

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. Ахунбаева**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

Диссертационный совет Д 14.22.655

На правах рукописи
УДК 616.155.392-036.22-056.71

УСЕНОВА АСЕЛЬ АБДУМОМУНОВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ**

14.01.12-онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Бишкек – 2023

Работа выполнена на кафедре специальных хирургических дисциплин Международной высшей школы медицины.

Научный консультант:

Макимбетов Эмил Кожошович

доктор медицинский наук, профессор,
профессор кафедры онкологии и лучевой
терапии Кыргызско-Российского Славянского
университета им. Б. Н. Ельцина

**Официальные
оппоненты:**

Нурғалиев Даир Жванышевич

доктор медицинских наук,
заведующий отделением онкогематологии
Национального Научного Центра Материнства и
Детства (г. Астана, Республика Казахстан)

Огнерубов Николай Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии, оперативной
хирургии и онкологии Медицинского института
Тамбовского государственного университета
им. Г. Р. Державина (г. Тамбов, РФ)

Султангазиева Бактыгуль Бекбоевна

доктор медицинских наук, профессор,
директор Национального центра онкологии и
гематологии Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики

Ведущая организация: Андижанский государственный медицинский институт (170100, Узбекистан, г. Андижан, ул. Ю. Отабекова, 1).

Защита диссертации состоится 14 декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.655 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской республики по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720064, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан 13 ноября 2023 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

У. А. Тургунбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, в частности детской онкологии, продолжает оставаться проблема острых лейкозов. Острые лейкозы — это злокачественные опухоли, возникающие из кроветворных клеток, характеризующиеся поражением костного мозга. [Ф. А. Махачева, Ф. В. Мисюрин, 2017; Н. Н. Мамаев и др., 2019; Н. А. Петинати, Д. И. Дризе, 2021].

Злокачественные новообразования кроветворной ткани относятся к числу наиболее распространенных форм опухолей, имеющих особое социальное значение, так как часто встречаются у детей и лиц молодого возраста, что обуславливает необходимость поиска эффективных способов борьбы с данными заболеваниями, в том числе основывающихся на результатах эпидемиологических методов исследования.

Структура встречаемости острых лейкозов в значительной степени зависит от возраста. Так, в возрастной группе до 15 лет соотношение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ): острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) составляет 4:1, в возрастной группе от 15 до 35 лет - 1:1,5, а в возрастной группе старше 35 лет - 1:8. [Ю. А. Баровская, 2015; З. Х. Ахмерзаева, 2018; А. Р. Волчкова, 2020 и др.].

Клиническая картина острого лейкоза очень вариабельна и в настоящее время отсутствует четкое представление о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в клиническое проявление течения заболевания. Геномная медицина, наука, находящаяся на стыке современной клинической медицины и молекулярной генетики, связывает заболеваемость с индивидуальными генетически обусловленными особенностями человека. Учитывая потребности современной онкогематологии, назрела необходимость изучения не только факторов внешней среды, но и генетических факторов, как один из пусковых механизмов развития злокачественных новообразований, как фактор прогноза и ответа на проводимую терапию [S. M. Namayandeh et al., 2020; I. Iacobucci, C. G. Mullighan, 2017; M. S. Linet et al., 2016].

При острых лейкозах нарушения, прежде всего, связаны с повреждениями генов-супрессоров, в частности гена TP53, выполняющим функцию супрессора образования злокачественных клеток (антионкоген) (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл). При сравнении связи мутации генов TP53 и XRCC1 у больных с дебютом острого лимфобластного лейкоза и здоровых детей, выявлена более высокая частота встречаемости гомозиготных диких генотипов интрона 3 и интрона 6. А в формирование острого лимфобластного лейкоза в раннем детском возрасте вовлечены аллели генов XRCC1, XPD и CCR5, увеличивающие риск развития острого лимфобластного лейкоза. [А. Abo-Bakr

et al., 2017; H. Inaba, C. Mullighan, 2020; L. A. Williams et al., 2019; M. H. Khan et al., 2016].

Большинство исследований, показало связь полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 с риском развития острого лейкоза, в частности лимфобластного. Мета-анализ, целью которого явилось исследовать связь генетического полиморфизма гена XRCC1 и острого лимфобластного лейкоза, показал, что относительный риск развития ОЛЛ у детей для аллеля Arg399Gln гена XRCC1 по сравнению с аллелем Arg составил 1,35 (95%CI, 1.16-1.57; $P < 0.0001$). А также различные этнические группы с различным полиморфизмом генов, имеют различную степень вероятности развития злокачественного новообразования [L. Du et al., 2015; E. Drokow et al., 2015]. В анализе по типу опухоли Arg399Gln был связан с более высоким риском острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) ($OR = 1,50$, 95% ДИ: 1,11-2,02; $OR = 1,35$, 95% ДИ: 1,02-1,78). Исследование предполагает участие полиморфизмов Arg194Trp и Arg399Gln XRCC1 в генетической предрасположенности к ОМЛ. Эти два полиморфизма XRCC1 также могут быть прогностическими маркерами ОМЛ, поскольку они в значительной степени связаны с общей выживаемостью [H. Zhang et al., 2013; C. Banescu et al., 2014].

Таким образом, в настоящий момент, мы видим стремительное развитие генетических методов исследования, как один из факторов прогноза и стратегически важный пункт выбора тактики лечения пациента. Изучение распространенности и молекулярно-генетических особенностей, возможных причин и патогенетических факторов развития лейкозов, постепенное накопление и научный анализ полученных фактов способствуют совершенствованию организации онкологической помощи населению, изысканию наиболее эффективных путей общественной и личной профилактики, являясь одним из стратегически важных вопросов в планировании и работе онкологической службы в целом.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема инициативная.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является определение эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей острых лейкозов у детей в Кыргызстане.

Задачи исследования:

1. Изучить уровни и структуру заболеваемости острыми лейкозами у детей в Кыргызстане в период с 2006 по 2016 гг. (10 лет).
2. Изучить данные о заболеваемости острыми лейкозами в зависимости от возраста, пола, этнического происхождения, от территории и условий проживания (город, село).

3. Рассчитать показатели выживаемости острым лейкозом у детей в Кыргызстане;

4. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов XRCC1 и TP53 у детей с острыми лейкозами;

5. Идентифицировать ассоциации полиморфных локусов, статистически значимо влияющих на развитие острых лейкозов.

6. Изучить основные результаты индукционной и консолидирующей терапии у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ в ассоциации с частотой распространенности генотипов генов XRCC1 и TP53.

Научная новизна полученных результатов. Представлен эпидемиологический анализ заболеваемости острыми лейкозами у детей в Кыргызской Республике, с отражением основных эпидемиологических характеристик в зависимости от возраста, пола, национальности и условий проживания.

Впервые в Кыргызстане определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов XRCC1 и TP53 у детей, страдающих острым лимфобластным и миелобластным лейкозом. Проведена идентификация полиморфных локусов генов Arg399Gln гена XRCC1 и Arg72Pro гена TP53, а также статистически достоверно определен риск развития острого лейкоза. Определена клиническая значимость наличия полиморфизма изученных генов и их связь с основными клиническими характеристиками.

Впервые изучены молекулярно-генетические особенности острых лейкозов, что в дальнейшем сделает возможным адекватный выбор лечения и как следствие, улучшение показателей выживаемости и безрецидивного периода.

Практическая значимость полученных результатов. Практическая ценность данной работы заключается в том, что она позволит создать основную базу для определения групп повышенного риска среди детского населения республики, что позволит разработать программы профилактики детского населения, основанные на формировании групп риска по результатам не только эпидемиологических, но и генетических исследований.

Результаты полиморфизмов изученных генов, позволяют дальнейшее более глубокое изучение генетического статуса пациентов, а также расширяют возможности генетического консультирования. Изучение молекулярно-генетических особенностей позволит проводить терапию с учетом генетических изменений, что существенно повлияет на показатели безрецидивного периода и выживаемости.

Экономическая значимость полученных результатов. Работа носит социальный характер и направлена на создание групп повышенного риска среди детского населения республики. Созданная в Международной высшей школе медицины лаборатория генетики позволит в дальнейшем широко проводить генетическое исследование с целью учета при проведении терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость острыми лейкозами в Кыргызстане среди детского населения неравномерная.
2. Имеется географическая, повозрастная и этническая вариабельность в распространении острых лейкозов среди детского населения республики.
3. Показатели выживаемости зависят от варианта лейкоза.
4. При исследовании генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro гена p53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ и ОМЛ статистически значимых различий не выявлено (z -критерий $< 1,0$).
5. Частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln может быть предиктором прогноза при остром лимфолейкозе у детей, что может быть учтено при выборе тактики лечения.

Личный вклад автора. Все материалы необходимые для проведения данного исследования были проработаны непосредственно автором: на этапах постановки цели и задач, проведения исследования. Статистическая обработка и анализ полученных данных был выполнен автором лично.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на межотделенческой конференции кафедры хирургических болезней Международной высшей школы медицины, кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета, в качестве постерного доклада на педиатрическом онкологическом форуме (VIVA St.Jude Forum of Pediatric oncology, Сингапур, 2018), в качестве постерного доклада на Международной конференции в Глазго, Великобритания (International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival, 2018), на XVII Международном междисциплинарном форуме молодых ученых «Наука и общество: размышления, взгляды и возможности» (Москва, 2018), на республиканской научной конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке» (Бишкек, 2018), на научно-практической конференции молодых ученых «Инновации в сфере медицинской науки и образования» (Чолпон-Ата, 2018); на Международной научно-практической конференции по педиатрии и детской хирургии (Алматы, 2019).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликованы 37 научных работ, из них 14 статей - в рецензируемых изданиях из перечня НАК ПКР, 16 статей – в зарубежных журналах, индексируемых системой РИНЦ, 1 монография, 1 учебник, 1 пособие, 2 учебно-методических пособия и 2 статьи в периодических научных изданиях, индексируемой системой «Scopus».

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения; двух глав, включающих обзор литературы и материалы и методы исследования; 7-ми глав собственных наблюдений; заключения; выводов; практических рекомендаций и списка использованных источников (261), из которых 73 на русском и 188 на

и иностранных языках. Диссертация изложена на 216 страницах, иллюстрирована 73 таблицами и 42 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обосновывается актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, практическая и экономическая значимость результатов исследования. Кроме этого, представлены основные положения диссертационной работы, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, апробация и полнота отражения результатов диссертационной работы в публикациях, а также структура и объем диссертации.

Глава 1. Обзор литературы. В данной главе представлена современная картина эпидемиологической ситуации острых лейкозов у детского населения в различных странах по результатам многоцентровых исследований включая Международное агентство по исследованию рака (IARC's GLOBOCAN). Помимо этого, представлен анализ заболеваемости острыми лейкозами в зависимости воздействия как на родителей, так и на детей в различный период их жизни, различных факторов окружающей среды, таких, как например, химические, физические, биологические и генетические.

В первой главе рассмотрены значительное количество работ, посвященных взаимосвязи этиологии острых лейкозов с молекулярно-генетическими особенностями организма. Более детально описаны исследования, посвященные полиморфизму генов TP 53 функция которого состоит в регуляции процессов распознавания и проведения сигналов внутри клетки, репарации генома, клеточном делении и смерти, т.е. контроль выполнения программ поведения клеток в различных постоянно изменяющихся условиях (вирусная инфекция, гипоксия) и XRCC1, являющегося важным компонентом эндогенной системы репарации ДНК, закодированной генами XRCC, в настоящее время все чаще обозначенного в качестве "потенциальной цели" и более того, оказывающий значительное воздействие на скорость апоптоза, которая наблюдается у больных злокачественными новообразованиями.

