тасдиқланган беморлар; операциядан олдинги даволаниш ноадювант кимётерапия курси ва кейинчалик жарроҳлик амалиёти ўтказилган, ундан кейин даволаш ноадювант кимётерапия курси, нуртерапия олган беморлардан ташкил топган.

## 2.2.1 Иммуногистохимёвий текшириш усули

Ушбу тадқиқот РИОваРИАТМ Патоморфология бўлимида амалга оширилган.

РИОваРИАТМда 2012-2021 йилларда биопсия олинган ва жарроҳлик амалиёти бажарилган 120 нафар бемор танлаб олинб, улардан нефробластома (Вилмъс ўсмаси) 110(91.6%) нафарни ва болаларда буйрак кисталари аниқланганлари 10(8.4%) нафарни ташкил қилди.

Патоморфологик жиҳатдан хавфли ўсмаларни иммуногистохимёвий усулда ўрганиш Республикамизда илк бор ўрганилётган инновацион усул ҳисобланади. Морфологик текширув натижалари кўшимча равишда, ҳозирги вақтда бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган.

Тадқиқот ишлари давомида иммуногистохимёвий текширув усули ДАКО (Денмарк, Дания) фирмасида ишлаб чиқарилган WT1, Ki 67, CD34, Vcl 2 ва p 53 антигенлари орақали ўрганилди.

Иммуногистохимёвий текшириш усули ўсма (онкологик) касалликларини, инсон организмидаги патологик жараёнларни кечиши, босқичлари, дифференциал ташхислаш қилиш ва ҳужайралар биологик имкониятларини баҳолашнинг замонавий усулларида бири ҳисобланиб (ўсиш тезлиги, ўсма жараёнининг прогнози, ноадювант кимётерапия ва нуртерапияга бўлган реакция, даволаш тактикасини аниқлаш, динамик кузатув ҳамда даволаш жараёнларини назорат қилиш, ўсма касалликлари келиб чиқиши мумкин бўлган хавф гуруҳларини аниқлаш мақсадларида), олтин стандарт сифатида тан олинган. Патоморфологик хавфли ўсмаларни иммуногистохимёвий усулда баҳолашдан иборат.

У ҳужайра даражасида ўсмалар гистогенезини аниқлаш имконини беради ва ўрганилаётган тўқималарда ҳужайраларнинг ўзига хос антиген экспрессияланиш хусусиятларини аниқлашга асосланади. Иммуногистохимёвий текшириш ўтказиш босқичлари қуйидаги 2.1-жадвалда келтирилган.

**Иммуногистохимёвий (ИГХ) текширувни ўтказиш босқичлари.**

№	Иммуногистохимёвий материаллар	Реактивлар	Вақти
1	Кесимларни 4 мкм қалинликда тайёрлаш	Полилизинланган ойначалар	
2	Кесимларни қуритиш		Хона ҳароратида (24 соат)
3	Термостатда қуритиш		T-55-60° 60 дақиқа
4	Депарафинлаш	Орто-Ксилол	10 дақиқа 3маротаба
5	Дегидратациялаш	96% Спирт	3 дақиқа 3маратоба
6	Регидратациялаш	Дистиллирланган сув	10 дақиқа
7	Демаскировкалаш	Демаскировчи Буфер	Ҳарорати 98°С бўлган сувда 30-40 дақиқа
8	Ювиш	Эритма трис - буфера (ph=7,5).	5 дақиқа
9	Эндоген пероксидазани блоклаш	3% Водород перекиси	5 дақиқа
10	Ювиш	Дистиллирланган сув	3 дақиқа
11	Бирламчи (асосий) антитаначаларнинг кашф этилиши ва инкубацияси	Специфик антитаначалар	20-30 дақиқа
12	Ювиш	трис-буфер эритмаси (ph=7,5).	5 дақиқа
13	Бирламчи (асосий) антитаначаларнинг кашф этилиши ва инкубацияси	Визуал тзм	20-30 дақиқа
14	Ювиш	трис-буфер эритмаси (ph=7,5).	5 дақиқа
15	Диаминбензидин билан аниқлаш	ДАБ-хромоген	5 дақиқа
16	Ювиш	Дистирланган сув	3 дақиқа
17	Бўяш	Гемотоксиллин Маера	5 дақиқа
18	Ювиш	Оқава сув	1 дақиқа
19	Дегидратациялаш	96%ли спирт	2 мартаба 5 дақиқадан
20	Деспиртизациялаш	Орто-ксилол	2 мартаба 5 дақиқадан
21	Хулоса	Балзам, коплагич ойна	

### 2.2.2. Иммуногистохимёвий тадқиқот ҳақида умумий маълумот

Иммуногистохимёвий текширувга Bond Leica Australy (Австралия) иммуногистопротектордан фойдаланган ҳолда WT1, CD34, p53, Ki 67 ва Bcl2 моноклонал антителалар орақали хужайралар экспрессияси ўрганилди.

Ушбу антителаларнинг вазифаси қуйдагилардан иборат:

WT1 - ўсмани сусайтирувчи гени (Вильмс ўсмаси оқсили) 11p13 хромосомасида жойлашган. WT1 C-терминусда тўртта цинк бармоқ нақшини ва N-терминусда пролин глутаминга бой ДНК-боғловчи доменни ўз ичига олади. Иккита кодланган экзоннинг алтернатив бирлашмасидан WT 1 гени томонидан кодланган тўртта оқсил келиб чиқади. Подоцитларда WT1 ифодасининг пасайиши нефрон диафрагма оқсили ифодасини йўқотишига олиб келади, бу WT1нинг подоцитлар вазифасида асосий регулятор сифатида муҳимлигини таъкидлайди.

CD34 - мембрана оқсили, гематопоезнинг дастлабки босқичларида аҳамиятли бўлган хужайралараро моддалар молекуласи (хужайралар орасидаги ёпишиш) CD34 ўзак хужайраларининг суяк илиги хужайрадан ташқари матрицасига ёки тўғридан-тўғри стромал хужайраларга боғланишига воситачилик қилади. Ўзига хос гликанларни бириктириш учун оқсил кўприкча бўлиб хизмат қилади, бу ўзак хужайраларини стромал хужайралар ёки суяк илигининг бошқа таркибий қисмлари томонидан ишлаб чиқарилган интерлейкинларга бириктириш имконини беради, ўсмани васкулиризациясини белгилаб беради.

Ki-67 оқсили пролиферация учун хужайра белгисидир. Бу хужайра пролиферацияси билан қатъий боғлиқ. Интерфазада Ki-67 антигени фақат хужайра ядросида аниқланиши мумкин, митозда эса оқсилнинг катта қисми хромосомалар юзасига кўчирилади.

Ki-67 оқсили хужайра циклининг барча фаол фазаларида ( $G_1$ , S,  $G_2$  ва митоз) мавжуд, аммо тинч хужайраларда ( $G_0$ ) йўқ. Ki-67 оқсилнинг хужайра таркиби хужайра циклининг S фазаси орақали хужайра прогрессиясида сезиларли даражада ошади. Ki-67 ядро оқсили ўсма хужайралари

пролифератив фаоллиги белгиси бўлиб, % сифатида баҳоланади. Ki-67 таъхислаш мақсадида инсонларда хавфли ўсмаларнинг биологик салоҳиятини аниқлаш учун ишлатилади. Ядро ҳужайраларининг бўялиши қуйдагича тавсифланади; <10% дан кам бўлса - паст фаоллик; 10-20% гача - ўрта фаоллик; >20% юқори бўлса - пролифератив фаоллик сифатида белгиланади.

p53 – бу ҳужайра циклини тартибга солувчи транскрипция омилидир, ушбу реагент хавфли ўсмаларнинг шаклланишини сусайтирувчи вазифасини бажаради.

p53 гени антионкоген ҳисобланади. p53 ушбу антитаначалар учун антиген p53 оқсили бўлиб, у ҳужайра цикли жараёнларининг боришини, шунингдек, патологиянинг кейинги ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган геномда шикастланиш мавжудлигини назорат қилади.

p53 га боғлиқ апоптоз кучли селектор бўлиб, мутациялар тўпланишини олдини олади ва агар улар аллақачон пайдо бўлган бўлса, p53 га боғлиқ апоптоз организм учун бундай потенциал хавфли ҳужайраларни йўқ қилишга имкон беради.

Bcl 2 - кўп ҳужайрали тизимларда жумладан лимфогематопоестик ва нейрон ҳужайраларида апоптозни сусайтириб туради. Шу йўл билан ҳужайра ўлимини тартибга солиш орқали митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилишда қатнашади.

Митохондриядан цитохром C нинг чиқарилишини олдини олиш ва апоптозни фаоллаштирувчи APAF1 омилини боғлаш орқали каспазларни ингибирлайди.

### **§2.3. Тадқиқот натижаларини статистик таҳлили**

Статистик муҳокама MS Office Excel 2007 ва STATISTICA for Windows 10 намунадаги дастурли таъминот асосида статистик таҳлил усулларида мувофиқ ўтказилди. Орадаги фарқларнинг аҳамиятлилик даражасидан фойдаланилди: ( $p < 0,05$ ). Муҳокама учун танлаб олинганлар меъёрий тақсимланиб, гуруҳлар ичидаги ҳамда аҳоли орасида динамикадаги

Ўзгаришларни ўрганишда Студентнинг t-мезонидан фойдаланилади. Корреляцион таҳлил ўтказишдаги меъерий тақсимотларда Пирсон коэффициентлари; тақсимот учун бўлса Спирмен коэффициентлари ишлатилди. Натижалар  $M \pm m$  сифатида тақдим этилди. Таҳлил натижаларини ва бирламчи морфологик маълумотларни тақдим қилиш учун Microsoft Office диаграммаларидан ва STATISTICA for Windows тизими график имкониятларидан кенг фойдаланилди. Фарқларнинг аишончилиги даражаси ( $p < 0,05$ ).

Беморларни биологик субтиплар бўйича тақсимлаш Ст.Галлен экспертлар гуруҳининг тавсиялари (2013) ва RUSSCO (2013) амалий тавсиялари асосида амалга оширилди. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили STATISTICA 7.0 дастури ёрдамида амалга оширилди (StatSoft Inc., США).

Натижалар  $M \pm m$  кўринишида берилди. Таҳлилда олинган натижалар ва бирламчи морфологик маълумотларни тақдим қилиш учун MS Office диаграммаларидан ва Windows тизими график имкониятларидан кенг фойдаланилди. Ишлатилган барча комплекс мезонлар натижалари асосида ишончилиги фарқлар бор ёки йўқлиги ҳақида аниқ хулосалар келтирилди. Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар Pentium-IV шахсий компютерида Microsoft Office Excel-2010 дастурий пакетида статистик таҳлил қилинди. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини ( $M$ ), ўртача квадратик оғишларни ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хатоликларни ( $m$ ), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисобга олган статистиканинг вариацион параметрлар ва нопараметрик усулларидан фойдаланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперсия (f-Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини текширишда хатоликлар эҳтимоллиги ( $p$ )ни ҳисоблаган ҳолда Студент ( $t$ ) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат хатолик миқдори, ишончилиги кўрсаткичини ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди.

Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти  $\chi^2$  (хи-квадрат) ва з- мезонлари ёрдамида ҳисобланди.

Олинган натижалар таҳлили вариацион қатор статистик таҳлилнинг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги қуйидаги формулалар ёрдамида аниқланди:

Ўртача арифметик миқдор (M):

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad (1),$$

Бу ерда:

M – ўртача арифметик миқдор;

n – вариацион қатордаги кузатувлар сони;

$X_i$  – алоҳида кузатувлар қиймати;

i – кузатувлар рақами;

ва стандарт хатоликлар ( $\pm m$ ):

$$\pm m = \frac{\sqrt{P(1-P)}}{(n-1)} * 100\% \quad (2),$$

Бу эрда:

$\pm m$  – стандарт хатолик,

P – умумий танланганлар орасидаги бир турни кузатишлар сонининг ҳиссасини кўрсатувчи гуруҳлардаги интенсив кўрсаткич.

$$\sigma = \sqrt{\frac{(X_1 - M) + \dots + (X_n - M)}{n - 1}}$$

Бу эрда:

$\sigma$ - стандарт оғиш

$x_1$  – алоҳида кузатувлар қиймати;

M – ўртача арифметик;

n – вариацион қатордаги кузатувлар сони

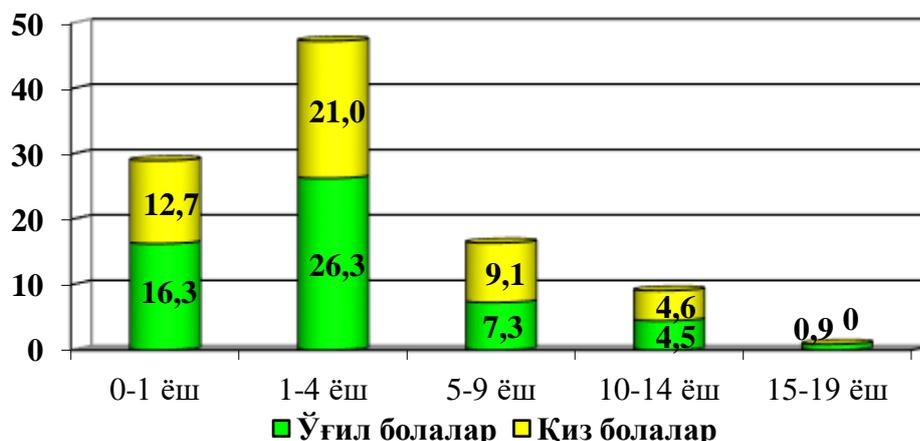
Ўрганилаётган белгилар бўйича мос келиш даражаси 5%дан ( $p < 0,05$ ) ошмаганида натижалар ишончли ҳисобланади.

### III. БОБ. БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ГИСТОЛОГИК ЖИХАТДАН ЎРГАНИШДА ОЛИНГАН ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ

#### §3.1. Нефробластоманинг ёшга ва жинсга боғлиқ ҳолда тақсимланиши

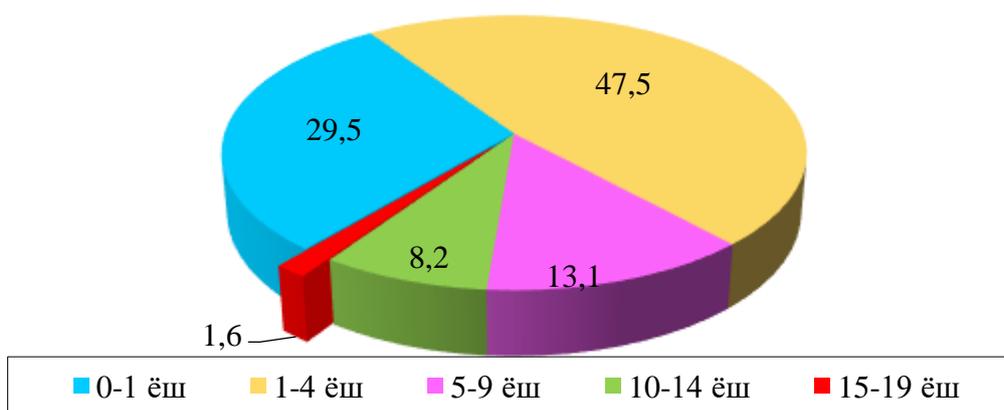
Ушбу тадқиқотда РИОваРИАТМда 2012-2021 йиллар давомида даволанишда бўлган ва беморлардан олинган биоптатларни, макропрепатларни гистологик ва иммуногистокимёвий текширув натижалари таҳлил қилинди. Тадқиқот учун 120 та ҳолат танлаб олинди. Буйрак нефробластомаси бўлган 110(91,6%) нафар бемор асосий гуруҳга олинган ва буйрагида кистаси бўлган 10 (8,4%) нафар назорат гуруҳидаги беморлардан жаррохлик йўли билан олинган блок ва нам архив материаллари текширилган, патоморфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларни ўрганиш орқали баҳоланди. Беморларнинг ўртача ёши  $6,5 \pm 0,5$  йил бўлган, 61(55,5%) нафарни ўғил ва 49(45,5%) нафарини қиз болалар ташкил қилди.

110 та ҳолатдан 31(28,1%) (18 нафари ўғил, 13 нафари қиз) нафари 0-1 ёшни, 50(45,5%) (29 нафари ўғил, 21 нафари қиз) нафари 1-4 ёшни, 18 (16,4%) (8 нафари ўғил, 10 нафари қиз) нафари 5-9 ёшни, 10 (9,1%) (5 нафари ўғил, 5 нафари қиз) нафари 10-14 ёшни, 1 (0,9%) (1 нафари ўғил, 0 нафари қиз) нафари 15-19 ёшни ташкил қилди (3.1-расмга қаранг).



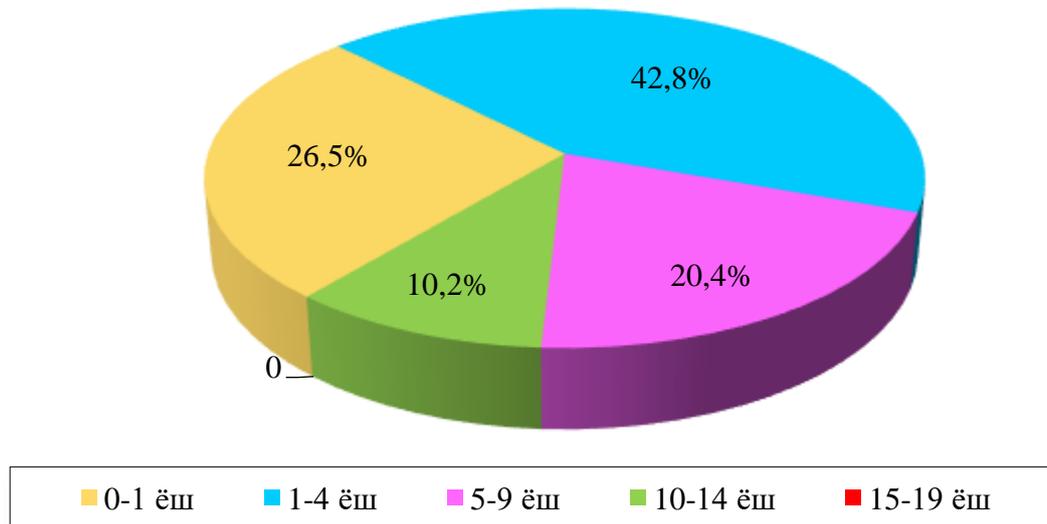
3.1-расм. Болалар нефробластомасининг жинсга ва ёшга боғлиқ ҳолдаги учраш даражаси, (n=61).

Ўғил болаларда нефробластома хасталиги аниқланган 110 (91,6%) (асосий гуруҳ) нафар бемордан 61 (55,5%) та холат аниқланган бўлиб: 0-1 ёшли ўғил болаларда 18 (29,5%) нафарни, 1-4 ёшли ўғил болаларда 29 (47,5%) нафарни, 5-9 ёшли ўғил болаларда 8 (13,1%) нафарни, 10-14 ёшли ўғил болаларда 5 (8,2%) нафарни, 15-19 ёшли ўғил болаларда 1 (1,6%) нафарни ташкил қилди (3.2- расмга қаранг). Қиз болаларга нисбатан кўп тарқалганлик 1-4 ёшли ўғил болаларда энг юқори кўрсаткични ташкил қилади.



**3.2-расм. Ўғил болаларда нефробластома касаллигининг ёшга нисбатан учраш даражаси**

Қиз болаларда нефробластома касаллиги аниқланган 110 (91,6%) (асосий гуруҳ) нафар бемордан 49 (44,5%) та холат аниқланган бўлиб: 0-1 ёшли қиз болаларда 13 (26,5%) нафарни, 1-4 ёшли қиз болаларда 21 (42,8%) нафарни, 5-9 ёши қиз болаларда 10 (20,4%) нафарни, 10-14 ёшли қиз болаларда 5 (10,2%) нафарни, 15-19 ёшли қиз болаларда аниқланмади (3.3- расмга қаранг).



**3.3 расм. Қиз болаларда нефробластома касаллигининг ёшга нисбатан учраш даражаси (n=49)**

### **§3.2. Болалар нефробластомасини текшириш натижаларига кўра гистологик турларининг учраш даражаси таҳлили натижалари**

Бошқа барча хавфли ўсмаларда бўлгани каби, нефробластома ташхиси ҳам морфологик маълумотларга асосланади.

Бирламчи ўсманнинг ташхисоти нефробластоманинг типик белгиларини аниқлаш ва бошқа касалликларни истисно қилиш керак.

Нефробластоманинг ташхисоти ва босқичлари лабораторя ва инструментал тадқиқотларни ўз ичига олади.

Ўсма тўқималари микроскоп остида текширилиб (гистологик таҳлил) молекуляр-генетик таҳлил қилинди. Ўсма биопсияси жарроҳлик пайтида ва ўсманнинг ўзи олиб ташлангандан кейин амалга оширилади. Фақат истисно ҳолларда, ўсма тўқималарининг намунасини олиш учун даволаш бошланишидан олдин нозик игна билан биопсия материалларини олиш амалга оширилади.

Маълумотлар базасида ташхисни тасдиқлаш мажбурийдир. Шу билан бирга, баъзи хорижий баённомалар ўсма ёки унинг биопсияси билан буйракни дастлабки олиб ташлашни, ҳатто ўсманнинг шубҳали резекцияси билан ҳам тавсия этилади. Ушбу ёндашув консерватив ташхисоти хатосидан қочиш ва

корин бўшлиғи органларини тўлиқ текшириш, метастазланган лимфа тугунлари ва иккинчи жуфт буйракнинг ўсмасини истисно қилиш ёки аниқлаш имконини берди.

Бирламчи ўсманинг ташхисоти нефробластоманинг типик белгиларини аниқлаш ва бошқа касалликларни истисно қилишга асосланган.

Дифференциал ташхислар қаторига буйраклар, гидронефроз, нейроген ўсмалар ва ретроперитонеал бўшлиқнинг бошқа ўсмалари, жигар ўсмалари, гамартоманинг малформацияси киради.

Нефробластоманинг эпителиал тури жами 110 нафар беморлардан 59 (53,6%)ни ташкил қилган бўлиб, шулардан, қиз болаларда 27 (24,5%) нафар бемордан 5 ёшгача бўлган беморлар 20 (18,2%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлаган беморлар 5 (4,5%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 2 (1,8%) нафарни ташкил қилди.

Ўғил болалар эса 32 (29,1%)та бемордан 5 ёшгача бўлган беморлар 25 (22,7%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 5 (4,5%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 (1,8%) нафарни ташкил қилди.

Назорат гуруҳидаги 10 нафар беморлардан (8,3%) ни ташкил қилган бўлиб, шулардан, қиз болаларда 4 (3,3%) нафар бемордан 5 ёшгача бўлган беморлар 3 (2,5%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлаган беморлар - 0, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 (0,8%) нафарни ташкил қилди.

Ўғил болалар эса 6 (5,0%)та бемордан 5 ёшгача бўлган беморлар 2 (1,7%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 2 (1,7%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 (1,7%) нафарни ташкил қилди.

Нефробластоманинг эпителиал тури қиз болалардан кўра ўғил болаларда нисбатан кўпроқ учраши кузатилди (3.3 -жадвалга қаранг).

## Нефробластоманинг гистологик турлари буйича тақсимланиши

Гуруҳлар	Нефробластоманинг турлари	Учраш даражаси (%)	Жинс гуруҳлар		
			Ўғил болалар	Қиз болалар	Жами
1-гуруҳ	Эпителиал	59 (49,1%)	32 (29,1%)	27 (24,5%)	59 (49,1%)
2-гуруҳ	Мезенхиал	21 (17,5%)	11 (10,0%)	10 (9,0%)	21(17,5%)
3-гуруҳ	Аралаш	30 (25,0%)	18 (16,3%)	12 (11,0%)	30 (25,0%)
Назорат гуруҳи	Буйрак кистаси	10 (8,3%)	6 (5%)	4 (3,3%)	10 (8,3%)
Жами		120 (100%)	67 (57,8%)	53 (44,2%)	120 (100%)

Гистологик текширишларда нефробластома одатда турли даражадаги фарқланишнинг учта компоненти билан ифодаланади: бластема, эпителий, строма.

Микроскопик жиҳатдан ўрганилганида ўсма думалок, яхши аниқланган тугун билан ифодаланади, кўпинча псевдокапсула билан атрофдаги тўқималардан ажратилган, ранг оч кулрангдан жигарранггача бўлган ўчоқлар аниқланади. Консистенция ўсма таркибий қисмларининг етуклик даражасига боғлиқ бўлади.

Бластема кичик, юмалок, зич жойлашган ҳужайралардан иборат бўлиб, цитоплазмаси кичик ва фарқланиш белгилари кам бўлади. Ядролари юмалок ёки кўпбурчак шаклда, бир хил ўлчамда, хроматини конденсацияланган, ядролари яққол кўриниб туради, одатда митотик шакллар кўп бўлади.

