

**И.К. АХУНБАЕВ атындагы
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИ
УЛУТТУК ОНКОЛОГИЯ ЖАНА ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ**

Диссертациялык кеңеш Д 14.22.655

Кол жазма укугунда
УДК 616.155.392-053.2

Аманкулова Айтбу Абдуманаровна

**Кыргыз Республикасынын балдарынын курч лимфобласттык
лейкозунун диагностикасын жана дарылоону натыйжалуулугун
оптималдаштыруу**

14.01.12 – онкология
медицина илимдеринин кандидаты деген
илимий даражага диссертациясынын
Авторефераты

Бишкек - 2023

Эмгек Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапия кафедрасында (Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун балдар онкологиясы бөлүмүнүн базасында) аткарылды

Илимий жетекчи:

Макимбетов Эмил Кожошевич
Медицина илиминин доктору, профессор.
Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия
Славян университетинин онкология жана
нурлуу терапия кафедрасынын профессору

Расмий оппоненттер:

Жумашев Уалихан Кашкаралиевич
медицина илимдеринин доктору, профессор.
С.Д. Асфендияров атындагы КазУМУнун
С.Н. Нугманов атындагы онкология
кафедрасынын профессору
Кадырова Алия Ишенбековна
медицина илимдеринин кандидаты, доцент
И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз
мамлекеттик медициналык академиясынын
нур диагностикасы жана нур терапиясы
кафедрасынын башчысы

Жетектөөчү уюм:

Эл аралык жогорку медицина мектеби
(Бишкек ш., Турусбеков көч., 88/1, e-mail:
www.ism.edu.kg)

Диссертацияны коргоо Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунда жана И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медицина академиясында медицина илимдеринин доктору (кандидаты) илимий даражасын алуу үчүн диссертацияларды коргоо боюнча Д 14.22.655 диссертациялык кеңешинин отурумунда 2023-жылдын **25- май саат 14:00** төмөндөгү дарек боюнча болот: 720064, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92, 2-кабат, конференц-зал. Диссертацияны коргоонун видеоконференциясына шилтеме: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>.

Диссертация менен И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92), Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (720064, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92) китепканаларынан жана <https://vak.kg> сайтынан таанышууга болот

Автореферат 2023-жылдын ____ - _____ жөнөтүлгөн.

Диссертациялык кеңештин
илимий катчысы,
медицина илиминин кандидаты

У. А. Тургунбаев

ЭМГЕКТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. 1948-жылы химиотерапиядан келип чыккан лейкоздун кыска мөөнөттүү ремиссиясынын биринчи сүрөттөлүшүнөн бери, балдар курч лимфа областтык лейкозу (КЛЛ) полихимиялык терапия (ПХТ) режимдеринин натыйжалуулугун үзгүлтүксүз жакшыруусуна жана тобокел топтордун стратификациялоосуна, пациенттин клиникалык мүнөздөмөлөрүнө, лейкоз клеткаларынын биологиялык мүнөздөмөсүнө жана бул рецидив коркунучун алдын алууга жардам берген терапияга болгон эрте жоопко жараша рак менен ооругандардын арасындагылардан жашоосун жакшыртуунун модели болуп калды. 25 жыл мурда Россияда Н. С. Кисляк мектебинин окумуштуу-окуучулары жана врачтардын бир тобу, дүйнөлүк тажрыйбага таянып, КЛЛны дарылоону оптималдаштыруу үчүн көп борборлуу кооперативдик топ уюштурушкан, анын жыйынтыгында Россиядагы оорулуу балдардын 85% ашыгы айыгып кеткен [А.Г. Румянцев, 2016].

КЛЛ учурунда эмпирикалык дарыларды тандоо боюнча биргелешкен изилдөөгө катышкан дарыгерлердин биринчи жамааттарынын бири Мемфистеги (АКШ) Ыйык Иуда ооруканасынын Д.Пинкел жетектеген изилдөөчүлөр тобу болгон. 1962-жылдан баштап Д.Пинкель жана анын кызматкерлери бир катар клиникалык изилдөөлөрдү жүргүзүшкөн, анын жүрүшүндө максаты лейкомиялык клонду толук эрадикациялоо жана бул оорунун «кайтарылыгы» айыгышы болгон биринчи жолу «тоталдык лейкоз терапиясы» деп аталган КЛЛ терапиясынын фундаменталдык принциптери сунушталган [Pui C.H., Evans W.E., 2013]. Нейролейкемияны дарылоо ХХ кылымдын 60-жылдарынын аягындагы негизги окуя болуп калды. ПХТны колдонуунун аркасында бейтаптардын 80% ремиссияга жетишүүгө мүмкүн болгон, бирок андан кийин бейтаптардын 50% ашыгы борбордук нерв системасынын жабыркашы менен рецидивдерди пайда кылышкан, бирок ликвордо алгачкы шишик клеткалары 5% азыраак учурларда табылган. [Р.Ф. Тепаев, 2009], [Horibe K., 2009]. Бул байкоо окульттук нейролейкемия жөнүндөгү түшүнүктөрдүн өнүгүшүнүн башталышын, б.а. КЛЛ менен ооруган бардык пациенттерде мээ оболочкасынын баштапкы клиникалык жашыруун жабыркоосунун бар экендиги жөнүндө белгиледи. Борбордук нерв клеткаларынын шишик клеткалары ошол убакта колдонулган ХТ дуушар болбостон, нейрорецидивдердин гана эмес, ошондой эле кийинки жилик чучугунун рецидивинин булагы болуп калды. Бардык пациенттер үчүн борбордук нерв клеткасынын жабыркашын алдын алууга багытталган профилактикалык дарылоону киргизгенден кийин гана КЛЛ менен ооруган балдардын 50% айыгып кете баштады, ал эми нейрорецидивдердин жыштыгы 5% га чейин төмөндөдү [Blanco E., 2012; Bauters T., 2014; Rafieemehr H. ж.б., 2019].

КЛЛны дарылоодогу андан аркы прогресс КЛЛнын биологиялык гетерогендүүлүгүн аныктоо, оорунун иммуноцитологиялык варианттарын бөлүү

жана эл аралык цитологиялык классификацияны (FAB) киргизүү менен байланышкан. Бул FAB варианттарынын жана В-сызыктуу жана Т- сызыктуу КЛЛ терапиясын дифференциялоого жана оорунун дароо жана узак мөөнөттүү прогнозун аныктоого мүмкүндүк берген [Pui C.H., Campana D., 2000].

Терапияны өнүктүрүүнүн кийинки этабы лейкоздук клеткалардын культуралдык, генетикалык жана молекулярдык изилдөөлөрү менен аныкталган. Атап айтканда, КЛЛ учурунда 5 хромосомдук аберрация – t (9; 22), t (4; 11), t (8; 14), t (12; 21) жана t (1; 19) аныкталган жана терапиялык тандоолорду айырмалаган жаңы көрсөткүчтөрдү иштеп чыгуу үчүн КЛЛнын ар бир цитогенетикалык варианты үчүн терапиянын натыйжалары эсептелген [Ampatzidou M., 2015; Amjad A., 2019].

Орус жана немис окумуштууларынын тобу (А.Г. Карачунский, Г. Хенце, А. Стакельбекер) бул өтө интенсивдүү жана комплекстүү терапия программасы, атап айтканда, МТХ, циклофосфан жана антрациклиндердин жогорку дозаларын, ошондой эле Россияда көпчүлүк балдар үчүн краниалдык нурланууну колдонуу оңой болборун айтышкан, анткени ал көп учурда жогорку сапаттагы жана кымбат коштоп жүрүүчү терапияны талап кылган катуу терс таасирлер менен коштолот. Ошондуктан, алар башка жолду тандап алууну чечишти, тактап айтканда, ушу сыяктуу эле эффективдүү, бирок азыраак агрессивдүү жана кымбат эмес дарылоо программасын түзүү [С.А. Дудкин, 2003; О.В. Стренева, 2003; Е. В. Инюшкина, 2005; А.И. Карачунский, 2007; М.Ю. Горошкова, 2008]. Балдар КЛЛсын дарылоонун жаңы протоколун түзүү үчүн Россияда бул оорунун өзгөчө начар прогнозу негиз болгон. Кийинчерээк КМШнын башка өлкөлөрү (Беларусь, Армения, Өзбекстан) Россияга кошулган. 2014-жылы Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлиги жана Д.Рогачев атындагы Балдар гематологиясы, онкологиясы жана иммунологиясы боюнча Улуттук медициналык изилдөө борбору (ФНКЦДОиГ им. Д.Рогачева) ортосунда өз ара кызматташуу жөнүндө меморандумга кол коюлган. Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунда балдар гематологиясы онкология бөлүмүнүн (Бишкек ш.) базасында КЛЛнын бардык учурларын так каттоо менен Кыргызстанда системалык терапия жок экенин эске алып, биринчи жолупротоколдук дарылоо башталган.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), окуу жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү негизги изилдөө иштери менен байланышы. Тема демилгелүү болуп саналат.

Изилдөөнүн максаты. Кыргыз Республикасында дарылоонун натыйжаларын андан ары жакшыртуу үчүн терапиянын эффективдүүлүгүн баалоо менен балдардын курч лимфобласттык лейкозунун оордугуна жана жыйынтыгына таасир берүүчү себептерди талдоо.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын клиникалык-демографиялык, иммунофенотиптик мүнөздөмөлөрүн изилдөө.

2.Курч лимфобласттык лейкозу бар балдардын кеч диагнозунун жана адистештирилген ооруканага кеч жатуусунун себептерин изилдөө.

3.КЛЛны дарылоо учурундагы жана дарылоодон кийинки өлүмдүн жана рецидивдин себептерин изилдөө.

4.Тобокел топторуна жана клиникалык-морфологиялык факторлорго (жаш, жыныс, иммунофенотип) жараша окуяларсыз, рецидивсиз жана жалпы жашап кетүү жыштыгы боюнча КЛЛ терапиясынын жыйынтыгын жана натыйжалуулугун баалоо.

Алынган жыйынтыктардын илимий жаңылыгы

1.Кыргыз Республикасында биринчи жолу мультиборбордук изилдөөнүн алкагында балдарда КЛЛ терапиясынын жыйынтыктарына статистикалык так талдоо жүргүзүлдү.

2.КЛЛ МБ 2008 протоколун түзүүдө ишке ашырылган илимий өбөлгөлөр (преднизолонду дексаметазонго алмаштыруу, метотрексаттын, цитозардын, циклофосфандын жогорку дозаларынан, антрациклиндердин көп дозаларынан жана пациенттердин көпчүлүгү үчүн краниалдык нурлануудан баш тартуу) жакшы натыйжалуулугу менен далилденгени көрсөтүлдү.