Глава 2. Материал и методы исследования.

2.1 Общая характеристика материала исследования. За исследуемый период (2006 – 2016 гг.) было зарегистрировано 431 случай острого лейкоза, из всех зарегистрированных случаев 310 (71,9%) случаев острого лимфобластного лейкоза и 121 (28,1%) острого миелобластного лейкоза. При распределении зарегистрированных случаев в зависимости от половой принадлежности, 163 случая составили девочки (38,8%) и 268 (62,2%) мальчики.

Все полученные данные были классифицированы согласно Международной классификации болезней, а также проведена алфавитизация массива данных для исключения дублирования.

2.2 Методы эпидемиологического исследования. Для изучения пространственных и временных изменений, проведено исследование стандартизованных показателей заболеваемости лейкозами у детского населения Кыргызстана, с использованием методов пространственного анализа в каждом отдельно взятом регионе, а также графического анализа для каждой нозологии.

Анализ полученных данных стал возможным благодаря информации о численности детского населения, с распределением по возрасту, половой принадлежности в каждом определенном изучаемом регионе (возрастные критерии 0 до 4 лет, 5 до 9 лет и от 10 до 14 лет). На основании полученных данных были рассчитаны повозрастные интенсивные или грубые показатели заболеваемости в каждом возрастном классе (0-4 лет, 5-9 лет и 10-14 лет), помимо этого, в нашем исследовании применялся 95% доверительный интервал и была определена вариации (VAR) стандартизованного показателя заболеваемости (ASR) является необходимым для вычисления стандартной ошибки показателя заболеваемости при учете мирового стандартного населения.

Для анализа дожития/выживаемости был использован пакет статистических программ SPSS, позволяющих провести анализ дожития, в случаях, когда имеется неполная информация о выборке: таблиц дожития (Life tables), метод Каплана–Мейера (Kaplan–Meier analysis), регрессия Кокса (Cox regression), регрессия Кокса с зависящими от времени переменными- предикторами (Cox regression with time dependent covariates).

2.3 Методы молекулярно-генетических исследований. В исследование были включены не имеющие родства между собой 100 пациентов кыргызской национальности, из которых 77 (77,0%) страдали острым лимфобластным лейкозом и 22 (22,0%) острым миелобластным лейкозом, 1 ребенок с бифенотипическим вариантом. Все дети с лейкозами были зарегистрированы как первичные больные, т.е. с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования крови, получившим впоследствии специальную терапию по радикальной программе лечения острых лейкозов.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики под руководством директора Исаковой Ж.Т.

Для определения полиморфизма генов было проведено несколько этапов исследований, включающих в себя: выделение ДНК из крови, ПЦР – ПДРФ (многократное копировании определенных фрагментов ДНК, при помощи специальных ферментов в условиях *in vitro* и определение полиморфизма длин

рестрикционных фрагментов), электрофорез ДНК для разделения фрагментов ДНК по размеру (длине: короткие и длинные).

2.4 Методы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. В отделениях детской онкогематологии Национального центра онкологии и гематологии МЗ КР (г. Бишкек) и Межобластной Детской клинической больницы (г. Ош) было пролечено 77 детей острым лимфобластным лейкозом.

Верификация диагноза проводилась с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, а также иммунофенотипирования.

2.5 Методы лечения острого миелобластного лейкоза у детей. В Данной разделе представлены основные схеме лечения острого миелобластного лейкоза. Пациенты страдающие острым миелобластным лейкозом, также находились на стационарном лечении в Национальном центре онкологии и гематологии получали соответствующее лечение по схемам: лечение с первой фазы индукции – ADE или с введения даунорубицина и вепезида без цитозара, индукция ремиссии ADE + HD ARA-C и консолидация ремиссии: режим HD ARA-C + VP-16.

Глава 3. Эпидемиология острого лимфобластного лейкоза у детей в Кыргызстане.

3.1 Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом. За исследованный период (2006-2016 гг.) зафиксировано 310 фактов острого лимфобластного лейкоза в Кыргызстане в возрастной категории от 0 до 14 лет. Максимальное количество заболевших (145 детей (46,8%)) отмечалось в возрастной группе 0 до 4 лет, 29,3% зарегистрированных в возрасте от 5 до 9 лет, и 23,9% было старше 10 лет. Согласно полученным результатам большинство случаев было отмечено в возрасте от 0 до 4 лет, максимальный уровень заболеваемости зарегистрирован в возрастной категории от 0 до 4 лет со значением 22,4 на 1 млн. детского населения, далее по нисходящей от 5-9 лет и 10-14 лет, со значениями 16,6 и 13,9 на 1 000 000 жителей детского возраста. При расчете по возрастного значения заболеваемости, в возрастной категории до 12 месяцев значение на 1 млн. детского населения составило 10,33, а в диапазоне от 1 до 4 лет 24,86. Большое количество источников указывает на тот факт, что пик риска развития острого лимфобластного лейкоза приходится на возраст от 2 до 4 лет. Грубый показатель заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории от 0 до 4 лет имеет значение 22,4 на 1 млн. детского населения.

Грубый показатель заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории от 0 до 14 лет в Кыргызстане, рассчитывающийся на 1 млн. детского населения имеет значение, отличающееся от стандартизованных значений, составил 17,9, а при расчете на мировое стандартное население значение стандартизованного показателя составило 5,6. С учетом расчета стандартной ошибки это значение для детского населения составило $5,6 \pm 0,1$ на 1 млн.. Значительную разницу в показателях, возможно, можно объяснить как разницей между показателями мирового населения и детского населения Кыргызской республики (возраст 0-14 лет), так и неодинаковым

распределением возрастных категорий по сравнению с населением других стран, где доля населения в возрасте от 0 до 14 лет несколько ниже.

В Кыргызстане за исследуемый период (2006-2016 гг.) было зарегистрировано 145 заболевших ОЛЛ в возрастной категории от 0 до 4 лет, из которых в категории до 1 года отмечено 22,8% заболевших (33 ребенка). При расчете по возрасту значения заболеваемости, в возрастной категории до 12 месяцев значение на 1 млн. детского населения составило 10,33, а в диапазоне от 1 до 4 лет 24,86. Большое количество источников указывает на тот факт, что пик риска развития острого лимфобластного лейкоза приходится на возраст от 2 до 4 лет. Грубый показатель заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории от 0 до 4 лет имеет значение 22,4 на 1 млн. детского населения.

В данной возрастной категории распределение по полу осуществилось следующим образом: мальчиков зарегистрировано 91 (62,8%) случай, девочек – 54 (37,2%). В обеих группах значение заболеваемости в зависимости от возраста имел более высокие показатели в категории от 1 до 4 лет, по сравнению со значениями в категории до 1 года, составив для мужского пола до 1 года 12,14, и от 1 до 4 лет 30,76 на 1 млн. населения детского возраста, для женского пола до 1 года 7,89 и 17,76 для детей от 1 до 4 лет (рисунок 3.1.3).

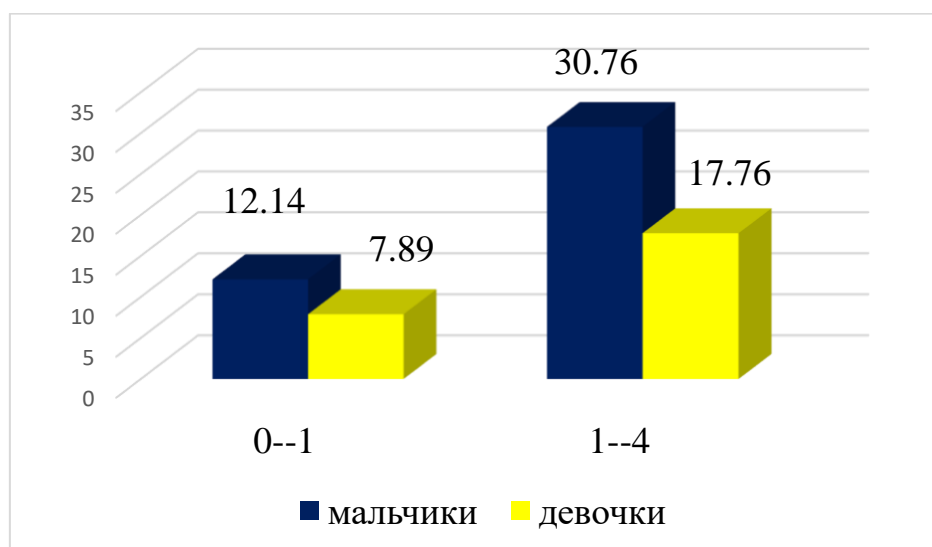


Рисунок 3.1.3 – Повозрастные показатели заболеваемости ОЛЛ в возрастных периодах от 0 до 1 года и от 1-4 лет с учетом половой принадлежности.

В каждой возрастной категории показатель заболеваемости у мальчиков был выше, чем у девочек. При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости у мальчиков со значением $5,06 \pm 0,2$ выше, чем у девочек ($3,00 \pm 0,16$). У жителей городской среды, как и у жителей сельской местности, значение заболеваемости в возрасте от 0 до 12 месяцев ниже по сравнению с периодом от 12 месяцев до 4 лет, составив 12,47 и 22,51 в городской среде и 9,29

и 26,05 в сельской местности. Стандартизованный показатель заболеваемости в городе составил $4,19 \pm 0,17$ и $4,05 \pm 0,03$ для проживающих в сельском регионе.

3.2 Показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в зависимости от принадлежности по полу.

Из всех 310 зарегистрированных случаев 118 (38,1%) составили девочки и 192 (61,9%) мальчики, соотношение девочка/мальчик составило 0,6:1, у девочек, как и ожидалось, большее количество заболевших относилось к возрастному периоду от 0 до 4 лет – 45,8% (54 девочки), несколько ниже в возрастной категории 5-9 лет – 31,4% и 22,9% в возрасте от 10 до 14 лет. Повозрастные показатели заболеваемости распределились подобным же образом, наиболее высокий показатель получен в возрасте 0-4 лет 17,0 на 1 000 000 населения в возрастном периоде до 14 лет, в возрасте 5-9 лет и с 10-14 лет 13,8 и 10,3 на 1 млн. детского населения соответственно.

У мальчиков, как и у девочек, наибольшее количество заболевших зарегистрировано в возрасте 0 до 4 лет 47,4% (91 случай), от 5 до 9 лет 28,1% и наименьшее количество в возрасте старше 10 лет – 24,5%. Повозрастные показатели заболеваемости подтвердили ранее полученные данные и максимальные значения заболеваемости получены в возрасте 0 до 4 лет составив 27,5 на 1 000 000 населения до 14 лет, наименьшее значение – в возрасте 10-14 лет (17,3) и в возрастном периоде 5-9 лет незначительно превышает минимальный уровень с показателем 19,3 на 1 млн. детского населения.

При анализе стандартизованных показателей заболеваемости в значениях, полученных при расчете у мальчиков, было отмечено некоторое превышение (6,80 на 1 000 000 населения детского возраста) значений, полученных у девочек (4,36). При включении в аналитические расчеты данных стандартной ошибки стандартизованные показатели заболеваемости для мальчиков и девочек составили $6,8 \pm 0,002$ и $4,36 \pm 0,16$ соответственно.

В дополнении к стандартизованному показателю заболеваемости был проведен анализ кумулятивного риска развития острого лимфобластного лейкоза. при отсутствии причины смерти от других болезней в Кыргызстане риск развития смерти от ОЛЛ составляет 0,01.