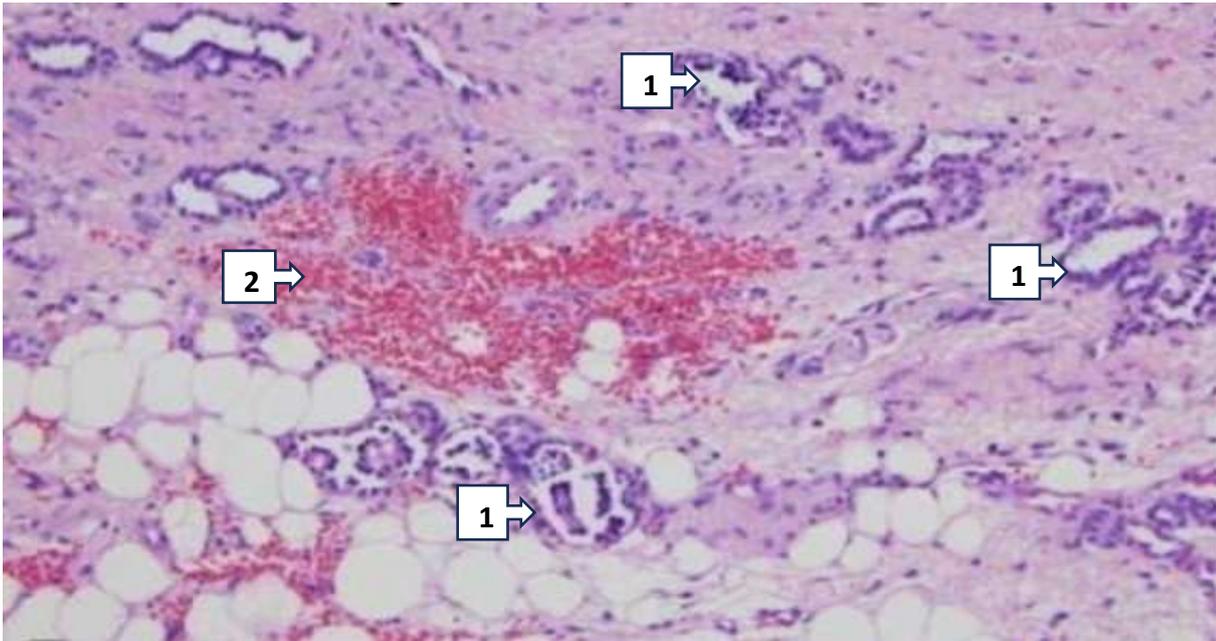
Бластема ўсишининг вариантлари қуйдаги турларга бўлинади: диффуз, тугунли, серпантин, базалоид, кўпинча бир хил ўсма ичида бирлашади. Эпителий компоненти

буйрак ривожланишининг метанефритик босқичини такрорлайдиган найсимон тузилмалар билан ифодаланади, камроқ тез-тез коптоксимон



### **3.4 расм: Нефробластома эпителиал турининг макроскопик кўриниши.**

**(Буйракнинг атрофига ва барча қисмларига тарқоқ ўсган, қон қуйилиш ўчоқлари ва чириш аломатлари билан бўлган, юмшоқ консистенцияли ўсма)**



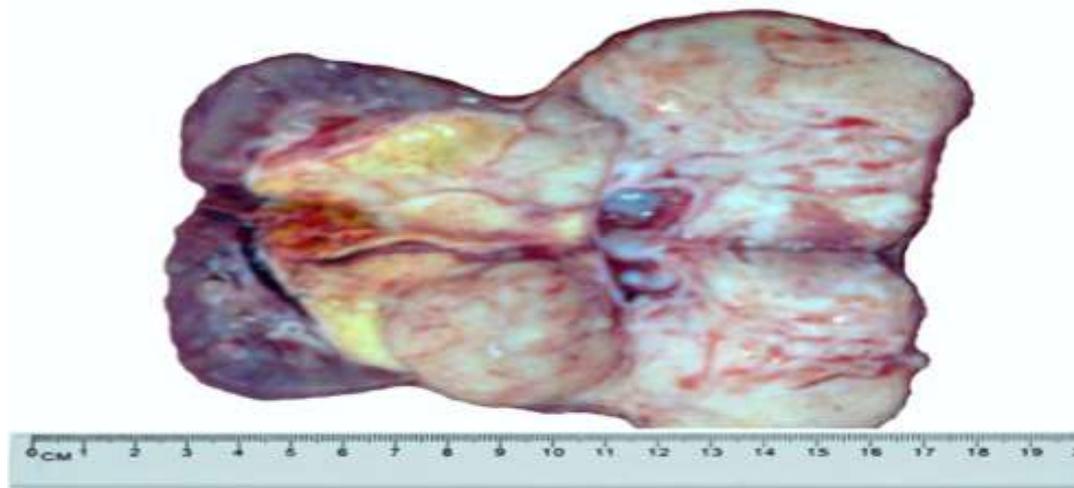
**3.5-расм. Нефробластоманинг эпителиал тури. 1). безсимон эпителий (розеткага ўхшаш тизилмалар), тубуляр тузилмалар. 2). Қон томирлар. Гемотаксиллин-эозин усулида бўялаган 20x40 ўлчамдаги тавсир**

Бемор Н.Ю. 4 ёшда. Жарроҳлик амалиёти давомида чап буйрагида аниқланган нефробластома эпителиал турининг макроскопик жиҳатдан кўрилганида ўсманинг ҳажми 17x10x4,5 смни ташкил қилиб, оч пушти қизғиш рангда, юмшоқ, илвиллаган консистенцияда, капсулага эга эмас, юзаси нотекис кўринишдалиги аниқланди. Эпителиал нефробластоманинг макроскопик кўриниши 3.4-расмда тасвирланган.

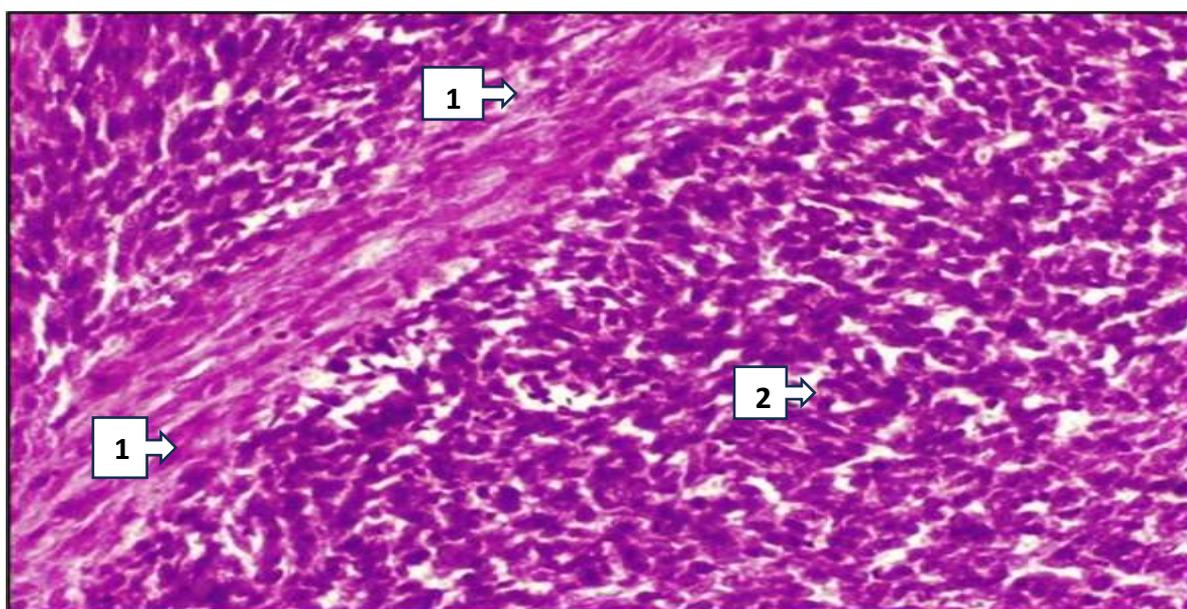
Нефробластома билан хасталанган жами 110 нафар бемордан мезенхимал тури билан 21 (19,1%) нафарни ташкил қилиб, шулардан, қиз болаларда 10 (9,1%) нафар бемордан 5 ёшгача бўлганлари 7 (6,4%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлаганлар 2 (1,8%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлганлар 1 (0,9%) нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 11 (10%) нафар бемордан 5 ёшгача бўлган бемор болалар 9 (8,1%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлган бемор болалар 1 (0,9%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлган бемор болалар эса 1 (0,9%) нафарни ташкил қилди.

Бемор Ф.Г. 5 ёшда. Нефробластоманинг мезенхимал тури аниқланиб, макроскопик жиҳатдан текширилиб кўрилганида буйракнинг ўсма билан

биргаликдаги ўлчами 13,5x9,0x8,5 смни ташкил қилди, ташқи кўриниши оч пушти оқимтир рангда, зичроқ консистенцияда, юпка капсула билан ўралган, ўсманинг ҳажми 8,0x8,0 см, думалоқ шаклда, дағал толали кўринишда. Нефробластоманинг мезенхимал турида қиз болалар билан ўғил болалар орасидаги фарқланиш деярли бир хил нисбатни ташкил қилди. Мезенхимал нефробластоманинг макроскопик кўриниши 3.7-расмда келтирилиб ўтилган.



**3.7-расм: Мезенхимал нефробластоманинг макроскопик кўриниши.**  
(Тугун кўринишидаги, юпка қобикқа эга бўлган, дағал толали кўринишдаги, оқ-оч кулранг рангли, қон қуйилиш аломатларига эга бўлган, зич эластик консистенцияли ўсма)



**3.8-расм. Нефробластоманинг мезенхимал тури. 1). полиморфизмга учраган хар хил шакл-даги мезенхимал хужайралар**

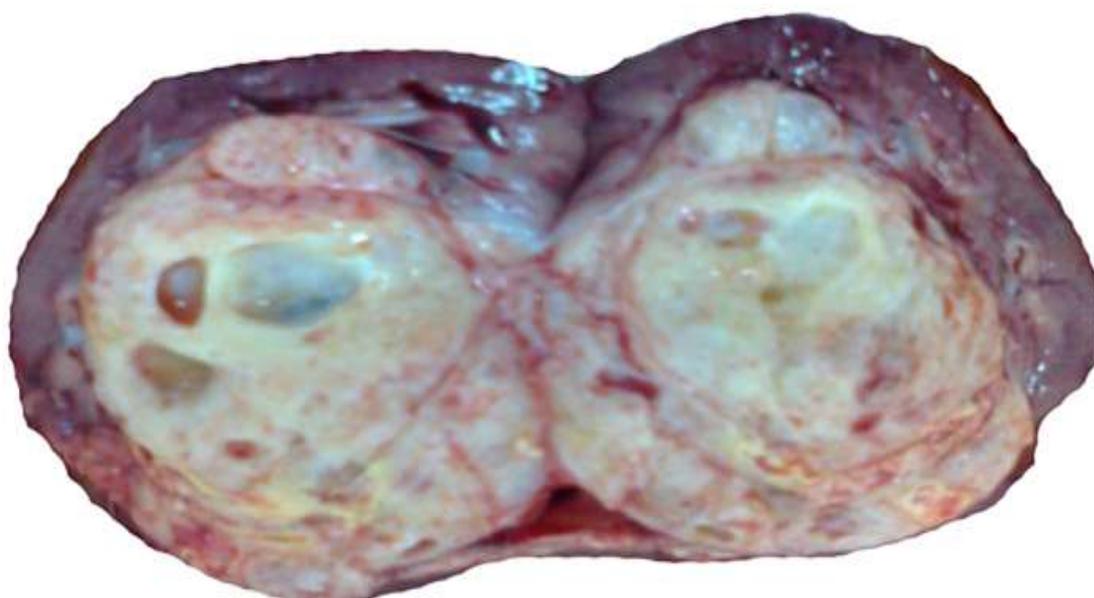
**(трансформацияланган хар хил шаклдаги хужайралар) аниқланади, стромал толали тузилмаларга бой бўлади. 2). Қон томир Гемотакселин-эозин усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг мезенхимал турининг микрокопик кўринишида ўсма хужайралари мезенхимал ва саркоматоз тузилишга эга бўлиб, хужайравий полиморфизм ва кўплаб патологик митоз ўчоқлари бўлган хавфли ўсма хужайралари аниқланади.

Нефробластоманинг мезенхимал турида полиморфизмга учраган хар хил шаклдаги мезенхимал хужайралар (трансформацияланган хар хил шаклдаги хужайралар) аниқланади. Стромал толали тузилмаларга бой бўлади (3.8-расмга қаранг).

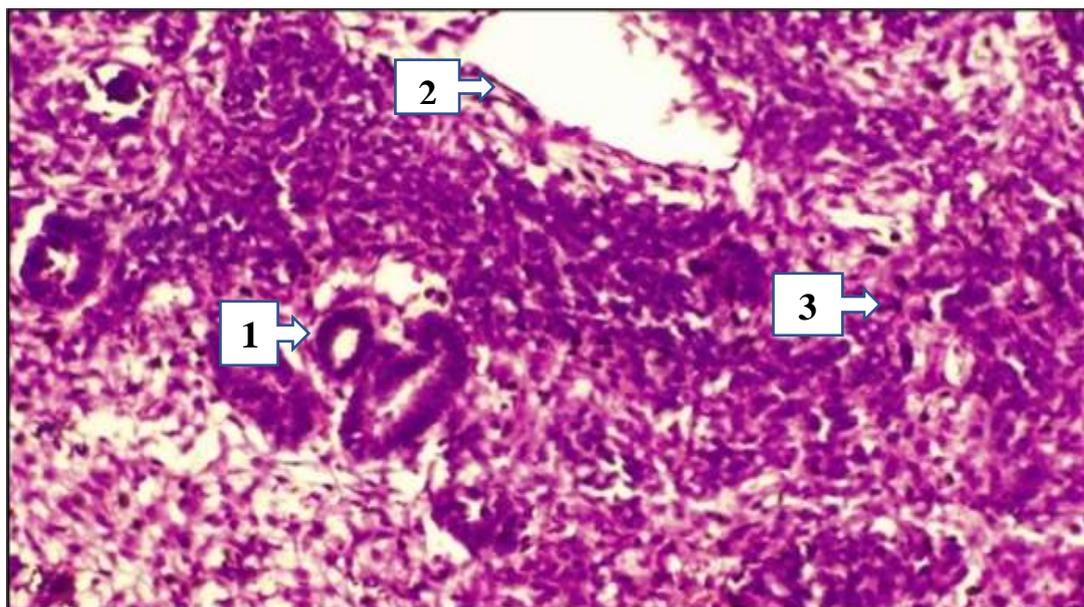
Нефробластоманинг аралаш тури жами 110 нафар беморлардан аралаш тури 30 (27,3%) ташкил қилган булиб шулардан, қиз болаларда 12 (10,9%)та беморлардан 5 ёшгача бўлган беморлар 8 (7,3%)ни, 6-10 ёшгача булаган беморлар 3 (2,7%)ни, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 (0,9%)ни ташкил қилди. Ўғил болаларда эса 18 (16,4%) нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 13 (11,8%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 3 (2,7%) нафарни, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 (1,8%) нафарни ташкил қилди. Нефробластоманинг аралаш турида қиз болаларга қараганда ўғил болаларда нисбатан кўпроқ беморларни ташкил қилди.

Бемор А.К 3 ёшу 3 ойлик. Нефробластома аралаш турининг макросокпик кўриниши бўйича 6,0x5,0x3,5 смни, буйрак ички қисмида 4,5x4,0 смни ташкил қилади, оч пушти рангли, зичрок консистенцияда, юпка капсулага эга, юзаси дагал толали кўринишда, майда қон қуйилиш ўчоқлари бўлган ўсма аниқланади(3.9-расмга қаранг).

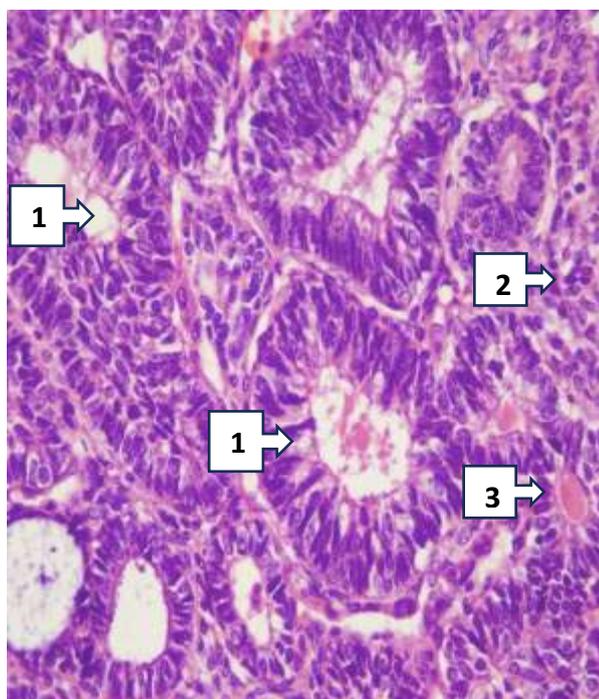
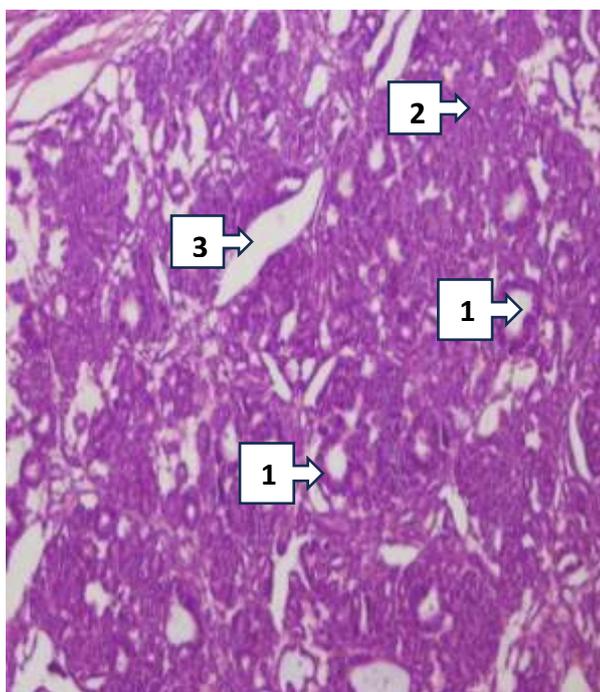


**3.9-расм: Нейробластоманинг аралаш туридаги макроскопик кўриниш (Буйракнинг барча қисмларига ўсиб кирган, юпқа қобикқа эга бўлган, чириш аломатлари билан, оқиш рангли, зич эластик консистенцияли ўсма)**

Нейробластоманинг аралаш туридаги микрокопик кўриниши буйича ўсма хужайралари мезенхимал (саркамом) ва эпителиал тузилишга эга хужайра полиморфизми ва кўплаб патологик митоз ўчоқлари бўлган хавфли ўсма хужайралари аниқланди(3.10; 3.11 ва 3.12-расмларга қаранг).



**3.10-расм: Нейробластоманинг аралаш тури. 1). Бластема, эпителиал хужайралар. 2). Мезенхимал тузилмалар. 3). Қон томирлар**  
**Гемотаксиллин-эозин усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**



**3.11-расм. Нейробластома. 1). Бластема, эпителиал хужайралар. 2). Мезенхимал тузилмалар. 3). Қон томирлар. Гемотаксиллин-эозин усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

**3.12-расм. Нейробластома. 1). Бластема, эпителиал хужайралар. 2). Мезенхимал тузилмалар. 3). Қон томирлар. Гемотаксиллин-эозин усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

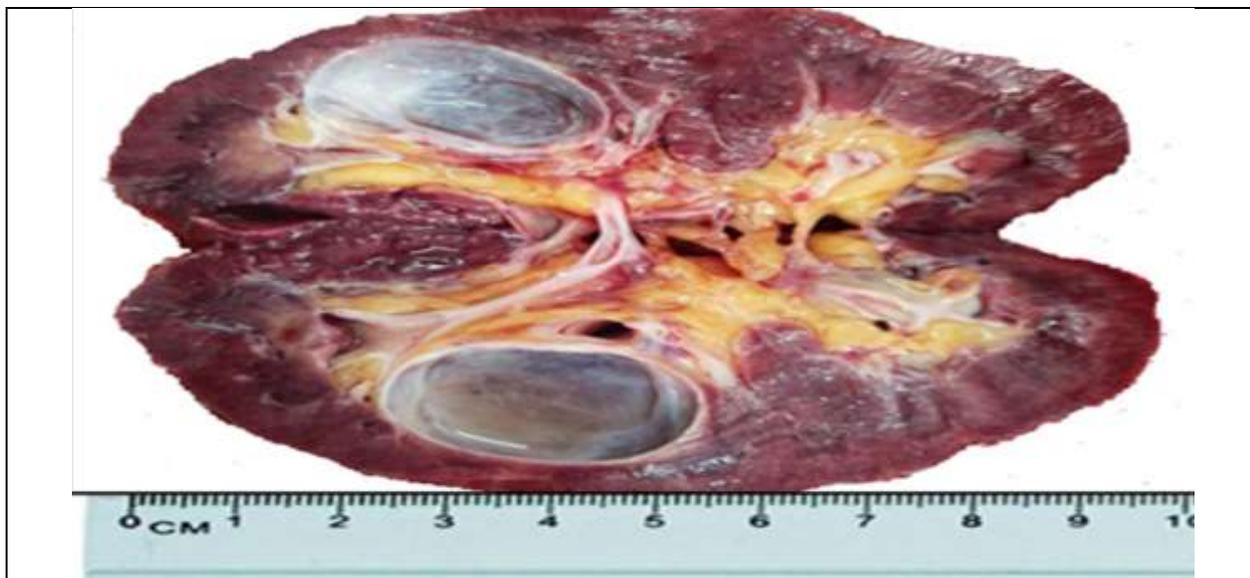
Буйрак кистаси 120 нафар беморлардан 10 нафар (8,3%) беморда кузатилди шулардан, қиз болалар 4 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 3 нафарни, 6-10 ёшгача булган беморлар кузатилмади, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 нафарни ташкил қилди.

Ўғил болалар эса 6 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 2 нафар, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 2 нафар, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 нафарни ташкил қилди.

Буйрак хавфсиз кисталари қиз болаларга нисбатан ўғил болаларда кўп учраши кузатилди.

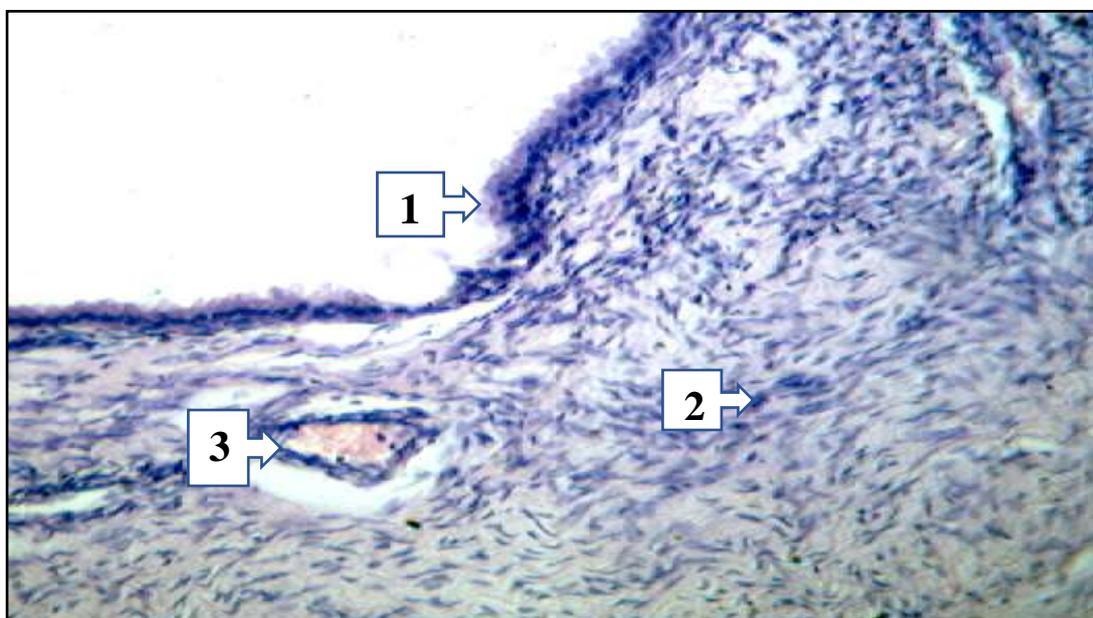
Бизнинг тадқиқотимизнинг ушбу босқичида ўрганилган жами 10 нафар беморларни буйрак кисталари макроскопик кўриниши бўйича буйракнинг косоча ва жом тизимида турли хил ўлчамдаги бир ва ундан кўп аб кисталардан ташкил топган, киста ички қисмида сероз ва сероз-геморагик суяқликлар сакловчи ички юзаси силлиқ кисталар аниқланди.

Бемор С.П 15 ёшда. Буйрак кистаси макроскопик кўриниши бўйича 8,0x6,0x3,5 смни, буйракнинг пўстлоқ ва мағиз қавати чегарасида ўлчами 3,5x3,0 смли, оч пушти рангли, юпқа деворли киста аниқланди, девори юпқа, ички юзаси силлик, зичроқ консистенцияда, юпқа капсулага эга киста аниқланади (3.13-расмга қаранг).



**3.13-расм: Буйрак кистасининг макроскопик кўриниши.**

Буйрак кистасининг микроскопик кўриниши бўйича буйрак эпителий хужайралари, фиброз, қон томир ва яллиғланиш элементлари билан бўлган киста капсуласи акс эттирилган. (3.14-расмга қаранг).