3.Биринчи жолу курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын рецидивинин жана өлүмүнүн өзгөчөлүктөрү жана жыштыгы аныкталды, ошондой эле жалпы жана рецидивсиз жашап кетүү жыштыгы көрсөтүлдү.

Иш жүзүндөгү мааниси

1.КЛЛ бар балдарга карата саламаттыкты сактоонун баштапкы чынжырчасынында онкологиялык байкоочулукту жогорулатуу сунушталат.

2.КЛЛ менен ооруган балдарды дарылоо атайын терапияны персоналдаштырууга мүмкүндүк берүүчү тобокелдик топторун эске алуу менен жүргүзүлүүгө тийиш.

3.Москва-Берлин протоколу боюнча КЛЛны дарылоонун жыйынтыктары өлкөнүн адистештирилген мекемелеринде терапия жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

Изилдөөнүн жыйынтыгы КРСУнун онкология жана нурлуу терапия кафедрасынын окуу процессине «Педиатрия» адистиги боюнча 6-курстун студенттерин окутуу үчүн 2022-жылдын сентябрь айынан азыркы учурга чейин киргизилген (2022-жылдын 20-декабрындагы № 80 Киргизүү актысы).

Коргоого чыгарылуучу диссертациянын негизги жоболору

1.КЛЛ менен ооруган балдарды дарылоо атайын терапияны персоналдаштырууга мүмкүндүк берүүчү тобокелдик топторун эске алуу менен жүргүзүлүүгө тийиш.

2.КЛЛ менен ооруган балдарда терапиянын жыйынтыктары көптөгөн факторлорго көз каранды болот, алардын арасында аныктоочу болуп инициалдык лейкоцитоз, органомегалия, жаш курак, бласт клеткаларынын иммунофенотиптери, жилик чучугунун индукциялык терапияга болгон реакциясы саналат.

2.Индукциялык өлүмдүн, рецидивсиз жана жалпы жашап кетүү көрсөткүчүн дүйнөнүн башка өлкөлөрүндө колдонулган дарылоонун натыйжалары менен салыштырууга болот.

Издөнүүчүнүн жеке салымы. Автор изилдөөнүн максатын иштеп чыгууга жана милдеттерин коюуга түздөн-түз катышкан. Көпчүлүк пациенттер, КЛЛ менен ооруган балдар, издөнүүчүнүн түздөн-түз катышуусу менен дарыланышкан. Ал КЛЛ менен ооруган балдарды диагностикалоонун жана дарылоонун бардык этаптарына катышып, жилик чучугуна пункцияларды жасаган, химиялык препараттарды интратекалдык киргизген, негизги жана колдоочу дарылоону белгилеген.

Диссертациянын жыйынтыгын апробациялоо. Изилдөөнүн негизги жыйынтыктары төмөндөгү жерлерде баяндалган жана талкууланган: КРСУнун илимий конференциясында (Бишкек, 2018); КЛЛны дарылоо боюнча кооперативдик топтун жумушчу кеңешмелеринде (2018-2019-жж.), Россиянын балдар онкологдорунун 6-съездинде (Москва, 2018), «Жашизилдөөчү: заманбап педиатрияны жана балдар хирургиясын өнүктүрүүдөгү чакырыктар жана перспективалар» аттуу докторанттардын, магистранттардын жана резиденттердин илимий-практикалык конференциясында (Алматы ш., 1-март, 2019-жыл), «VIVA Forum» Эл аралык симпозиумунду (Сингапур, 2019-ж.), «21-кылымдагы клиникалык жана теориялык дисциплинанын чакырыктары жана перспективалары» аттуу КРСУнун окутуучуларынын жылдык илимий-практикалык конференциясында, Казакстан Республикасынын онкологдорунун 8-съездинде (Түркстан ш., Казакстан, 2021-жылдын октябрь айы). Диссертация УОГБдун, КРСУнун, КММАнын жана КММКДжанаКЖИнин кызматкерлеринин биргелешкен илимий-практикалык конференциясында апробацияланган (Бишкек, 2022-ж.).

Басылмаларда диссертациянын жыйынтыктарынын чагылдырылышынын толуктугу. Диссертациянын материалдары боюнча 10 илимий эмгек, анын ичинде 4 макала Россия Федерациясынын Жогорку аттестациялык комиссиясынын, КР УАКтын – «Вестник КРСУ», «Илим жана билим берүүнүн заманбап көйгөйлөрү» журналында рецензияланган. Медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын алуу үчүн КР УАК тарабынан талап кылынган балдардын жалпы саны 157.

Диссертациянын көлөмү жана структурасы. Эмгек компьютердик тексттин 115 бетинде берилген жана кириш сөздөн, 4 бөлүмдөн, корутундудан, практикалык сунуштардан, адабияттар көрсөткүчүнөн турат. Диссертация 16 таблица жана 18 сүрөт менен иллюстрацияланган. Библиография 117 булак менен берилген: 40 орус тилинде жана 77 англистилинде.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Кириш сөздө диссертациянын темасынын актуалдуулугу, анын максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык мааниси, коргоого чыгарылуучу диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлгөн.

1-Глава. Адабиятты карап чыгуу.

1.1. Өнүккөн өлкөлөрдө курч лимфа областтык лейкоз менен ооруган балдарды дарылоо. Балдарда курч лимфобласттык лейкозду аныктоонун жыштыгы баяндалган. Адабияттарды карап чыгууда дүйнөнүн ар кайсы

өлкөлөрүндөгү балдарда курч лимфобласттык лейкозду дарылоо көйгөйүнүн учурдагы абалы чагылдырылган, дарылоонун негизги ыкмаларын жана методдору сүрөттөлгөн.

1.2. Экономикасы төмөн жана орто өнүккөн өлкөлөрдө педиатриялык курч лимфа областтык лейкозун терапиясы. Экономикасы төмөн жана орто өнүккөн өлкөлөрдө курч лимфобласттык лейкозду дарылоо көрсөтүлгөн.

Карап чыгуу сын көз карашта берилген, анда негизинен акыркы 10 жылдагы адабий булактар пайдаланылган.

2-Глава. Изилдөөнүн материалы жана методдору.

2.1. Изилдөөнүн материалынын жалпы мүнөздөмөсү.

Изилдөө объектиси: 2014-жылдын декабрынан 2019-жылдын декабрына чейин ALL-MB-2008 изилдөөсүнө 1 жаштан 18 жашка чейинки баштапкы КЛЛ менен 86 пациент киргизилген.

Изилдөөнүн предмети: КЛЛ менен балдар пациенттердин демографиялык жана клиникалык мүнөздөмөлөрү.

2.2. Пациенттерди эсепке алуу. Биринчи жолу КЛЛ диагнозу коюлган бардык орулуулар аныкталган эсепке тургузулушкан.

Биринчи этапта пациенттер төмөнкү эрежелер же сунуштар боюнча текшерилген. Диагнозду аныктоо үчүн зарыл болгон мөөнөт эки сутка, эң көп дегенде үч сутка болгон. Сөөк чучугун изилдөө КЛЛ диагнозу үчүн негиз катары берилген. Сөөк чучугунун пунктаты клеткаларды эсептөө (миелограмма) үчүн цитологиялык изилдөөгө жөнөтүлөт. Дагы бир пробирка иммунофенотиптештирүүгө жөнөтүлөт.

2.3. Баштапкы текшерүү жана орулуунун инфекциялык абалын баалоо

Толук кандуу изилдөө үчүн бөлүмдүн дарыгерлери балдардын жалпы текшерүүсүн өтө кылдаттык менен жүргүзүшү керек болчу. Маанилүү маалымат болуп бала кайдан келди деген суроону тактоо эле - ооруканаданбы же үйдөнбү. Ооруканада бала антибиотиктерди, вируска каршы же гормоналдык препараттарды кабыл алышы мүмкүн, бул гормондорго карата өтө жагымсыз болгон (клиниканы өчүрүү жана бласттардын жок болушу).

2.4. Курч лимфобласттык лейкозду диагностикасы

КЛЛ верификациясы миелограммада белгилүү бир сандагы бласт клеткалары табылганда (лейкоздук клеткалардын 25%) белгиленген.

2015-жылга чейин Кыргызстанда текшерүүнүн бул түрү болбогондуктан пациенттердин ар кандай топторун аныктоого жана ошого жараша стратификациялык дарылоо жүргүзүүгө мүмкүндүк болгон эмес.

КЛЛ диагностикасы үчүн маанилүү жана милдеттүү болуп кээ бир транслокациялар үчүн цитогенетикалык изилдөөнү аныктоо саналат. Бул t(9;22) (pH+ КЛЛ) жана t(4;11) (MLL-лейкоз) хромосомалык аномалияларды аныктоодо өзгөчө туура болгон.

2.5. Курч лимфобласттык лейкозду диагностикалоо жана дарылоодогу аныкталган өнүгүүлөр

Диагноз коюу үчүн биринчи талап цитологиялык жана цитохимиялык изилдөө болуп саналат. Изилдөө төмөнкү лабораторияларда жүргүзүлдү:

Россиянын Саламаттык сактоо министрлигинин «Д.Рогачев атындагы Балдар гематологиясы, онкологиясы жана иммунологиясы боюнча федералдыклимий-клиникалык борбору», Москва, «Лабтест» (Бишкек ш.) жана Казакстан Республикасынын Педиатрия жана балдар хирургиясы улуттук борбору.

2.6. Статистикалык изилдөөлөр

Жыйынтыктардын статистикалык иштетүү Statistica 6.0 программалык пакетин колдонуу менен жүргүзүлдү. Айырмачылыктардын маанилик деңгээлин иштеп чыгуу үчүн Студент t-критерийи колдонулган. VassarStat компьютердик программасын колдонуу менен эки көзкарандысыз пропорциянын ортосундагы айырманын маанилүүлүгү үчүн z- коэффициент же z- критерий эсептелип чыккан.

3-Глава. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын диагностикасы

3.1 Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын клиникалык-демографиялык мүнөздөмөлөрү

Биздин байкообуз боюнча, эркек балдар (n=54) кыздарга (n=32) караганда көбүрөөк ооруган, бул тиешелүүлүгүнө жараша 62,7% жана 37,2% түздү (1-сүрөт). Жыныстык катыш (балдар/кыздар) 1,68 болгон. Демек, эркеке балдар кыздарга караганда 1,7 эсе көп ооруган. КЛЛ менен ооруган балдар жаш курагы боюнча төмөнкүдөй бөлүштүрүлгөн: 1-4 жаштагы 43 бала, бул 50,0% түзгөн. Кийинки жаш курактык топто (орто) 25 бала (29,1%) болгон. Акырында, жогорку курактагы балдардын тобунда 18 бала (20,9%) болгон (3.1.1-таблица). Диагноз коюлган учурда эң улуу бала 16 жашта болчу.