Кумулятивный риск развития ОЛЛ у мальчиков и у девочек немного отличается, у девочек кумулятивный риск развития ОЛЛ составил 0,007, а у мальчиков 0,011, т.е. риск развития ОЛЛ у мальчиков был несколько выше, чем у девочек.

3.3 Территориальные особенности распространения острого лимфобластного лейкоза.

Кыргызская республика включает в себя 7 областей и максимальное значение заболевших ОЛЛ отмечено в Ошской и Джалал-Абадской областях и минимальное в Нарынской области. Большая площадь данных областей и значительная численность населения, проживающих в

регионах юга республики является фактором, объясняющим факт максимальных значений, полученных именно в этих областях.

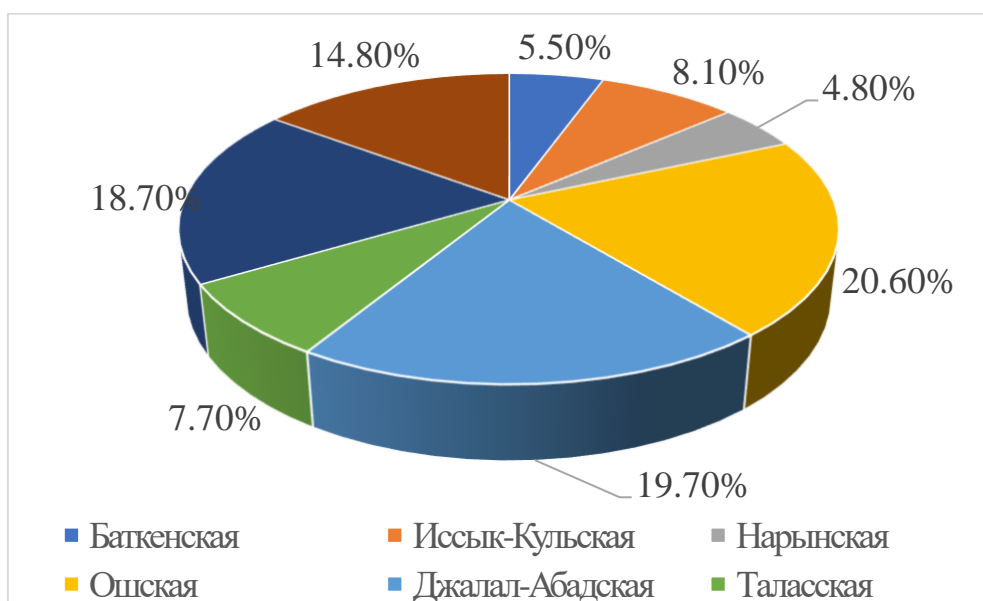


Рисунок 3.3.1 - Процент зарегистрированных случаев острого лимфобластного лейкоза.

При изучении процентного соотношения в зависимости от территориальных особенностей, наиболее высокий процент зарегистрирован в Ошской и Джалал-Абадской областях (20,60% и 19,70% соответственно) (рисунок 3.3.1).

При измерении стандартизованных показателей заболеваемости, хотя максимальный процент заболевших был получен в Ошской области, более высокие значения заболеваемости были получены в г. Бишкеке с показателем заболеваемости 20,80 на 1 млн. населения и Джалал-Абадской области с показателем 20,08, в Ошской, Нарынской, Иссык-Кульской и Таласской областях показатели заболеваемости имели примерно равные значения (16,81; 15,26; 16,55; 16,50, соответственно) и минимальные значения заболеваемости получены в Нарынской и Баткенской областях, 15,26 и 11,50, соответственно.

При сравнении показателей заболеваемости, показатель заболеваемости у детей, проживающих в городе, составил 18,83 на 1 млн. населения, что превышало показатель заболеваемости сельской местности (17,58 на 1 млн. населения). Стандартизованные показатели заболеваемости, несмотря на почти в два раза превышающее число зарегистрированных случаев в сельской местности, не отличаются на много. Стандартизованный показатель заболеваемости в городе составил $5,85 \pm 0,33$ на 1 миллион, а у проживающих в сельской местности $5,50 \pm 0,14$.

Кроме этого, в таблице 3.3.2 представлен относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом, более достоверно отражающий истинное соотношение между показателями заболеваемости в городе и селе.

При этом 95% доверительный интервал соотношения стандартизованных показателей был в пределах 0,98 (нижняя граница) и 1,14 (верхняя граница).

Таблица 3.3.2 – Стандартизованный показатель и относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в городской и сельской популяциях Кыргызстана (2006-2016 гг.)

форма	популяция	число	стан. показат.	относител. риск	95 % доверит. интервал	вероят. ошибки Р
ОЛЛ	город	103	5,85±0,33	1,06	(0,98; 1,14)	p<0,05
	село	207	5,50±0,14			

При сравнении показателей заболеваемости девочек, проживающих в городе и сельской местности, стандартизованный показатель заболеваемости проживающих в сельской местности выше, чем у проживающих в городе, составив 4,62±0,04 и 3,84±0,02 на 1 млн. детского населения соответственно. У мальчиков вырисовывается совершенно другая картина, идентичная вышеописанному. Так, показатели заболеваемости в городе выше показателей сельской местности, составив, 7,88±0,09 и 6,31±0,03 на 1 млн. детского населения, соответственно.

3.4 Распространение острого лимфобластного лейкоза в зависимости от этнического фактора.

Дифференциация в зависимости от этнической принадлежности показала, что лицами кыргызской национальности было 230 детей, что составило 74,2%, Минимальные показатели в смешанной группе (дунгане, корейцы, чеченцы, турки и другие) 3,9% от всего количества зарегистрированных случаев. Отдельная группа была для лиц узбекской и русской национальностей, имевших значения 14,5% и 7,40% соответственно.

Анализ полученных результатов определил, что показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детей - представителей третьей по численности населения Кыргызской Республики, русской национальности, имеют самые высокие значения, несмотря на меньший процент в количественном составе (18,03 на 1 млн. населения). Причем это повышение имело статистически достоверные значения по сравнению с другими коренными этническими группами (кыргызами и узбеками) ($p < 0,05$).

Немного отличаются значения показателей заболеваемости у детей кыргызской и узбекской национальностей, со значениями 15,63 и 14,46 на 1 млн.

детского населения. Минимальные значения заболеваемости получены у этнических групп, объединенных в единую группу, составив 10,74 на 1 млн. детского населения (таблица 3.4.2). Полученные данные свидетельствуют об этнической вариабельности лейкозов у детей, в частности, острого лимфобластного лейкоза, наиболее часто встречаемого типа в детской онкогематологии.

Таблица 3.4.2 - Заболеваемость детей острым лимфобластным лейкозом среди этнических групп

этническая группа	число больных	численность популяции (<15 лет)	показатель заболеваемости
кыргызы	230	1 856 220	15,63 ± 0,65
узбеки	44	276 480	14,46 ± 0,72
русские	23	115 920	18,03 ± 0,54*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к кыргызам и узбекам

Глава 4. Эпидемиология острого миелобластного лейкоза у детей в Кыргызстане.

4.1 Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом. За изученный временной промежуток был зафиксирован 121 случай в возрастной категории до 14 лет. Дифференцирование зафиксированных случаев с учетом возрастного деления показал, что максимальное количество пациентов находились в возрасте 10-14 лет (44%), несколько ниже от 5 до 9 лет (31%) минимальное в возрасте до 4 лет (25%).

При изучении повозрастных показателей заболеваемости, наименьшие показатели заболеваемости получены в возрастной группе 0 до 4 лет, составив 4,63 на 1 млн. детского населения, а наибольшие показатели в возрасте старше 10 лет со значением 9,98 на 1 000 000 детского населения (таблица 4.1.1). В возрастном периоде, включающем в себя детей от 5 до 9 лет, значение показателя заболеваемости составил 6,95 на 1000 000 населения.

Грубый показатель заболеваемости острым миелоидным лейкозом составил 7,01 на 1 млн. детского населения, стандартизованный показатель составил $1,77 \pm 0,02$ на 1 млн. детского населения.

Таблица 4.1.1 - Повозрастные показатели заболеваемости острым миелоидным лейкозом

возраст	число случаев	численность населения	показатель заболеваемости
---------	---------------	-----------------------	---------------------------

0 - 4	30	646830	4,63
5 - 9	38	546642	6,95
10 - 14	53	530847	9,98
	121	1724319	7,01

За исследуемый участок времени в возрасте до 1 года зарегистрировано только 7 пациентов (23,3%), и в возрасте от 1 до 4 лет 23 (76,7%) пациента. В периоде жизни до 12 месяцев, значение заболеваемости у мужского пола и у женского составило 3,64 и 0,60, а в категории от 1 до 4 лет 7,3 и 2,59 соответственно. Стандартизованный показатель заболеваемости, принимая во внимание стандартную ошибку, имел показатель $1,27 \pm 0,07$ у мальчиков и $0,39 \pm 0,002$, у девочек.

В контрасте со значениями полученными при изучении ОЛЛ, заболеваемость ОМЛ в сельском регионе и количество зафиксированных пациентов, проживающих в сельском регионе, оказалось выше, по сравнению с жителями городской среды, показав значения 5,47 и 2,88 на 1 000 000 населения соответственно. Стандартизованный показатель заболеваемости у проживающих в сельском регионе в возрасте 0-4 лет составил $1,02 \pm 0,04$, против $0,52 \pm 0,004$, проживающих в городской среде.

4.2 Показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом в зависимости от половой принадлежности. Из всех зафиксированных фактов острого миелобластного лейкоза, мальчиков было 76 случаев (62,8%), а девочек 45 (37,2%).

При сравнении повозрастных показателей заболеваемости у девочек с острым миелобластным лейкозом (все морфологические типы), максимальные значения заболеваемости были представлены в группе в возрасте от 10 до 14 лет, с показателем 8,43 на 1 000 000 населения детского возраста (рисунок 4.2.2).

Грубый показатель заболеваемости у девочек с ОМЛ составил 5,32 на 1 млн. детского населения, однако при расчете с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости составил $1,35 \pm 0,04$.

У мальчиков наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в возрасте 10 -14, со значением 11,47 на 1 млн. детского населения, несколько ниже показатели заболеваемости в возрасте 5-9 лет -7,89 на 1 млн. населения. Наименьшие значения получены в возрастной категории младше 4х лет, составив 6,95 на 1 млн. детского населения. Грубый показатель заболеваемости мальчиков составил 8,64 на 1 млн. детского населения, а стандартизованный показатель заболеваемости $2,17 \pm 0,006$.