**3.14-расм. Буйрак кистаси 1). Киста кубсимон эпителийси. 2). Фиброз тўқима. 3). Қон томирлар. Гемотаксиллин-эозин усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

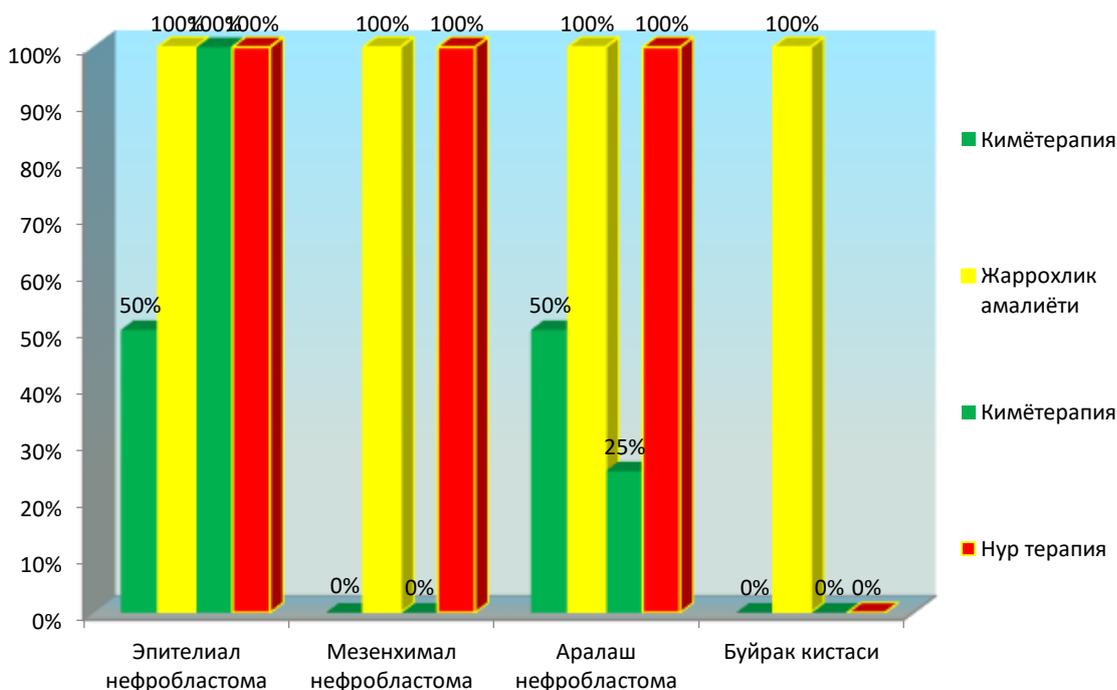
Демак, ретроспектив тадқиқотлар натижалари асосида иммуногистохимёвий ўрганиш усуллари ёрдамида буйракларда ривожланаётган патоморфологик ўзгаришларнинг болаларда нефробластома билан боғлиқлиги ўрганилмоқда.

Буйрак тўқималарида патоморфологик ва иммуногистохимёвий ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликнинг тўлиқ ва қиёсий таҳлили ўтказилди.

Нефроген тасмалар буйрак тўқималарида биопсияларнинг 1% дан камида топилади ва эмбрионал хужайраларининг анормал миграциясининг натижасидир.

Нефробластоманинг туларига қараб жаррохлик амалётига кўрсатмалар (3.15 -расмга қаранг).

**Тадқиқот гуруҳларида нефробластоманинг турларига қараб беморларда жаррохлик амалиётини ўтказиш учун кўрсатмаларни фарқи**



**3.15расм-Тадқиқот гуруҳларида нефробластоманинг турларига қараб бемор-ларда жаррохлик амалиётини ўтказиш учун кўрсатмаларни фарқи**

**Хулосалар.** Эпителиал нефробластомани таркибидаги асосий тузилмавий бирлиги эпителий компонентлари булиб, эмбрионал ривожланишининг метанефротик босқичини такрорлайдиган найсимон (безли, разеткани эслатувчи) тузилмалар билан ифодаланади, унда эпителиал метаплазия ва майда томирли компанентларга бойлигин жараён аргрессив кечишини ва жуда хавфли эканлигини кузатишимиз мумкин.

Мезенхимал нефробластомада таркибида кўпинча мезенхимага ўхшаш бўлган ингичка, чўзинчоқ мезангиал ҳужайралар аниқланади, кўпинча табақалашмаган строма мавжуд.

Нефробластоманинг аралаш турида паренхима-строма билан бир хил нисбатда бўлади бунда разеткасимон безли эпителий ва мезангиал компонентлардан ташкил топганлигини кўраимиз.

Буйрак кисталари олинган натижалар бўйича жаррохлик амалиёти бажарилади ва беморлар соғлом ҳаётга кайтарилади ва ушбу беморлар доимий назоратда бўлади.

**IV. БОБ. БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИНИНГ  
ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ  
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТДАН ЎРГАНИШДА ОЛИНГАН  
ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ**

**§4.1. Нефробластомада WT1 маркери экспрессияси қиёсий таҳлили  
натижалари**

Нефробластоманинг асосий рецептори WT1 бўлиб (Вильмс ўсмаси оксиди) 11p13 хромосомасида жойлашган хромосома тузилишининг (структурасининг) бузилиши натижасида келиб чиқиши, падоцитлар пролиферацияси устун туриши WT1 Вильмс ўсмасининг барча гистологик типлари (вариантлари, турлари)да юкори позитив реакция кўринишида намоён бўлади.

WT1 C-терминусда тўртта цинк бармоқ нақшини ва N-терминусда пролин глутаминга бой ДНК-боғловчи доменни ўз ичига олади. WT1 эмбрионал буйракда гломеруляр подоцитларда ва субкапсуляр соҳаларда, фаол гломерулонефрогенез худудида намоён бўлади.

Ушбу натижалар орқали саратон хасталигини башоратлаш омилини аниқлаш мумкин(4.1-жадвалга қаранг).

**4.1 -жадвал**

**Иммуногистокимёвий текшириш учун ҳар бир гуруҳдан танлаб олинган  
беморлар сони (n=70)**

<b>№</b>	<b>Турлари</b>	<b>Сони</b>
1	Эпителиал	20
2	Мезенхимал	20
3	Аралаш	20
4	Буйрак кистаси	10
	Жами	70

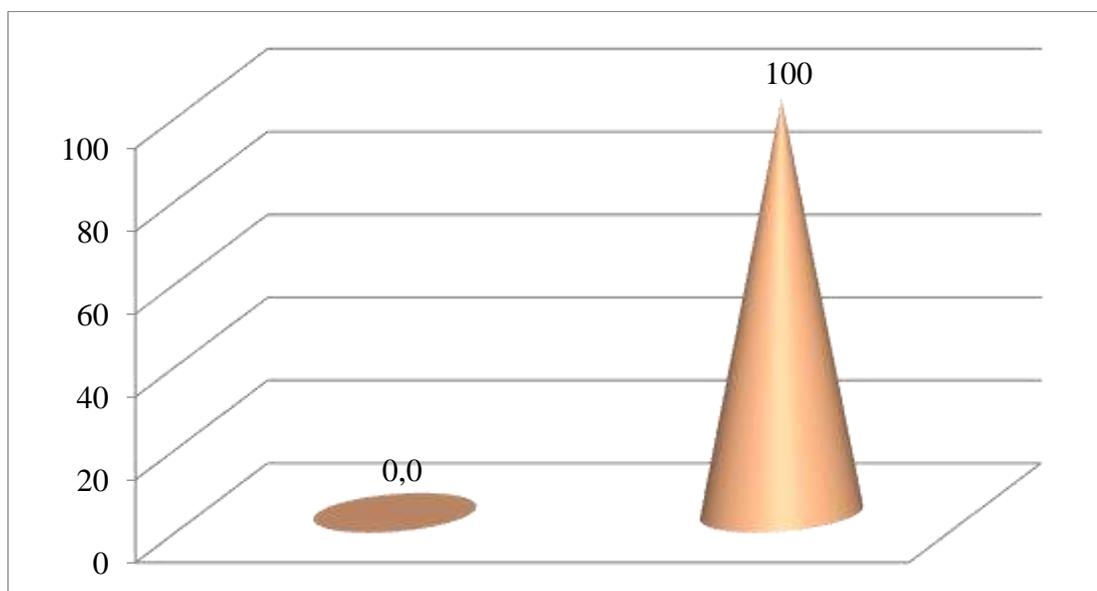
Иммуногистокимёвий текширув усули орқали WT1, CD34, p53, Ki 67 ва Bcl2 антигенлари орқали ўрганилган (4.2-жадвалга қаранг).

## Имуногистокимёвий маркерларнинг экспрессияланиши

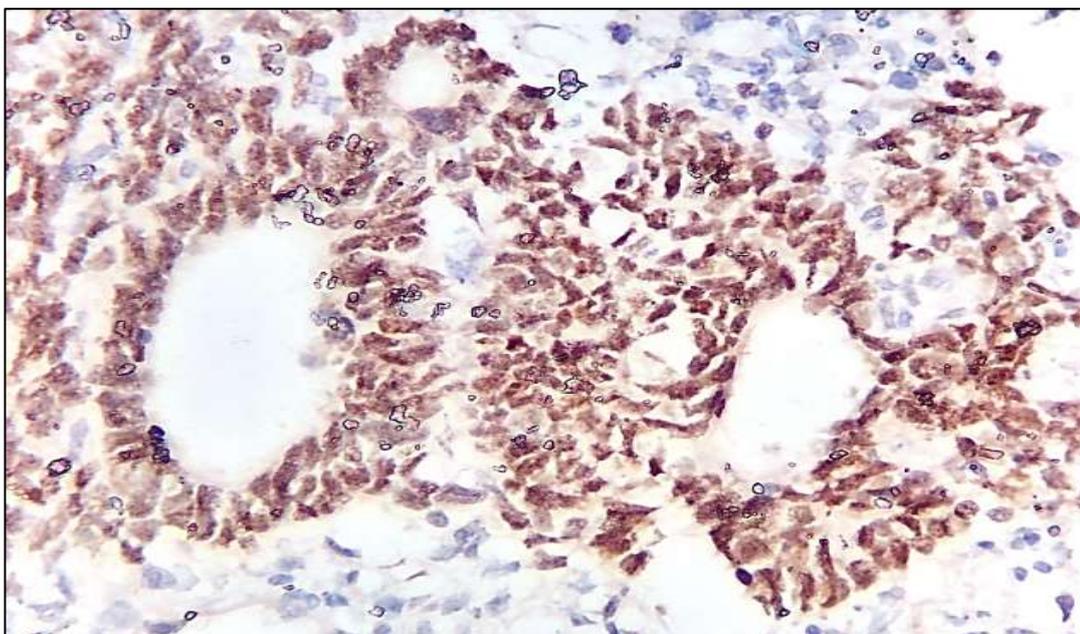
Гистологик вариантлари.	WT1	CD34	p53	Ki-67	Bcl
Эпителиал тури	Юқори позитив реакция	Юқори позитив реакция	Юқори позитив реакция	>20% юқори пролифератив фаоллик	Юқори позитив реакция
Мезенхимал тури	Юқори позитив реакция	Паст позитив реакция	Паст позитив реакция	<10% дан кам паст фаоллик	Паст позитив реакция
Аралаш тури	Юқори позитив реакция	Ўрта позитив реакция	Ўрта позитив реакция	10-20% ўрта фаоллик	Ўрта позитив реакция
Буйрак кистаси	Негатив реакция	Паст позитив реакция	Негатив реакция	<10% дан кам паст фаоллик	Негатив реакция

Пододитларни WT1 ифодасининг пасайиши нефрон диафрагма оқили ифодасини йўқотилишига олиб келади, бу WT1 нинг пододитлар фаолиятида асосий регулятор сифатида муҳимлигини таъкидлайди.

Нефробластоманинг эпителиал турида WT1 маркерининг юқори позитив экспрессиясини кўришимиз мумкин (4.1 ва 4,2-расмларига қаранг)

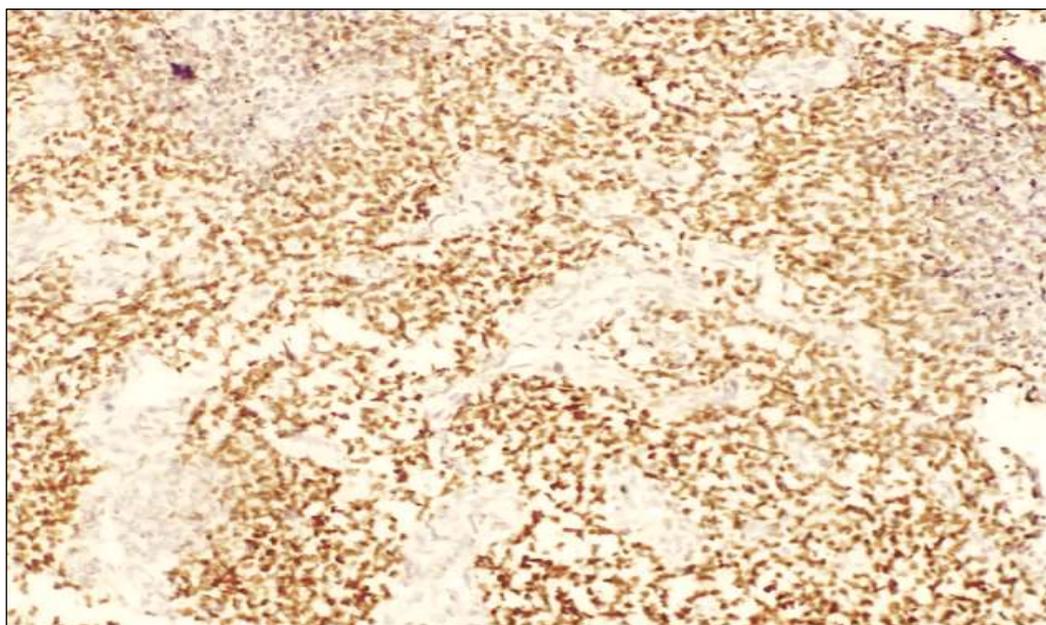


4.1-расм. Нефробластомада барча турида WT1 реагентнинг юқори фаоллик даражаси



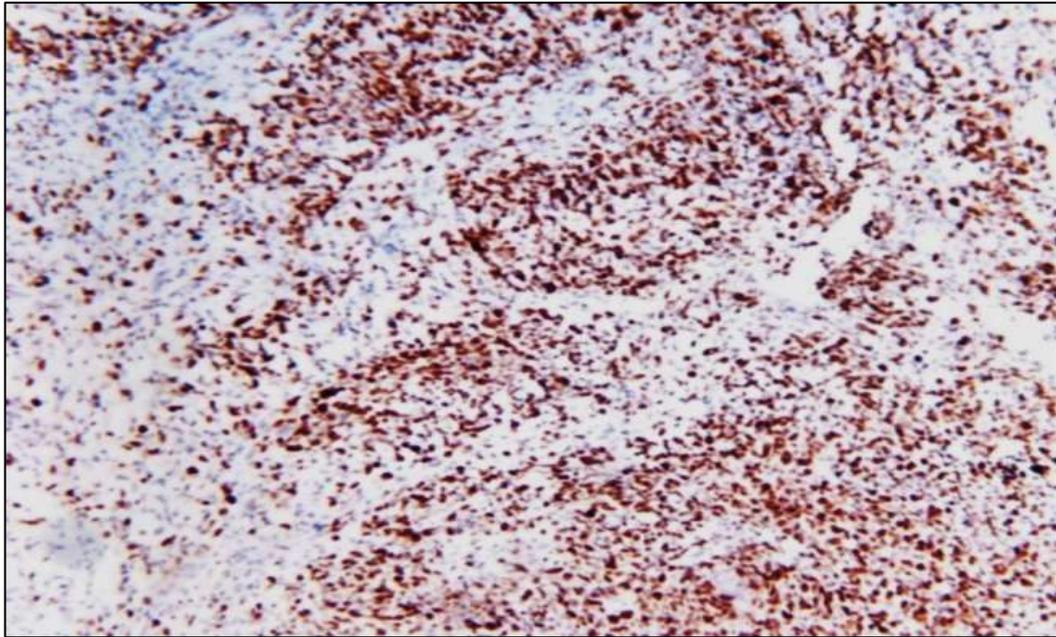
**4.2-расм. Нефробластоманинг эпителиал турида юқори позитив (80% дан баланд) экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг аралаш турида WT1 маркерининг юқори позитив экспрессиясини кўришимиз мумкин (4.3-расмга қаранг).



**4.3-расм. Нефробластоманинг аралаш тури, коптокчалар ва стромада юқори позитив (60% дан баланд) экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг мезенхимал турида WT1 маркерининг юқори позитив экспрессиясини кўришимиз мумкин (4.4-расмга қаранг).



**4.4-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида, юқори позитив (30% дан баланд) экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг барча субтипларида WT1 маркерининг экспрессияси (4.3 жадвалда келтирилган).

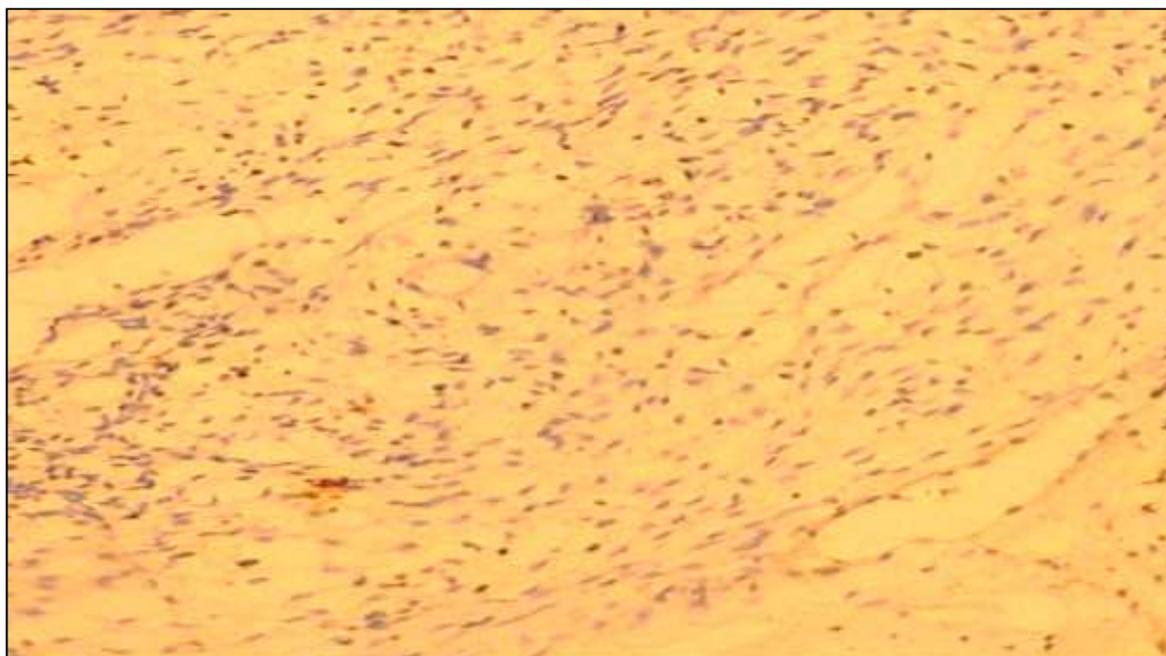
**4.3- жадвал**

**Нефробластоманинг барча типларида WT1 маркерининг экспрессияланиши**

	Эпителиал (n = 20)	Мезенхимал (n = 20)	Аралаш (n = 20)
WT1 экспрессияси	15 (70,0 %)*	1 (10,0 %)*	4 (20,0 %)*

Изоҳ: \*-фарқлар нефробластоманинг эпителиал пастки турига нисбатан ишончли ( $P \leq 0,05$ )

Буйрак кистасида WT1 маркерининг неготив реакциясини кўришимиз мумкин (4.5 -расмга қаранг).



**4.5-расм. Буйрак кистасида WT1 реагентнинг негатив реакцияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Буйрак кисталарида WT 1 реагентининг олинган натижалари 4.6- расмда келтирилган.



**4.6-расм. Буйрак кисталарида WT 1 реагентининг олинган негатив реакцияси.**

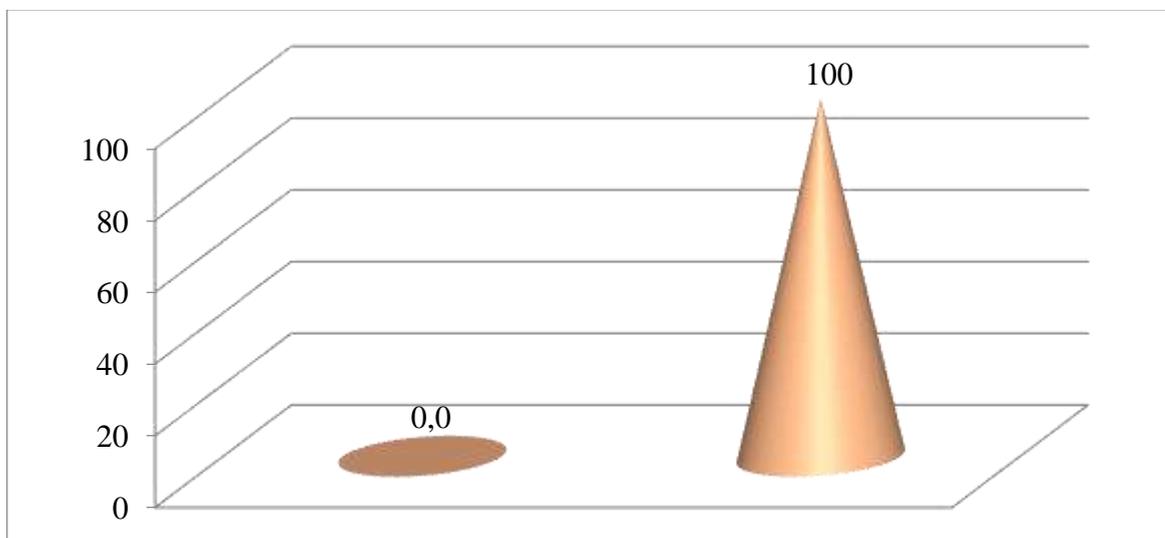
Шундай қилиб, буйрак ўсмаларида Даб хромоген усулида бўялганда WT1 нефробластоманинг барча турларида юқори позитив реакция кўрсатиб, бу хасталик нефробластома эканлигини тасдиқлаш имконини берди.

## §4.2. Нефробластомада CD34 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари

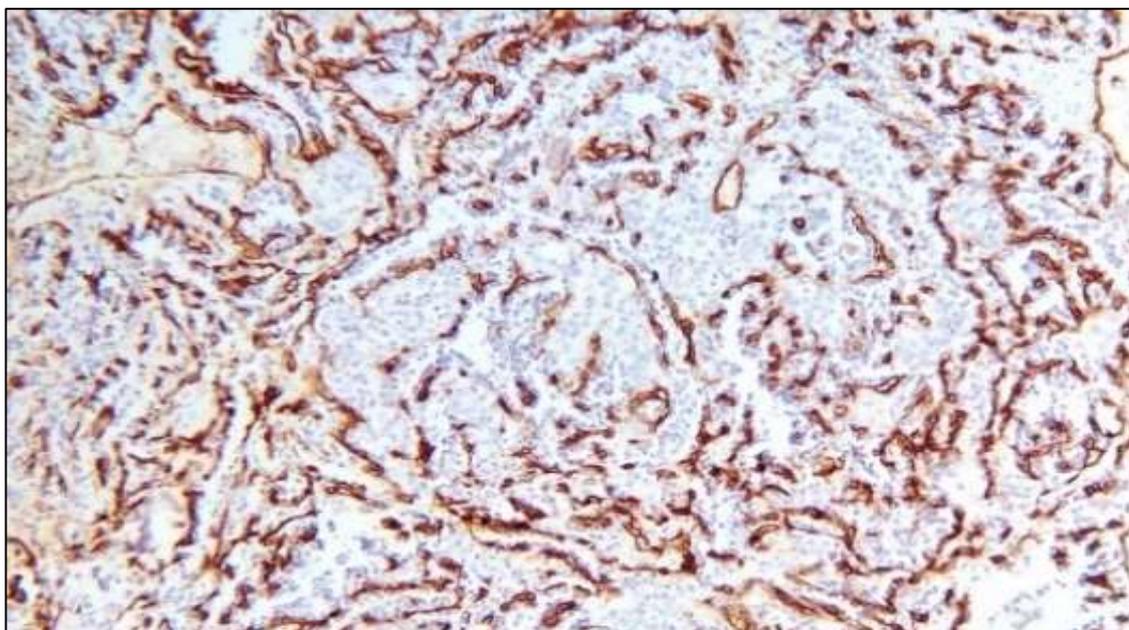
CD34 - ангиоматоз жараёнининг ривожланиши ўсма қон томир зичлигини аниқловчи мембрана оқсили. Гематопознинг дастлабки босқичларида аҳамиятли бўлган хужайралараро моддалар молекуласи (хужайралар орасидаги ёпишиш) CD34 ўзак хужайраларининг суяк илиги хужайрадан ташқари матрицасига ёки тўғридан-тўғри стромал хужайраларга боғланишига воситачилик қилади.

Ўзига хос гликанларни бириктириш учун оқсил кўприкча бўлиб хизмат қилади, бу ўзак хужайраларини стромал хужайралар ёки суяк илигининг бошқа таркибий қисмлари томонидан ишлаб чиқарилган интерлейкинларга бириктириш имконини беради, ўсмани васкулиризациясини белгилаб беради.

Нефробластома эпителиал тури билан хасталанган 20 нафар беморлар танлаб олинди. Беморларни барчасида олинган натижалар CD34 рецептори орқали натижалар ўсмани қон томирга бойлигини урганиш орқали баҳоланди. Олинган натижалар неготив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланди. 20 нафар беморларнинг барчасида 100% беморларда юкори позитив реакция кузатилди. Неготив реакция холати кузатилмади(4.7 ва 4.8-расмларга қаранг).