3.1.1-Таблица. КЛЛ бар балдарды жынысы жана жаш курагы боюнча бөлүштүрүү

Параметрлер	N	%
Бардыгы	86	100,0
Жынысы		
Эркек балдар	48	56,0
Кыздар	38	44,0
Жаш курагы		
1-4 жаш	43	50,0
5-9 жаш	25	29,1
10-16 жаш	18	20,9

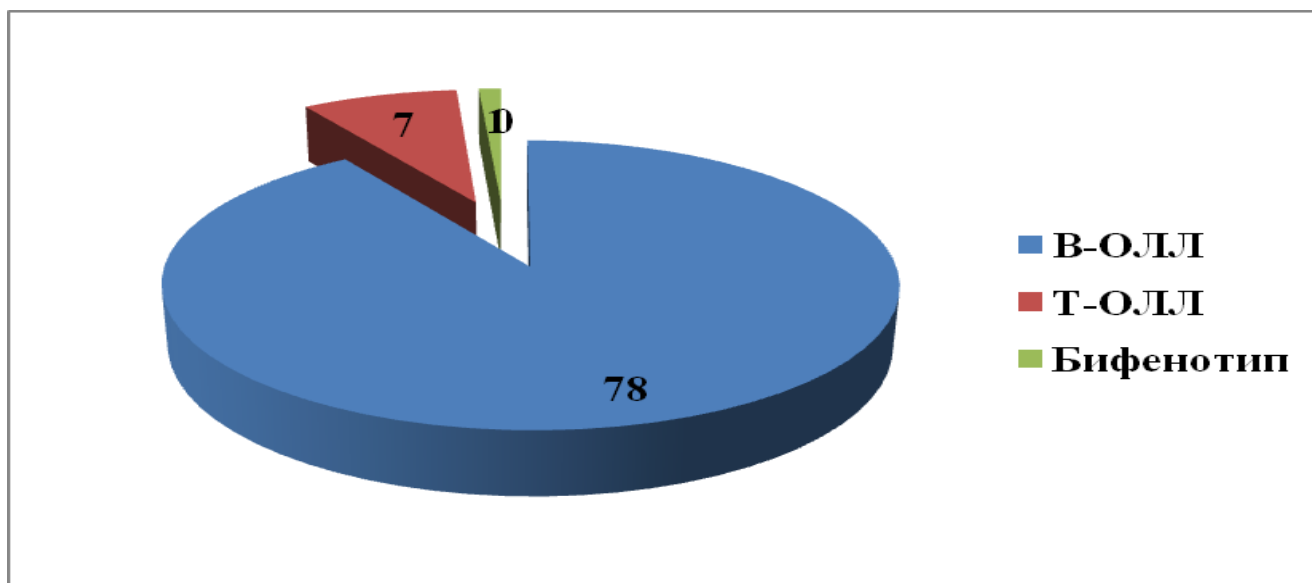
Кыргыз улутундагы 72 бала (83,7%), орус улутунан - 3 (3,4%) жана өзбек улутунан - 11 (12,7%) бала болгон. Кыргызстан негизинен агрардык өлкө болгондуктан шаар калкына караганда элет калкы басымдуулук кылат. КЛЛ бар балдар көбүнчө айыл жеринде жашашкан – 48 (55,8%), шаарда 38 (44,2%). Балдардын жашаган жери боюнча катышы (шаар/айыл) 0,79 түздү.

Жашаган жери боюнча КЛЛ бар балдардын өзгөчөлүктөрү төмөнкүдөй болгон. Оорулуу балдардын жыштыгы аздау тартибинде берилген – Бишкек ш. (19 же 22,1%), Чүй областы (19 же 22,1%), Жалал-Абад областы (13 же 15,1%), Ош областы (11 же 12,8%), Ысык-Көл областы (11 же 12,8%), Нарын областы (7 же 8,1%), Талас областы (4 же 4,6%) жана Баткен областы (2 же

2,3%) - 1-сүрөт. Көрүнүп тургандай, пациенттердин, КЛЛ менен ооругандардын эң көп саны Бишкек шаарынан жана Чүй областынан (ар бири 25%). Жалал-Абад областынан пациенттердин саны салыштырмалуу көп – 17%. Ошондуктан, дарыгерлердин жана эпидемиологдордун көңүлүн бул аймактагы тобокелдик факторлоруна буруу зарыл. Ош областынан КЛЛ 13% гана болгон. Ушундай эле сандагы пациенттер Ысык-Көл областынан келген. Эң аз пациенттер Баткен областынан (2%).

3.2.Курч лимфобласттык лейкоз менен пациенттерди текшерүү

Бардык 86 пациентте же 100% учурда цитохимиялык изилдөө жүргүзүлгөн. Кыргызстанда биринчи жолу жаңы изилдөө методу – иммунофенотипирлөөнү киргиздик. Ал 2015-жылдан бери үзгүлтүксүз колдонулуп келе жатат. Иммунофенотиптик сүрөт 3.2.1-сүрөттө көрсөтүлгөн. Ошол эле учурда КЛЛнын В-клеткалык варианты басымдуулук кылып, 78 учурда (90,7%), Т-клеткалык КЛЛ - 7 учурда же 8,1% аныкталган. Бир учурда КЛЛ MB-2008 катары дарыланган КЛЛнын бифенотиптик варианты аныкталган.



3.2.1-сүрөт. КЛЛ менен ооруган балдардын иммунофенотиптик картинасы

Өз кезегинде В жана Т-клеткалуу варианттар иммунофенотиптик жактан төмөнкү түрлөргө бөлүнөт: КЛЛнын В-2 түрү басымдуулук кылган, ал 86 баланын 71инде (82,5%) табылган. Бул вариантты «кадимки» тип же англис тилинде «common» деп аташат. В-1 варианты (В-клеткага чейинки КЛЛ, азыр көбүнчө про-В КЛЛ деп аталат; ошондой эле бул вариантты про- В-клеткалуу КЛЛ же нуль-клеткалуу КЛЛ деп да атоого болот) 2 балада аныкталган (2,3%), В-3 варианты 4 пациентте (4,6%) аныкталган. КЛЛнын Т-клеткалуу формаларынын ичинен Т-3 варианты 7 учурда (8,1%) жана Т-4 бир пациентте (1,1%) аныкталган.

3.2.1-таблицада цитогенетикалык анализ КЛЛ менен ооруган 36 балада гана мүмкүн экендиги көрүнүп турат, бул 50% азын түзгөн. Изилдөө акы төлөнүүчү негизде жүргүзүлүп, көпчүлүк ата-энелер кымбат баалуу анализ үчүн акча төлөй алышкан эмес. RUNX1 амплификациясы (Amplification) текшерилген учурлардын 11,1% аныкталган. t(7;12,q3;p13) транслокациясы

цитогенетикалык аномалиялардын салыштырмалуу сейрек түрү болуп эсептелет жана 2 учурда (5,6%) аныкталган. КЛЛда салыштырмалуу жагымдуу цитогенетикалык хромосомдук аномалия же КЛЛдын t (12; 21) формасы бар, ал 5 учурда (13,9%) табылган. t(11;14) (p15;q11) сыяктуу кийинки транслокация 2 учурда аныкталган. 4 учурда t(8;21, q22;22) жана бир учурда t(9;22) транслокациялары прогноздук жактан салыштырмалуу жагымсыз болгон. Акыркысы филадельфиялык хромосома деп аталат жана дарылоого Гливек тирозинкиназа ингибитору кошулат. Бир пациентте TC Kalpha (delta) генинин реаранжировкасы аныкталган. Тилекке каршы, 5 учурда анализди чечмелөө мүмкүн болгон эмес. КЛЛ менен ооругандардын болжол менен үчтөн биринде хромосомалык аномалиялар же транслокациялар аныкталган эмес.

3.2.1-Таблица. КЛЛда цитогенетикалык өзгөрүүлөр

Параметрлер	N	%
RUNX1 амплификациясы	4	11,1
t(7;12,q3;p13)	2	5,6
t(12;21)	5	13,9
t(11;14) (p15;q11)	2	5,6
t(8;21, q22;22)	4	11,1
t(9;22) Ph+	1	2,8
TC Kalpha (дельта) генинин реанжировкасы	1	2,8
Чечмелөө мүмкүн болгон эмес	5	13,9
Патологиялык өзгөрүүлөр жок, транслокациялар жок	12	33,3
Бардыгы	36	100,0

3.3. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын клиникалык картинасы

Биздин байкообуздагы 86 балдардын ичинен 92% түзгөн 79у онкогематологиялык бөлүмгө башка ооруканалардан, Эне жана баланы коргоо улуттук борбору, Тез медициналык жардам ооруканасы (Бишкек ш.), областтык балдар жана инфекциялык ооруканасы сыяктуу медициналык мекемелерден жаткырылган. Болгону 7 пациент кан тапшырып же мурундан кан агып же дене табы көтөрүлгөндүгүнө байланыштуу тез жардам чакырып, Ош шаарындагы Эне жана баланы коргоо улуттук борборуна же балдардын онкология бөлүмүнө түз жаткырылган. Кийинки 3.3.1-таблицада ооруканага алгач келип түшкөндө табылган КЛЛнын жалпы симптомдору берилген.

3.3.1-Таблица. Алгач келип түшкөндөгү КЛЛ бар балдардын жалпы симптомдору

Симптомдор	Абс.	%
Безгек (калтыратма)	80	93,0
Теринин жана былжыр челдин кубаруусу	81	94,2
Геморрагиялык исиркектер	46	53,5
Салмагынын азайышы	12	13,9
Жүрөк айлануу	34	39,5

Кусуу	13	15.1
Перифериялык (моюн, колтук алдындагы жана чап) лимфа түйүндөрдүн чоңойушу	30	34,9

Жалпы симптомдордун ичинен эң кеңири тарагандары калтыратма жана теринин жана былжыр челдин кубаруусу болгон, алар тиешелүүлүгүнө жараша 93,0% жана 94,2% учурга туура келген. КЛЛ менен ооругандардын болжол менен жарымынын (53,5%) денесинде геморрагиялык исиркектер, негизинен буттарда, азыраак санда далысында жана ичтин алдыңкы бөлүгүндө болгон. Көбүнчө (34,9%) моюн, акырек сөөктүн, колтук алдындагы жана чап аймактарда жайгашкан перифериялык лимфа түйүндөрүнүн көбөйүшү менен лимфаденопатия кездешкен. Лимфа түйүндөрүнүн көбү жумшак-эластикалык консистенцияда, орточо оорутуучу, кыймылдуу жана курчап турган ткандарга ширетилген эмес болушкан. Кээ бир лимфа түйүндөрү тыгыз консистенцияга ээ болгон, кээде бир же бир нече конгломерат түрүндө, негизинен моюн, акырек сөөктүн аймактарында болгон. Бир балада КЛЛ диагнозу чап аймагында жайгашкан лимфа түйүнүнүн биопсиясынан кийин коюлган, анткени лимфа бездеринин башка топтору чоңойгон эмес жана дене табынын көтөрүлүшүнөн башка белгилери болгон эмес. Бул лимфа түйүндөрү тыгыз консистенцияда, диаметри 2,0-3,0 см чейин өз ара ширетилген лимфа бездери түрүндө болгон. Кан анализи (жалпы) нормалдуу болуп, перифериялык канда бласттар жана лейкоздук клеткалар табылган эмес. Биз шишиктин дагы бир түрү - Ходжкиндин лимфомасы же Ходжкин эмес оорусунан шектендик. Бирок гистологиялык изилдөө лимфоманы жокко чыгарып, курч лейкоз шектелген. Андан кийинки жилик чучугун текшерүү (миелограмма) КЛЛны аныктады.