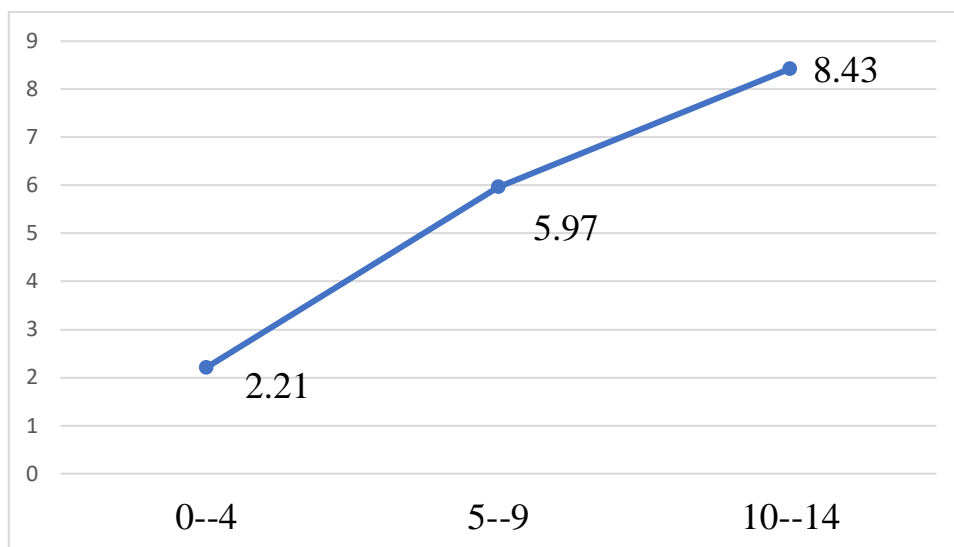


Рисунок 4.2.2 - Заболеваемость острым миелобластным лейкозом у девочек с учетом возрастных характеристик.

4.3 Территориальные особенности распространения острого миелобластного лейкоза. Распределение случаев острого миелобластного лейкоза у детей в Кыргызстане произошло следующим образом, наибольшее количество зарегистрировано в Ошской и Джалал-Абадской областях, 28 (23,10%) и 24 (19,80%). Меньшее количество в г. Бишкек и Чуйской области, 19 (15,70%) и 18 (14,90%) случаев. Наименьший процент случаев отмечается в Баткенской, Иссык-Кульской, Таласской и Нарынской областях, со значениями 10 (8,30%), 10 (8,30%), 6 (5,00%) и 6 (5,00%) соответственно.

Соотношение значений уровня заболеваемости в связке с территорией проживания, наиболее высокие показатели отмечены в Джалал-Абадской и Ошской областях с показателями $7,89 \pm 0,18$ и $7,35 \pm 0,24$ на 1 млн. детского населения соответствующей области. Показатели заболеваемости в г. Бишкек имеют значения несколько ниже, составляя $6,84 \pm 0,17$, а показатели Чуйской и Баткенской областей имеют одинаковые значения $6,76 \pm 0,44$ на 1 млн. населения. Иссык-Кульская и Нарынская области имеют не сильно отличающиеся друг от друга показатели, $6,62 \pm 0,42$ и $6,10 \pm 0,42$ соответственно. Наименьшие показатели заболеваемости получены в Таласской области $4,12 \pm 0,23$ на 1 млн. населения.

За исследуемый период из всех зарегистрированных случаев ОМЛ жителями города было 32 пациента (26,4%) и жителями сельской местности 89 (73,6%). В городе возрастные показатели заболеваемости расположились в следующем виде, максимальные значения получены в возрасте 10-14 лет $8,58 \pm 0,003$, как и в сельской местности с показателем $10,60 \pm 0,01$ (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Сравнительная характеристика показателей заболеваемости в зависимости от условий проживания

	город			село		
	абс.	%	повозрастной показатель	абс.	%	повозрастной показатель
0--4	6	18,8%	2,88±0,01	24	27,0%	5,47±0,01
5--9	12	37,5%	6,83±0,02	26	29,2%	7,00±0,01
10--14	14	43,8%	8,58±0,03	39	43,8%	10,6±0,01
общий показатель	32	100%	5,85±0,06	89	100%	7,55±0,04

Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости, оказалось в пользу более высокой заболеваемости в сельской местности $1,90 \pm 0,04$, против $1,49 \pm 0,06$. Относительный риск составил 0,78, при 95% доверительном интервале верхняя граница 0,23, а нижняя 2,65.

4.4 Этнические особенности распространения острого миелобластного лейкоза. В нашем исследовании из 121 зарегистрированного случая, большинство были лицами, кыргызской национальности (83,5%-101 случай), что в основном вполне предсказуемо, т.к. 73% населения республики являются кыргызами. Процент лиц, узбекской национальности составил 12,4% (15 случаев) и меньшее количество случаев 5 (4,1%) были лицами русской национальности. Лиц, других национальностей в числе заболевших острым миелобластным лейкозом, по сравнению с острым лимфобластным лейкозом, не было обнаружено. Данный факт можно объяснить характерной заболеваемостью ОМЛ в более старшем возрасте.

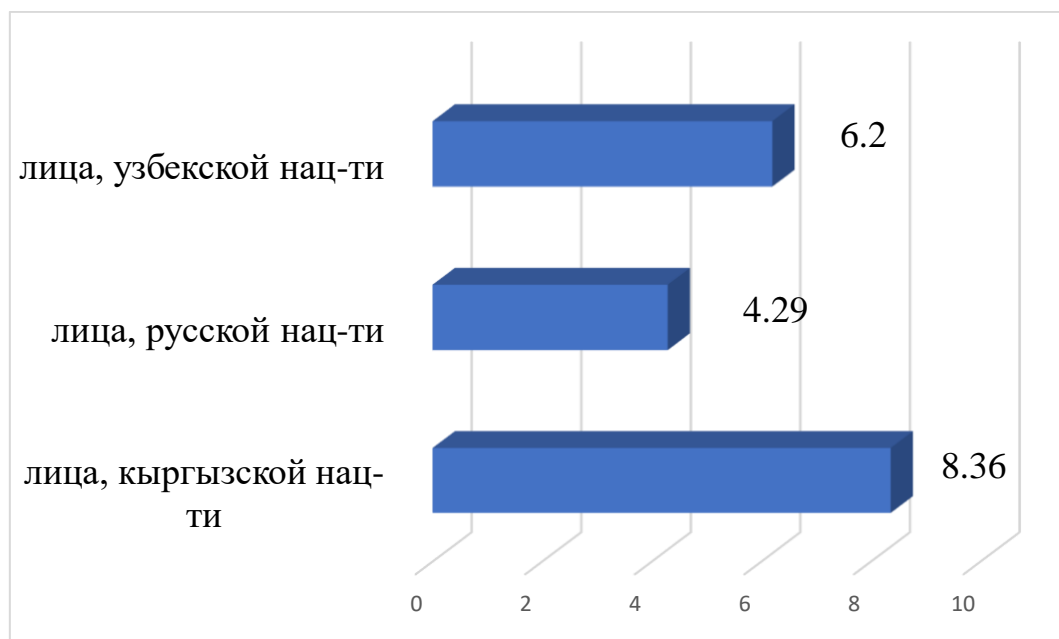


Рисунок 4.4.2 –Грубый показатель заболеваемости ОМЛ с учетом национального признака.

Анализ заболеваемости острым миелобластным лейкозом в национальных группах представлен на рисунке 4.4.2.

Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости у лиц, кыргызской национальности, несколько ниже, у лиц, узбекской национальности и наименьшее значение у лиц, русской национальности, $2,59 \pm 0,06$, $1,33 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,02$ соответственно. Сравнение заболеваемости различных этнических групп позволяет не только более глубоко с эпидемиологической точки зрения понять распространенность заболевания, но сформировать группы риска с профилактической целью, с целью более адекватного и целенаправленного лечения пациентов.

Глава 5. Общая клинико-гематологическая характеристика детей больных острым лейкозом.

5.1 Характеристика среднего возраста пациентов с ОЛЛ. Нами было проведено исследование средних значений возраста, некоторых гематологических, морфологических и других клинических характеристик детей, больных острым лимфобластным и миелобластным лейкозами, у которых было изучено генотипирование в научно-исследовательском институте молекулярной биологии и медицины. Всего было обследовано 100 детей с лейкозами, в том числе 77 детей с острым лимфобластным, 22 с острым миелобластным и 1 ребенок с бифенотипическими вариантами, средний возраст девочек с ОЛЛ составил $83,56 \pm 7,4$ мес. или приблизительно 7,0 лет, а средний возраст мальчиков при постановке диагноза острого лимфобластного лейкоза

был равен $75,8 \pm 6,8$ мес. или 6,3 лет, что было достоверно меньше, чем средний возраст девочек ($p < 0,05$).

Помимо этого, средний возраст девочек с В-ОЛЛ был равен $75,4 \pm 8,9$ мес. или 6,3 года, что было несколько меньше, чем в общей группе, но не достоверно, а средний возраст мальчиков с В-ОЛЛ был примерно таким же ($76,0 \pm 8,1$) или 6,3 года, как и в общей группе мальчиков, т.е. вместе с ОМЛ (таблица 5.1.7).

При остром Т-клеточном лимфобластном лейкозе у мальчиков средний возраст равен $52,0 \pm 20,0$ месяцев или 4,3 года, однако из-за небольшого числа наблюдений ($n=3$) достоверность различий не получена ($p > 0,05$). Девочек с Т-клеточным лейкозом было 5, а средний возраст составил $90,0 \pm 27,5$ мес. или 7,5 лет.

Таблица 5.1.7 – Сравнение средних значений возраста больных с В и Т-клеточным ОЛЛ

групповая статистика					
	ОЛЛ	кол- во	значение	станд. отклонение	станд. ошибка
возраст	В-клетки	69	75,78	50,343	6,061
	Т-клетки	8	75,75	53,816	19,027

При статистическом анализе с использованием теста Колмогорова средний возраст детей с В и Т-клеточным ОЛЛ (оба пола) был примерно одинаковым – 75,7 месяцев или приблизительно 6,3 лет. Парный независимый тест показал, что сравнение данных величин не имеет статистической значимости, что означает, что средний возраст детей, как с В-ОЛЛ, так и с Т-ОЛЛ был одинаковым. Т.е. возраст как фактор риска не имеет определенного значения для развития какого-либо вида ОЛЛ. Значимость статистическая была равна 0,999, т.е. $p > 0,05$. Большой размах 95% доверительного интервала ($- 37,672$; $37,738$), также указывает на тот факт, что возраст пациента не имеет статистического значения, в отношении риска развития злокачественного новообразования, в нашем случае острого лимфобластного лейкоза.

5.2 Характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от некоторых гематологических показателей.

С помощью дескриптивной статистики (программа SPSS-16) были вычислены средние значения со стандартной ошибкой для таких показателей, как гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты. Среднее содержание тромбоцитов было равно $153,9 \pm 15,0$ тысяч, с минимальным и максимальным значениями равными 17,0 тыс. и 278 тыс. соответственно. Лейкоциты колебались в ранге от 0,5 тыс. до 10,0 тыс., со средним значением $4,1 \pm 0,4$ тыс. Гемоглобин также

является важным показателем, свидетельствующим о функциональном состоянии в целом гемопоэза. Уровень гемоглобина колебался от 65 г/л до 134 г/л, со средним значением у девочек с В-клеточным ОЛЛ равным $108,6 \pm 4,5$ г/л.

При изучении этих же показателей у мальчиков среднее содержание количества тромбоцитов было равно $150,1 \pm 15,6$ тыс. (минимум – 3,0 тыс. и максимум 467,0 тыс.). Среднее количество лейкоцитов составило $24,5 \pm 14,1$ тыс. (7,0 минимум и 622,0 тыс. максимум). Гемоглобин колебался от 35 г/л до 166 г/л, а среднее значение составило $100,7 \pm 4,5$ г/л.

При Т-клеточном варианте ОЛЛ, который считается прогностически неблагоприятным, по сравнению с В-клеточным типом, были получены следующие средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Средние значения гемоглобина у мальчиков были равны $99,0 \pm 19,1$ тысяч (67 – минимум и 133 – максимум). Средние значения лейкоцитов были равны $4,2 \pm 1,6$ тысяч, а минимальные и максимальные значения составили 1,9 и 7,3 тысяч соответственно.