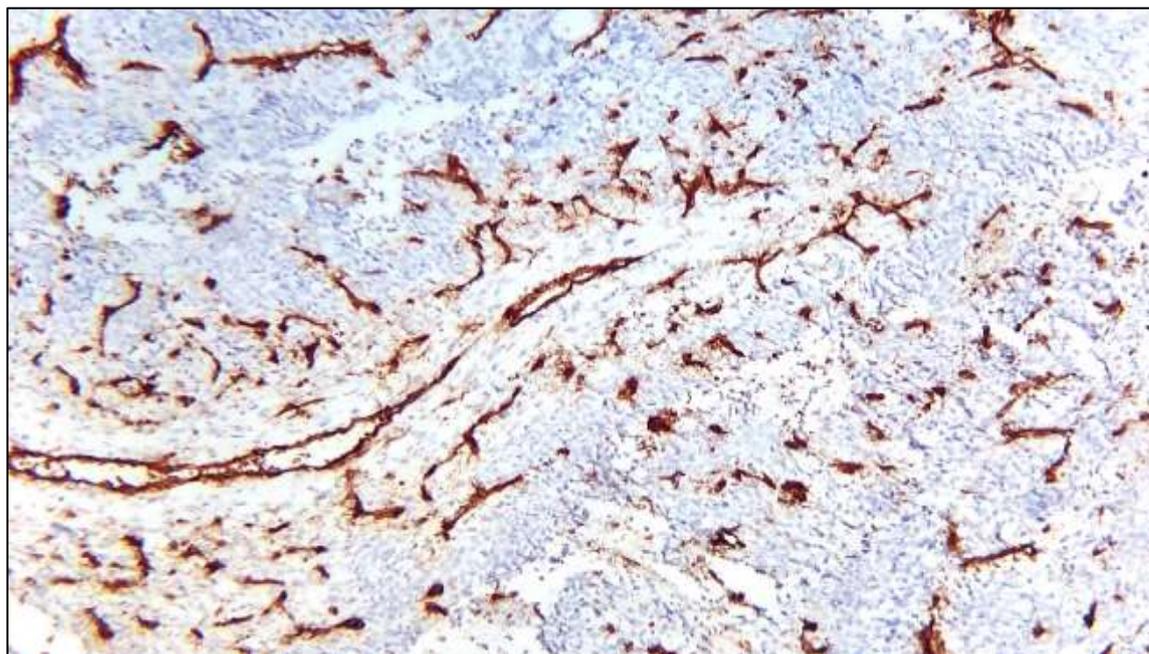


4.7-расм. Нефробластомада эпителиал турида CD34 реагентнинг юкори позитив экспрессияси



**4.8-расм. Нефробластоманинг эпителиал тури, коптокчалар ажойиб тўри подоцитларида CD 34 маркерининг юқори позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг аралаш турида CD34 юқори позитив реакция кўринишида намаён бўлади (4.9-расмга қаранг).



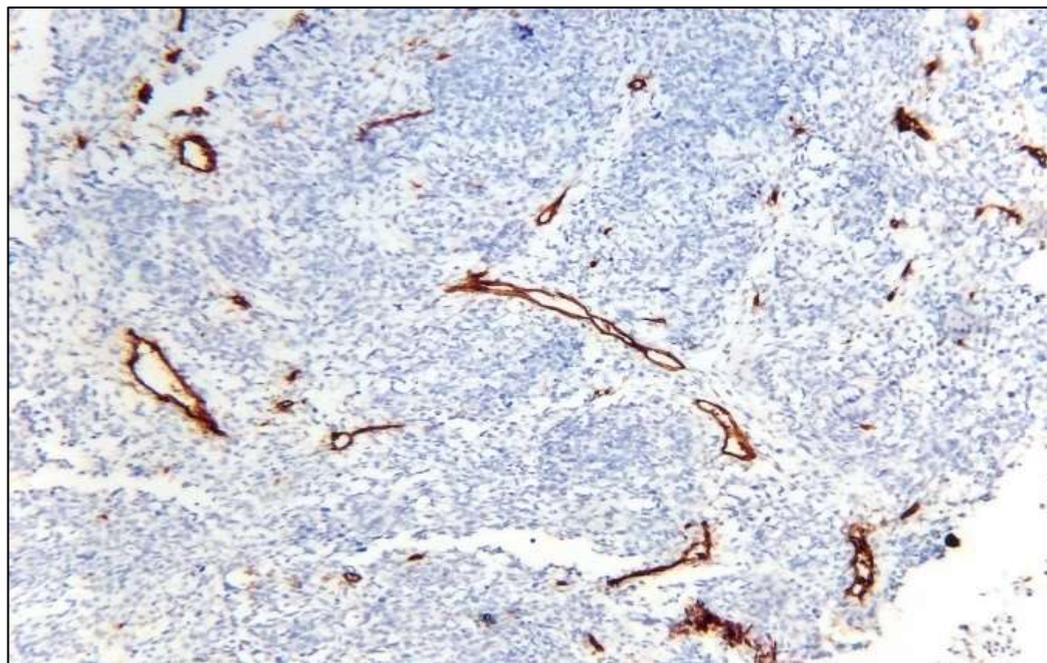
**4.9-расм. Нефробластоманинг аралаш турида, CD 34 маркерининг ўрта позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Нефробластоманинг мезенхимал турида CD34 мембрана оқили, гематопознинг дастлабки босқичларида рол ўйнайдиган хужайралараро

модда молекуласи (ҳужайралар орасидаги ёпишиш) ҳисобланади. Ўзига хос гликанларни оқсил билан бириктириш учун махсус жой бўлиб хизмат қилади, бу ўзак ҳужайраларини стромал ҳужайралар ёки суяк илигининг бошқа таркибий қисмлари томонидан ишлаб чиқарилган лектинларга бириктириш имконини беради. Бундан ташқари, юқори даражада гликозилланган CD34 селектинлар учун углевод лигандларини беради.

Нефробластоманинг мезенхимал тури билан хасталаган 20 нафар беморлар танлаб олинди. Беморларни барчасида олинган натижалар CD34 реагенти орқали натижалар ўсмани қон томирга бойлигини ўрганиш ва ўсмани метастазланиш хусусиятига боғлиқлиги орқали баҳоланади.

Олинган натижалар негатив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланади. 20 нафар беморнинг барчасида 100% ҳолатда юқори позитив реакция кузатилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики негатив реакция ҳолатлари кузатилмади(4.10 -расмга қаранг).



**4.10-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида CD 34 маркерининг паст позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Буйрак кисталари билан хасталанган 10 нафар беморлар CD34 реагенти орқали натижалар кистани қон томирга бойлигини ўрганиш хусусиятига боғлиқлиги орқали баҳоланди.

Олинган натижалар негатив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланди. 10 нафар беморларнинг барчасида 100% беморларда паст позитив реакция кузатилди. Микроскоп остида кўрилганда бир кўрув майдонида 5-10 кон томирлар зичлиги аниқланди. Ўрта ва юқори яъни кон томирларга бой позитив реакцияси кузатилмади (4.11-расмга қаранг).

#### **4.11 расм. Буйрак кистасида CD34 реагентнинг паст позитив реакцияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Иммуногистокимёвий усул ёрдамида болаларда учрайдиган нефробластомада CD34 маркери ёрдамида ўсмада томир зичлигини асос бўлиб, бу ўсиш жараёнининг қанчалик агрессив кечишини кўрсатадиган асосий маркер ҳисобланади.

#### **§4.3. Нефробластомада p53 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари**

Эпителиал турида ушбу антитаначалар учун антиген p53 оқсили бўлиб, у ҳужайра цикли жараёнларининг боришини, шунингдек, патологиянинг кейинги ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган геномда шикастланиш мавжудлигини назорат қилади.

Нефробластоманинг эпителиал тури билан хасталанган 20 нафар бемор танлаб олиниб, беморларнинг барчасида олинган натижалар p53– ўсма оқсили ҳисобланиб, митохондрия мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилиш орқали ҳужайраларни тартибга солади (4.4-жадвалга қаранг).

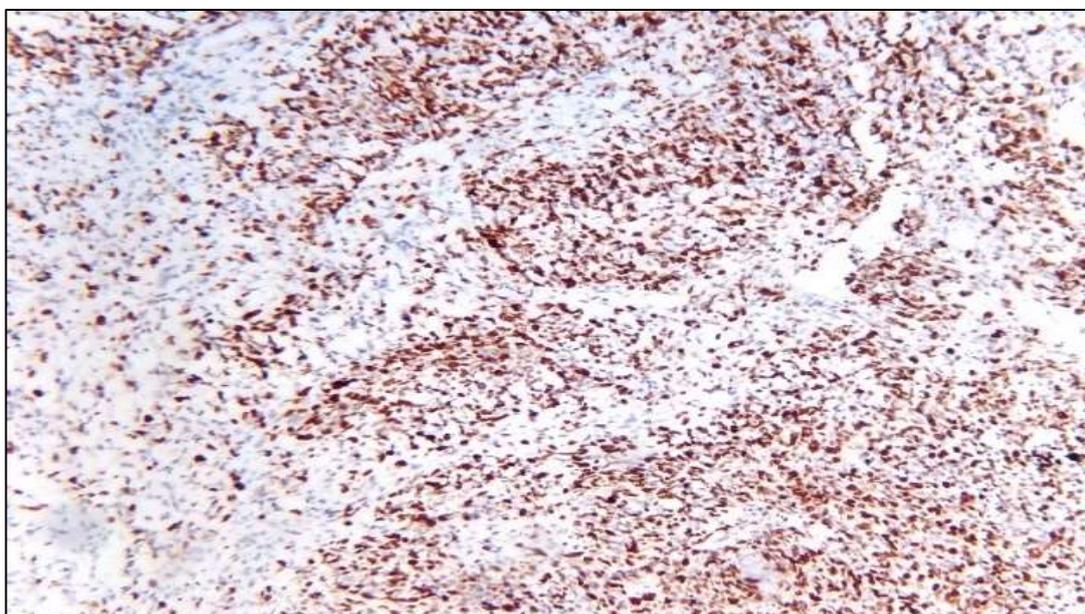
Олинган натижалар енгил, ўрта ва оғир даражали позитив реакция кўринишида баҳоланади. Танлаб олинган 20 нафар беморнинг 3 (15 %) нафарида нефробластоманинг енгил даражали позитив реакция, 7 (35%) нафар беморда ўрта даражали позитив реакция ва 10 (50 %) нафар беморда юқори позитив реакция кузатилди (4.12-4.13 расмларга қаранг).

#### **4.4- жадвал**

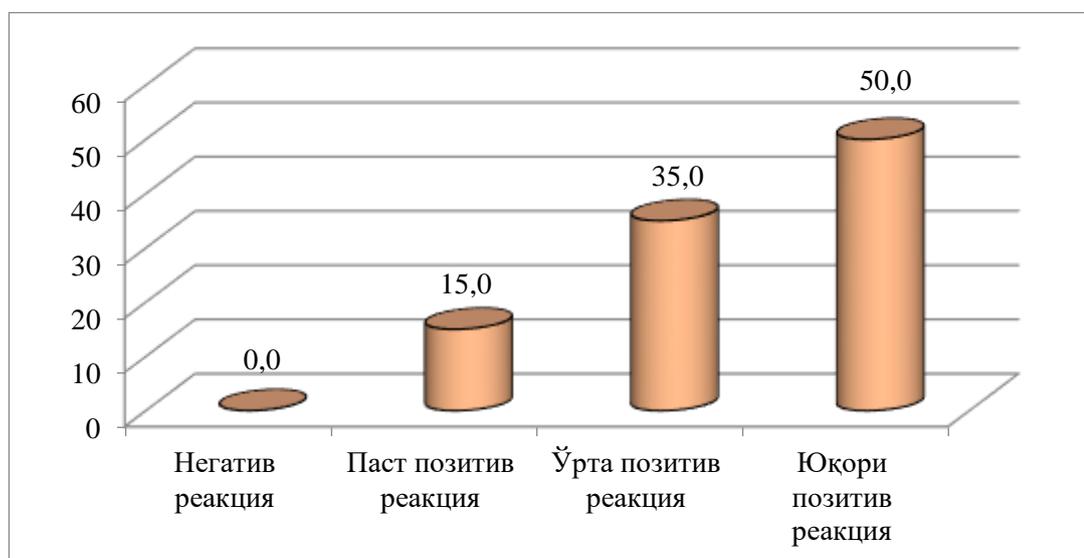
**Нефробластоманинг турли молекуляр биологик субтиплари бўлган беморларда p53 ифодаси**

	Эпителиал (n = 20)	Мезенхимал (n = 20)	Аралаш (n = 20)
p53 экспрессияси	11 (55,0 %)*	4 (20,0 %)	5 (25,0 %)*

Изох: \*-фарқлар нефробластоманинг эпителиал пастки турига нисбатан ишончли ( $P \leq 0,05$ )

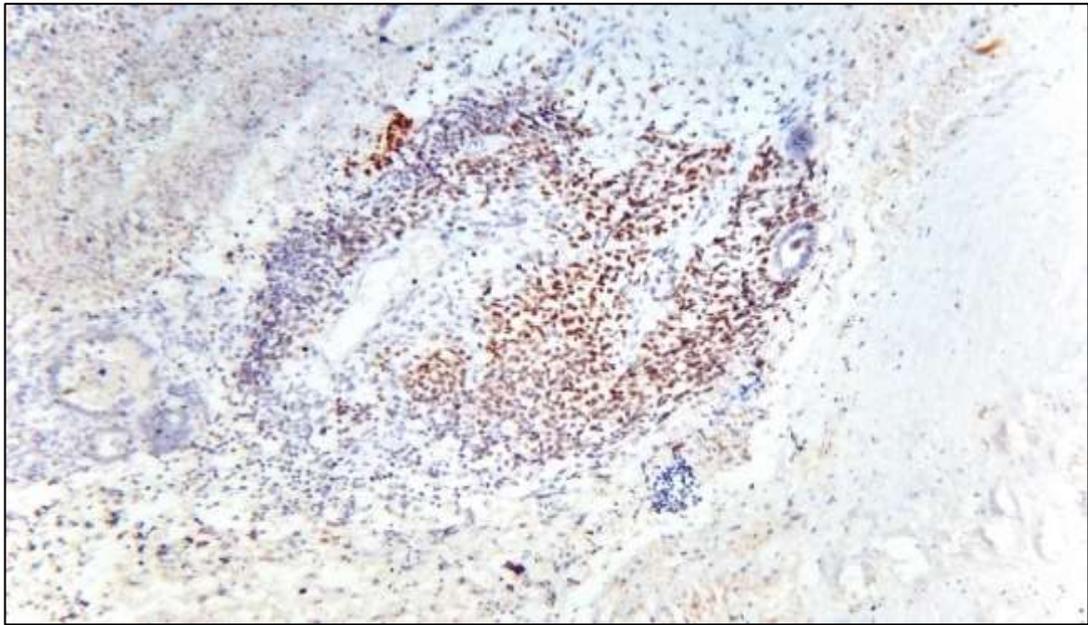


**4.12-расм. Нефробластоманинг эпителиал турида p53 маркерининг юқори позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган ва 10x40 ўлчамдаги тавсир**

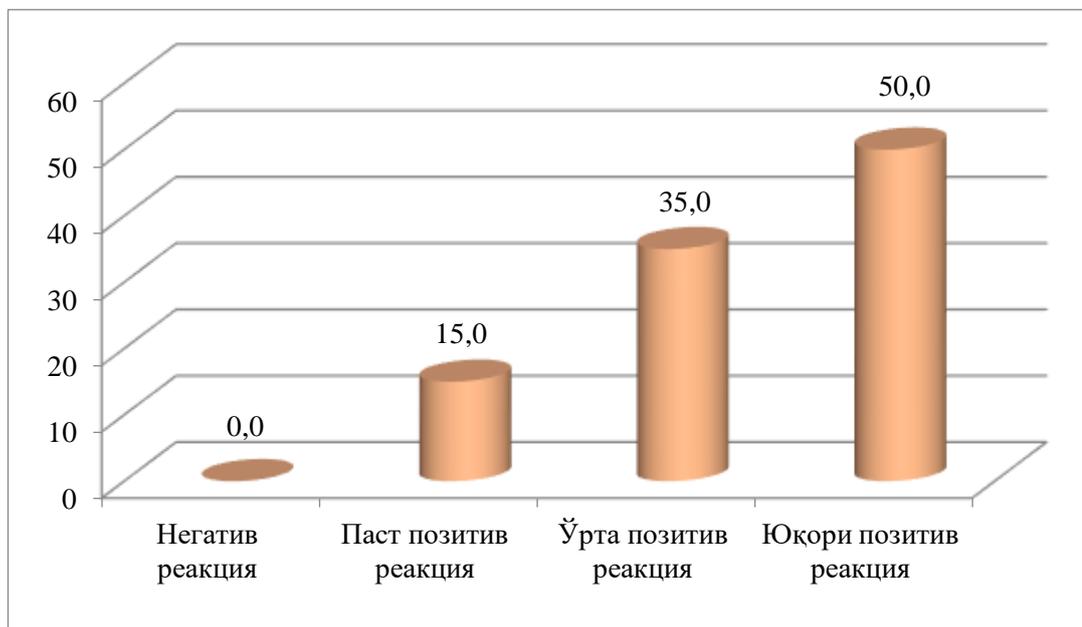


**4.13-расм. Нефробластомада эпителиал турида p53 реагентнинг экспрессияси**

Нефробластоманинг аралаш турида p53 юқори позитив реакция кўринишида намаён бўлади (4.14-4.15 расмларига қаранг).



**4.14-расм. Нейробластоманинг аралаш турида, p53 маркерининг ўрта позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

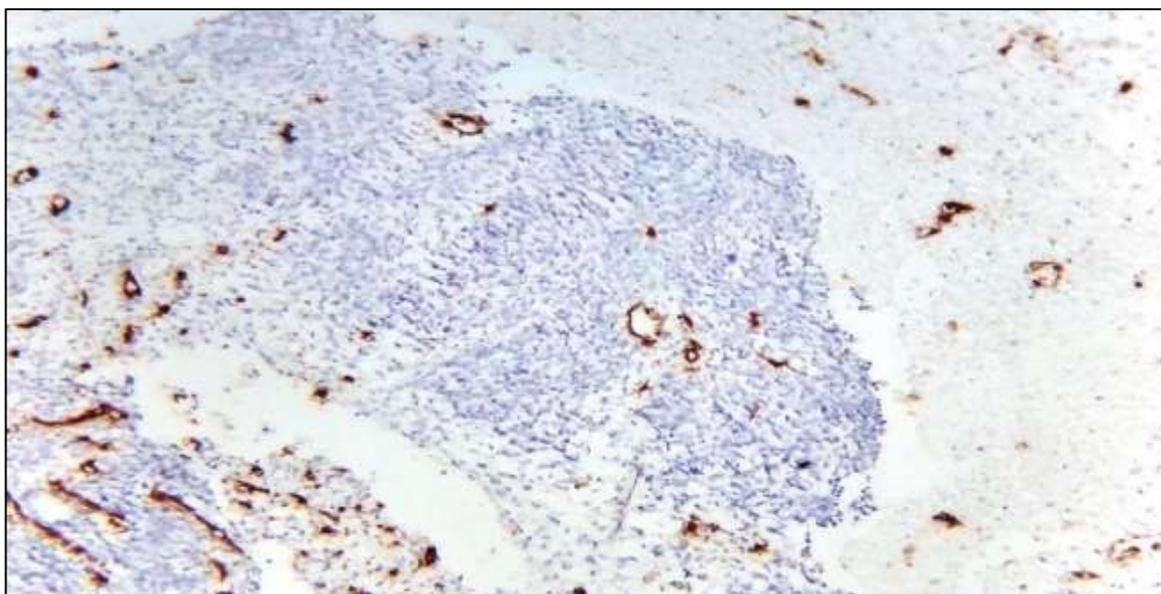


**4.15-расм. Нейробластомада аралаш турида p53 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси.**

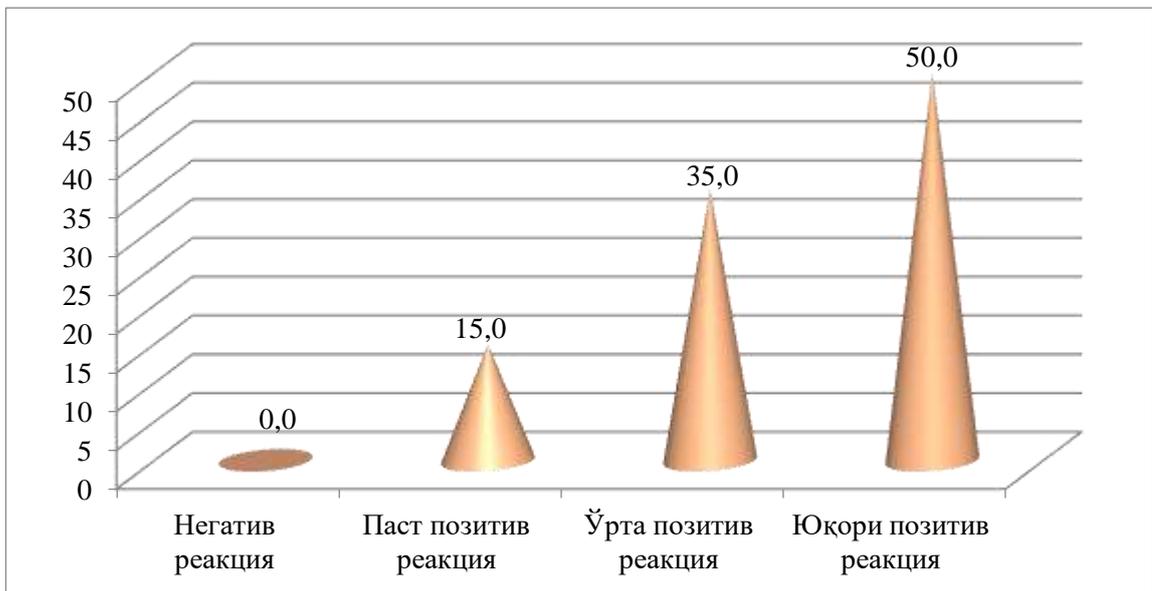
Нейробластоманинг мезенхимал турида антитаначалар учун антиген p53 оксила бўлиб, у хужайра цикли жараёнларининг боришини, шунингдек, патологиянинг кейинги ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган геномда шикастланиш мавжудлигини назорат қилади.

Нефробластома мезенхимал тури билан хасталанган 20 нафар бемор танланиб, беморларни ҳаммасида олинган натижалар p53–ўсма оқсили ҳисобланиб, митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилиш орқали ҳужайра ўлимини тартибга солиди. Натижалар энгил, ўрта ва оғир даражали позитив реакция натижалари орқали баҳоланади.

Тадқиқотга олинган 20 нафар беморнинг 3(15 %) нафарида нефробластомадаги энгил даражали позитив реакция, 7(35%) нафарида ўрта даражали позитив реакция ва 10(50%) нафарида юқори позитив реакция кузатилди (4.16 ва 4.17-расмларга қаранг).

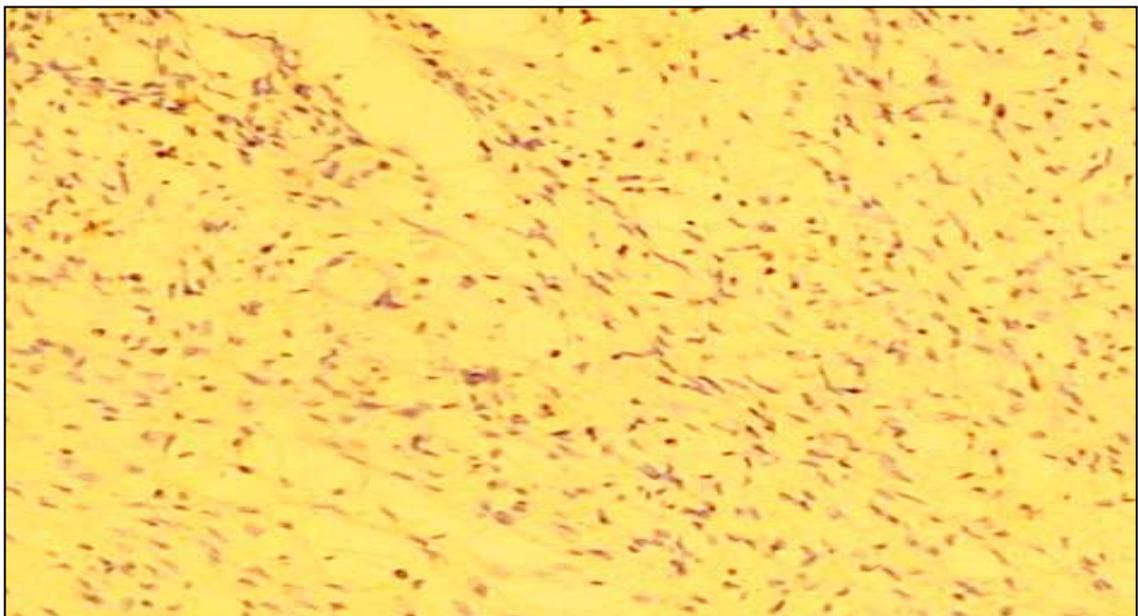


**4.16-расм. Нефробластоманинг мезенхимал тури, p53 маркерининг паст позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x10 ўлчамдаги тавсир**



**4.17-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида p53 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси.**

Буйрак кисталари билан хасталаган 10 нафар беморлар p53 оксили орқали ўрганилганда, буйрак кисталари билан хасталаган 10 нафар беморларнинг барчасида p53– реагенти негатив реакция кузатилди (4.18-расмга қаранг).