Боордун жана көк боордун чоңойушу балдардын 35%, башкача айтканда, пациенттердин үчтөн биринен көбүндө байкалган. Калган пациенттерде да боору жана көк боору чоңойуп, консистенциясы боюнча тыгыз болгон. Бирок биз 2 см ден ашкан гепатоспленомегалияны гана эске алдык, анткени балдарда 2 смге чейин чоңоюу, негизинен, норма болуп эсептелет.

Кийинки 3.3.2-таблицада балдарда КЛЛнын салыштырмалуу өзгөчө симптомдорун көрсөтүлгөн. Эң көп таралганы акыркы 1-2 айда байкалган тез-тез жана туруктуу инфекциялар (76,7%) болгон. Ата-энелеринин айтымында дээрлик бардык балдарда алсыздык, ылдырагандык жана чарчоо болгон. Болжол менен балдардын жарымында (51,2%) мурундан же тиш этинин кан агуу түрүндө геморрагиялык синдрому болгон. Балдарда бир кыйла спецификалык симптомдор болуп сөөктөрдүн оорушу саналат, ал кээ бир балдарда көбүнчө түнү (67,4%) тынчын алган. Негизинен Т-клеткалык КЛЛда байкалган ортостондук лимфа бездери чоңоюп кеткендиктен, кээ бир балдар дем алуу симптомдоруна жапа чегишкен. Алар энтигип дем алуу симптомдору менен (12,8%) жаткырылган.

3.3.2-Таблица. Алгач келип түшкөндө КЛЛ бар балдардын салыштырмалуу спецификалык симптомдору

Симптомдор	Абс.	%
Боор менен көк боордун чоңоюшу	30	34,9

Кыйналып дем алуу	11	12,8
Сөөктөрдүн оорушу	58	67,4
Балдардын урук безинин шишиги	2	2,3
Мурундан же тиш этинен кан агуу	44	51,2
Алсыздык	79	91,9
Тез-тез жана туруктуу инфекциялар	66	76,7

Эки баланын урук безинде шишик түрүндөгү өзгөрүүлөр байкалган. Геморрагиялык синдром оорулуулардын болжол менен 50% байкалган жана мурундун, тиш этинин кан агуусу менен коштолгон. Дененин терисинде экхимоз же патехия түрүндөгү геморрагиялык исиркектер да байкалган. 44 баланын ичинен 30 баланын мурдунан, 7 балада тиш этинен, 3 балада ичегиден, 2 балада жатындан, бир балада заара чыгаруучу каналдан кан кеткени белгиленген.

Интоксикация синдрому дене табынын көтөрүлүшү, жалпы алсыздык, тердөө, табиттин жоктугу, жүрөк айлануу жана кусуу менен байкалган.

Алгач түшкөндө нормалдуу температура 86 баланын 19унда аныкталган. 26 балада (30,2%) субфебрилдик температурага даттануулар болгон. КЛЛ менен ооруган 20 пациентте температура 38 градуста сакталган (23,2%). Жогорку температура (пиретикалык) 21 балада (24,4%) кармалып турган. Ошентип, адистештирилген мекемеге алгачкы келип түшүү учурунда балдардын дээрлик 80% аномалдуу температура болгон.

Пациенттерди тобокелдик топторуна стратификациялоонун маанилүү критерийи болуп лейкоциттердин санын аныктоонун баштапкы статусу саналат. КЛЛ менен ооруган балдарды кабыл алууда лейкоциттердин төмөнкү көрсөткүчтөрү аныкталган. Перифериялык кандагы лейкоциттердин 1 мклге 30 миңге чейинки камтылышы пациенттердин көпчүлүгүндө (51 учур же 59,3%) кездешкен. Лейкоциттердин саны 30 миңден 100 миңге чейин 27 балада (31,4%) аныкталган. Гиперлейкоцитоз (100 миңден ашык) 8 балада (9,3%) аныкталган. Перифериялык кандагы лейкоциттердин мазмуну кийинки диаграммада көрсөтүлгөн.

Гемоглобиндин курамын изилдөөдө КЛЛ менен ооругандардын көпчүлүгүндө (64 же 74,4%) 3-даражадагы (айкын анемия же гемоглобин 70 г/лден аз) аз кандуулук бар экендиги аныкталган. Гемоглобиндин камтылыш 70тен 90 г/лге чейин 14 балада (16,3%) байкалган, бул орточо аз кандуулукту көрсөткөн. Аз кандуулуктун жеңил даражасы 8 балада (9,3%) кездешкен.

Балдардын көпчүлүгүндө, алгачкы кабыл алууда тромбоциттердин саны өтө төмөн - 86 баланын 69унда алардын камтылышы 50 000ден аз болгон. 9 балада 50дөн 100 миңге чейинки тромбоциттердин камтылышы (10,5%) белгиленген. Тромбоциттердин саны 1 мклде 100дөн 170 миңге чейин 4 балада (4,6%) аныкталган. Бир гана пациентте кандын алгачкы анализи учурунда тромбоциттердин саны нормалдуу чекте же 180 миңден ашкан.

Инициалдык нейрорейкемия менен ооруган (ЦНС III) 3 пациент болуп, 3,48% түзгөн.

Сөөк-муун синдром боюнча айтсак, КЛЛ менен ооруган балдарда көбүнчө сөөктөр жана муундар ооруйт. Көбүнчө балдар омурткасы (4 учур), тизе

аймагындагы муундардагы жана буттарындагы ооруга даттанышкан. Омуртка жабыркаган эки учурда балдар ортопедиянын консультациясы талап кылынган, анткени рентгенологиялык жактан компрессиялык сынык аныкталган. Адис корсет кийүү жана кальций препараттарын жазуудан турган тийиштүү коштолгон дарылоону сунуштады.

Башка көрсөткүчтөрдүн ичинен биохимиялык кан анализдерин, атап айтканда, боор жана бөйрөк тесттерин изилдедик. Алынган натыйжаларды, ошондой эле заара, кан микроэлементтеринин жалпы анализин кылдат талдоо эч кандай олуттуу патологияны көрсөткөн эмес. Пациенттердин аз санында гана (11 учур же 12,7%) гипопроотеинемия белгилери байкалган.

Текшерүү жагынан баардык балдардын ички органдары жана перифериялык лимфа түйүндөрү УЗИден текшерилди. Көпчүлүк учурларда балдарда гепатомегалия (75% учурларда) жана спленомегалия (79%) аныкталган. Ошол эле учурда паренхималдык түзүлүштөрдүн экзогендүүлүгүнүн чоңойушу белгиленген. Бул органдардын лейкоздук инфильтрациясынан улам болушу мүмкүн эле. КЛЛ менен ооругандардын анча маанилүү эмес бөлүгүндө өнөкөт панкреатит аныкталган – 12 учур 13,9%), бул лейкоздук инфильтрациядан да келип чыгышы мүмкүн. КЛЛ бар балдарда 2 учурда бөйрөктүн диффузиялык инфильтрациясы түрүндө бөйрөктүн өзгөрүшү аныкталган.

3.4. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдарга кечдиагноз коюу себептери.

КЛЛны дарылоодо прогноздун жана ийгиликтин же ийгиликсиздиктин маанилүү критерийи болуп госпитализацияга чейинки убакыт жана атайын дарылоонун башталышы эсептелет. Балдар көбүнчө өз убагында эмес, башкача айтканда, лейкоздун айкын белгилеринин өнүгүшү менен жана өтө оор абалда келген. Көптөгөн изилдөөлөр диагностиканын кечиктирилиши терс факторлордун (лейкоцитоз, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, интерконкуренттик инфекциялардын кошулушу, тоталдык бластоз, борбордук нерв системасынын жабыркашы) жыштыгын олуттуу түрдө көбөйтөрүн тастыктайт, бул дарылоону жана прогнозду кыйла татаалдандат. Биздин изилдөөбүздө ооруканага кеч жаткыруу жана баштапкы диагнозду белгилөө боюнча абал төмөнкүдөй өнүккөн (3.4.1-таблица).

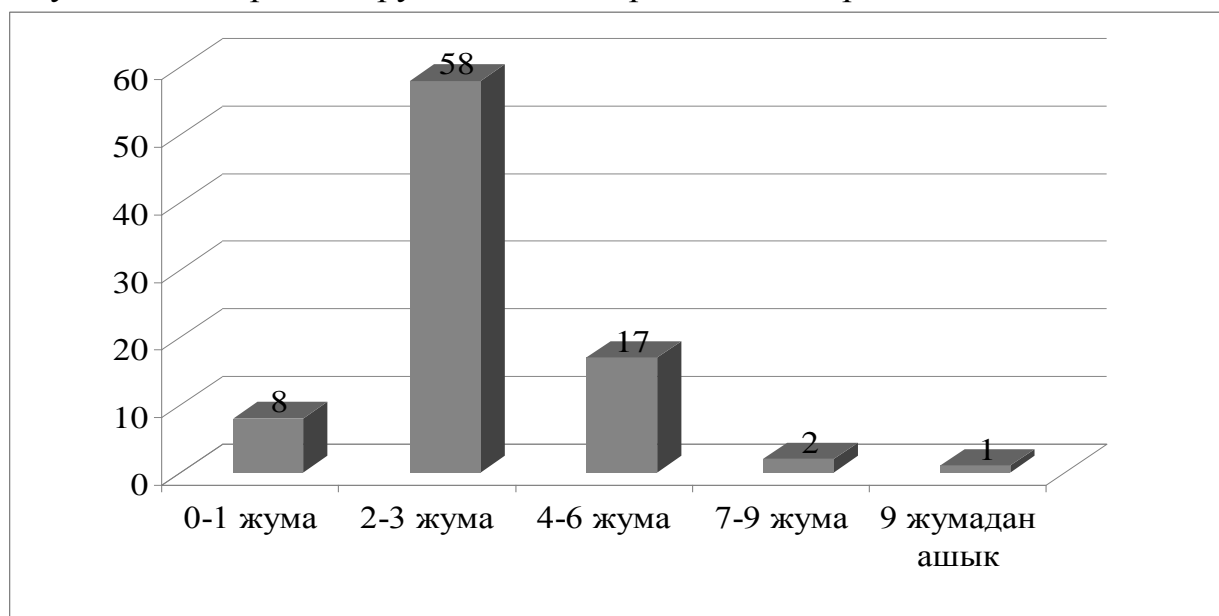
3.4.1-таблица. Биринчи симптомдор башталгандан баштап адистештирилген стационарга жаткырылганга чейинки убакытка (жума менен) жараша КЛЛ менен ооруган балдардын бөлүштүрүлүшү