Средние значения этих же показателей при Т-клеточном ОЛЛ, но у девочек, отличались от данных, полученных у мальчиков. Так, средние значения тромбоцитов были равны $178,0 \pm 26,8$ тысяч, с минимумом 81 тысячи и максимумом 245 тысяч. Средние значения лейкоцитов были равны $4,2 \pm 0,45$ тысяч, где минимальное значение было равно 2,8 тысяч, а максимальное 5,4 тысяч. Среднее содержание гемоглобина было равно $106,2 \pm 12,37$ г/л. Минимальное значение гемоглобина составило 65 г/л, а максимальное значение равно 134 г/л.

Далее мы провели сравнительный анализ некоторых гематологических показателей крови в зависимости от пола и иммунофенотипических данных. При сравнении среднего уровня гемоглобина у мальчиков и девочек во всей изучаемой группе (ОЛЛ и ОМЛ) с помощью Т-теста (independent T test) было обнаружено, что у девочек средний уровень гемоглобина ($105,4 \pm 23,2$) был несколько выше, чем у мальчиков ($97,8 \pm 29,7$). Однако статистически это различие не было значимым – t был равен 0,183 или $p > 0,005$. Об этом свидетельствовал и значительный размах 95% доверительного интервала (-3,613; 18,678).

Парный независимый тест показал, что сравнение средних значений гемоглобина не выявило статистически значимых различий. Тест на достоверность рассчитал двухпарную значимость равную $p = 0,183$ ($> 0,05$). При сравнении уровня гемоглобина у детей с ОЛЛ В и Т - клеточных вариантов различия в показателях были невыраженными, даже практически одинаковыми.

При вычислении достоверности по парному независимому Т-тесту было выяснено, что статистическая значимость равна 0,998, что значительно выше, чем 0,05. Поэтому статистически значимой разницы нет.

При изучении и сравнительном анализе гематологических показателей у мальчиков и девочек с ОЛЛ было показано, что средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов по полу не различались.

Однако умеренная тенденция в сторону повышения средних значений гемоглобина и тромбоцитов проявлялась у девочек, а у мальчиков лейкоцитоз был несколько выражен, по сравнению с девочками (таблица 5.2.14).

Таблица 5.2.14 – Сравнительные средние значения гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у мальчиков и девочек с ОЛЛ

показатели	мальчики	девочки	достоверность Р
гемоглобин	100,5±4,6	108,2±4,2	P > 0,05 t=1,32
лейкоциты	23,2±13,3	4,1±0,3	P > 0,05 t=1,43
тромбоциты	144,71±14,9	157,9±13,2	P >0,05, t=0,66

5.3 Клинико-гематологические показатели у больных детей с острым миелобластным лейкозом. Девочек с ОМЛ было всего зарегистрировано 9, средний возраст которых составил 102,78±12,5 мес. с минимальным и максимальным возрастом 60 и 180 месяцев, в то время как у мальчиков среднее значение составило 85,69 ± 15,282 месяцев, с минимальным и максимальным значение 24 и 204 месяцев. Средний возраст девочек был несколько больше, чем у мальчиков, однако это различие статистически не было значимым и не достоверным (p>0,05, t=0,87).

Таким образом, возраст детей в момент постановки диагноза ОМЛ не являлся отличительным признаком при рассмотрении половых различий.

Изучение основных гематологических показателей девочек и мальчиков, показало следующую картину (таблицы 5.2.2 и 5.3.3)

Таблица 5.3.2 – Гематологические показатели у девочек с ОМЛ

показатели	кол-во	мин.	макс.	среднее		статист. отклонение
				статистич.	станд. ошибка	
гемоглобин	9	57	127	96,11	7,716	23,149
тромбоциты	9	5	201	101,00	25,003	75,008
лейкоциты	9	0,5	6,3	3,056	0,6505	1,9514

Таблица 5.3.3 – Гематологические показатели у мальчиков с ОМЛ

показатели	кол-во	мин.	макс.	среднее		статистич отклонен.
				статист ич.	станд. ошибка	
гемоглобин	13	33	113	85,15	7,502	27,049
тромбоциты	13	5	209	99,15	22,987	82,881
лейкоциты	13	0,5	37,1	11,700	3,7962	13,6873

Сравнительные гематологические показатели по полу представлены в таблице 5.3.4. Полученные результаты, представленные в матрице, наглядно демонстрируют, что среднее содержание гемоглобина и тромбоцитов у мальчиков и девочек с ОМЛ было примерно одинаковым, о чем свидетельствовали значения Р. Однако при сравнении среднего содержания лейкоцитов у мальчиков были выявлены более высокие цифры белых кровяных телец или клеток. Разность оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$).

Таблица 5.3.4 – Показатели крови у мальчиков и девочек с ОМЛ

показатели	девочки	мальчики	достоверность Р
гемоглобин	96,11±7,7	85,15±7,5	$p > 0,05$
тромбоциты	101,0±25,0	99,15±22,9	$p > 0,05$
лейкоциты	3,1±0,65	11,7±3,7	$P < 0,05$, $t = 2,28$

5.4 Сравнительная характеристика гематологических показателей у детей с ОЛЛ и ОМЛ. При вычислении показателей было получено, что средние значения гематологических показателей у детей (оба пола) при ОЛЛ и ОМЛ различаются, причем довольно существенно. В табл. 5.4.1 представлены показатели крови у детей (оба пола) с ОЛЛ, а табл. 5.4.2 – показатели крови при ОМЛ.

Таблица 5.4.1 – Гематологические показатели у детей (оба пола) с ОЛЛ

дескриптивная статистика						
показатели	кол-во	миним.	максим.	среднее		станд. отклон.
				статист.	ст.ошибка	
гемоглобин	77	35	166	103,52	3,111	27,298
тромбоциты	77	3	467	149,85	10,457	91,763
лейкоциты	77	,5	622,0	15,740	8,0937	71,0216

Таблица 5.4.2 – Гематологические показатели у детей (оба пола) с ОМЛ

показатели	кол-во	миним.	максим.	среднее		станд. отклон.
				статист.	станд. ошибка	
гемоглобин	22	33	127	89,64	5,447	25,546
тромбоциты	22	5	209	99,91	16,610	77,907
лейкоциты	22	,5	37,1	8,164	2,4067	11,2884

С помощью программы SPSS-16 нами было выявлено, что переменные гемоглобина и тромбоцитов подчиняются закону Гауса (асимптотическая значимость равна 0,490 и 0,127, что больше 0,05), следовательно, был использован тест Compare, а точнее Independent –sample T-test, т.к. группы являются не связанными (ОЛЛ и ОМЛ). Для переменной «лейкоциты» был использован не параметрический тест – 2 independent sample test (не подчиняется закону Гауса и не связанная выборка).

При сравнении основных показателей периферической крови у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ были получены следующие результаты (табл. 5.4.7). Полученные данные показывали статистическую значимость исследуемых показателей.

Таблица 5.4.7 – Сравнительные гематологические показатели у детей с ОЛЛ и ОМЛ

дескриптивная статистика					
показатели	ОЛЛ n=77		ОМЛ n=22		достоверность Р
	статистич.	станд. ошибка	статистич.	стандар. ошибка	
гемоглобин	103,52	3,111	89,64	5,447	0,035
тромбоциты	149,85	10,457	99,91	16,610	0,022
лейкоциты	15,740	8,0937	8,164	2,4067	0,329

Гемоглобин при ОЛЛ у 50% детей находился на уровне 108,0 г/л, 25% находились на уровне 85,5 г/л и еще 25% на уровне 125 г/л. А для содержания тромбоцитов это были 63,5 тыс., 178,0 тыс., и 206,0 тыс. соответственно. Квартили для лейкоцитов представлены в третьей колонке. Таким образом, среднее значения гемоглобина у детей при наиболее распространенном виде лейкоза (остром лимфобластном) было равно 108,0 г/л (85,5; 125,0), тромбоцитов 178,0 тысяч (63,5; 206,5) и лейкоцитов 4,1 тысячи (3,2; 6,9).

Те же самые расчеты были выполнены для детей с ОМЛ. Центральное значение или медиана гемоглобина равна 97,0 г/л, первым или нижним квартилем является значение равное 70,0 г/л, а третьим или верхним квартилем является значение равное 110,25 г/л. Следовательно, значение гемоглобина было

равно 108,0 г/л (85,5;108,0), тромбоцитов – 178,0 тысяч (63,5; 206,5), а лейкоцитов – 4,1 тысяч (3,2; 6,9).

Наглядное сравнительное представление полученных результатов изображено на рисунках 5.4.1-5.4.3.

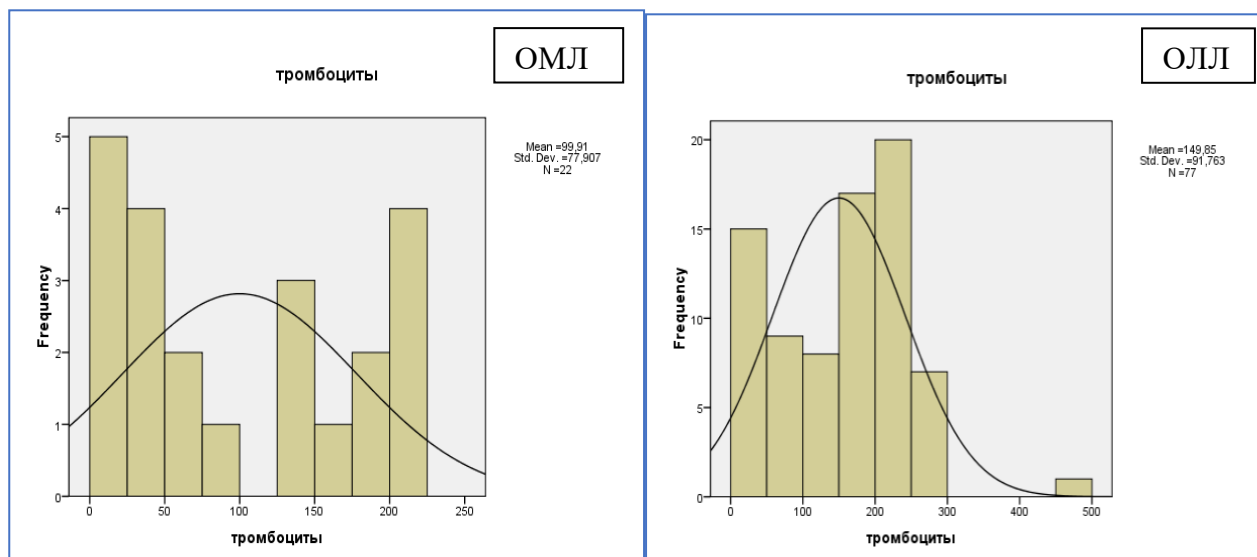


Рисунок 5.4.1 – Гистограмма значений тромбоцитов у детей с ОЛЛ и ОМЛ.