**4.18- расм. Буйрак кистасида p53 маркерининг негатив реакцияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x10 ўлчамдаги тавсир**

Шундай қилиб p53 маркери ёрдамида ўсма хужайраларида ўсиш жараённинг қанчалик жадал кечаётганлигини аниқлашда асосий маркер ҳисобланади.

#### **§4.4. Нефробластомада Ki-67 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари.**

Ki-67 оқсили пролиферация учун хужайра белгисидир. Бу хужайра пролиферациясига қатъий боғлиқ.

Интерфазада Ki-67 антигени фақат хужайра ядросида аниқланиши мумкин, митозда эса оқсилнинг катта қисми хромосомалар юзасига кўчирилади.

Ki-67 оқсили хужайра циклининг барча фаол фазаларида (G1, S, G2 ва митоз) мавжуд, аммо тинч хужайраларда (G0) йўқ. Ki-67 оқсилнинг хужайра таркиби хужайра циклининг С фазаси орқали хужайра прогрессиясида сезиларли даражада ошади.

Ki-67 ядро оқсили ўсма хужайралари пролифератив фаоллиги белгиси бўлиб, % сифатида баҳоланади. Ki-67 ташхислаш мақсадида инсонларда хавфли ўсмаларнинг биологик салоҳиятини аниқлаш учун ишлатилади.

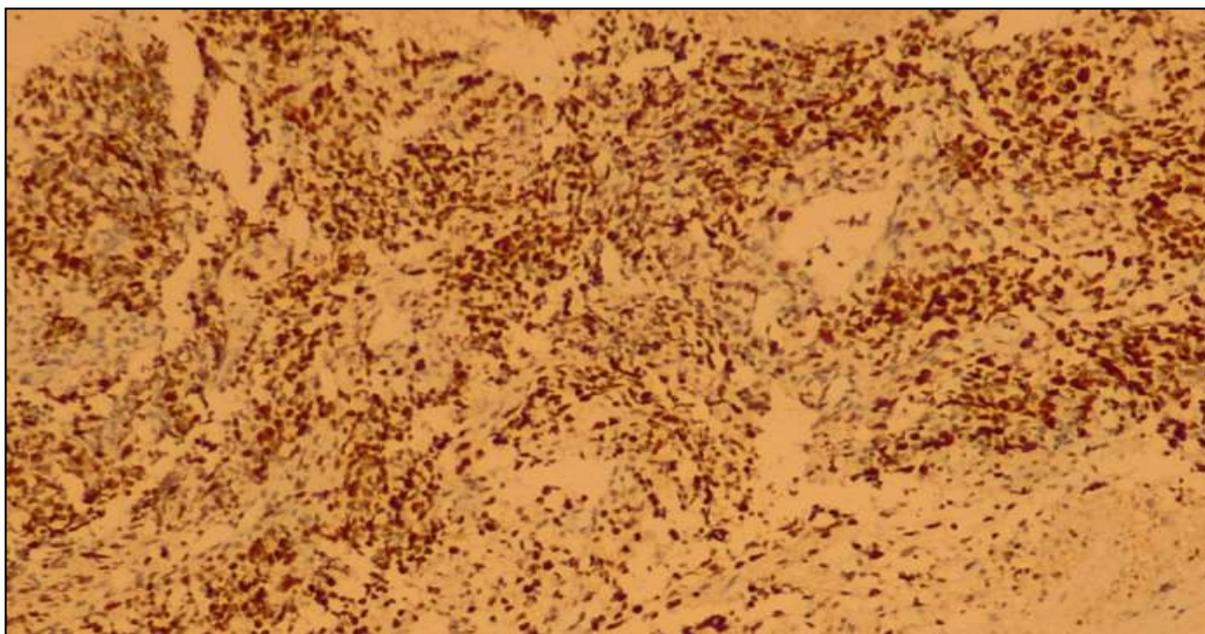
Ядро хужайраларининг бўялиши қуйдагича тавсифланади. <10%дан кам бўлса - паст фаоллик, 10-20%гача - ўрта фаоллик, >20% юқори бўлса - пролифератив фаоллик сифатида белгиланади. Ушбу маълумотлар қуйидаги жадвалда келтириб ўтилди (4.5-жадвалга қаранг).

#### **4.5-жадвал**

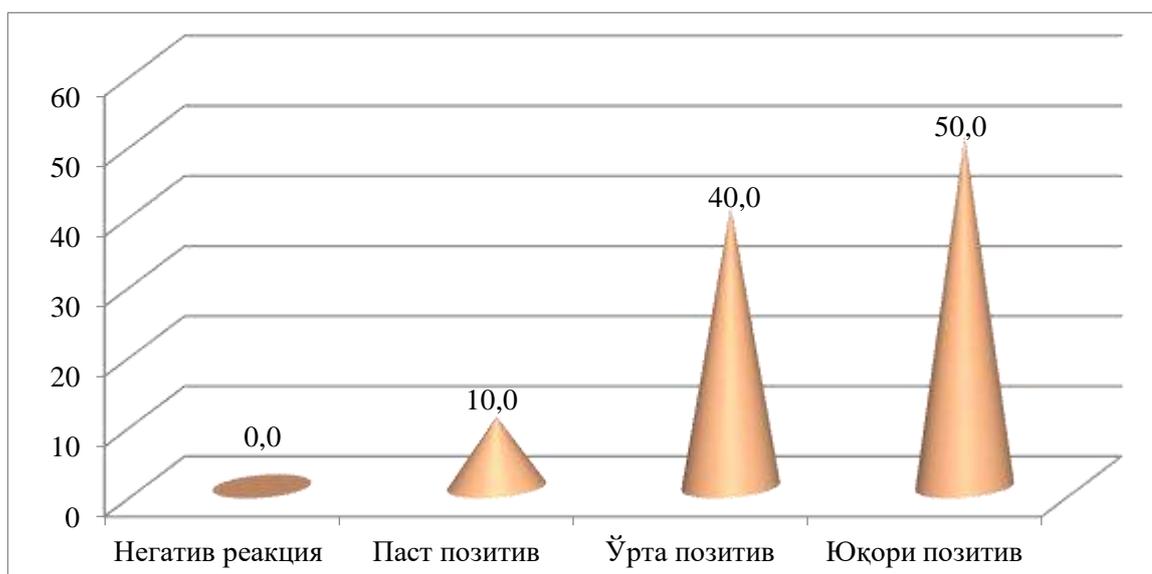
#### **Нефробластоманинг эпителиал вариантыда Ki 67 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси (n=20)**

№	Даражаси	Беморлар сони (n=20)	
		абс.	%
1	<10% дан кам паст фаоллик	2	10,0
2	10-20% ўрта фаоллик	8	40,0
3	>20% юқори пролифератив фаоллик	10	50,0
	Жами	20	100,0

Иммуногистохимёвий кўринишида эпителий ядроларида тўқ жигарранг бўялган хавфли ўсма хужайралари аниқланади. Ўсма хужайраларининг ядролари 50-60% позитив бўялган бўлади(4.19 ва 4.20-расмларига қаранг).

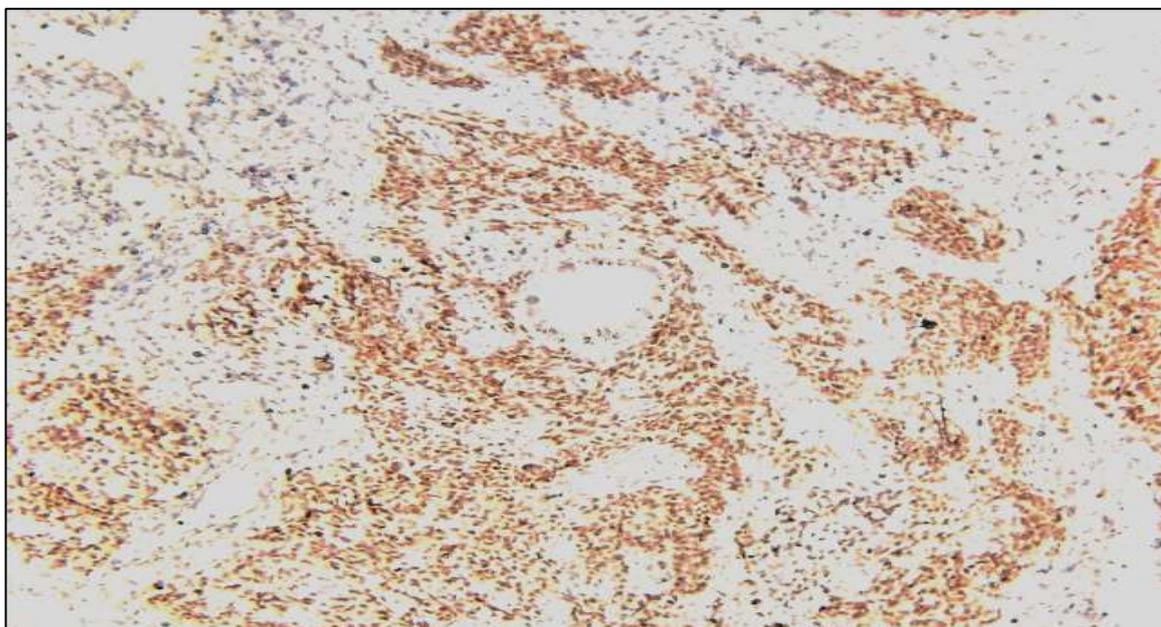


**4.19-расм. Нефробластоманинг эпителиал тури, коптокчалар ажойиб тўри подоцитларида Кi 67 маркерининг юқори позитив 60% дан баланд экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x10 ўлчамдаги тавсир**

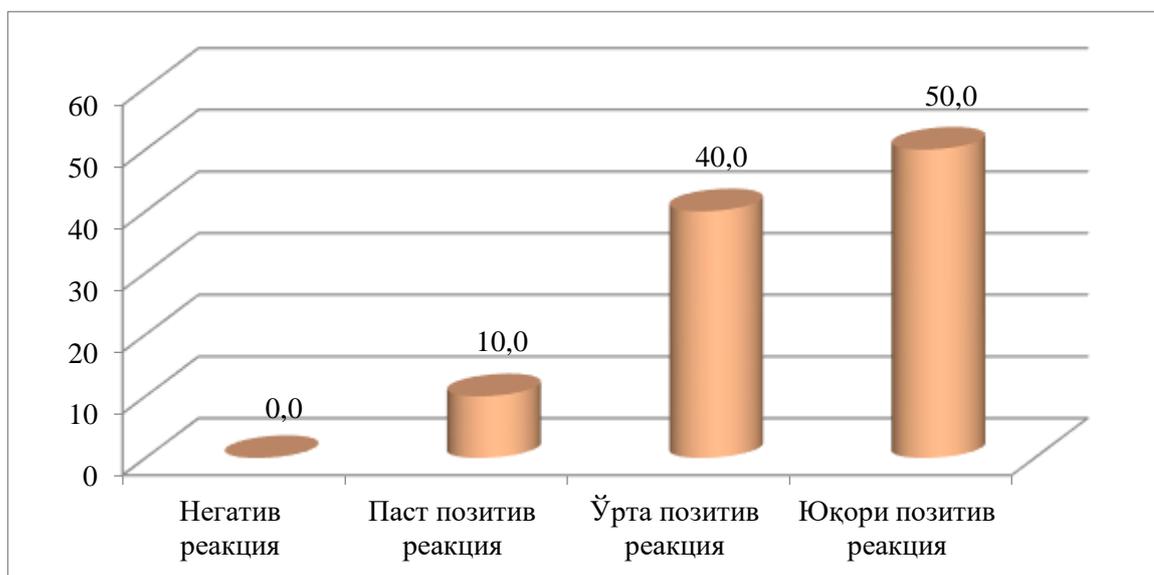


**4.20-расм. Нефробластоманинг эпителиал турида Кi 67 реагентнинг юқори пролифератив фаоллик даражаси**

Нефробластоманинг аралаш тирида Кi 67 реагентининг пролифератив фаоллиги (4.21 ва 4.22-расмларига қаранг).



**4.21-расм. Нефробластоманинг аралаш турида Кі 67 маркерининг пролифератив активлиги 40% дан баланд экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**



**4.22-расм. Нефробластоманинг аралаш турида Кі 67 реагентининг пролифератив фаоллик даражаси**

Нефробластоманинг мезенхимал турида Кі 67 реагентининг пролифератив фаоллиги (4.23 ва 4.24-расмларига қаранг).

**4.23-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида Кі 67 маркерининг пролифератив активлиги 12% экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x10 ўлчамдаги тавсир**



**4.24-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида Кі 67 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси**

Микроскопик кўриниши бўйича буйрак хужайралари атрофида киста капсула девори фиброз ва миксомотозли толали тўқимада қайт қилинган. Киста девори эпителия хужайралари қисман айрим жойлари кам микдорда оч жиггаранг рангга бўйналган (4.25-расмга қаранг).

**4.25 расм. Буйрак кистасида Кі 67 реагентнинг паст даражали (2-4 %) позитив реакция. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

#### **§4.5. Нефробластомада Vcl2 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари**

Vcl2 маркери нефробластоманинг эпителиал турини аниқлаш мақсадида нефробластома касаллиги аниқланган 20 нафар бемор танлаб олинди. Танлаб олинган барча беморларда митохондрия мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилиш орқали хужайра ўлимини тартибга солувчи ўсма апоптозини аниқлаш мақсадида Vcl 2 маркери ишлатилади.

Олинган натижалар энгил, ўрта ва оғир даражали позитив реакция кўринишида баҳоланди.

Олинган 20 нафар беморнинг 3 (15 %) нафарида нефробластоманинг энгил даражали позитив реакция, 7 (35%) нафарида ўрта даражали позитив реакция ва 10(50%) нафар беморларда юқори позитив реакциялар аниқланди (4.24 ва 4.25-расмларига қаранг).

**4.24-расм. Нефробластоманинг эпителиал турида VcL 2 маркерининг юқори позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x20 ўлчамдаги тавсир**



**4.25-расм. Нефробластоманинг эпителиал турида VcL 2 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси.**

Текширишга олинган 20 нафар беморнинг 3(15%) нафарида нефробластомада энгил даражали позитив реакция, 7(35%) нафар беморда ўрта даражали позитив реакция ва 10(50%) беморда юқори позитив реакция кузатилди(4.26-расмга қаранг).

**4.26-расм. Нефробластоманинг аралаш турида, VcL 2 маркерининг ўрта позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Иммуногистохимёвий текширувларда олинган натижаларини микрокоп остида кўрилганида эпителий ядроларида тўқ жигаррангга бўялган хавфли

ўсма хужайралари кўринади. Ўсма мембраналарида юқори даражали позитив бўялган хужайралар кузатилади (4.27 ва 4.28-расмарига қаранг).

**4.27-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида, Vcl 2 маркерининг паст позитив экспрессияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**



**4.28-расм. Нефробластоманинг мезенхимал турида Vcl 2 реагентнинг пролифератив фаоллик даражаси**

Буйрак кисталари билан хасталаган 10 нафар бемор митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилиш орқали хужайра ўлимини тартибга солувчи ўсма апоптозини аниқлаш мақсадида Vcl-2 маркери ишлатилди.

Олинган натижалар энгил, ўрта ва оғир даражали позитив реакция кўринишида баҳоланди. 10 нафар беморнинг барчасида 10 (100%) негатив реакция кузатилди, энгил, ўрта ва паст даражали позитив реакциялар кузатилмади (4.29-расмга қаранг).

**4.29-расм. Буйрак кистасида Vcl-2 реагентнинг негатив реакцияси. Даб хромоген усулида бўялаган 10x40 ўлчамдаги тавсир**

Иммуногистохимёвий текшириш натижаларининг жамланма кўриниши 4.5-жадвалда кетирилган.

## Иммуногистокимёвий текшириш натижаларининг жамланма кўриниши

Нефробластоманинг иммуногистокимёвий маркерлари %да				
Маркер	Эпителиал нефробластома	Мезенхимал нефробластома	Аралаш нефробластома	Буйрак кистаси
WT1	80-100%	10-30%	50-80%	Негатив реакция
CD34	50-70%	5-10%	10-50%	Паст позитив реакция
p53	10-50%	1-10%	10-20%	Негатив реакция
Ki67	40-60%	5-15%	15-35%	Паст ролифератив фаоллик
Bcl2	20-40%	5-10%	10-15%	Негатив реакция

**Ушбу бобнинг хулосаси.** Нефробластома асосий гени WT1 бўлиб Вильмс ўсмасининг барча гистологик турларида юқори позитив реакция кўринишида намоён бўлди. эпителиал нефробластомада ангиоматоз жараёнининг ривожланиши ўсма васкулиризациясини аникловчи CD34 маркерининг кучли экспрессияланиши ўсишни агрессив кечаётганлигини исботлади.

Патологиянинг геном циклик жараёнларнинг кечишида p53 > 30% юқори позитив реакцияси, апоптоз ва хужайраларнинг нобуд бўлиш тезлигини англатувчи Ki-67 > 60% юқори пролифератив фаоллик ва митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилувчи Bcl2 кучли экспрессияланиши билан исботланди.

Назорат гуруҳига киритилган натижаларда бўлган буйрак кистаси иммуногистокимёвий WT1, p53, ва Bcl2 маркерлар орқали текширилганда негатив реакция, CD34 маркеридан паст позитив реакция ва Ki 67 < 10% дан кам паст пролифератив фаоллик билан намоён бўлди.

## **V БОБ. НЕФРОБЛАСТОМА ХАСТАЛИГИДА БОЛАЛАРДА УМУМИЙ ҚОН КЎРСАТКИЧЛАРИ ТАҲЛИЛИ**

### **§5.1 Нефробластомада умумий қон таҳлил кўрсаткичлари натижалари**

Умумий қон таҳлилидаги кўрсаткичлари 0-1 ёшдан 19 ёшгача бўлган болаларда меъерий ҳолатидаги натижалар 5.1-жадвалда келтирилган.

#### **5.1-жадвал**

#### **Болаларда меъерий ҳолатдаги умумий қон таҳлили**

<b>Меъёра болаларда қоннинг умумий таҳлили</b>					
<b>Ёши</b>	<b>0-1 ёш</b>	<b>1-4 ёш</b>	<b>5-9 ёш</b>	<b>10-14 ёш</b>	<b>15-19 ёш</b>
Гемоглобин Нв (г/л)	100-140	105-145	110-150	115-150	120-160
Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	4,1-5,3	4,0-4,4	4,1-4,5	4,2-4,6	4,4-4,8
Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	6-12 x10 <sup>9</sup>	5-12 x10 <sup>9</sup>	4,5-10 x10 <sup>9</sup>	4,3-9,5 x10 <sup>9</sup>	4-9x10 <sup>9</sup>

Ушбу кўрсаткичларда гемоглобин, эритроцитлар ва лейкоцитлар ёш бўйича меъерий ҳолатда учраш даражаси кўрсатилган.

Буйрак нефробластомаси бўлган 110 (91,6%) нафар бемор болалар асосий гуруҳига олинган ва буйракдаги бошқа ўсма касалликлари бўйича даволанган 10 (8,4%) нафар буйрак кистаси кузатилган бемор болалар кузатув гуруҳига олиниб, умумий қон кўрсаткичлари касаллик тарихларидаги кўчирма нусхалари ретроспектив ўрганиш орқали баҳоланди.

### **§5.2 Нефробластоманинг эпителиал турида 1 мм<sup>3</sup> қонда(қон ҳажм бирлигида) ги ўзгаришлар**

Нефробластоманинг эпителиал тури жами 120 нафар бемордан 59 (49,1%)ни ташкил қилган бўлиб шулардан қиз болалар 27 (22,5%)ни ташкил қилди.

Ўғил болалар эса 32 (26,6%) нафарни ташкил қилди. Беморларни ёши бўйича кўрганимизда: 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин Нв-90±4,7 (г/л),

эритроцитлар  $3,3 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,2 \pm 3,6$ , ўғил болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-91 \pm 3,5$  (г/л), эритроцитлар  $3,3 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,3 \pm 3,5 \times 10^9$ , 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-93 \pm 3,8$  (г/л), эритроцитлар,  $4 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,4 \pm 3,31 \text{ мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $92 \pm 4,4 \text{ мм}^3$ , эритроцитлар  $3,4 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,5 \pm 3,0 \times 10^9 \text{ мм}^3$ , 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-95 \pm 3,5$  (г/л), эритроцитлар  $3,5 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,5 \pm 3,5 \text{ мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $94 \pm 3,8 \text{Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $3,5 \pm 0,4 \text{ мм}^3$  лейкоцитлар  $7,6 \pm 3,4 \times 10^9 \text{ мм}^3$ , 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-97 \pm 4,6$  (г/л), эритроцитлар  $3,7 \pm 0,2 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,6 \pm 3,21 \text{ мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-96 \pm 4,0$  (г/л), эритроцитлар  $3,6 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $7,9 \pm 3,0 \times 10^9 \text{ мм}^3$  (5.2-жадвалга қаранг).

## 5.2-жадвал

### Нефробластоманинг эпителиал турида ўғил ва қиз болаларда ёш ва жинс буйича умумий қон таҳлиллари

		Ўртача ёши				
		0-1 ёш	1-4 ёш	5-9 ёш	10-14 ёш	15-19 ёш
Қиз болаларда	Гемоглобин $\text{Hb}$ (г/л)	$90,2 \pm 3,1^{***}$	$93,4 \pm 3,4^{***}$	$95,1 \pm 3,5^{***}$	$97,3 \pm 3,6^{***}$	-
	Эритроцитлар (млн $1 \text{ мм}^3$ қонда)	$3,3 \pm 0,11^{***}$	$3,4 \pm 0,12^{***}$	$3,5 \pm 0,13^{***}$	$3,7 \pm 0,14^{***}$	-
	Лейкоцитлар (минг $1 \text{ мм}^3$ қонда) $\times 10^9$	$7,2 \pm 0,25^{***}$	$7,4 \pm 0,26^{***}$	$7,5 \pm 0,27^*$	$7,6 \pm 2,8$	-
Ўғил болаларда	Гемоглобин $\text{Hb}$ (г/л)	$91,4 \pm 3,2^{***}$	$92,1 \pm 3,3^{***}$	$94,5 \pm 3,4^{***}$	$96,3 \pm 3,5^{***}$	$98,1 \pm 3,7^{***}$
	Эритроцитлар (млн $1 \text{ мм}^3$ қонда)	$3,3 \pm 0,12^{***}$	$3,4 \pm 0,11^{***}$	$3,5 \pm 0,13^{***}$	$3,6 \pm 0,12^{***}$	$3,8 \pm 0,14^{***}$
	Лейкоцитлар (минг $1 \text{ мм}^3$ қонда) $\times 10^9$	$7,3 \pm 0,27^{***}$	$7,5 \pm 0,26^{***}$	$7,6 \pm 0,28^*$	$7,9 \pm 0,30$	$8,2 \pm 3,1$
Назорат гуруҳи	Гемоглобин $\text{Hb}$ (г/л)	$122,4 \pm 4,3$	$123,3 \pm 4,9$	$125,6 \pm 4,8$	$132,4 \pm 4,2$	$137,5 \pm 4,3$
	Эритроцитлар (млн $1 \text{ мм}^3$ қонда)	$4,6 \pm 0,15$	$4,2 \pm 0,06$	$4,3 \pm 0,07$	$4,4 \pm 0,06$	$4,6 \pm 0,06$
	Лейкоцитлар (минг $1 \text{ мм}^3$ қонда) $\times 10^9$	$10,0 \pm 0,37$	$9,7 \pm 0,38$	$8,4 \pm 0,27$	$8,3 \pm 0,28$	$7,4 \pm 0,27$

Изоҳ: \*- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*\*- $P < 0,001$ )

Умумий қон таҳлили кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг эпителиал турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусияти бузулиши натижасида қоннинг шаклли элементлари камайиши туфайли I-II даражадаги ва айрим беморларда III даражадаги камқонлик юзага келиши кузатилди.

### **§5.3 Нефробластоманинг мезенхимал турида умумий қон таҳлилидаги ўзгаришлар.**

Нефробластоманинг мезенхимал тури жами 120 та бемордан 20 (17,5%)ни ташкил қилган бўлиб шулардан қиз болалар 9 (8,3%)ни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 11 (9,2%)ни ташкил қилди. 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин Нб-107+4,7(г/л), эритроцитлар 4,0+0,4 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 9,5+3,61 мм<sup>3</sup> ўғил болаларда гемоглобин Нб-108+3,5 (г/л), эритроцитлар 4,1+0,3 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 9,2+3,5 x10<sup>9</sup> мм<sup>3</sup> ни ташкил қилди. 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин Нб-108+3,8 (г/л), эритроцитлар 4,1+0,3 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 9,8+3,31 мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин Нб-109+4,4(г/л), эритроцитлар 4,1+0,4 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 9,5+3,0 x10<sup>9</sup>, 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин Нб-109+3,5(г/л), эритроцитлар 4,1+0,2 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 10,2+3,5 1 мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин Нб-110+3,8 (г/л), эритроцитлар 4,2+0,2 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 9,8+3,2 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup>, 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин Нб-110+4,6(г/л), эритроцитлар 4,2+0,3 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 10,5+3,21 мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин Нб-111+4,0 (г/л), эритроцитлар 4,2+0,4 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 9,9+4,0 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup> ни ташкил қилди. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг мезенхимал турида микрогематурия, кам миқдорда 1-даражали анемия ҳолатда ва қоннинг реологик хусусиятларининг бузулишлари кам ҳолатларда кузатилди(5.3-жадвалга қаранг).