Мөөнөтү (жума)	Абс.	%
Одон 1 жумага чейин	8	9,3
2ден 3 жумага чейин	58	67,4
4төн 6 жумага чейин	17	19,7
7ден 9 жумага чейин	2	2,3
9 жумадан ашык	1	1,1

Оорунун симптомдору башталгандан тартып 1 жуманын ичинде КЛЛ бар 8 гана бала кабыл алынып, ал 9,3% түзгөн. 2-3 жуманын ичинде эң көп пациент кабыл алынган – 58 же 67,4%. Бул өтө терс көрүнүш, аймактардагы жана

областтардагы дарыгерлердин жетишсиз квалификациясын же ата- энелердин өздөрүнүн онкологиялык кыраакылыгын начардыгын көрсөтүп турат. Кеч кайрылуунун себептерин талдоо төмөндө келтирилген. 4 жумадан **6**жумага чейинки мезгилде КЛЛ менен пациенттердин салыштырмалуу көпчүлүгү кабыл алынган - 17 же 19,7%. Башкача айтканда, дээрлик 1,5 ай балдар же үйдө, же адистештирилбеген ооруканаларда болушкан. КЛЛ бар 3бала дээрлик 2 ай же андан көп убакыт адистештирилбеген ооруканада болушкан. Алардын бардыгынын так диагнозу жок болуп, айрымдары адистештирилбеген жалпы профилдеги медициналык мекемелерде текшерүү стадиясында болгон. Ал эми, эки учурда балдар ревматизмге шектелип Эне жана баланы коргоо улуттук борборунун ревматология бөлүмүндө жатышты. Дарылоо жана интоксикация жана муундардын ооруу симптомдорун азайтуу жагынан балдарга гормоналдык препараттар – дексаметазон же преднизолон адекваттуу эмес жазылган. Бул миелограммада курч лейкоздун так диагнозункоюу үчүн зарыл болгон жетиштүү сандагы бласт клеткаларын таба албашына өбөлгө түздү. Демек, текшерилген 86 баланын ичинен 78 бала (90,7%) убагында келбегендиктен, адекваттуу диагноз коюу жана атайын дарылоону баштоо үчүн убакыт өтүп кеткен (3.4.1-сүрөт).

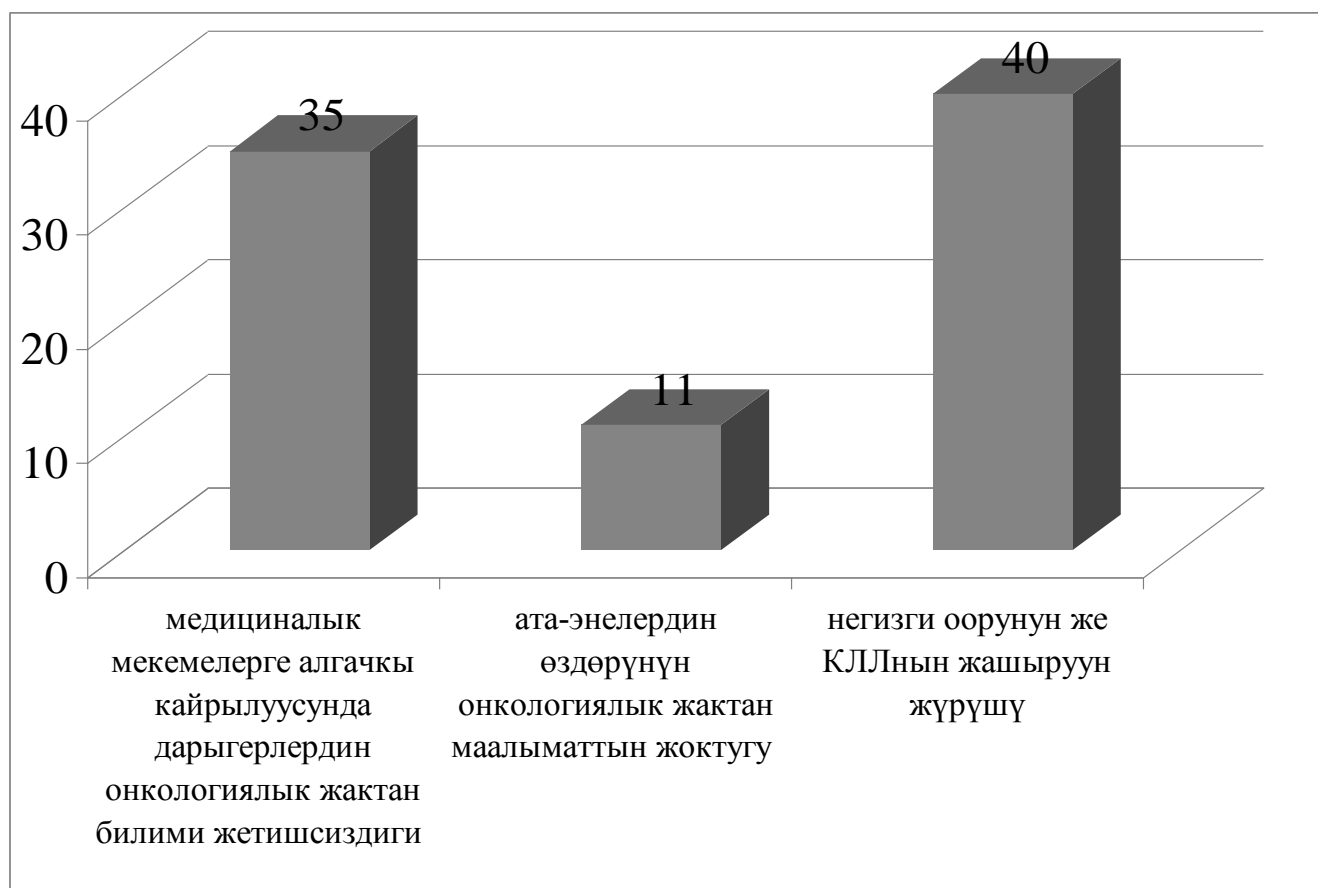
3.4.1-сүрөт. Оорубашталгандан баштап адистеirilген ооруканага жаткырылгага чейинки убакытка жараша ооруканага жаткырылган балдардын саны



Кеч диагноз коюунун себептери төмөндөгүлөр эле. Биз аларды үч топко бөлүк. Кеч диагноздун себептеринин жыштыгы боюнча биринчи орунда негизги оорунун же КЛЛнын жашыруун жүрүшү– 40 учур (46,5%) турат. Бул учурларда пациенттер ар кандай оорулардан (КРВИ, сасык тумоо, тонзиллит, ревматизм ж.б.) узак убакыт бою дарыланып келишкен. Жыштыгы боюнча экинчи орунда ата-энелеринин жана жакындарынын жашаган жери боюнча медициналык мекемелерге алгачкы кайрылуусунда дарыгерлердин онкологиялык жактан билими жетишсиз болгон - 35 учур, үчүнчү орунда - ата-энелердин өздөрүнүн онкологиялык жактан маалыматтын жоктугу - 3 учур (3.4.2-сүрөт).

3.4.2-сүрөт. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдарга кечдиагноз

коюу себептери



4-Глава. Курч лимфобласттык лейкоз балдарды дарылоо

2.7. Балдарды префаза жана терапиянын индукция мезгилинде дарылоо

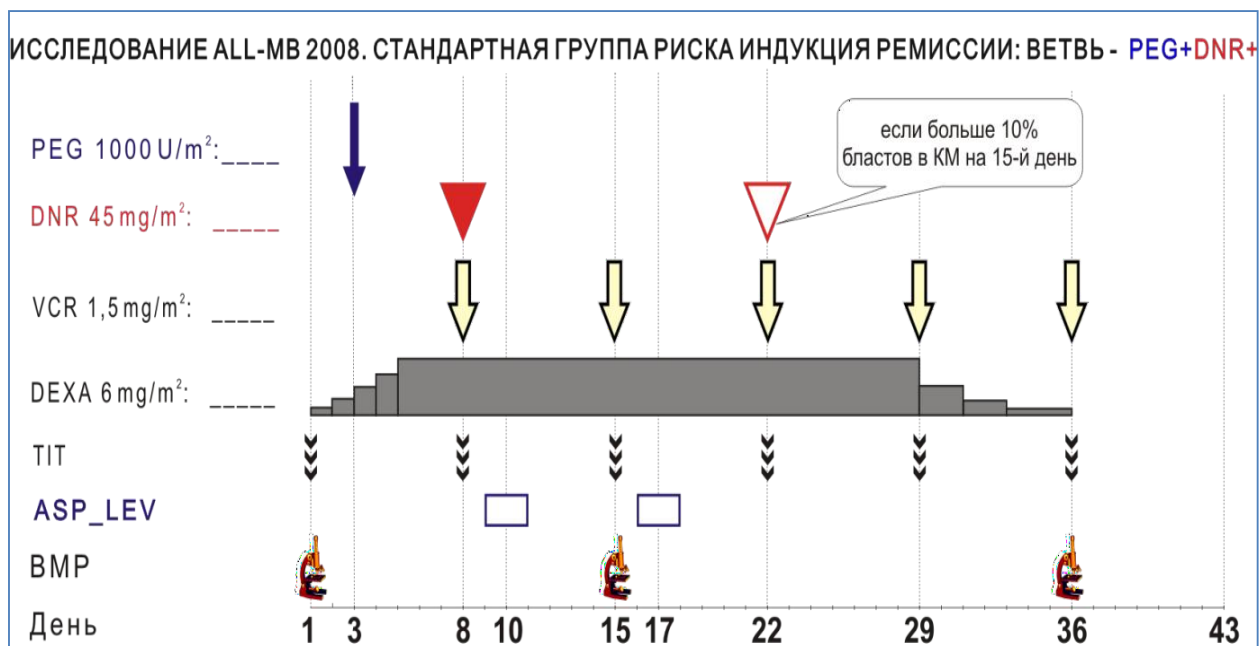
КЛЛ МБ-2008 протоколунун профаза схемасы 11-сүрөттө көрсөтүлгөн. Дексаметазон акырындык менен, бир жолу жана суткалык дозалары жай көбөйтүлгөнү көрсөтүлгөн. Дексаметазон суткасына 0,5 мг дан башталып, акырындык менен максималдуу суткалык дозага (6 мг/м²) чейин жеткирилген. Бул толук дарылоо дозасы, адатта, 5-күнү же эртерээк 3-күнү жеткен. Баары клиникалык жана лабораториялык маалыматтардан (дем алуу, бөйрөк жана жүрөк-кан тамыр системасынын иштешинин көрсөткүчтөрү) көзкаранды болгон. Гормоналдык препарат суткасына 2 жолу же эки кабылалууда берилген. Андан кийин, 8-күндөн 29-күнгө чейин, балдар дексаметазонду ошол эле дозада алышкан жана акырындык менен 7-10күндүн ичинде толугу менен жокко чыгарылганга чейин дарыны азайтышкан.