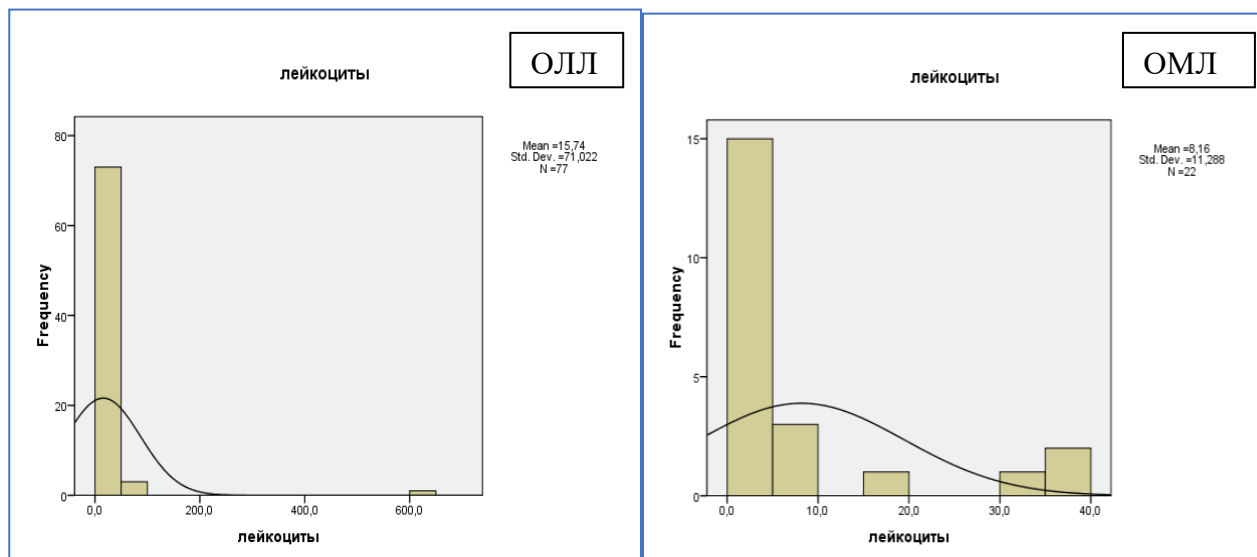


Рисунок 5.4.2 – Гистограмма значений лейкоцитов у детей с ОЛЛ и ОМЛ.

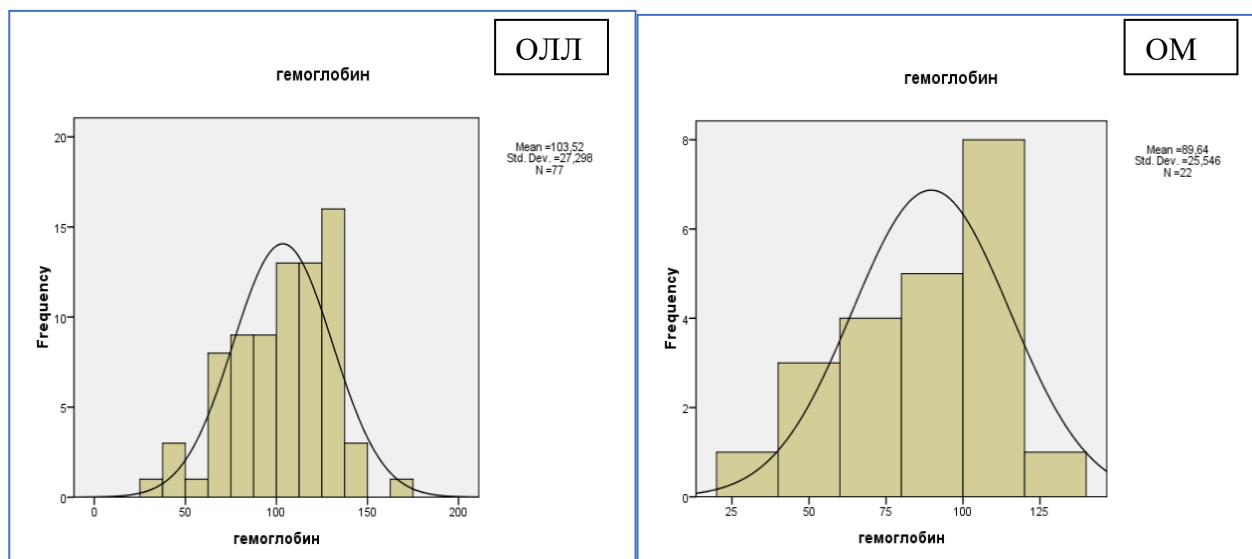


Рисунок 5.4.3 – Гистограммы значений гемоглобина у детей с ОЛЛ и ОМЛ.

Глава 6. Полиморфизм генов при лейкозах.

6.1 Распределение гена XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. Нами было проведено обследование 100 детей на генетический полиморфизм изучаемых генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. Распределение детей с основными типами лейкозов по изучаемым генам. С помощью программы SPSS (16.0) и дескриптивной статистики (функция Crosstabulation) были подсчитаны следующие данные. Из 100 образцов крови в 98 случаях был выполнен анализ на генетические маркеры. В целом аллель Gln/Gln был выявлен в 8 случаях острого лейкоза (8,2%), Arg/Gln был выявлен в 44 случаях (44,9%), Arg/Arg в 46 случаях (46,9%).

При рассмотрении по типам лейкозов было обнаружено следующее. В 75 случаях у детей с ОЛЛ был анализирован XRCC1 Arg399Gln. При ОЛЛ у 7 был обнаружен Gln/Gln (9,3%). Аллель Arg/Gln был выявлен у 32 детей (42,7%), а Arg/Arg у 36 больных (48,0%). Из 22 детей с ОМЛ в 1 случае был выявлен Gln/Gln (4,5%), в 12 Arg/Gln (54,5%) и в 9 (40,9%) генотип Arg/Arg.

При изучении гена P53 Arg72Pro у детей с лейкозами было выяснено, что анализу были подвергнуты все 100 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом, т.е. в 100% случаев. В 43 случаях (43%) были выявлены генотип Arg/Arg, 35 (35,0%), генотип Arg/Pro и 22 (22,0%) генотип Pro/Pro. При распределении данных аллелей гена P53 Arg72Pro по типам лейкозов были выявлены следующие особенности. В 33 случаях (42,9%) у детей с острой лимфобластной лейкемией был выявлен генотип Arg/Arg, в 26 случаях (33,8%) генотип Arg/Pro и в 18 случаях (23,4%) генотип Pro/Pro. В отношении ОМЛ распределение аллелей гена P53 Arg72Pro было следующим. В 10 случаях (45,5%) был генотип Arg/Arg, в 9 (40,9%) случаях генотип Arg/Pro и в 3 (13,6%) – генотип Pro/Pro.

Анализ распределения аллелей гена XRCC1 Arg399Gln у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ показал следующую картину, при ОЛЛ максимальные значения были при генотипе Arg/Arg – 48%, несколько реже встречался генотип Arg/Gln – 42,7% и 9,3% генотип Gln/Gln. При ОМЛ картина была сдвинута в сторону генотипа Arg/Gln – 54,5%, реже встречался генотип Arg/Arg – 40,9% и минимальные значения получены при генотипе Gln/Gln – 4,5 %.

Далее мы рассмотрели характеристику генотипов изучаемых генов отдельно по полу – у мальчиков и у девочек. В целом при обоих типах ОЛ генотип Arg/Arg встречался в 14 случаях (35,9%), генотип Arg/Pro – 17 (43,6%) , а Pro/Pro в 8 (20,5%)– табл. 6.1.4.

Распределение генотипов XRCC1 Arg399Gln в зависимости от типа лейкоза у девочек. Показано, что из 37 случаев с острыми лейкозами, у 4 был выявлен генотип Gln/Gln (10,8%), в 13 случаях - генотип Arg/Gln (35,1%) и в 20 случаях - генотип Arg/Arg (54,1%).

При анализе распределения у мальчиков генотипов гена XRCC1 Arg399Gln было выявлено, что в 4 случаях из 61 определялся Gln/Gln (6,6%), в 31 случае - генотип Arg/Gln (50,8%) и в 26 Arg/Arg – 42,6%. По типам лейкозов у мальчиков распределение было следующим: генотип Gln/Gln у 3 и 1 больного с ОЛЛ и ОМЛ, соответственно (6,4% и 7,7%), генотип Arg/Gln у 22 и 9 (36,1% и 69,2%, соответственно для ОЛЛ и ОМЛ) и генотип Arg/Arg – в 36,1% и 23,1% соответственно.

При изучении другого гена P53 Arg72Pro и его генотипов при острых лейкозах, наблюдавшихся у лиц мужского пола, было обнаружено следующее.

Относительно распределения генотипов было выяснено, что из 61 случая в 29 (47,5%) был обнаружен генотип Arg/Arg, в 18 – генотип Arg/Pro (29,5%) и в 14 - генотип Pro/Pro (22,9%). В одном случае у мальчиков с бифенотипическим лейкозом также выявлялся генотип Pro/Pro.

6.2 Связи и взаимосвязи генотипов по видам лейкозов и в зависимости от пола. Генотип Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln встречался в 9,3% при ОЛЛ и в 4,5% у детей с ОМЛ. Статистический анализ с помощью метода Пирсона χ^2 показал отсутствие статической значимости сравниваемых величин ($p>0,05$). Возможно, это было связано с небольшим числом наблюдений в группе детей с острым миелолейкозом. Генотип Arg/Gln определялся в 42,7% при ОЛЛ и 54,5% при ОМЛ. При этом статистической значимости не обнаружено. Тест Chi-Square показал, что существенной или статистической разницы между генотипом Arg/Gln в группах детей с ОЛЛ и ОМЛ не имеется. Это означает, что генотип Arg/Gln в гене XRCC1 Arg399Gln практически одинаково встречается, как при остром лимфобластном, так и остром миелобластном лейкозе.

Таблица 6.2.2 – Сравнение долей генотипа Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у больных с ОЛЛ и ОМЛ

генотип Arg/Gln	ОЛЛ	генотип Arg/Gln	ОМЛ
$k_a =$	32	$k_b =$	12
$n_a =$	75	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4267	$p_b =$	0.5455
$p_a - p_b =$	-0.1188		$z = -0.984$

Комментарии: k_a – количество пациентов в первой группе (ОЛЛ), k_b – количество пациентов во второй группе, n_a – суммарное количество пациентов в первой группе, n_b – количество пациентов во второй группе, $p_a - p_b$: разница, z – критерий.

Сравнение по генотипу Arg/Arg гена XRCC1 у детей с ОЛЛ и ОМЛ оказалось статистически достоверным. Об этом свидетельствовали относительно высокие цифры статистической значимости и критерия z (таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3 – Сравнение долей генотипа Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln у больных с ОЛЛ и ОМЛ

генотип Arg/Arg	ОЛЛ	генотип Arg/Arg	ОМЛ
$k_a =$	36	$k_b =$	22
$n_a =$	47	$n_b =$	9
$p_a =$	0.766	$p_b =$	0.4091
$p_a - p_b =$	0.3569		$z = 2.901$

Комментарии: k_a – количество пациентов в первой группе (ОЛЛ), k_b – количество пациентов во второй группе, n_a – суммарное количество пациентов в первой группе, n_b – количество пациентов во второй группе, $p_a - p_b$: разница, z – критерий.

При вычислении значения разницы между двумя независимыми пропорциями у детей с ОЛЛ и ОМЛ с генотипом Arg/Arg p53 Arg72Pro z -критерий был равен 0,217, что означало отсутствие статической достоверности между сравниваемыми долями или пропорциями. Доверительный интервал был равен 95% (0,3241; 0,5399), показатели односледовой и двухследовой возможности в результате расчетов составили 0,4141 и 0,8282 (таблица 6.2.5).

Таблица 6.2.5 – Сравнение долей генотипа Arg/Arg гена p53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

генотип Arg/Arg	ОЛЛ	генотип Arg/Arg	ОМЛ
$k_a =$	33	$k_b =$	10
$n_a =$	77	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4286	$p_b =$	0.4545
$p_a - p_b =$	0.026		$z = 0.217$

Комментарии: k_a – количество пациентов в первой группе (ОЛЛ), k_b – количество пациентов во второй группе, n_a – суммарное количество пациентов в первой группе, n_b – количество пациентов во второй группе, $p_a - p_b$: разница, z – критерий.