**Нефробластоманинг мезенхимал турида ўғил ва қиз болаларда ёш ва жинс бўйича умумий қон таҳлили кўрсаткичлари**

		Ўртача ёши				
		0-1 ёш	1-4 ёш	5-9 ёш	10-14 ёш	15-19 ёш
Қиз болаларда	Гемоглобин Нб (г/л)	107,2±4,1*	108,4±3,9*	109,3±4,2*	110,1±4,3**	-
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	4,0±0,14*	4,1±0,16	4,1±0,15	4,2±0,17	-
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда) x10 <sup>9</sup>	9,5±0,34	9,8±0,36	10,2±0,35**	10,5±0,40**	-
Ўғил болаларда	Гемоглобин Нб (г/л)	108,4±3,9*	109,1±4,0*	110,5±3,8*	111,2±4,2**	-
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	4,1±0,16*	4,1±0,15	4,2±0,17	4,2±0,15	-
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда) x10 <sup>9</sup>	9,2±0,33	9,5±0,34	9,8±0,37**	9,9±0,38**	-
Назорат гуруҳи	Гемоглобин Нб (г/л)	122,4±4,3	123,3±4,9	125,6±4,8	132,4±4,2	137,5±4,3
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	4,6±0,15	4,2±0,06	4,3±0,07	4,4±0,06	4,6±0,06
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда) x10 <sup>9</sup>	10,0±0,37	9,7±0,38	8,4±0,27	8,3±0,28	7,4±0,27

Изоҳ: \*- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001)

#### **§5.4 Нефробластоманинг аралаш турида умумий қондаги ўзгаришлар**

Нефробластоманинг аралаш тури жами 120 нафар бемордан 30 (25,0%)ни ташкил қилган бўлиб шулардан қиз болалар 12 (10,0%) нафарни ташкил қилади. Ўғил болалар эса 18 (15,0%) нафарни ташкил қилади. 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин 95±4,7 Нб (г/л), эритроцитлар 3,7±0,4 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 8,2±3,5 1мм<sup>3</sup> ни ташкил қилган бўлса, ўғил болаларда гемоглобин 96±4,5 Нб (г/л), эритроцитлар 3,7±0,3 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,5±3,5 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup>. 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин 97±3,8 Нб (г/л), эритроцитлар, 3,9±0,3 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,4±3,3 1 мм<sup>3</sup> ўғил болаларда гемоглобин 97±3,9 мм<sup>3</sup> эритроцитлар 3,8±0,4 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,6±3,4 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup>. 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин 98±3,5 Нб (г/л), эритроцитлар 3,9±0,3 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,5±3,1 1 мм<sup>3</sup> ўғил болаларда гемоглобин 98±3,6 Нб (г/л), эритроцитлар 3,9±0,3

мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,8+3,0 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup>. 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин 101+4,6 Нб (г/л), эритроцитлар 4,0+0,3 мм<sup>3</sup> лейкоцитлар 8,7+3,0 1 мм<sup>3</sup> ўғил болаларда гемоглобин 102+4,0 Нб (г/л), эритроцитлар 4,0+0,2 мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар 8,5+4,2 x10<sup>9</sup> 1 мм<sup>3</sup>.

Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг аралаш турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусиятидаги кам ўзгаришлари қоннинг шаклли элементлари камайиши натижасида камқонлик юзага келиши кузатилди(5.4 -жадвалга қаранг).

#### 5.4-жадвал

### Нефробластоманинг аралаш турида ўғил ва қиз болаларда ёш ва жинс бўйича умумий қон кўрсаткичлари

		Ўртача ёши				
		0-1 ёш	1-4 ёш	5-9 ёш	10-14 ёш	15-19 ёш
Қиз болаларда	Гемоглобин Нб (г/л)	95,3+3,4** *	97,5+3,6** *	98,1+3,7** *	101,2+3,9** *	-
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	3,7+0,13** *	3,8+0,14*	3,9+0,15*	4,0+0,16*	-
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	8,2+0,29**	8,4+0,31*	8,5+0,30	8,7+0,32	-
Ўғил болаларда	Гемоглобин	96,1+3,3** *	97,4+3,5** *	98,2+3,8** *	102,3+3,7** *	105,1+4,0** *
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	3,7+0,14** *	3,8+0,15*	3,9+0,13*	4,0+0,16*	4,1+0,17*
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	8,5+0,31**	8,6+0,32*	8,8+0,34	8,5+0,30	11,2+0,41** *
Назорат гуруҳи	Гемоглобин Нб (г/л)	122,4+4,3	123,3+4,9	125,6+4,8	132,4+4,2	137,5+4,3
	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	4,6+0,15	4,2+0,06	4,3+0,07	4,4+0,06	4,6+0,06
	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	10,0+0,37	9,7+0,38	8,4+0,27	8,3+0,28	7,4+0,27

Изоҳ: \*- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001)

Хулоса ўрнида шуни таъкидлаш жоизки, нефробластоманинг эпителиал тури жами 120 нафар бемордан 59 (49,1%) нафарни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 27 (22,5%) нафарни ташкил қилади.

Ўғил болалар эса 32 (26,6%)ни ташкил қилди.

Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг эпителиал турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусияти бузулиши натижасида қоннинг шаклли элементлари камайиши натижасида 1-2 даража ва айрим беморларда 3 даража камқонлик юзага келиши кузатилди. Нефробластоманинг мезенхимал тури жами 120 нафар бемордан 21 (17,5%) нафарни ташкил қилган бўлиб шулардан қиз болалар 10 (8,3%)ни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 11 (9,2%) нафарни ташкил қилди.

Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг мезенхимал турида микрогематурия кам миқдорда 1-даражали камқонлик ва қоннинг реологик хусусияти кам ҳолатда бузулиши кузатилади. Нефробластоманинг аралаш тури жами 120 нафар бемордан 30 (25,0%) нафарни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 12 (10,0%) нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 18 (15,0%) нафарни ташкил қилди.

Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг аралаш турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусиятидаги кам ўзгаришлари қоннинг шаклли элементлари камайиши натижасида камқонлик юзага келиши кузатилди.

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, нефробластоманинг эпителиал турида камқонлик кузатилишининг сабаби буйрак каптокчасида жойлашган падоцитларнинг ўсиши ва томир девори бутунлигини бузилиши ва бирламчи сийдик фильтрацияси яхши бўлмаслиги натижасида микрогематурия кузатилиши камқонликнинг асосий сабаби эканлиги кўриниб турибди.

Нефробластоманинг мезенхимал турида мезангиал хужайралар ва фиброцитлар сонининг кўпайиши қоннинг реологик хусусияти ўзгаришига деярли таъсир кўрсатмади.

Нефробластоманинг аралаш турида эса падоцитлар билан бир қаторда мезангиал хужайралар ва фиброцитларнинг кўпайиши, микрогематурия ва қоннинг реологик хусусиятларини қисман ўзгаришига олиб келди. Буйракдаги бошқа ўсма касалликлари бўйича даволанган 10 (8,4%) нафар буйрак кистаси кузатилган бемор болалар қон таҳлилларида кескин ўзгаришлар кузатилмади.

**§5.5. Нефробластомани морфологик, иммуногистохимёвий ва умумий  
кон таҳлили кўрсаткичларини баҳолаш алгоритми**

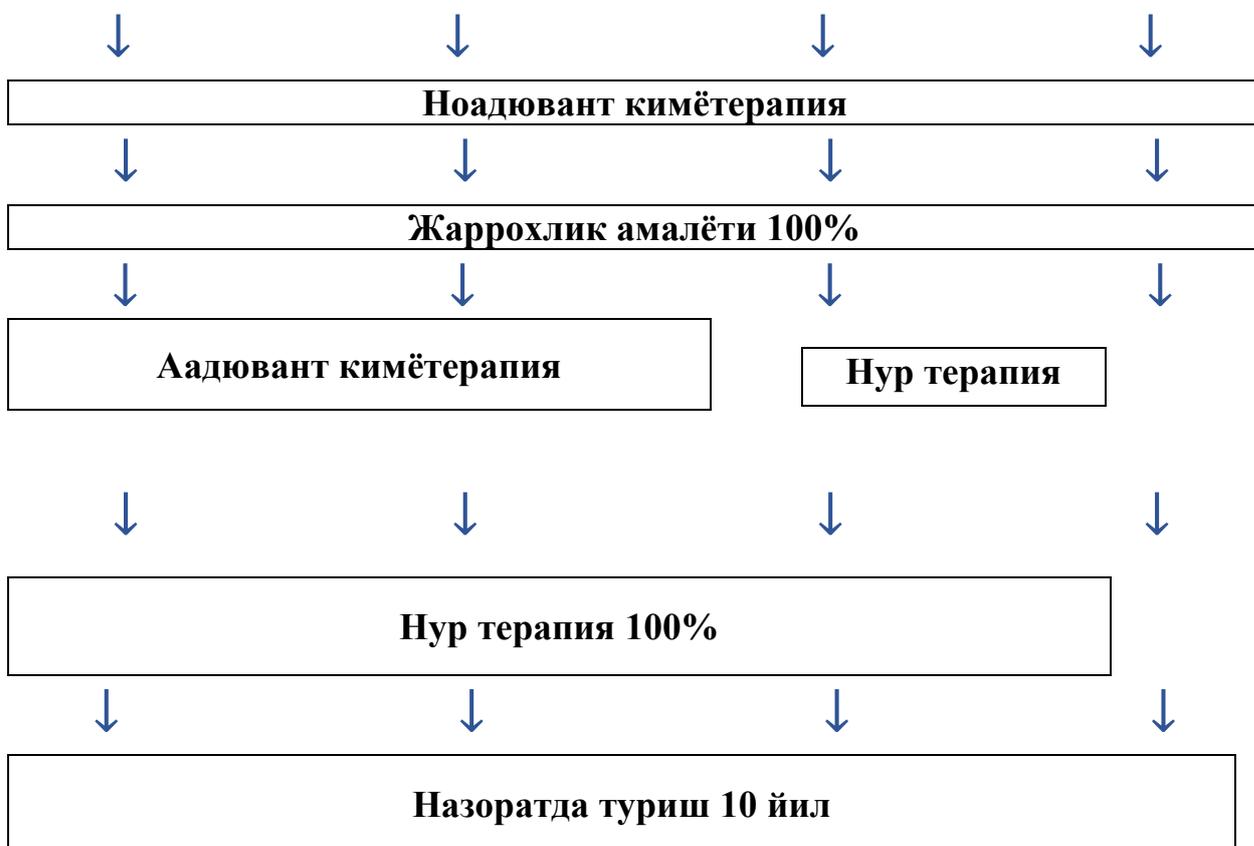
Ёш гуруҳлари				
0-1 ёш	1-4 ёш	5-9 ёш	10-14 ёш	15-19 ёш
↓	↓	↓	↓	↓
Нефробластоманинг учраш даражаси сон ва %да				
31(28,1%)	50(45,5%)	18(16,4%)	10(9,1%)	1(0,9%)

Гистологик турлари			
Эпителиал нефробластома	Аралаш нефробластома	Мезенхимал нефробластома	Буйрак кистаси
↓			

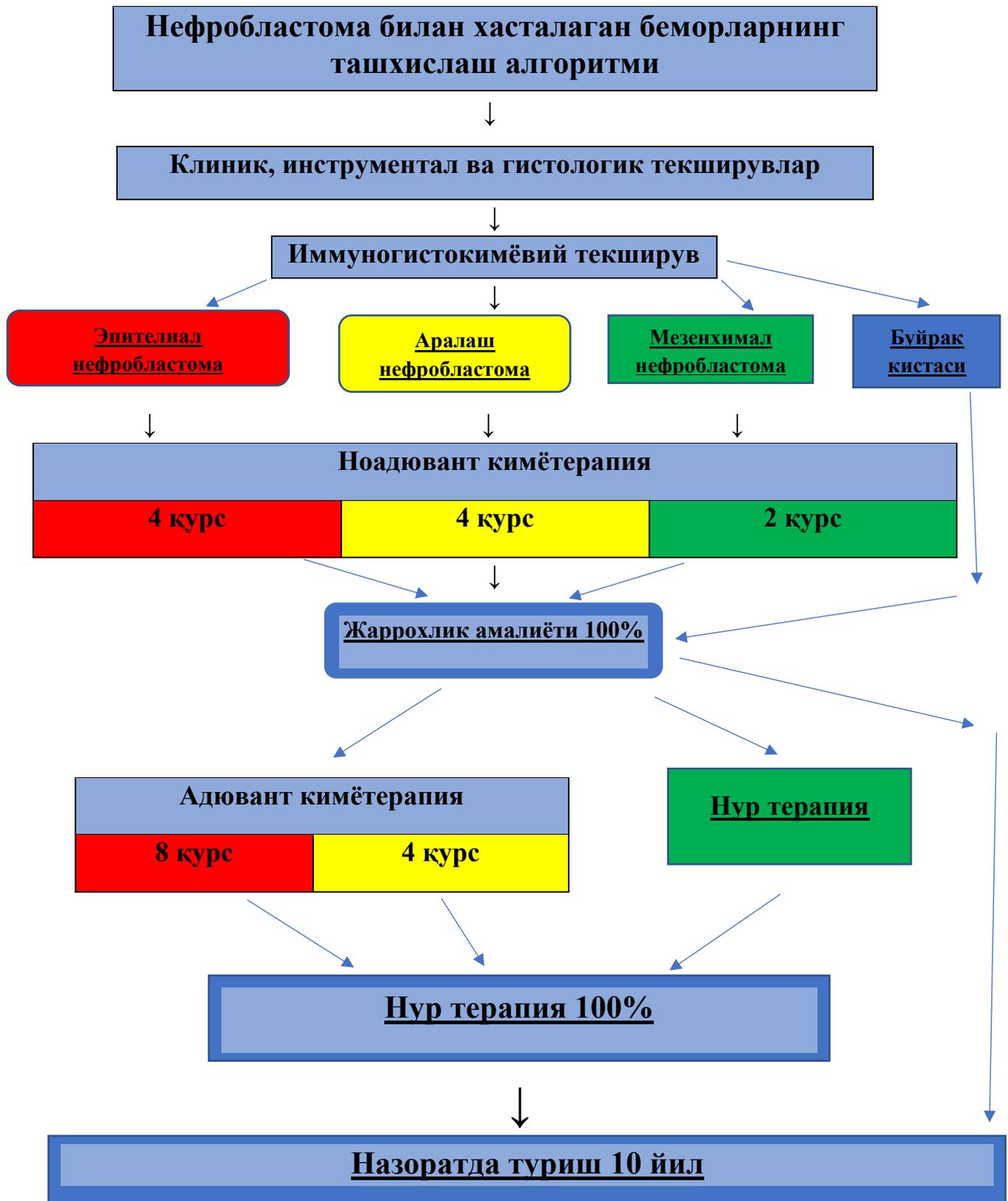
Нефробластоманинг иммуногистохимёвий маркерлари, %				
Маркер	Эпителиал нефробластома	Аралаш нефробластома	Мезенхимал нефробластома	Буйрак кистаси
WT1	80(100%)	10(30%)	50(80%)	Негатив реакция
CD34	50(70%)	5(10%)	10(50%)	Негатив реакция
p53	10(50%)	1(10%)	10(20%)	Негатив реакция
Ki67	40(60%)	5(15%)	15(35%)	Негатив реакция
Bcl2	20(40%)	5(10%)	10(15%)	Негатив реакция

Ўртача ёши	Эпителиал нефробластома				Аралаш нефробластома				Мезенхимал нефробластома			
	Беморлар сони	Гемоглобин Нб (г/л)	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	Беморлар сони	Гемоглобин Нб (г/л)	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)	Беморлар сони	Гемоглобин Нб (г/л)	Эритроцитлар (млн 1 мм <sup>3</sup> қонда)	Лейкоцитлар (минг 1 мм <sup>3</sup> қонда)
0-1 ёш	18	90г/л	3,3 мм <sup>3</sup>	7,2 мм <sup>3</sup>	6	95 г/л	3,7 мм <sup>3</sup>	8,2 мм <sup>3</sup>	7	107г/л	4,0 мм <sup>3</sup>	9,5 мм <sup>3</sup>
1-4 ёш	27	93 г/л	3,4 мм <sup>3</sup>	7,4 мм <sup>3</sup>	14	97 г/л	3,8 мм <sup>3</sup>	8,4 мм <sup>3</sup>	9	108г/л	4,1 мм <sup>3</sup>	9,8 мм <sup>3</sup>
5-9 ёш	9	95 г/л	3,5 мм <sup>3</sup>	7,5 мм <sup>3</sup>	5	98 г/л	3,9 мм <sup>3</sup>	8,5 мм <sup>3</sup>	3	109г/л	4,1 мм <sup>3</sup>	10,2 мм <sup>3</sup>
10-14 ёш	4	97 г/л	3,7 мм <sup>3</sup>	7,6 мм <sup>3</sup>	4	101 г/л	4,0 мм <sup>3</sup>	8,7 мм <sup>3</sup>	2	110г/л	4,2 мм <sup>3</sup>	10,5 мм <sup>3</sup>
15-19 ёш	-	-	-	-	1	105 г/л	4,1 мм <sup>3</sup>	9,0 мм <sup>3</sup>	-		-	

Эпителиал нефробластома	Аралаш нефробластома	Мезенхимал нефробластома	Буйрак кистаси
-------------------------	----------------------	--------------------------	----------------



**§5.6. Нефробластома билан хасталаган беморларнинг ташхислаш алгоритми.**



## ХОТИМА

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий маркази, Болалар бўлимида 2012-2021 йилларда биопсия ва жарроҳлик амалиёти ўтказилган 120 нафар бемор танлаб олинди, шулардан нефробластома (Вилс ўсмаси ) ташхиси аниқланган 110 (91,6 %) нафар ва буйрагида кистаси бўлган 10 (8,4%) нафар назорат гуруҳи беморлари архив материаллари олинган.

Нефробластомани иммуногистохимёвий усулда ўрганиш Республикамизда илк бор ўрганилётган инновацион усул ҳисобланади. Гистологик текширув натижалари қўшимча равишда ҳозирги вақтда бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган иммуногистохимёвий текширув усули орқали WT1, CD34, p53, Ki 67 ва Vcl2 антигенлари орқали ўрганилди.

Нефробластоманинг патоморфологик хусусиятлари ўрганилганида танлаб олинган беморларнинг гистологик хулосалари 4 гуруҳга бўлиб ўрганилди: Умумий ўрганилган 120 нафар беморда эпителиал тури 59 (49,1%) нафар, мезенхимал тури 21(17,5%) нафар, аралаш тури 30 (25,0%) нафар беморда ва назорат гуруҳи бўлган буйрак кистаси 10 (8,3%) нафар беморда ўрганилди.

Нефробластоманинг эпителиал тури жами 120 нафар беморлардан 59 (49,1%) нафар ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 27 (22,5%) нафар бемордан 5 ёшгача бўлган беморлар 21 (16,7%) нафарни, 6-10 ёшгача бўлаган беморлар 4 нафарини, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 2 нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 32 нафар бемордан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 27 тани, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 3 тани, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 нафарни ташкил қилди. Нефробластоманинг эпителиал тури қиз болалардан кўра ўғил болаларда нисбатан кўпроқ кузатилди.

Нефробластоманинг мезенхимал тури жами 120 нафар беморлардан мезенхимал тури 21 (17,5%) нафар ташкил қилган бўлиб шулардан, қиз болалар 10 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 8 нафарни, 6-10

ёшгача бўлган беморлар 1 нафарни , 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 нафарни ташкил қилади.

Ўғил болалар эса 11 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 10 нафар, 6-10 ёшгача бўлган беморлар кузатилмайди , 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 1 тани ташкил қилган.

Нефробластоманинг мезенхимал тури ҳам қиз болалардан кўра ўғил болаларда нисбатан кўпроқ беморларни ташкил қилади.

Нефробластоманинг аралаш тури жами 120 нафар беморлардан аралаш тури 30 (25,0%) нафарни ташкил қилган бўлиб шулардан, қиз болалар 12 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 8 нафарни, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 3 тани, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 18 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 14 нафар, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 2 нафар, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 нафарни ташкил қилди. Нефробластоманинг аралаш тури ҳам қиз болалардан кўра ўғил болаларда нисбатан кўпроқ беморларни ташкил қилади.

Назорат гуруҳи бўлган буйрак кистаси 120 нафар беморлардан 10 нафар (8,3%) беморда кузатилади, шулардан қиз болалар 4 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 3 нафарни, 6-10 ёшгача бўлган беморларда кузатилмайди, 11-15 ёшгача бўлган беморлар 1 тани ташкил қилди. Ўғил болалар эса 6 нафар беморлардан 1-5 ёшгача бўлган беморлар 2 нафар, 6-10 ёшгача бўлган беморлар 2 нафар, 11-15 ёшгача бўлган беморлар эса 2 нафарни ташкил қилди. Буйрак хавфсиз киста тури ҳам қиз ва ўғил болаларда тенг миқдорда учраши ташкил қилади. Микроскопик кўриниши бўйича буйрак эпителий хужайралари ва фиброз ва яллиғланиш элементлари билан бўлган киста капсуласи аниқланади.

Ўғил болаларда жами 1 ёшдан 19 ёшгача танлаб олинган 67 нафар беморларнинг 32 нафарида эпителиал тури (47%), 11 нафар беморда мезенхимал тури (16,4%), 18 нафар беморда аралаш тури (26,8 %) ва 6 нафар беморда хавфсиз буйрак ўсмалари (буйрак туғма кисталари) (8,9%) ташкил қилди.

Танлаб олинган 1 ёшдан 19 ёшгача бўлган қиз болаларда жами 53 нафар беморнинг 27 нафарига эпителиал тури (41,5%), 10 нафар беморда мезенхимал тури (18,8%), 12 нафар беморда аралаш тури (22,8 %) ва 4 нафар беморда хавфсиз буйрак ўсмалари (буйрак туғма кисталари)(7,5%) аниқланди.

Ушбу антигенларнинг вазифаси қуйдагилар ҳисобланади.

WT1- гени 11p13 хромосомасида жойлашган. WT1 C-терминусда тўртта рух бармоқ нақшини ва N-терминусда пролин/глутаминга бой ДНК-боғловчи доменни ўз ичига олади. WT гени томонидан кодланган тўртта оқсил иккита кодланган экзоннинг алтернатив бирлашмасидан келиб чиқади. Биринчи триплетининг рамкасида фойдаланиш учун далиллар мавжудлиги натижада кўшимча изоформлар пайдо бўлди.

Баъзи бир назарияга кўра, WT1 мезенхима тўқимасини эпителий тўқималарига айлантириш учун «калит» сифатида қабул қилинади. WT1ни ифодаловчи мезенхимал ўзак хужайралари нефрон эпителий хужайраларига муваффақиятли ажралиб чиқади. WT1 оқсили ДНКни боғлайдиган транскрипция омили бўлиб, транскрипцияни тартибга солади ва пролиферация, дифференциация ва апоптозда иштирок этадиган генларнинг ифодасини назорат қилади. WT1 буйракнинг меъёрий ривожланиши даврида нефрон дифференциациясида муҳим аҳамият тутаяди: сут эмизувчилар ёки катталар буйрак метанефрозларини шакллантириш учун зарур ва мезонефрознинг меъёрий ривожланиши учун асосий эмбрионал буйрак ҳисобланади. WT1 эмбрионал буйракда гломеруляр подоцитларда ва субкапсуляр соҳада фаол гломерулонефрогенез соҳаларида намоён бўлади. WT1 нафақат буйраклар, балки жинсий безларнинг ҳам эрта ривожланиши учун зарур: гомозиготли WT1 мутациялари буйраклар ва жинсий безларнинг ривожланишидаги муваффақиятсизлик туфайли эмбрионнинг ўлимига олиб келади. Подоцитларда WT1 ифодасининг пасайиши нефрон диафрагма оқсили ифодасини йўқотишига олиб келади, бу WT1нинг подоцитлар вазифасида асосий регулятор сифатида муҳимлигини таъкидлайди. WT1 шунингдек, муҳим подоцит оқсили, подокаликсиннинг ифодасини тартибга солади. WT1

нефробластоманинг барча турида юқори позитив экспрессия кўринишида намоён бўлди.

CD34-Гематопоезнинг дастлабки босқичларида рол ўйнайдиган хужайралараро оралиқ молекуласи CD34-мембрана оқсилли бўлиб ҳисобланади. CD34 ўзак хужайраларининг суяк илиги хужайрадан ташқари матрицасига ёки тўғридан-тўғри стромал хужайраларга боғланишига воситачилик қилади. Ўзига хос гликанларни бириктириш учун оқсил исканжа бўлиб хизмат қилади, бу ўзак хужайраларини стромал хужайралар ёки суяк илигининг бошқа таркибий қисмлари томонидан ишлаб чиқарилган лектинларга бириктириш имконини беради. Бундан ташқари, юқори даражада гликозилланган CD34 селектинлар учун углевод лигандларини беради.