Текшерилген оорулуу балдардын тобундагы бир пациентке индукциянын 3-күнүндө ПЭГ-Аспарагиназа препараты дайындалган. Бирок, калган пациенттер ПЭГ-аспарагиназасыз протоколдун тармагын алышты. Даунорубицин дарылоо схемасында доксорубицин менен алмаштырылган. Доксорубицин 8 жана 22-күндө 45 мг/м² бир жолку дозада берилген. Эгерде терапиянын 3-күнүндө ПЭГ-аспарагиназа колдонулса, пациентке доксорубицин берилген эмес. Ошондой эле, эгерде 22-күнү жилик чучугунда бласт клеткаларынын пайызы 10% дан аз болсо,

доксорибицин препараты берилген эмес. Эгерде 15-күнү жилик чучугундагы бласттардын пайызы 10% ашса, доксорибицин берилген.

Винкристин 1,5 мг/м² бир жолку дозада 8, 15, 22, 29 жана 36-күндө, б.а. болгону 5 жолу берилген.

Заманбап протоколдордо дарылоонун зарыл шарты нейрорлейкемияны (нейрорлейкозду) же борбордук нерв системасынын жабыркашын алдын алуу болуп саналат. Бул максатта 1-күндөн 36-күнгө чейин жума сайын 3 препарат – метотрексат, цитозар жана преднизолон жаш курагына ылайыктуу дозаларда интратекалдык же эндолумбалдык инъекциялар аркылуу сайылган (4.1.1-сүрөт).



4.1.1-Сүрөт. Стандарттык тобокелдик тобундагы курч лимфа областтыклейкоз менен ооруган балдардын индукциялык терапиясынын схемасы

Индукциялык фазада перифериялык кандын негизги параметрлерин - эритроциттерди, лейкоциттерди, тромбоциттерди жана башка клеткаларды эсептөө жана талдоо дээрлик күн сайын жүргүзүлдү.

86 пациенттин ичинен 12 пациентте шишиктин бөлүнүшүнүн курч синдрому байкалган, бул 13,9% түзгөн. Бардык пациенттер гипергидратация жана детоксикация терапиясы түрүндө тиешелүү терапиядан өтүштү, айрым учурларда циклофосфандын аз дозалары, өзгөчө дем алуу жетишсиздиги синдрому (мындай 2 пациент же 2,3% болгон) учурунда дайындалган.

4.2. Консолидация жана ремиссиянын реиндукциясы фазасында балдарды дарылоо

Орто тобокелдик тобундагы балдарга терапиянын 1-жана 3-жумасынын аягында даунорубицинди милдеттүү түрдө сайышкан.

Метотрексат препаратын жума сайын булчунга сайышкан. Бул консолидациялоонун биринчи этабында дарылоо режимине киргизилген. Ушул эле режим дарылоонун кийинки эки баскычында да болгон.

Консолидация режимине ошондой эле нейрорлейкемияны алдын алуу үчүн краниалдык нурлануу (Т-клеткалуу КЛЛ үчүн) жана химиялык препараттардын

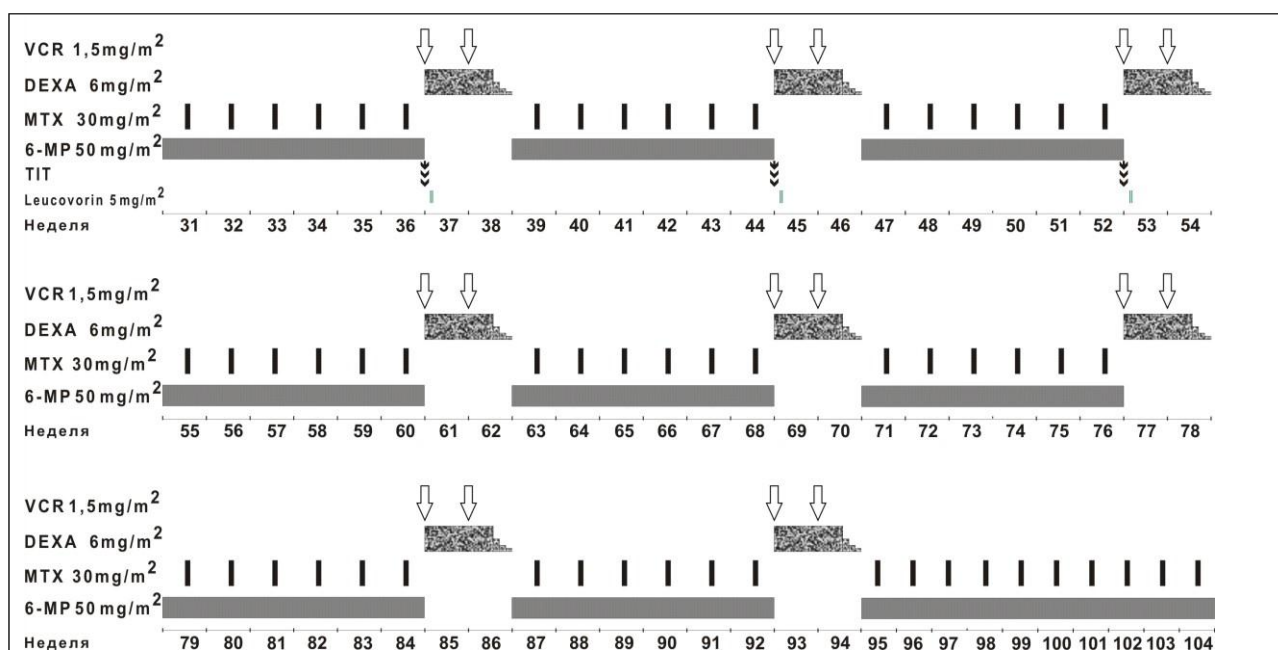
кошумча интратекалдык инъекциялары кирет. Трипл интратекалдык терапия биринчи фазада 4 жолу жасалган (7, 9, 11 жана 13 – жума - 43, 57, 71 жана 85-күндөрү). Экинчи фазада, үчүнчү фазадагыдай эле, люмбалдык саюулар реиндукция мезгилинде гана (21 жана 29-жумалар - тиешелүүлүгүнө жараша 141 жана 197-күндөр) реиндукциянын биринчи күнүндө жүргүзүлөт. Дарыларды дозалоо пациенттин жашына жараша жүргүзүлөт.

Дексаметазон/винкристин реиндукциясы консолидациянын ар бир 6 жумасында жүргүзүлөт. Реиндукцияны баштоонун алдында төмөнкү талаптар аткарылышы керек. Демек, бул үчүн жетиштүү сандагы лейкоциттер (эки миңден ашык), гранулоциттер (беш жүздөн ашык), тромбоциттер (элүү миңден ашык) жана билирубин (40 мг/лден аз), ошондой эле оор инфекциянын жоктугу жана оор перифериялык жана вегетативдик нейропатиянын белгилеринин жоктугу (нормалдуу заң жана диурез) талап кылынат.

Бир пациентте байкалган оор невропатияда буту-колдун оорушу, ич катуу байкалган, винкристин дозасын 50% азайттык. 3 жумадан кийин невропатиянын симптомдору жоголду.

4.3 КЛЛ бар балдарды колдоо терапиясынын жардамы менен дарылоо

Колдоо терапиясы дарылоонун жалпы узактыгы 2 жылга жеткенге чейин уланат. Ал 6-меркаптоурин жана метотрексат менен 6 жумалык терапиядан, андан кийин 2 жумалык DEXA+VCR+1 i.th. реиндукциялоону 3 препарат (интратекалдык терапия протокол боюнча терапиянын 1-жылы гана жүргүзүлөт) менен киргизүүдөн турат. Колдоо терапиясынын жалпы схемасы 4.3.1-сүрөттө көрсөтүлгөн. Жогорку тобокелдик тобундагы пациенттер үчүн колдоо терапиясы күнүмдүк меркаптоуринди кабыл алуу жана жумалык метотрексат терапиясынан гана турат.



4.3.1-сүрөт. Колдоо терапиясынын жалпы схемасы.

4.4 Курч лимфобласттык лейкоздо өлүм жана рецидив

Индукциялык өлүм 4,7% түздү. Бир бала лейкоздон (пневмония) эмес, ремиссияда каза болгон. КЛЛ рецидивин өнүккөн 22 баланын баары кийин каза болушкан. Рецидив менен эки бала Индияга барып, жилик чучугунун аллогендик трансплантациясын (ТКМ) алышкан – натыйжада алар каза болгон.

2021-жылдын 31-декабрына карата 59 бала тирүү (71,9%) болгон жана дарылоо, анын ичинде колдоочу терапия аяктаган. Каза болгон 22 баланын ичинен тобокелдиктин стандарттык тобунда 7 бала, орто тобокелдик тобунда 13 бала жана жогорку тобокелдик тобунда 2 бала болгон (4.4.1-таблица).

4.4.1-таблица. Стандарттык жана орто тобокелдик топторундагы каза болгон пациенттердин үлүшүн салыштыруу

Стандарттык топ	КЛЛ	Орто тобокелдик то	КЛЛ
$k_a =$	7	$k_b =$	13
$n_a =$	86	$n_b =$	86
$p_a =$	0,0814	$p_b =$	0,1512
$p_a - p_b =$	0,4451		$z = 1,427$

(k_a жана k_b ар бир үлгүдөгү байкоолордун санын билдирет; p_a и p_b пропорцияларды билдирет k_a / n_a жана k_b / n_b тиешелүү түрдө)

Бул эсептөөлөрдөн z -критерии 1,427ге барабар экени көрүнүп турат. Бул маанилерди салыштыруу статистикалык жактан так эмес экенин билдирет. Бул ошондой эле бир изи жана эки изи ыктымалдыгы маалыматтары менен далилденген - $p_1 = 0,0768$ жана $p_2 = 0,1536$. Ошентип, КЛЛ бар балдардын стандарттуу тобуна салыштырганда орто топтогу балдардын өлүмүнүн көбөйүү тенденциясы байкалууда.