Из приведенной таблицы 6.2.6 видно, что различие в частоте генотипа Arg/Pro в группах с ОЛЛ и ОМЛ не наблюдалось. Критерий z был равен 0,618, что является недостаточным для статистической значимости. Возможные односледовые и двухследовые значения были также не значимыми – 0,2683 и 0,5356 соответственно.

Таблица 6.2.6 – Сравнение долей генотипа Arg/ Pro гена p53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

генотип Arg/Pro	ОЛЛ	генотип Arg/Pro	ОМЛ
$k_a =$	26	$k_b =$	9
$n_a =$	77	$n_b =$	22
$p_a =$	03377	$p_b =$	04091
$p_a - p_b =$	0,0714		$z = 0,618$

Комментарии: k_a – количество пациентов в первой группе (ОЛЛ), k_b – количество пациентов во второй группе, n_a – суммарное количество пациентов в первой группе, n_b – количество пациентов во второй группе, $p_a - p_b$: разница, z – критерий.

Наконец, при вычислении статистической значимости различий среди детей с ОЛЛ и ОМЛ относительно совокупности генов Pro/Pro гена P53 Arg72Pro также не было обнаружено каких-либо различий ($p > 0,05$).

Следовательно, частота встречаемости генотипа у детей с острым лимфобластным и миелобластным лейкозами практически не различалась, что означало отсутствие статистически значимой корреляции между наличием генотипа Pro/Pro и развитием ОЛЛ или ОМЛ. Т.е. данный генотип в одинаковой степени может вызвать возникновение данных заболеваний.

6.3 Изучение взаимосвязей пола с генотипами при острых лейкозах.

При обследовании генотипов гена XRCC1 Arg399Gln при острых лейкозах (все варианты) были обнаружены следующие особенности (таблица 6.3.1).

Таблица 6.3.1 – Распределение генотипов гена XRCC1 Arg399Gln среди мальчиков и девочек

пол * XRCC1 Arg399Gln						
острые лейкозы		обследованные и ожидаемые	XRCC1 Arg399Gln			всего
			Gln/Gln	Arg/Gln	Arg/Arg	
пол	девочки	число	4	13	20	37
		ожид. число	3,1	16,4	17,5	37,0
	мальчики	число	4	30	26	60
		ожид. число	4,9	26,6	28,5	60,0
всего		число	8	43	46	97
		ожид. число	8,0	43,0	46,0	97,0

Симметричное измерение по Phi Cramer показало статистическую значимость равную 0,338. Следовательно, статистической значимости между изучаемыми данными не было ($p > 0,05$). Т.е. в целом, для всех трех генотипов XRCC1 Arg399Gln по полу различий не было.

Однако необходимо отметить, что данный тест групповой и при отдельном рассмотрении были получены некоторые различия. При изучении генотипа Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у детей с острыми лейкозами с дифференциацией по полу, односледовая и двухследовая возможности были равны (значимость) 0,07, 0,15 соответственно. Критерий $z = -1.432$, был выше единицы и приближался к значению 1,5. т.е. имела тенденция большей доли генотипа Arg/Gln в группе мальчиков по сравнению с девочками.

При анализе генотипа Arg/ Arg гена XRCC1 Arg399Gln односледовая и двухследовая возможности были равны (значимость) 0,1522, 0,3044 соответственно. Критерий z был равен 1,027, но этого было недостаточно для того, чтобы говорить о статистически достоверной разнице доли данного генотипа у мальчиков и девочек (таблица 6.3.3).

Таблица 6.3.3 – Генотип Arg/ Arg гена XRCC1 Arg399Gln у детей с острыми лейкозами по полу

генотип Arg/ Arg	девочки	генотип Arg/ Arg	мальчики
$k_a =$	20	$k_b =$	26
$n_a =$	37	$n_b =$	60
$p_a =$	0,5405	$p_b =$	0,4333
$p_a - p_b =$	0,1072		$z = 1.027$

Для генотипа Gln/Gln подсчеты оказались невозможными, так как в обеих группах мальчиков и девочек числа были меньше 5, а именно 4, поэтому в таких случаях тест не позволяет произвести расчеты (таблица 6.3.4).

Симметричное измерение по Phi и Cramer показало статистическую значимость равную 0,339. Следовательно, статистической групповой значимости между изучаемыми данными не было ($p > 0,05$). Т.е. в целом, для всех трех генотипов P53 Arg72Pro по полу различий не было.

При сравнении долей или процентных соотношений для каждого генотипа в отдельности также не было выявлено статистических различий. Так, при сравнении генотипа Arg/Arg по полу z критерий был равен 1,147 ($p = 0,15$). При сравнении Arg/Pro z критерий был равен 1,44 ($p = 0,07$), и при сравнении Pro/Pro z критерий был равен 0,287 ($p = 0,38$).

Таблица 6.3.4 – Распределение генотипов гена P53 Arg72Pro среди мальчиков и девочек

пол * P53 Arg72Pro						
острые лейкозы		обследованные и ожидаемые	острые лейкозы			всего
			Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	
пол	девочки	число	14	17	8	39
		ожд. число	16,8	13,6	8,6	39,0
	мальчики	число	29	18	14	61
		ожд. число	26,2	21,4	13,4	61,0
всего		число	43	35	22	100
		ожд. число	43,0	35,0	22,0	100,0

Далее мы рассмотрели различия по фенотипам острого лимфобластного лейкоза из клеток В и Т относительно генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. У детей с В клеточным ОЛЛ генотип Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln встречался в 7 случаях (10,6%), тогда как при Т-клеточном ОЛЛ такого сочетания не было. Следующий генотип Arg/Gln был выявлен в 27 случаях (40,9%) при В-ОЛЛ и в 4 случаях (44,4%) при Т-ОЛЛ. При обоих типах ОЛЛ наиболее часто встречался генотип Arg/Arg – 48,5% при В-ОЛЛ и 55,6% при Т-ОЛЛ. На рисунке 6.3.1 показана частота распространения различных генотипов при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ.

При изучении гена P53 Arg72Pro были получены следующие данные. Анализу были подвержены 69 пациентов с В-ОЛЛ и 9 пациентов с Т-ОЛЛ. Распределение генотипов было таким: Arg/Arg встречался в 31 случаев (44,9%) и 3 (33,3%), соответственно при В и Т-ОЛЛ, Arg/Pro – в 22 (31,9%) и 4 (44,4%) и Pro/Pro – в 46 (23,2%) и 2 (22,2%). На рис. 5 представлены полученные данные при изучении гена P53 Arg72Pro. Сравнение показало, что имелись статистически достоверные различия при анализе генотипа Arg/Arg между В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ ($p < 0,05$), а также между значениями генотипа Arg/Pro. Причем, генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro – чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ.

Глава 7. Выживаемость детей с острыми лейкозами в зависимости от особенностей генотипа.

7.1 Выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом. Как было указано ранее в предыдущих главах, исследование полиморфизма определенных генов было проведено у 77 детей с острым лимфобластным, 22 больных с острым миелобластным и у 1 ребенка с острым бифенотипическим вариантом острого лейкоза.

Также было показано, что анализу были подвержены два гена XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro с соответствующими генотипами.

В таблице 7.1.1 показана общая выживаемость детей с ОЛЛ, принадлежащих к гену XRCC1 Arg399Gln генотипу Arg/Gln. Среднее время наблюдения или медиана составила $117,037 \pm 6,099$ недель. При этом 95% доверительный интервал (ДИ) был равен 105,083 (нижняя граница); 128,991 (верхняя граница) недель. Случаев рецидива в данной группе не наблюдалось.

Таблица 7.1.1 – Среднее время наблюдения или медиана у детей с ОЛЛ гена XRCC1 Arg399Gln с генотипом Arg/Gln

Arg/Gln	Среднее время наблюдения			
	время	станд. ошибка	95% доверит. интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
	117,037	6,099	105,083	128,991
общее	117,037	6,099	105,083	128,991

Умерших пациентов в данной подгруппе исследуемых не было, а общая 128-недельная (29 месяцев) выживаемость составила 91,0%.

При изучении показателей выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом, связанным с генотипом Arg/Arg того же гена, т.е. XRCC1 Arg399Gln, были получены следующие данные (таблица 7.1.2). Данный генотип встречался примерно с такой же частотой при ОЛЛ, как и Arg/Gln. Среднее время наблюдения составило $141,007 \pm 12,567$ недель, что было несколько больше, чем в предыдущем наблюдении. При этом 95% ДИ составил 116,377; 165,638.

Однако безрецидивная выживаемость была ниже и составила 67%. Сравнение данных по выживаемости генотипов Arg/Arg и Arg/Gln было статистически достоверным, о чем свидетельствовали статистически значимые различия между величинами согласно Лог-ранк тесту.

Таблица 7.1.2 – Среднее время наблюдения или медиана у детей с ОЛЛ гена XRCC1 Arg399Gln с генотипом Arg/Arg

Arg/Arg	среднее время наблюдения			
	время	станд. ошибка	95% доверит. интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
	141,007	12,567	116,377	165,638
общее	141,007	12,567	116,377	165,638

Анализ регулярности диагностики набора генов Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у обследованных детей с ALL был очень незначительным, всего 7

случаев. Средний период наблюдения включал 121 неделю, в течение которых болезнь не повторялась.

Результаты исследования гена P53 Arg72Pro у задокументированных детей с острым лимфобластным лейкозом показали факты, которые позволяют внести существенные изменения в клиническую практику. Все три генотипа были подвергнуты детальному исследованию по вопросу о периоде выживания в конкретном временном диапазоне.

Набор генов Arg/Arg и Arg/Pro регулярно обнаруживался у детей. Мониторинг показал, что максимальная продолжительность наблюдения за генотипом Arg/Arg была сохранена и составила $170,778 \pm 6,323$ недели с 95-процентным интервалом 158,385; 183,171, что статистически значительно длиннее, чем у генотипов Arg/Pro и Pro/Pro.

Высокая медианная выживаемость $137,801 \pm 8,248$ недели с 95% интервалом доверия 121,634; 153968 недель было сообщено для Arg/Pro генотипа.

Наименьшее среднее выживание было достигнуто с генотипом Pro/Pro, при котором он составлял $49,000 \pm 5,905$ недель, с 95% ДИ 37426; 60574 недели.

Среднее значение для всех трех генотипов гена P53 Arg72Pro составило $147,339 \pm 7,791$ недели с 95% CI 132,069; 162,608 недели (таблица 7.1.3).

Таблица 7.1.3 – Среднее время наблюдения и медиана при различных генотипах гена P53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ

фактор	среднее время наблюдения							
	время	станд. ошибка	95% доверит. интервал		оценка	станд. ошибка	95% доверит. интервал	
			нижн. гран	верх. гран.			нижн. гран	верх. гран.
Arg/Arg	170,778	6,323	158,385	183,171
Arg/Pro	137,801	8,248	121,634	153,968
Pro/Pro	61,657	7,121	47,700	75,613	49,000	5,905	37,426	60,574
Всего	147,339	7,791	132,069	162,608

Анализ сопоставления параметров представлен в таблице 7.1.4, включающей применение трех тестов, одним из которых является наиболее общепринятый тест Лонг Ранк (Mantel-Cox), согласно которому статистическая значимость (sig.-significance) высокая и соответствует 0,000.