Нефробластома эпителиал тури билан хасталаган 20 нафар беморлар танлаб олинди. Беморларни барчасида олинган натижалар CD34 реагенти ўсмани конт зичлигини ўрганиш ва ўсмани агрессивланиш хусусиятига боғлиқлиги орқали баҳоланди. Олинган натижалар негатив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланди. 20 нафар беморларнинг барчасида 100% юқори позитив реакция кузатилди. Негатив реакция ҳолати кузатилмади. Аралаш турида ўрта позитив экспрессия ва мезенхимал турида паст позитив экспрессия кўринишида намоён бўлди.

p53 – бу хужайра циклини тартибга солувчи транскрипция омилдир, ушбу реагент хавфли ўсмаларнинг шаклланишини сусайтирувчи вазифани бажаради, ва p53 гени антионкоген ҳисобланади. p53-ушбу антитаначалар учун антиген p53 оқсилли бўлиб, у хужайра цикли жараёнларининг боришини, шунингдек, патологиянинг кейинги ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган геномда шикастланиш мавжудлигини назорат қилади. Бу ген хужайра циклига хужайра киришини назорат қилувчи транскрипция омиллини кодлайди.

Хужайранинг «соғлиғини» кузатувчи кўплаб хужайра ичидаги тизимлар p53 оқсиллига «носозликлар» ҳақида сигналларни узатади. Унинг ёрдами билан хужайра бўлиниш ёки бўлинмаслик ҳақида қарор қабул қилади. Агар хужайра

тузатиб бўлмайдиган даражада шикастланса, p53 оксили хужайра «ўз жонига касд қилиш»га олиб келадиган ҳодисалар занжирини кўзгатади, акс ҳолда апоптоз деб аталади. p53га эга бўлмаган ёки тўғри ишламайдиган хужайралар бундай ўзини ўзи бошқаришга қодир эмас ва ҳатто тана учун хавфли бўлганда ҳам бўлинишда давом этади. Барча ўсмаларни сусайтирувчилар сингари p53 хужайра циклининг меъёрий жараёнини назорат қилди.

Ki-67 оксили пролиферация учун хужайра белгисидир бу хужайра пролиферацияси билан қатъий боғлиқ. Интерфазада Ki-67 антигени фақат хужайра ядросида аниқланиши мумкин, митозда эса оксилнинг катта қисми хромосомалар юзасига кўчирилади. Ki-67 оксили хужайра циклининг барча фаол фазаларида ( $G_1$ , S,  $G_2$  ва митоз) мавжуд, аммо тинч хужайраларда ( $G_0$ ) йўқ. Ki-67 оксилнинг хужайра таркиби хужайра циклининг S фазаси орқали хужайра прогрессиясида сезиларли даражада ошади. Ki-67-мусбат ўсма хужайраларининг улуши кўпинча саратон касаллигининг клиник кечиши билан боғлиқ. Ушбу турдаги ўсмалар учун яшаб қолиш ва ўсманинг қайталанишининг прогностик қиймати бир ва кўп ўлчовли таҳлилларда бир неча бор исботланган. Ki-67 ядро оксили ўсма хужайралари пролифератив фаоллиги белгиси бўлиб % сифатида баҳоланди. Ki-67 таъхислаш мақсадида инсонларда хавфли ўсмаларнинг биологик салоҳиятини аниқлаш учун ишлатилади. Ядро хужайраларининг бўялиши қуйдагича тавсифланади. <10% дан кам бўлганида паст фаоллик, 10-20% ўрта фаолликда, >20% юқори пролифератив фаолликда деб белгиланади. Ушбу натижалар орқали саратон хасталигини прогностик омилини аниқлаш мумкин.

Bcl-2 кўп хужайрали тизимларда, шу жумладан лимфогематопоэтик ва нейрон хужайраларида апоптозни сусайтиради. Митохондрия мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилиш орқали хужайра ўлимни тартибга солади. Митохондриядан С цитохромнинг чиқарилишини олдини олиш ёки апоптозни фаоллаштирувчи АРАФ1 омилини боғлаш орқали ингибирлайди.

4 реагенти орқали натижалар ўсмани қон томирга бойлигини ўрганиш ва ўсмани метастазланиш хусусиятларига боғлиқлиги орқали баҳолаш ишлари

олиб борилди. Олинган натижалар неготив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланилади. 20 нафар беморларнинг барчасида юқори позитив реакция кузатилди. Неготив реакция ҳолатлари кузатилмади.

Буйрак нефробластомаси бўлган 110 (91,6%) нафар бемор болалар асосий гуруҳига олинган ва буйракдаги бошқа ўсма касалликлари бўйича даволанган 10 (8,4%) нафар буйрак кистаси кузатилган бемор болалар кузатув гуруҳига олиниб, умумий қон кўрсаткичлари касаллик тарихларидаги кўчирма нусхалари ретроспектив ўрганиш орқали баҳоланди.

Беморларни ёши бўйича кўрганимизда: 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $Hb-90\pm 4,7$  (г/л), эритроцитлар  $3,3\pm 0,3$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,2\pm 3,6$  мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин  $Hb-91\pm 3,5$  (г/л), эритроцитлар  $3,3\pm 0,3$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,3\pm 3,5 \times 10^9$  мм<sup>3</sup>, 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $Hb-93\pm 3,8$  (г/л), эритроцитлар,  $4\pm 0,3$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,4\pm 3,3$  мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин  $92\pm 4,4$  мм<sup>3</sup>, эритроцитлар  $3,4\pm 0,4$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,5\pm 3,0 \times 10^9$  мм<sup>3</sup>, 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $Hb-95\pm 3,5$  (г/л), эритроцитлар  $3,5\pm 0,3$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,5\pm 3,5$  мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда ге-моглобин  $94\pm 3,8$  мм<sup>3</sup> (г/л), эритроцитлар  $3,5\pm 0,4$  мм<sup>3</sup> лейкоцитлар  $7,6\pm 3,4 \times 10^9$  мм<sup>3</sup>, 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $Hb-97\pm 4,6$  (г/л), эритроцитлар  $3,7\pm 0,2$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,6\pm 3,21$  мм<sup>3</sup>, ўғил болаларда гемоглобин  $Hb-96\pm 4,0$  (г/л), эритроцитлар  $3,6\pm 0,4$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $7,9\pm 3,0 \times 10^9$  мм<sup>3</sup> бўлганлиги аниқланган. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг эпителиал турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусияти бузулиши натижасида қоннинг шаклли элементлари камайиши туфайли I-II даражадаги ва айрим беморларда III даражадаги камқонлик юзага келиши кузатилганлиги аниқланган.

Нефробластоманинг мезенхимал тури жами 120 нафар бемордан 21 (17,5%)ни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 10 (8,3%)ни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 11 (9,2%) нафарни ташкил қилди. 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $Hb-107\pm 4,7$  (г/л), эритроцитлар  $4,0\pm 0,4$  мм<sup>3</sup>, лейкоцитлар  $9,5\pm 3,61$  мм<sup>3</sup> ўғил болаларда гемоглобин  $Hb-108\pm 3,5$  (г/л),

эритроцитлар  $4,1 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $9,2 \pm 3,5 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$  ни ташкил қилди. 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-108 \pm 3,8$  (г/л), эритроцитлар  $4,1 \pm 0,3 \text{ мм}^3$  лейкоцитлар  $9,8 \pm 3,31 \text{ мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-109 \pm 4,4$  (г/л), эритроцитлар  $4,1 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $9,5 \pm 3,0 \times 10^9$ , 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-109 \pm 3,5$  (г/л), эритроцитлар  $4,1 \pm 0,2 \text{ мм}^3$  лейкоцитлар  $10,2 \pm 3,5 \text{ 1 мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-110 \pm 3,8$  (г/л), эритроцитлар  $4,2 \pm 0,2 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $9,8 \pm 3,2 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$ , 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-110 \pm 4,6$  (г/л), эритроцитлар  $4,2 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейко-цитлар  $10,5 \pm 3,21 \text{ мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $\text{Hb}-111 \pm 4,0$  (г/л), эритро-цитлар  $4,2 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $9,9 \pm 4,0 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$  ни ташкил қилди. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганида нефробластоманинг мезен-химал турида микрогематурия, кам миқдорда 1-даражали камқонлик ва қоннинг реалогик хусусиятларининг бузулиш ҳолатлари кам кузатилди.

Нефробластоманинг аралаш тури жами 120 нафар бемордан 30 (25,0%)ни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 12 (10,0%)ни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 18 (15,0%)ни ташкил қилди. 0-1 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $95 \pm 4,7 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $3,7 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,2 \pm 3,5 \text{ 1 мм}^3$  ўғил болаларда гемоглобин  $96 \pm 4,5 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $3,7 \pm 0,3 \text{ мм}^3$  лейкоцитлар  $8,5 \pm 3,5 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$ . 1-4 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $97 \pm 3,8 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар,  $3,9 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,4 \pm 3,3 \text{ 1 мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $97 \pm 3,9 \text{ мм}^3$ , эритроцитлар  $3,8 \pm 0,4 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,6 \pm 3,4 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$ . 5-9 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $98 \pm 3,5 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $3,9 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,5 \pm 3,1 \text{ 1 мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $98 \pm 3,6 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $3,9 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,8 \pm 3,0 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$ . 10-14 ёшларда қиз болаларда гемоглобин  $101 \pm 4,6 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $4,0 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,7 \pm 3,0 \text{ 1 мм}^3$ , ўғил болаларда гемоглобин  $102 \pm 4,0 \text{ Hb}$  (г/л), эритроцитлар  $4,0 \pm 0,2 \text{ мм}^3$ , лейкоцитлар  $8,5 \pm 4,2 \times 10^9 \text{ 1 мм}^3$ . Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг аралаш турида микрогематурия ва қоннинг реалогик хусусиятидаги кам ўзгаришлари

коннинг шаклли элементлари камайиши натижасида камқонлик юзага келиши кузатилди.

Демак, нефробластоманинг эпителиал тури жами 120 нафар бемордан 59 нафари (49,1%)ни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 27 (22,5%) нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 32 (26,6%) нафарни ташкил қилди. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг эпителиал турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусияти бузилиши натижасида қоннинг шаклли элементлари камайиши натижасида I-II даражали ва айрим беморларда III даражали камқонлик юзага келиши кузатилди. Нефробластоманинг мезенхимал тури жами 120 нафар бемордан 21 (17,5%) нафарни ташкил қилган бўлиб шулардан қиз болалар 10 (8,3%)ни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 11 (9,2%) нафарни ташкил қилди. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг мезенхимал турида микрогематурия кузатилмади қоннинг реологик хусусияти деярли ўзгармади. Нефробластоманинг аралаш тури жами 120 нафар бемордан 30 (25,0%) нафарни ташкил қилган бўлиб, шулардан қиз болалар 12 (10,0%) нафарни ташкил қилди. Ўғил болалар эса 18 (15,0%) нафарни ташкил қилди. Умумий қон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда нефробластоманинг аралаш турида микрогематурия ва қоннинг реологик хусусиятидаги кам ўзгаришлари қоннинг шаклли элементлари камайиши натижасида камқонлик юзага келиши кузатилди.

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, нефробластоманинг эпителиал турида камқонлик кузатилишининг сабаби буйрак коптокчасида жойлашган подоцитларнинг ўсиши ва томир девори бутунлигини бузилиши ва бирламчи сийдик филтрацияси яхши бўлмаслиги натижасида микро-гематурия кузатилиши камқонликнинг асосий сабаби эканлиги кўриниб турибди.

Нефробластоманинг мезенхимал турида мезангиал хужайралар ва фиброцитлар сонининг кўпайиши қоннинг реологик хусусияти ўзгаришига деярли таъсир кўрсатмади.

Нефробластоманинг аралаш турида ҳам подоцитлар билан бир қаторда мезангиал ҳужайралар фиброцитларнинг кўпайиши, микрогематурия ва қоннинг реологик хусусиятларини қисман ўзгаришига олиб келганлиги маълум бўлди.

Назорат гуруҳи сифатида олинган буйрак кистаси 10 (8,4%) нафар буйрак кистаси кузатилган бемор болалар қон таҳлилларида кескин ўзгаришлар кузатилмади.

Шундай қилиб, болаларда нефробластоманинг юзага келиши ва уни эрта ташхислашда патоморфалагик ва иммуногистохимёвий хусусиятларини баҳолаш орқали ечимини топиш, болалар орасида эрта ногиронлик ва ўлимни олдини олишга асос булади.

## ХУЛОСАЛАР

«Болаларда нефробластоманинг патоморфологик ва иммуногистохимёвий хусусиятлари» мавзуси бўйича тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) мавзусига асосан ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Нефробластома асосан 5 ёшгача бўлган болаларда кўпроқ учраши, ўғил болаларда қизларга нисбатан кўп учраши, асосан эпителиал турини хавфлилик даражаси юқорилиги, ўсма қон томирга бойлиги, тез ўсиб агрессив кечиши исботланган.

2. Нефробластоманинг турли хил гистологик шаклларида падоцитлар, мезангиал хужайралар пролиферацияси, апаптоз жараёнларининг ривожланиш хусусиятларида, ривожланиш механизмиларида фарқлар мавжудлиги исботланган.

3. Эпителиал нефробластомада ангиогенез жараёнининг ривожланиши, ўсмада қон томир зичлигини аниқловчи CD34 маркерининг юқори экспрессияланиши билан, Ki-67 > 60% юқори пролифератив фаоллик ва митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилувчи Bcl2 кучли экспрессияланиши орқали ҳар битта беморга индивидуал даволаш тақтикасини қўллаш кераклиги исботланди.

4. Нефробластоманинг эпителиал турида I-II даражали камқонлик юзага келиши, аралаш турида III даражали камқонлик кузатилиш ва мезенхимал турида умумий қон таҳлилида деярли ўзгариш кузатилмаганлиги исботланган.

## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Нефробластомани ташхислашда WT1, CD34, p53, Ki-67 ва Bcl2 моноклонал антителалар орақали хужайралар экспрессияси аниқлашда қўллаш тавсия қилинади.

Ўтказилган иммуногистохимёвий тадқиқоти натижасида нефробластомада WT1-ўсмани гени (Вилмс ўсмаси оқили) 11p13 хромосомасида жойлашган. WT1 C-терминусда тўртта рух бармоқ нақшини ва h-терминусда пролин глютаминга бой ДНК-боғловчи доменни ўз ичига олади. WT 1 гени томонидан кодланган тўртта оқсил иккита кодланган экзоннинг алтернатив бирлашмасидан келиб чиқади. Шунинг учун нефробластомани ташхисини тасдиқлашда асосий маркёр сифатида қўллаш тавсия қилинади.

Эпителиал нефробластомада ангиоматоз жараёнининг ривожланиши ўсма қон томир зичлигини аниқловчи CD34 маркерининг кучли экспрессияланиши билан, Ki-67>60% юкори пролифератив фаоллик ва митохондриял мембрананинг ўтказувчанлигини назорат қилувчи Bcl2 кучли экспрессияланиши орқали хар битта беморга индивидуал даво тақтикасини қўллаш кераклиги тавсия қилинади.

Нефробластоманинг хар бир турига индивидуал даво тақтикаси ишлаб чиқишга асос бўлади.

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Абдувалиев А.А. Российская научно-практическая конференция «актуальные вопросы морфологической, иммуногистохимической и цитологической диагностики злокачественных новообразований» г. Томск, 2006. С. 235-247
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г. и др. Детская онкология: национальное руководство / М.: Издательская группа РОНС, 2011. С. 684 с.
3. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Константин Моканов. Нефробластические, смешанные эпителиальные и стромальные опухоли почки 2020
4. Анкудинов В.А., Сыганкин В.И., Лобанов Г.В., Маликов А.А. Мегавольтная лучевая терапия в комплексном лечении забрюшинных опухолей у детей. В кн.: «Совершенствование диагностики методов лечения и организации онкологической помощи детскому населению». М. 1981. П.125-127
5. Бадалян Г.Х., Лебедев В.И. Адьювантная химиотерапия в комплексном лечении нефробластомы у детей. «Вопр. онкол.», 1988. Вол 34. № 1. С.1355-1359.
6. Белова В.П., Голдобенко Г.В., Джабаров Ф.Р., Глеков И.В. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных нефробластомой у детей. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. Тез. докл. конф. 1-й российский научный форум с международным участием «Радиология 2000». М., 2000, С.69 - 70
7. Бережной В.И., Федоренко В.А., Трутняк Я.В., Нусинович Д.А. Опухоль Вильмса у детей. В кн.: «Совершенствование диагностики методов лечения и организации онкологической помощи детскому населению». М.. 1981. С.146- 148.
8. Бойченко Э.И., Глеков И.В., Казанцев А.П., Капкова О.А., Керимов П.А., Рубанский, М.А., Рубанская М.В., Рыбакова Д.В.. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных нефробластомой

(опухол Вильмса)// Общероссийский союз общественных объединений ассотсиатсия онкологов России Москва 2014. С. 2-9

9. Буйвол О.А., Котин А.А. Отдаленные результаты лечения ретсидивов и метастазов эмбриональных нефробластом. В кн.: «Сб. науч. трудов Ростовского мединститута». Ростов на Дону. 1979. С.167 -168

10. Бурянов А.Ф., Ковалчук э.Н., Ключко П.Л. Опухол Вильмса у ребенка 9 дней. «Вопр. онкол.». 1980. Вол 26. С.68 - 71

11. Валиев Х.А Отсенка эффективности неoadювантной химиотерапии при нефробластомы у детей. Самарканд - 2016

12. Глеков И.В., Джабаров Ф.Р, Белова В.П. Рол лучевой терапии метастатического поражения легких при комплексном лечении детей, болных опухолу Вильмса. «Азербайджанский журнал онкологии и смежных наук», 1999, №5. Вол 1 – 2. С. 66 - 68

13. Глеков И.В., Джабаров Ф.Р, Белова В.П., Бойченко э.И. Химио- и химиолучевое лечение внутрилегочных метастазов опухоли Вильмса. «Консилиум Медикум», приложение, 2002. С.13-14

14. Глеков И.В., Джабаров Ф.Р., Белова В.П. Консервативное лечение внутрилегочных метастазов нефробластомы. В. кн.: «Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний», «Триада», М. 2003. С. 215-218.

15. Глеков И.В., Пашков Ю.В., Кошечкина Х.А., и др. Лечение нефробластомы у детей: современные подходы и перспективы. «Урол. нефрол.». 1995. Вол 6. С. 23-25

16. Голдобенко Г.В., Дурнов Л.А., Канаев С.Б. Клинические проблемы лучевой терапии в радиационной онкологии. «Вопр. онкол.». 1997. Вол 43. № 4. С. 439-442.

17. Гончаров А.А. Диагностика забрюшнных опухолей у детей. Дисс. канд., М., 1968.

18. Григорев К.И. Сестринская помощь детям с онкогематологическими заболеваниями // Медитсинская сестра. 2011. Вол 2. С. 43–50

19. Гусаров А.Ф., Непомнящая К.В. Некоторые аспекты нефробластом в детском возрасте. «Вопросы охраны материнства и детства». 1981. Вол 26. С. 28-33

20. Джабаров Ф.Р., Белова В.П., Глеков И.В. Влияние лучевой и химиолучевой терапии на выживаемость детей с внутрилегочными метастазами опухоли Вильмса. В кн.: Высокие технологии в онкологии. Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов. Казан, 2000. С. 200 - 202

21. Джабаров Ф.Р., Белова В.П., Глеков И.В., Захарова э.В. Результаты химио- и химиолучевого лечения метастатического поражения легких при нефробластоме. В кн.: Труды ИИ съезда детских онкологов и гематологов России. Ростов на Дону, 2001. С. 55-56

22. Джабаров Ф.Р., Глеков И.В., Белова В.П. Влияние прогностических факторов на результаты комплексного лечения метастазов в легкие при опухоли Вильмса у детей. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. Тез. докл. конф. 1-й российский научный форум с международным участием «Радиология 2000». М. 2000.С.175-176.

23. Джабаров Ф.Р., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли почек у детей. М., «Медитсина». 2014.С.143-149.

24. Джабаров Ф.Р., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Сахаровская В.Г. Непосредственный эффект паллиативной лучевой терапии метастазов в легкие опухолей с различной радиочувствительностью у детей. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. Тез. докл. конф. 1-й российский научный форум с международным участием «Радиология 2000». М., 2000. С.176-177

25. Дурнов ЖИ.А., Киселев А.Б. Злокачественные новообразования у детей. «Педиатрия», 2005. Вол 6. С. 85.

26. Дурнов Л.А. Комплексное лечение опухоли Вильмса у детей. Докт. дисс., М., 2006
27. Дурнов Л.А. Лечение опухолей у детей. М., «Медитсина», 1973. С. 219-253.
28. Дурнов Л.А. Научные основы организатсии онкологической помощи детям. В кн.: «Совершенствование диагностики организатсии онкологической помощи детям», М. 1981. С. 20–30
29. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Белова В.П., Джабаров Ф.Р., Глеков И.В. «Совершенствование подходов к лучевому лечению нефробластомы». В кн.: Онкология 2000. Тез. ИИ съезда онкологов стран СНГ, Украина, Киев, 2000. С. 1216
30. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Джабаров Ф.Р., Белова В.П., Глеков И.В. Комплексное лечение внутрилегочных метастазов опухоли Вильмса у детей. В кн.: Онкология 2000. Тез. ИИ съезда онкологов стран СНГ, Украина, Киев, 2000. С.1218.
31. Дурнов Л.А., Лебедев В.И., Шанидзе Г.А. Двусторонние опухоли у детей. Тбилиси. 2000. С. 3-59
32. Дурнов Л.А., Тюлкин э.П. Метастатические опухоли легких у детей. Ижевск, «Удмуртия». 2001. С. 3-45.
33. Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Детская онкология: этапы развития, проблемы и успехи // Медитсинская сестра. 2004. Вол 3. С. 2–4.
34. Ефременко С.Г. Рол лучевой терапии в комплексном лечении опухоли Вильмса у детей. Дисс. канд., М., 2009.
35. Запруднов А.М., Григорев К.И. Общий уход за детми: учебное пособие. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011, 4-е изд. С. 416
36. Звягинсев А.Е. Опухоли почек. В кн.: «Клиническая онкология детского возраста». М., «Медитсина». 2004. С.158- 165.
37. Зоркин В.Т., Лазарев А.Ф., Климачѳв В.В., Бобров И.П., Авдалян А.М. /Иммунотморфологическая характеристика протсесса

неоваскуляризации в метастазирующих аденокарциномах желудка с применением маркеров Her2/pep, KI-67 и p53. Алтайский г. Барнаул 2

38. Камарли З.П. Амбулаторная химио- и лучевая терапия в комплексном лечении нефробластомы у детей. «Вопр. онкол.». 2001. Вол 33. №8. С.95-99.

39. Колыгин Б.А., Гайдаенко К.П., Гафтон Г.И., Пуманов Ю.А. Результаты лечения опухоли Вильмса. «Вопр. онкол.». 2007. Вол 43. С.429 - 431.

40. Константинова К.В. Опухоли почек у детей. В кн.: «Современные проблемы педиатрии и детской хирургии». М., 2003. С. 144-148.

41. Корнев Ю.Е. Диагностика и лечение опухоли Вильмса у детей. Канд. дисс., Киев, 2002

42. КоРОРетский П.П., Степанов Ю.Т., Ступнитский З.В., Фито И.О. Лечение опухоли Вильмса. В кн.: «Материалы 2 съезда урологов». Киев, «Здорове». 2000. С. 382

43. Кошечкина Х.А. Метастазирование нефробластомы в органы грудной полости. Канд. дисс., М., 2004.

44. Курсхалидзе э.Д., Зыкова Л.Д., Али-Риза А.Е., Кириченко А.К., Смирнов А.Н. Исследование уровня экспрессии эстрогеновых ретсепторов в злокачественных опухолях молочной железы иммуногистохимическим методом. Красноярск.

45. Лебедев В.И. Лечение нефробластомы. Докт. дисс. М., 2005.

46. Лютова Х.А. Радиобиологическое и дозиметрическое обоснование планирования облучения злокачественных опухолей у детей. Канд. дисс. М., 2005.

47. Маликов А.А. Дистансионная гамма-терапия в комплексном лечении нефробластом у детей. Канд. дисс. М., 1984.

48. Мария Яллурос. Опухоль Вильмса(нефробластома) - краткая информация// Мультицентровая кооперативная группа по вопросам детской онкологии и гематологии(КПОХ)/ 2013. С. 1-16

49. Миримова. Т.Д. Результаты многолетних наблюдений за детьми, излечившимися от опухоли Вильмса. В кн.: «Хирургическая патология почек». М., 2007. С. 115-116.
50. Мовчан В.И. Роль химиотерапии в комплексном лечении нефробластом. В кн.: «Материалы 3 Всесоюзного съезда онкологов». Ташкент, 2009, 383.
51. Москвин В.И., Соколова В.И., Лаер Г.В. Результаты лечения опухолей почек у детей. В кн.: «Совершенствование диагностики, лечения и организации онкологической помощи детскому населению». М., 2001. С. 148-150.
52. Онкология фанидан маърузалар тўплами. ТТА. 2016. 19-23-б
53. Ормантаев К.С., Нурғалиев З.Б., Мажибаев К.А. Комплексное лечение опухоли Вильмса у детей. В кн.: «Материалы 2 Всесоюзного съезда урологов». Киев, «Здоровье». 2006. С. 383 - 384.
54. Павлова Г.П., Краснов М.В., Силянова Н.Ю. и др. Организация медико-социальной помощи детям с онкологической патологией в Чувашии // Детская больница. 2010. № 2 вол 40. С. 3–11.
55. Платинский Л.В., Дурнов Л.А., Тюлкин Э.П. Результаты применения химиотерапии при опухоли Вильмса. В кн.: «Актуальные вопросы детской онкологии». М., 2002. 2. С. 69-74
56. Румянцев А.Г., Самочатова Э.В. Гематология/онкология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням, т. IV /. – М. Медпрактика-М, 2004. С. 792
57. Столовитский Г.З., Соловьев Х.А. Результаты комбинированного лечения нефробластом у детей. В кн.: «Совершенствование диагностики, лечения и организации онкологической помощи детскому населению». М. 2001.С. 127- 129.
58. Сухова В.Н. Опухоль Вильмса у детей. Канд. дисс., М., 2004.
59. Хакимова Г.Г., Жуманиёзов Х.И., Хакимов Г.А., Мусурмонов Х.У., Усмонова Ш.Т., Кадилова С.Ф., Хакимов А.Т., Кадилов Ш.Ш. Клини-

ческий случай экстрауренальной нефробластомы у детей//Евразийский вестник педиатрии. 2021. 1(8). 75-79-б

60. Сыганкин В.И. Лучевая терапия в комплексном лечении нефро- и нейробластом. Докт. дисс. М., 2007.