Биз КЛЛ бар балдардын өлүмүнө жаш курактын таасирин изилдедик. 1 жаштан 5 жашка чейинки 15 бала, 5 жаштан жогору - 7 бала ($z = 1,826$) болгон. Бул маанилерди салыштыруу статистикалык жактан так экенин билдирген. Бул бир изи жана эки изи ыктымалдыгы маалыматтары менен далилденген - $p_1 = 0,0339$ жана $p_2 = 0,0679$. Ошентип, 5 жашка чейинки балдарда жогорку курактагы балдарга караганда өлүмдүн көрсөткүчтөрү статистикалык жактан кыйла жогору болгон.

4.5. Курч лимфобласттык лейкозу бар балдардын жашап кетүүсү

4.5.1-таблицада Москва-Берлин 2008 протоколун алган КЛЛ менен ооруган балдардын рецидивсиз жана жалпы жашап кетүүсү көрсөтүлгөн. Рецидивсиз жашап кетүү 72,8% түзгөн (изилдөө аяктаган күнү анализге алынган 81 пациенттин ичинен 59 балада рецидив жок болгон).

4.5.1-Таблица. Москва-Берлин 2008 протоколун алган КЛЛ менен ооруган балдардын рецидивсиз жана жалпы жашап кетүүсү

Иштетилген маалыматтардын жыйынтыгы				
Параметр	Бардыгы	Учурлар	Цензурланган	
		дын саны	Абс.	Пайыз менен
Рецидивсиз жашап кетүү	81	22	59	72,8%
Жалпы жашап кетүү	86	27	59	68,6%

Бардыгы	167	49	118	70,7%
---------	-----	----	-----	-------

КЛЛ МБ-2008 протоколуна ылайык дарыланган КЛЛ бар балдардын орточо жашап кетүү убактысы көрсөтүлгөн. Жашап кетүүнүн орточо убактысы (рецидивсиз жашап кетүү) $61,5 \pm 3,05$ ай болуп, мында 95% ишеним аралыгы 55,535 - 67,494 түзгөн.

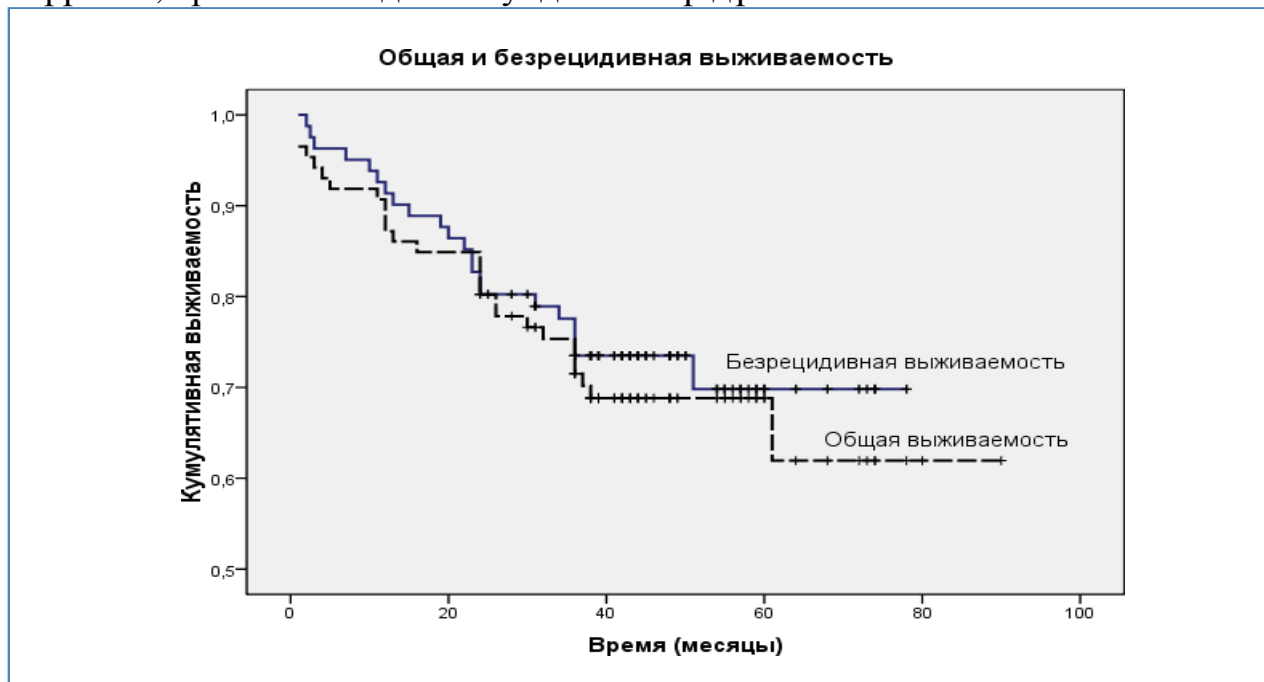
Жалпы жашап кетүүнүн орточо убактысы $65,9 \pm 3,99$ ай болуп, мында 95% ишеним аралыгы 62,253 - 73,195 айды түзгөн.

4.5.1-сүрөттө МБ-2008 протоколуна ылайык дарыланган КЛЛ бар балдар үчүн жашоо (жоопсуз жана жалпы жашоо) ыктымалдыгын көрсөтүлгөн. Бул дарылоо режимин алган балдар (жалпысынан, бардык тобокелдик топтору) 68% учурларда 5 жыл же 60 ай жашап кетүү мүмкүнчүлүгүнө ээ. Рецидивсиз жашоо мүмкүнчүлүгү 60 ай бою 72% түзгөн.

Лейкоциттердин санына жараша рецидивдердин өнүгүшү менен бласттык клеткалардын (В же Т) иммунофенотиптик вариантынын ортосунда статистикалык так байланыш көрсөтүлдү - $p < 0,001$.

КЛЛда бардык тобокелдик топтору үчүн беш жылдык рецидивсиз жашап кетүү 72% түздү. Стандарттык тобокелдик тобундагы жалпы жашап кетүү 76%, орто тобокелдик тобунда 69% түздү.

КЛЛда бардык тобокелдик топтору үчүн беш жылдык рецидивсиз жашап кетүү 72% түздү (6-таблица). Стандарттык тобокелдик тобундагы жалпы жашап кетүү 76%, орто тобокелдик тобунда 69% түздү.



4.5.1-сүрөт. КЛЛ менен ооруган балдар үчүн рецидивсиз жана жалпыжашап кетүүсү (жашоо ыктымалдыгы) Без

КОРУТУНДУ:

Төмөн жана орто кирешелүү өлкөлөрдө балдардын курч КЛЛсынын натыйжасы диагностика, тобокелдик стратификациясы, дарылоого

жеткиликтүүлүк жана колдоо көрсөтүү сыяктуу аспектилерде артта калууда. Адабият булактарын карап чыгуулар дарылоонун натыйжалары жана колдонулган протоколдордо айрым өзгөчөлүктөрдү көрсөттү. Көпчүлүк өлкөлөр тобокелдикке негизделген протоколдорду минималдуу калдык оору технологиясын киргизүүгө жана стандарттык тобокелдикке кабылган пациенттерде кош кечиктирилген интенсификацияны колдонууну баалоого чейин колдоно башташты. Ошол эле учурда, бардык когорттун арасында 10 жылдык рецидивсиз жашап кетүү жана жалпы жашап кетүү тиешелүүлүгүнө жараша 78,1% жана 84,3% түздү. В-КЛЛ иммунофенотип менен ооруган пациенттер иммунофенотиптин Т-клетка түрүнө караганда бир кыйла жакшыраак натыйжага ээ болгон (окуясыз жашап кетүү 58,6% каршы 82,0%, $p < 0,001$; жалпы жашапа кетүү 69% каршы 86,9% болгон).

МБ-2008 протоколу боюнча КЛЛ менен ооруган балдарды дарылоонун натыйжалары абдан канааттандырырлык болду, анда жалпы жашап кетүү деңгээли 70% ашты. КЛЛны дарылоодо, Кыргызстанда да, рецидивдер чоң көйгөй бойдон калууда – балдардын 27% ар кандай рецидивге дуушар болгон жана андан кийин негизги оорунун өрчүшүнөн каза болгон. Мындай орулуулардын баары жилик чучугун алмаштырууну талап кылышкан, тилекке каршы, бул республикада ишке киргизилген эмес.

КОРУТУНДУЛАР:

1. Балдардын КЛЛи кыздарга караганда бир аз жогору болгон. Иммунофенотиптик жактан В-клеткалык КЛЛ басымдуулук кылган (90,7%), ал эми Т-клеткалык 8,1% түзгөн. Оорунун симптомдору башталгандан тартып 1 жумага чейинки аралыкта КЛЛ менен 8 (9,3%) бала гана келип түшкөн. 2 жумадан 3 жумага чейинки аралыкта пациенттердин эң көп саны – 58 (67,4%) кабыл алынган. Бул жалпы жана инфекциялык абалына, гематологиялык көрсөткүчтөргө жана терапиянын башталышына, лейкоциттердин санына жана инфекциялык абалына таасирин тийгизген.

2. Кеч диагностиканын себептеринин жыштыгы боюнча биринчи орунда жашыруун КЛЛ - 40 учур (46,5%), экинчи орунда - балдардын жашаган жери боюнча дарылоочу мекемелерге алгачкы кайрылуу учурунда дарыгерлердин онкологиялык жактан билиминин жетишсиздиги - 35 учур (40,7%) жана үчүнчүсү - ата-энелердин өздөрүнүн онкологиялык жактан билиминин жетишсиздиги - 3 (3,3%) учур болгон.

3.86 бейтаптын ичинен бардыгы 22 (25,6%) бала, анын ичинен циторедукция этабында 4 (4,65%) бала каза болгон, мында өлүмдүн себептери болуп геморрагиялык синдром эсептелген. Рецидивдер 18 балада (26,2%) байкалган, мында рецидивдердин көбү жилик чучугунда болгон - 14 учурда (77,7%). 4 учурда (22,2%) рецидив жилик чучугунан тышкары, анын ичинде 3 учур (16,6%) борбордук нерв системасында жана 1 учур - урук безинде (5,5%) болгон. Пайда болуу мезгили боюнча 2 учурда (11,1%) рецидив кеч, 14тө (77,8%) эрте жана 2 учурда (11,1%) өтө эрте болгон.