61. Шанидзе Г.С. Методические принципы лекарственного лечения нефробластом у детей. Докт. дисс., М., 2009.

62. Ясонов А.В. Злокачественные опухоли у детей в возрасте до 1 года. Канд. дисс., М., 2008.

63. Abdel Hamid A.M., Rogers R.V., Sibtain A., Plowman P.N. Bilateral renal cancer in children: a difficult, challenging and changing management problem. Clin. Oncol., 2009. № 11. Vol 3. R. 200-204

64. Abrahams J.M., Pawel B.R., Duhaime A.C., et al. Extrarenal nephroblastic proliferation in spinal dysraphism. A report of 4 cases. Pediatr Neurosurg 1999. № 31. R. 40-44.

65. Andrews PE, Kelalis PP, Hasse GM. Extrarenal Wilms' tumor: results of the National Wilms Tumor Study. J Pediatr Surg 1992. Vol 27. № 1.P. 181-184.

66. Arda IS, Tuzun M, Demirhan B, et al. Lumbosacral extrarenal Wilms' tumor: a case report and literature review. Eur J Pediatr 2001. Vol 160. R. 617-619.

67. Armanda V, Culic S, Pogorelic Z, et al. Rare localization of extrarenal nephroblastoma in 1- month-old female infant. J Pediatr Urol.2012. №8.R.43-45.

68. Aron B. Wilms tumor - a clinical study of 81 patients. Cancer, 2004. Vol 33. R. 637-646.

69. Aterman K. Extrarenal nephroblastomas. J Cancer Res Clin Oncol 1989. Vol 115. R. 409-417

70. Attard-Montalto S.P., Kingston J.E., Eden O.B., Plowman P.N. Late follow-up of lung function after whole lung irradiation for Wilms' tumour. Br. J. Radiol., 2002. № 65. Vol 780. R. 1114-1118.

71. Beckwith J.B. Wilms-Tumor and other renal tumors of childhood. Hum. Pathol., 2003. № 14. R. 481-492

72. Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms-Tumor: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer*, 2008, P. 41.
73. Vek V., Kontecky J., Significance of preoperation irradiation in the treatment of Wilms tumor of the kidney. *Neoplasma*, 2007. Vol 24. № 6. R. 641 - 648.
74. Bisogno G., de Kraker J., Weirich A., et al. Venous-occlusive disease of the liver in children treated for Wilms tumor. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2007. Vol 29. № 4. R. 245-251.
75. Breslow N., Norkool P. A., Olshan A. et al. Second malignant neoplasms in survivors of Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2008. Vol 80. R. 592-595.
76. Breslow N., Palmer N.F., Hill L. et al. Wilms tumor prognostic factor for patients without metastases at Wilms tumor *Cancer*.2008.Vol41. R.1577 - 1589.
77. Breslow N.E., Beckwith J.B. Epidemiological features of Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2003. Vol 68. R. 429
78. Breslow N.E., Churchill G., Beckwith J.B. et al. Prognosis for Wilms tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis - results of the Second National Wilms' Tumor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2005. Vol 3. R. 521-531
79. Breslow N.E., Churchill G., Nesmith V., et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer*, 2006. Vol 58. R. 2501-2511
80. Breslow N.E., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms tumor. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003. Vol 21. R. 172-181.
81. Breslow N.E., Takashima J.R., Whitton J.A. et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2005. Vol 13. R. 1851-1859
82. Burgers J.M.V., Toumade M.F., Bey P. et al. Abdominal recurrences in Wilms' tumors: a report from the SIOP Wilms' tumor trials and studies. *Rad. Oncol.* 2006. № 5. P.175-182.

83. Capra M.L., Walker .D.A., Mohammed W.M., et al. Wilms' tumor: a 25-year review of the role of preoperative chemotherapy. *J. Pediatr. Surg.*, 2009. Vol 34. № 4. R. 579-582
84. Carli M., Frascella E., Tournade M.F. et, al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms Tumor Studies and Trials 1, 2, 5 and 6. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2007. Vol 29. R. 239 - 244.
85. Cassady J., Jaffe N. et al. The increasing importance of radiation therapy in the imported prognosis of children with Wilms tumor. *Cancer*, 2007. Vol 39. № 2. R. 825-829
86. Cassady J., Jaffe N. Multimodality therapy for Wilms tumor. *Appl. Radiol.*, 2008. № 7. R. 71-75.
87. Cassady J., Tefft M. et al. Considerations in the radiation therapy of Wilms tumor. *Cancer*, 2003. Vol 32. R. 598
88. Cohen M., Siddiqui A. et al. A rational approach to the radiologic evaluation of children with Wilms tumor. *Cancer*, 2002. Vol 50. №5. P. 887-892
89. Coppes M.J., Jorgenson K., Arlette J.P. Cutaneous toxicity following the administration of dactinomycin. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2007, 29, 226 - 227.
90. Coppes M.J., Wolff J.E., Ritchey M.L. Wilms tumour: diagnosis and treatment. *Paediatr. Drugs*, 2009,1,4,251 - 262.
91. Critchley H.O.D., Wallace W.H.B., Shalet S.M. et al. Abdominal irradiation in childhood: The potential for pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 99, 392-394.
92. D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40-year perspective. *Lifetime Data Anal* 2007; 13: 463-470.
93. D'Angio G., Beckwith J., Breslow N. et al Wilms tumor: an update. *Cancer*, 2000,45, P.7.
94. D'Angio G., Evans A., Breslow N. et al. The treatment of Wilms tumor. *Cancer*, 2006, 38, R. 633 - 646.

95. D'Angio G., Tefft M., Breslow N. et al. Influence of postoperative radiation therapy timing and dose for Wilms tumor. *Int. J. Radiol. Oncol., Biol., Phys.*, 2007,2,2, R. 113.
96. D'Angio G., Tefft M., Breslow N., Meyer J.A. Radiation therapy of Wilms tumor: results according to dose, field, post-operative timing and histology. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, 2008,4, R. 769 - 780.
97. D'Angio G.J., Breslow N., Bekwith J.B. The treatment of Wilms tumor. Result of the Third National Wilms Tumor Study. *Cancer*, 2009, R. 64, 349.
98. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012; 59. R.247-267.
99. Davies-Johns T., Chidel M., Macklis R.M. The role of radiation therapy in the management of Wilms' tumor. *Semin. Urol. Oncol.*, 2009, 17, 1, R. 46 - 54.
100. Daw N.C., Chi Y.Y., Kalapurakal J.A., et al.: Activity of Vincristine and Irinotecan in Diffuse Anaplastic Wilms Tumor and Therapy Outcomes of Stage II to IV Disease: Results of the Children's Oncology Group AREN0321 Study. *J Clin Oncol*. 2020. Vol 38. № 14. R. 1558-1568,.
101. De Camargo B., Melaragno R., Saba e Silva N., et al. Phase II study of carboplatin as a single drug for relapsed Wilms1 tumor: experience of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Med. Pediatr. Oncol*. 2004, 22, 4, 258 - 260.
102. De Graaf S.S., van Gent H., Reitsma-Bierens W.C., et al. Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy. *Eur. J. Cancer*, 2006, 32A, 3,465 - 469.
103. De Vries-Brilland M, Sionneau B, Dutriaux C, et al.: Successful Treatment of Metastatic Adult Wilms Tumor With Anti-BRAF Treatment: A Case Report and a Brief Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2019. 17 (4): P. 721-723
104. De Vries-Brilland M., Sionneau B., Dutriaux C., et al.: Successful Treatment of Metastatic Adult Wilms Tumor With Anti-BRAF Treatment: A Case Report and a Brief Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2019. Vol. 17. №4. R.721-723.

105. De-Laat C.A., Lampkin B.C. Long - term survivors of childhood cancer: evaluation and identification of sequelae of treatment. *CA Cancer J. Clin.*, 2002, 42, P. 263-282.
106. Deshpande AV, Gawali JS, Sanghani HH, et al. Extrarenal Wilm's tumor — a rare entity. *Pediatr.Surg.Int.*2002; 18:543-544.
107. Dix D.B., Seibel N.L., Chi Y.Y., et al.: Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. *J Clin Oncol* 2018. 36 (16): 1564-1570.
108. Dix DB, Seibel NL, Chi YY, et al.: Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. *J Clin Oncol* 36 (16): 2018.P. 1564-1570
109. Dykes E.H., Marwaha R.K., Dicks-Mireaux C., et al. Risks and benefits of percutaneous biopsy and primary chemotherapy in advanced Wilms' tumour. *J. Pediatr. Surg.*, 2001, 26, 5, 610 - 612.
110. Egeler R.M., Wolff J.E., Anderson R.A., Coppes M.J. Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin. Urol. Oncol.*, 2009,17,1, 55-61.
111. Ehrlich P.F., Anderson J.R., Ritchey M.L., et al.: Clinicopathologic findings predictive of relapse in children with stage III favorable-histology Wilms tumor. *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. № 9. R. 1196-2001.
112. Ehrlich P.F., Chi Y.Y., Chintagumpala M.M., et al.: Results of Treatment for Patients With Multicentric or Bilaterally Predisposed Unilateral Wilms Tumor (AREN0534): A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 126 2020 (15): 3516-3525,.
113. Evans A.E., Norkool P., Evans I. et al. Late effects of treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer*, 2001,67, 331 -336.
114. Exelby P.R. Wilms' tumor 1991. Clinical evaluation and treatment. *Urol. Clin. North Am.*, 2001, 18, 3, 589 - 597.

115. Farewell V.T., D'Angio G.J., Breslow N., Norkool P. Retrospective validation of a new staging system for Wilms tumor. *Cancer Clin. Trials*, 2001, 4, P. 167-171.
116. Faria P., Beckwith J.B.: A new definition of focal anaplasia in Wilms tumor identifies cases with good outcome: A report from the National Wilms Tumor Study (abstract). *Mod. Pathol.*, 2003, 3-6.
117. Fauroux B., Clement A., Tournier G. Pulmonary toxicity of drugs and thoracic irradiation in children. *Rev. Mai. Respir.*, 2006, 13, 3, 235 - 242.
118. Fichtner J., Hohenfellner R. Damage to the urinary tract secondary to irradiation. *World J. Urol.*, 2005, 13,4,240 - 242.
119. Flentje M., Weirich A., Graf N. et al. Abdominal irradiation in unilateral nephroblastoma and impact on local control and survival. *Int. J. Radiol. Oncol., Biol., Phys.*, 2008, 40, 1, P. 163 - 169.
120. Furtwängler R, Schmolze M, Gräber S, et al.: Pretreatment for bilateral nephroblastomatosis is an independent risk factor for progressive disease in patients with stage V nephroblastoma. *Klin Padiatr* 2014. 226 (3): 175-181
121. Gallego-Melcon S., Sanchez de Toledo J., Doste D., et al. Late recurrent metastasis in Wilms' tumour. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2004, 23, 2, 158 - 161.
122. Glausen N. Late recurrence of Wilms tumor. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2002, 10, 6,557-561.
123. Godzinski J., Tournade M.F., De Kraker J., et al. The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma: the SIOP experience. *Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique. Semin. Urol. Oncol.*, 2009, 17, 1,28-32.
124. Goodman P., Balachandran S. Severe subcutaneous hemiatrophy following treatment of Wilms' tumor: CT demonstration. *Comput. Med. Imaging Graph.*, 2003, 17, 2,133 - 135.
125. Govender D, Hadley GP, Nadvi SS, et al. Primary lumbosacral Wilms tumor associated with occult spinal dysraphism. *Virchows Arch* 2000; 436: P. 502-505.

126. Graf N „Nephroblastom“, Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF online 2010
127. Graf N, Rübe C, Gessler M „Nierentumoren, in: Gardner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“, Springer-Verlag 2006: 847-865
128. Graf N, Semler O, Reinhard H „Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies“, Urologe A 2004;43:421-428
129. Gratas E.J., Jennings L.J., Anderson J.R., et al.: Gain of 1q is associated with inferior event-free and overall survival in patients with favorable histology Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2013. 119 (21): 3887-3894.
130. Green D.M., Beckwith J.B., Breslow N.E. et al. Treatment of children with Stage II to IV anaplastic Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J. Clin. Oncol., 2004, 12, 2126 - 2131.
131. Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B. et al. Treatment of children with clear cell sarcoma of the kidney: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J. Clin. Oncol., 2004, 12, 2132 - 2137.
132. Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J. Clin. Oncol., 2008, 16, 12, 3744-3751.
133. Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., et al. Treatment outcomes in patients less than 2 years of age with small, stage I, favourable-histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Pediatr Blood Cancer 2014. 61 (1): 139-149.
134. Green D.M., Breslow N.E., D'Angio G.J., et al.: Outcome of patients with Stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Pediatr Blood Cancer 2014. 61 (1): 134-139.

135. Green D.M., Breslow N.E., Evans I. Treatment of children with stage IV favourable histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2006, 26, 147.
136. Green D.M., Breslow N.E., Moksness J., D'Angio G.J. Congestive heart failure following initial therapy for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study. *Pediatr. Res.*, 2004, P. 161.
137. Green D.M., D'Angio G.J., Beckwith J.B. et al. Wilms Tumor. *CA Cancer J. Clin.*, 2006,46, P. 46 - 63.
138. Green D.M., Donckerwolcke R., Evans A.E., D'Angio G.J. Late effects of treatment for Wilms tumor. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2005, 9,6,1317-1327.
139. Green D.M., Fernbach D.J., Norkool P. et al. The treatment of Wilms tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: A report from the National Wilms Tumor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2001,9, 1776-1781.
140. Green D.M., Finklenstein J.Z., Breslow N.E., Beckwith J.B. Remaining problems in the treatment of patients with Wilms tumor. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 2001, 38, 475 - 588.
141. Green D.M., Finklenstein J.Z., Tefft M.E., Norkool P. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms tumor. A report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer*, 2009, 63, 3,450 - 453.
142. Greenberg M., Buraweit C., Filler R., et al. Preoperative chemotherapy for children with .Wilms' tumor. *J. Pediatr. Surg.*, 2001, 26, 8, 949 -956.
143. Groot-Loonen J.J., Pinkerton C.R., Morris-Jones P.H., Pritchard 2001 65,45.
144. Gutjahr P. Progress and controversies in modern treatment of Wilms' tumors. *World J. Urol.*, 2005, 13,4, 209 - 212.
145. Gutjahr P., Schwenger M., Spaar H.J., et al. The importance of preoperative chemotherapy and radiotherapy in 373 children with Wilms' tumor. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2000, 16, 115, 7, 248 - 253.

146. Haas R., Helming F., Hausner H. et al. Verbesserte prognose beim Wilms tumor durch adjuvant kombinations chemotherapie. *Oncologie*, 2002, P. 5
147. Haase G.M., Ritchey M.L. Nephroblastoma. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2007, 6,1, 11 -16.
148. Hakimova G.G., Jumaniyozov X.I., Hakimov G.A., Musurmonov H.U., Usmonova Sh.T., Qodirova S.F., Hakimov A.T., Qodirov Sh.Sh. Bolalarda ekstrarenal nefroblastomaning klinik holati // *Pediatriyaning Evrosiyo axborotnomasi* 1(8) 2021. 75-79
149. Halperin E.C., Constine L.S., Tarbel N.J., Kun L.E. *Pediatric Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2009.
150. Hamilton T.E., Ritchey M.L., Haase G.M., et al.: The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Ann Surg* 2011. 253 (5): 1004-1010,.
151. Hiradfar M, Shojaeian R, Zabolinejad N, et al. Extrarenal Wilms' tumor presenting as an inguinal mass. *Arch Dis Child* 2012; 97:1077.
152. Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J: The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. *Genes Dev*. 2015. 29 (5): 467-482,
153. Hol J.A., Jongmans M.C.J., Sudour-Bonnange H., et al.: Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer* 2021.127 (4): 628-638
154. Howlader N, Noone A.M., Krapcho M., et al.: *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2019. Available online. Last accessed February 4, 2021.
155. Hung I.J., Yang C.P., Jiang T.H. Clinical features of Wilms' tumor and treatment results. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2003, 92, 9, 816 - 822.
156. Hunig R., Laug W., Wagner H.P., Walther E. Radiotherapy of Wilms' tumors. Combined radio and chemotherapy in the treatment of Wilms' tumors. *Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.*, 2003, Suppl. 175 - 178.

157. Hussey H.D., Castro J.R., Sullivan M.P. et al. Radiation Therapy in management of Wilms tumor. *Radiology*, 2001, 101, 663 - 668.
158. Indolfi P, Jenkner A, Terenziani M, et al.: Synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer*. 2013. Vol.119. № 8. R. 1586-1592.
159. Indolfi P., Jenkner A., Terenziani M., et al.: Synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer* 2013. 119 (8):, P. 1586-1592.
160. Jeal P., Jenkin R. Abdominal irradiation in the treatment of Wilms tumor. *Int. J: Radiol. Oncol., Biol., Phys.*, 2000, 6, 6, 655 - 661.
161. Jeber B., Issac R., Tournade M.F., et al. Survival of patients with metastases from Wilms tumor (SIOP 1, SIOP 2, SIOP 5). *Eur. Pediatr. Haematol. Oncol.*, 2005, 2, 71 - 76.
162. Jeber B., Tournade M., Lemerle J. et al. Lympho node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer*, 2008, 45, 7, 1632 - 1635.
163. Jereb B., Burgers J.M., Tournade M.F., et al. Radiotherapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2004, 22, 4, 221 - 227.
164. Juk A.G., Ivshina Yu.A., Mitelman Yu.M. GIPERPLASTIK JARAYONLAR VA KO‘CHIQ SARATONI IMMUNOHISTOKIMYOVIY O‘RGANISH., Novosibirsk, Kemerovo
165. Kaatsch P, Spix C „Jahresbericht 2011“, Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2011
166. Khanna G, Naranjo A, Hoffer F, et al.: Detection of preoperative wilms tumor rupture with CT: a report from the Children's Oncology Group. *Radiology* 2013. № 266 vol 2. P - 610- 617
167. Kieran K, Williams MA, McGregor LM, et al.: Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2014. № 49 vol 1. P- 149-153

168. McDonald K, Duffy P, Chowdhury T, et al.: Added value of abdominal cross-sectional imaging (CT or MRI) in staging of Wilms' tumours. *Clin Radiol* 2013. 68 (1): 16-20.
169. Metzger M.L., Dome J.S. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005;10(10):815–826.
170. Meyer J.S., Harty M.P., Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10(2):275– 302.
171. Milani D, Pezzani L, Tabano S, et al.: Beckwith-Wiedemann and IMAGE syndromes: two very different diseases caused by mutations on the same gene. *Appl Clin Genet* 2014. 7: 169-175.
172. Mussa A, Russo S, Larizza L, et al.: (Epi) genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Clin Genet* 2016. 89 (4): 403-415.
173. Oner UU, Tokar B, Acikalin MF, et al. Wilms' tumor of the ovary: a case report. *J Pediatr Surg* 2002; 37:127-129.
174. Orłowski JP, Levin HS, Dyment PG. Intrascrotal Wilms' tumor developing in a heterotopic renal anlage of probable mesonephric origin. *J Pediatr Surg* 1980; 15:679-682.
175. Peterman C.M., Fevurly R.D., Alomari A.I., et al.: Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 64 (12): 2017.
176. Popov S.D., Sebire N.J., Pritchard-Jones K., et al.: Renal tumors in children aged 10-16 Years: a report from the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group. *Pediatr Dev Pathol* 2011. 14 (3): 189-193.
177. Roberts DJ, Haber D, Sklar J, Crum CP. Extrarenal Wilms' tumors. A study of their relationship with classical renal Wilms' tumor using expression of WT1 as a molecular marker. *Lad invest* 1993; 68: 528-536.
178. Saltzman A.F., Carrasco A., Amini A., et al.: Patterns of Care and Survival Comparison of Adult and Pediatric Wilms Tumor in the United States: A Study of the National Cancer Database. *Urology* 135: 50-56, 2020.

179. Sandberg J.K., Chi Y.Y., Smith E.A., et al.: Imaging Characteristics of Nephrogenic Rests Versus Small Wilms Tumors: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN03B2. *AJR Am J Roentgenol* 2020. 214 (5): 987-994,.
180. Smith M.A., Altekruze S.F., Adamson P.C., et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014. 120 (16): 2497-506,.
181. Spreafico F, Gamba B, Mariani L, et al.: Loss of heterozygosity analysis at different chromosome regions in Wilms tumor confirms 1p allelic loss as a marker of worse prognosis: a study from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Urol* 2013. 189 (1): 260-266.
182. Taguchi S, Shono T, Mori D, et al. Extrarenal Wilms tumor in children with unfavorable histology: a case report. *J Pediatr Surg* 2010; 45: e19-22.
183. Treger T.D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K., et al.: The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol* 2019. 15 (4): 240-251.
184. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K, et al.: Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017. 14 (12): 743-752.
185. Vujančić GM, Apps JR, Moroz V, et al.: Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017. vol.11. C-64
186. Vujančić G.M., D'Hooghe E., Popov S.D., et al.: The effect of preoperative chemotherapy on histological subtyping and staging of Wilms tumors: The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Wilms tumor trial 3 (UKW3) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2019. 66 (3): 275-279,.
187. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kesley A, Leuschner I, de Kraker J. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumours of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:79-82.
188. Wabada S, Abubakar A S, Adamu A I, A retroperitoneal extra-renal wilms' tumor: A case report *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2017; 20(3); 388-391

189. Williams R.D., Al-Saadi R., Natrajan R., et al.: Molecular profiling reveals frequent gain of MYCN and anaplasia-specific loss of 4q and 14q in Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2011. 50 (12): 982-995.
190. Wilms' tumors: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2003,11,1,91 -95.
191. Wong K.F., Reulen R.C., Winter D.L., et al.: Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2016. 34 (15): 1772-9.
192. Yamamoto T, Nishizawa S, Ogiso Y. Paratesticular extrarenal Wilms' tumor. *Int J Urol* 2012; 19:490-491.
193. Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu. "UROTELIAL KARSINOMADA PROGNOSTIK OMILLARNI IMMUNOHISTOKIMYOVIY O'rganish Moskva.
194. Zhang DY, Lin T, Wei GH, et al. A rare case of simultaneous occurrence of Wilms' tumor in the left kidney and the bladder. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: P. 319-322.

## МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИ (ВИЛЬМС ЎСМАСИ) ҲАҚИДА ЗАМОНАВИЙ МАЪЛУМОТЛАР.....	
§1.1. Буйракнинг эмбриогенези ва онтогенезининг ўзига хос хусусиятлари...	
§1.2. Нефробластоманинг эпидемиологияси ва этиологик омиллари таъсирининг патолого-анатомик хусусиятлари.....	
§1.3. Нефробластоманинг гистологияси, иммуногистокимёвий ташхисоти..	
II. БОБ. МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.....	
§2.1. Материаллар ҳақида умумий маълумотлар.....	
§2.2. Гистологик текшириш усули.....	
2.2.1 Иммуногистокимёвий текшириш усули.....	
2.2.2. Иммуногистокимёвий тадқиқот ҳақида умумий маълумот.....	
§2.3. Тадқиқот натижаларини статистик таҳлили.....	
III. БОБ. БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ГИСТОЛОГИК ЖИҲАТДАН ЎРГАНИШДА ОЛИНГАН ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ.....	
IV. БОБ. БОЛАЛАР НЕФРОБЛАСТОМАСИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТДАН ЎРГАНИШДА ОЛИНГАН ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ.....	
§4.1. Нефробластомада WT1 маркери экспрессияси қиёсий таҳлили натижалари.....	
§4.2. Нефробластомада CD34 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари.....	
§4.3. Нефробластомада p53 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари.....	

§4.4. Нефробластомада Ki-67 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари.....

§4.5. Нефробластомада Vcl2 маркери пролифератив фаоллик даражасининг қиёсий таҳлили натижалари.....

V БОБ. НЕФРОБЛАСТОМА ХАСТАЛИГИДА БОЛАЛАРДА УМУМИЙ ҚОН КЎРСАТКИЧЛАРИ ТАҲЛИЛИ.....

§5.1 Нефробластомада умумий қон таҳлил кўрсаткичлари натижалари.....

§5.2 Нефробластоманинг эпителиал турида 1 мм<sup>3</sup> қонда(қон ҳажм бирлигида) ги ўзгариш лар.....

§5.3 Нефробластоманинг мезенхимал турида умумий қон таҳлилидаги ўзгаришлар.....

§5.4 Нефробластоманинг аралаш турида умумий қондаги ўзгаришлар.....

§5.5. Нефробластомани морфологик, иммуногистохимёвий ва умумий қон таҳлили кўрсаткичларини баҳолаш алгоритми.....

§5.6. Нефробластома билан хасталаган беморларнинг ташхислаш алгоритми.....

Хулосалар.....

Амалий тавсиялар.....