4. Жашап кетүүнүн орточо убактысы (рецидивсиз жашап кетүү) 61,5 (95%

ИИ 55,535; 67,494) түзгөн. Жалпы жашап кетүү үчүн жашап кетүүнүн орточо убактысы 65,9 (95% ИИ 58,085; 73,761) болгон. Бул дарылоо режимин алган балдар (жалпысынан, бардык тобокелдик топтору) 68% учурларда 5 жыл же 60 ай жашап кетүү мүмкүнчүлүгүнө ээ. Рецидивсиз жашап кетүү мүмкүнчүлүгү 60 ай бою 72% түзгөн.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

1. Москва-Берлин 2008 КЛЛ протоколу балдарда КЛЛны дарылоодо салыштырмалуу жогорку натыйжалуулугун көрсөттү: дээрлик 82% учурларда балдар терапиянын 36-күнүндө ремиссияга өтүштү, бул аны практикалык саламаттык сактоого киргизүүгө мүмкүндүк берет.

2. 2015-жылдан баштап диагностика жакшырды – бардык балдар иммунофенотиптик жана жарым-жартылай цитогенетикалык текшерүүдөн өтүштү, бул текшерүүлөр 2015-жылга чейин жүргүзүлгөн эмес, бул багытта улантуу зарыл.

3. Диагнозду коюуга жана пациенттерди андан ары дарылоо үчүн балдарды кылдат текшерүү абдан маанилүү.

4. КЛЛны диагностикалоодо жана дарылоодо кыйынчылыктар аныкталды (цитогенетикалык изилдөө үчүн шарттар жок, КЛЛ рецидивдери бар балдарда жилик чучугунун аллогендик трансплантациясын жүргүзүүгө мүмкүнчүлүк жок, жогорку дозада химиялык терапия жана жугуштуу ооруларды алдын алуу үчүн адекваттуу шарттар керек).

5. Балдар онкогематологиясы жаатында жогорку жана орто медициналык деңгээлдеги адистерди андан ары даярдоо зарыл.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Жумагазы к. Багынур, Джунушалиева Г.С. Новые возможности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в Кыргызстане. XXIII Международная научно-практическая конференция Advances in Science and Technology. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41426034>
2. Аманкулова А.А., Э.К. Макимбетов. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей на современном этапе (обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2020. Т. 20. № 1. С. 11-15. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42448866>
3. Дулатов А.Ю., Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К. Роль химических агентов в генезе острых лейкозов у детей. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29663> (дата обращения: 09.04.2020). <https://elibrary.ru/item.asp?id=42918380>
4. Makimbetov E., Usenova A., Amankulova A. An association of p53 Arg72Pro polymorphism with survival rate in KYrgyz ethnic children with acute lymphoblastic leukemia. Poster presentation at the SIOP Congress, 2020, Vancouver, Canada.

5. Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю. Оптимизация комплексной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей в Кыргызской Республике . <https://elibrary.ru/item.asp?id=43938653>
6. Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К. Неравенства в диагностике и лечении детей с острым лимфобластным лейкозом в странах с высоким и низким экономическим развитием. НАУКА, НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИННОВАЦИИ КЫРГЫЗСТАНА. 2020. №. 2. С. 53-57. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43954342>
7. E. Makimbetov, A.Amankulova, A. Usenova. Initial results of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment on protocols ALL-MB-2008: a retrospective single-center study from Kyrgyz Republic.. Poster presentation at the SIOP Congress, 2021, Vancouver, Canada.
8. Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К. Изменчивость генотипов гена P53 ARG72PRO при остром лимфобластном лейкозе у детей. ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ. №38-4. 2018. С.79-82. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36297923>.
9. Аманкулова А.А. Перспективы применения российского протокола для лечения детей с острым лимфобластным лейкозом в Кыргызстане. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46147219> в книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина. Материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 2021. С. 403-404. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46147219>
10. Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К. Предварительные результаты лечения острого лимфолейкоза у детей в Кыргызской Республике. Онкология и радиология Казахстана. 2019. № 5. С. 76-77. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42632003>

РЕЗЮМЕ

диссертации Аманкуловой Айтбу Абдыманаповны на тему: «Оптимизация диагностики и эффективности лечения острого лимфобластного лейкоза у детей Кыргызской Республики» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 –онкология

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокол Москва-Берлин, диагностика, лечение, выживаемость.

Объект исследования: 86 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Предмет исследования: демографические и клинические характеристики пациентов детей с ОЛЛ.

Цель исследования: повышение эффективности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Методы исследования: клинический, лабораторный (гематологические тесты, миелограмма, ликворограмма, иммунофенотипирование, цитогенетика), анализ выживаемости, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые в Кыргызской Республике в рамках мультицентрового исследования выполнен статистически достоверный анализ результатов терапии ОЛЛ у детей.

Наглядно продемонстрировано, что научные предпосылки, реализованные при создании протокола ОЛЛ МБ 2008 (замена преднизолона на дексаметазон, отказ от высоких доз метотрексата, цитозара, циклофосфана, больших доз антрациклинов и краниального облучения для большинства пациентов) подтверждены хорошей эффективностью и меньшей токсичностью. Впервые выявлены особенности и частота развития рецидивов и смертности у детей с ОЛЛ в зависимости от интенсивности отдельных этапов терапии. Впервые в работе показана частота общей и безрецидивной выживаемости у детей с ОЛЛ.

Анализ результатов. Лечение детей больных с ОЛЛ необходимо проводить с учетом групп риска, что позволяет персонифицировать специальную терапию. Результаты терапии у детей с ОЛЛ зависят от многих факторов, определяющими из которых являются инициальный лейкоцитоз, органомегалия, возраст, иммунофенотип бластных клеток, ответ костного мозга на индукционную терапию. Частота индукционной смертности, безрецидивной и общей выживаемости сопоставима с результатами лечения, используемыми в других странах мира.

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные результаты исследования могут быть использованы для совершенствования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей.

Область применения: онкология.

РЕЗЮМЕСИ

Аманкулова Айтбу Абдыманановнанын «Кыргыз Республикасынын балдарынын курч лимфобласттык лейкозунун диагностикасын жана дарылоону натыйжалуулугун оптималдаштыруу» деген темадагы 14.01.12 - онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

Түйүндүү сөздөр: курч лимфобласттык лейкоз, балдар, Москва-Берлин протоколу, диагностика, дарылоо, жашап кетүү.

Изилдөөнүн объектиси: 86 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Изилдөөнүн предмети: КЛЛ менен ооруган пациент балдардын демографиялык жана клиникалык мүнөздөмөлөрү

Изилдөөнүн максаты: курч лимфа областтык лейкоз (КЛЛ) менен ооруган балдарды дарылоонун натыйжалуулугун жогорулатуу.

Изилдөөнүн методдору: клиникалык, лаборатордук (гематологиялык тесттер, миелограмма, ликворограмма, иммунофенотиптештирүү, цитогенетика), жашап кетүүнү талдоо, статистикалык.

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы. Кыргыз Республикасында биринчи жолу көп борборлуу изилдөөнүн алкагында балдарда КЛЛ терапиясынын натыйжаларына статистикалык так талдоо жүргүзүлдү. КЛЛ МБ 2008 протоколун түзүүдө ишке ашырылган илимий шарттар (преднизолонду дексаметазонго алмаштыруу, метотрексаттын, цитозардын, циклофосфандын жогорку дозаларынан, антрациклиндердин көп дозаларынан жана пациенттердин көпчүлүгү үчүн краниалдык нурлануудан баш тартуу) жакшы натыйжалуулугу жана уулуулугу төмөн экендиги ачык далилденген. Биринчи жолу терапиянын айрым этаптарынын интенсивдүүлүгүнө жараша КЛЛ менен ооруган балдардын рецидивинин жана өлүмүнүн өзгөчөлүктөрү жана жыштыгы аныкталган. Биринчи жолу, иш жүзүндө КЛЛ бар балдардын жалпы жана рецидивсиз жашап кетүү жыштыгы көрсөтүлгөн.

Жыйынтыктарды талдоо. КЛЛ менен ооруган балдарды дарылоо атайын терапияны персоналдаштырууга мүмкүндүк берүүчү тобокелдик топторун эске алуу менен жүргүзүлүүгө тийиш. КЛЛ менен ооруган балдарда терапиянын жыйынтыктары көптөгөн факторлорго көз каранды болот, алардын арасында аныктоочу болуп инициалдык лейкоцитоз, органомегалия, жаш курак, бласт клеткаларынын иммунофенотиптери, жилик чучугунун индукциялык терапияга болгон реакциясы саналат. Индукциялык өлүмдүн, рецидивсиз жана жалпы жашап кетүү көрсөткүчүн дүйнөнүн башка өлкөлөрүндө колдонулган дарылоонун натыйжалары менен салыштырууга болот.

Колдонуу даражасы же колдонуу боюнча сунуштар. Изилдөөнүн негизги натыйжалары балдарда курч лимфа областтык лейкозду дарылоону жакшыртуу үчүн колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу аймагы: онкология.

SUMMARY

Amankulova Aitbu Abdumanapovna's dissertation on the topic: «Optimization of diagnostics and effectiveness of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children of the Kyrgyz Republic » for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.12 – oncology

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, Moscow-Berlin protocol, diagnosis, treatment, survival.

Object of the study: 86 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Subject of the study: demographic and clinical characteristics of patients with children with ALL.

Aim of the study: to improve the effectiveness of treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Research methods: clinical, laboratory (hematological tests, myelogram, cerebrospinal fluid, immunophenotyping, cytogenetics), survival analysis, statistical analysis.

Results obtained and their scientific novelty. For the first time in the Kyrgyz Republic, a statistically reliable analysis of the results of ALL therapy in children was

performed as part of a multicenter study. It is clearly demonstrated that the scientific prerequisites implemented during the creation of the ALL MB 2008 protocol (replacement of prednisone with dexamethasone, rejection of high doses of methotrexate, cytosar, cyclophosphane, high doses of anthracyclines and cranial irradiation for most patients) are confirmed by good efficacy and lower toxicity. For the first time, the features and frequency of relapses and mortality in children with ALL were revealed, depending on the intensity of individual stages of therapy. For the first time, the study shows the frequency of overall and relapse-free survival in children with ALL.

Analysis of the results. Treatment of children with ALL should be carried out taking into account risk groups, which allows personalizing special therapy. The results of therapy in children with ALL depend on many factors, the determining ones being initial leukocytosis, organomegaly, age, immunophenotype of blast cells, bone marrow response to induction therapy. The frequency of induction mortality, relapse-free and overall survival is comparable to the results of treatment used in other countries of the world.

The degree of use or recommendations for use. The main results of the study can be used to improve the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children.

Scope of application: oncology.