Следующий тест показал статистическую значимость, несколько отличающуюся от первого теста, 0,003, что доказательно показало разницу с другими значениями, данный тест был Бреслоу (Breslow).

Последний, третий тест (Tarone-Ware), равно как и предыдущие два теста, достоверно показал высокую статистическую значимость сравниваемых данных, составив 0,000.

Таблица 7.1.4 – Общая сравнительная характеристика статистической значимости данных выживаемости в зависимости генотипов гена P53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ

общее сравнение			
	хи-квадрат	факторы	значимость
Лонг ранк (Mantel-Cox)	19,205	2	,000
Бреслоу	11,924	2	,003
Тарон-Варе	15,471	2	,000

Нами также рассчитаны значения безрецидивной выживаемости при острой лимфобластной лейкемии у детского населения с учетом совокупности генов гена P53 Arg72Pro. Так, например, при генотипе Arg/Arg период наблюдения составил 170 недель с 92%-безрецидивной выживаемостью. А при полиморфизме Arg/Pro, при анализе в течении 137 месяцев, значение выживаемости пациентов при отсутствии рецидива заболевания было несколько ниже – 86%.

В данном исследовании в понятие безрецидивного периода был взят промежуток времени с момента постановки диагноза и до момента возвращения первых признаков заболевания. Согласно данному факту, были определены максимально ранний период возникновения, ранний и поздний период. Наиболее часто возврат заболевания был по локализациям с поражением костномозговой зоны, тестикулярной и с поражением ЦНС.

В противоположность генотипу Arg/Pro, при полиморфизме Pro/Pro, безрецидивная выживаемость при анализе в течении 49 недель, имело значение лишь 30%.

Помимо безрецидивной выживаемости, был рассчитан кумулятивный риск развития рецидива у пациентов детского возраста с острой лимфобластной лейкемией. В результате получены высокие данные риска развития рецидива у детей, имеющих генотип Pro/Pro гена P53 Arg72Pro, составив 1,2, на 50 неделе наблюдения. В сравнении с вышеуказанным полиморфизмом, кумулятивный риск развития рецидива ниже при генотипах Arg/Arg и Arg/Pro, составив 0,05 и 0,1 соответственно, что указывает на более благоприятный фактор.

7.2 Выживаемость детей с острым миелобластным лейкозом. Острый миелобластный лейкоз у детей встречается значительно реже, чем у взрослых. Также у детей встречается реже ОМЛ, чем острый лимфобластный лейкоз. Соотношение ОЛЛ к ОМЛ примерно, как 3 к 1. В нашем исследовании анализу на полиморфизм генов были подвергнуты 22 образца крови детей с ОМЛ.

Среднее время наблюдения детей с ОМЛ составило $56,91 \pm 20,354$ недель, где минимальное значение составило 29 недель, а максимальное 98 недель (таблица 7.2.1).

Таблица 7.2.1 – Средние значения времени наблюдения до возникновения рецидива заболевания в зависимости от генотипов гена XRCC1

дескриптивная статистика					
	кол-во	миним.	максим.	значение	станд. отклонен.
время (недели)	22	29	98	56,91	20,354
Gln/Gln	1	-	-	64,33	19,33
Arg/Gln	9	34	73	52,125	21,456
Arg/Arg	12	39	87	50,181	16,213

В общем, из 22 детей с ОМЛ в различные сроки у 10 (45,5%) развился рецидив заболевания, из которых 3 продолжают оставаться живыми и получают противорецидивную химиотерапию. Следовательно, 7 детей из 22 умерли, что составило 31,8%. Около половины детей имели шансы на развитие рецидива. В принципе эти результаты совпадают с данными многих клиник СНГ, но уступают ведущим специализированным детским учреждениям, таким как центры детской онкогематологии г. Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Минска (таблица 7.2.2).

Таблица 7.2.2 – Число рецидивов в зависимости от генотипов гена XRCC1 у детей с ОМЛ

суммарные значения				
XRCC1	всего	кол-во рецидивов	цензурированный	
			кол-во	процент
Gln/Gln	1	0	1	100,0%
Arg/Gln	12	4	8	66,7%
Arg/Arg	9	6	3	33,3%
всего	22	10	12	54,5%

Анализ достоверности показал, что статистически значимых различий между сравниваемыми показателями не существует. Об этом свидетельствовали относительно высокие значения значимости или significance при всех трех тестах, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware – 0,573, 0,369 и 0,421 ($p > 0,05$) – таблица 7.2.3.

Таблица 7.2.3 – Тесты эквивалентности распределения выживаемости между различными генотипами гена XRCC1 при ОМЛ

общие сравнения			
тесты	хи-квадрат	фактор	значим.
Лонг Ранк (Mantel-Cox)	1,115	2	0,573
Бреслоу	1,993	2	0,369
Тарон-Варе	1,732	2	0,421

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости статистически значимой разницы не обнаружено, что связано с малым числом наблюдений. При наличии генотипа Gln/Gln был зарегистрирован и analyzed лишь один случай с ОМЛ. Другие варианты генотипов также имели небольшое число наблюдений, что не позволяет в полной мере отразить и сделать окончательное заключение. Тем не менее, определенные тенденции в показателях выживаемости в зависимости от частоты распространения генотипов гена XRCC1 прослеживаются. В частности, относительно неудовлетворительные результаты при достижении безрецидивной выживаемости у детей при наличии генотипа Arg/Arg гена XRCC1 при ОМЛ.

При изучении показателей выживаемости детей с ОМЛ с учетом гена p53Arg72Pro были получены следующие результаты. Всего, как известно, были прослежены данные о выживаемости у 22 детей с ОМЛ. При этом цензурированными считались 12 пациентов, а в 10 случаях был известен факт о рецидиве у 12 больных (таблица 7.2.4).

Таблица 7.2.4 – Частота рецидивов в зависимости от совокупности генов P53 Arg72Pro при ОМЛ зарегистрированных детей

суммарные значения				
P53 Arg72Pro	всего	кол-во рецидивов	цензурированный	
			кол-во	процент
Arg/Arg	1	0	1	100,0%
Arg/Pro	12	4	8	66,7%
Pro/Pro	9	8	1	11,1%
всего	22	12	10	45,5%

Анализ достоверности показал, что различия существовали, однако статистически значимой достоверности не было. Хотя видна заметная тенденция: Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware – 0,088, 0,092 и 0,077 ($p > 0,05$) – таблица 7.2.5.

Таблица 7.2.5 – Тесты эквивалентности распределения выживаемости между всевозможными генотипами гена P53 Arg72Pro при ОМЛ

общие сравнения			
Тесты	хи-квадрат	фактор	значим.
Лонг Ранк (Mantel-Cox)	2,916	1	0,088
Бреслоу	2,837	1	0,092
Тарон-Варе	3,133	1	0,077

Анализ выживаемости детей при ОМЛ в зависимости от генотипов гена P53 Arg72Pro показал, что имеются относительно неудовлетворительные результаты при достижении безрецидивной выживаемости у детей с совокупностью генов Pro/Pro гена P53 Arg72Pro при ОМЛ. Практически из 9 случаев в 8 был констатирован рецидив. При других генотипах показатели безрецидивной выживаемости были относительно удовлетворительными и значительно выше, чем при генотипе Pro/Pro. Из-за небольшого числа выборки в каждой из подгрупп говорить о статистической значимости между сравниваемыми величинами не приходится, однако можно говорить о заметной тенденции, свидетельствовавшей о неблагоприятном прогностическом значении генотипа Pro/Pro при ОМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Интенсивный показатель заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории до 15 лет составил 17,9 на 1 млн. детского населения. Повозрастные показатели были наиболее высоким в группе 0-4 лет, составив 22,4 на 1 миллион. Показатели заболеваемости при ОЛЛ были выше у мальчиков, чем у девочек: кумулятивный риск развития заболевания составил 0,011 и 0,007 соответственно.

2. Выявлена географическая вариабельность в распространении ОЛЛ у детей: высокие уровни зарегистрированы в Бишкеке и Джалал-Абадской области (выше 20,0 на 1 миллион), а наименьшие – в Баткенской области (11,5).

3. Интенсивный показатель заболеваемости мальчиков ОМЛ зарегистрирован на уровне 8,64, а у девочек – 5,32. По регионам самый высокий уровень заболеваемости ОМЛ зарегистрирован в Джалал-Абадской и Ошской областях (выше 7,0 на 1 миллион детей), а самый низкий – в Таласской области (4,12).

4. В отличие от ОЛЛ, при ОМЛ относительно высокие показатели заболеваемости зарегистрированы у детей кыргызов (8,36), чем у русских (4,29).

5. У детей, как с ОЛЛ, так и с ОМЛ, доминирующим генотипом гена XRCC1 был Arg/Arg, который был статистически достоверно выше при ОЛЛ.

Другие типы генотипов (Arg/Gln и Gln/Gln) данного гена встречались с одинаковой частотой.

6. При исследовании генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro гена p53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ и ОМЛ статистически значимых различий не выявлено (z -критерий $< 1,0$).

7. При исследовании гена P53 Arg72Pro генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ. У детей с В клеточным ОЛЛ и Т клеточным ОЛЛ различий генотипов гена XRCC1 Arg399Gln не обнаружено.

8. Безрецидивная выживаемость зафиксированных случаев у детского населения максимальные значения показала при совокупности генов Arg/Gln и Gln/Gln, далее отмечалось поэтапное снижение при варианте Arg/Arg. Таким образом, можно делать предположение, что регулярность встречи совокупности генов гена XRCC1 Arg399Gln является своего рода прогностическим параметром сценария развития острого лимфоблейкоза в возрасте до 14 лет, и данный факт должен быть взят во внимание при принятии решения о варианте лечения пациента.

9. Максимальный период до диагностирования рецидива был отмечен при генотипе Arg/Arg, составив 170,8 недель, что значительно превышает полученные данные при других генотипах, а минимальные показатели были получены при изучении генотипа Pro/Pro, составив 49,0 недель.

10. Результаты расчета безрецидивной выживаемости показали, что генотип Pro/Pro, имеющий значение 30%, с высокой вероятностью может оказаться негативным фактором прогноза, возможно, позволяющим сделать выбор в сторону более агрессивного курса химиотерапии, в то время как при генотипах Arg/Arg и Arg/Pro показатели составили 92% и 86% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В учреждениях здравоохранения Кыргызской Республики и других дружественных странах результаты данной работы позволят создать основную базу для определения групп повышенного риска среди детского населения республики, что позволит разработать программы профилактики заболеваемости детского населения.

2. Результаты полиморфизмов изученных генов позволяют дальнейшее более глубокое изучение генетического статуса пациентов, а также расширяют возможности генетического консультирования.

3. Изучение молекулярно-генетических особенностей позволит проводить терапию с учетом генетических изменений, что существенно повлияет на показатели безрецидивного периода и общей выживаемости.

4. Научные положения и выводы работы рекомендованы в учебном процессе при преподавании курса «детская онкология» в медицинских вузах и университетах, факультетах по повышению квалификации, переподготовки и совершенствования врачей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Территориальные и этнические особенности лейкозов в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова, А. Р. Раимжанов, З. П. Камарли, Э. К. Макимбетов // Вопросы Онкологии. – 2007. – № 3 (53). – С. 282–284.

2. **Усенова, А. А.** Оказание специализированной лечебной помощи больным лейкозами в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова, Э. К. Макимбетов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, прил. 3. – С. 21–23.

3. Острые лейкозы [Текст]: учеб. / А. Р. Раимжанов, Э. К. Макимбетов, А. А. Усенова, И. А. Цопова. – Бишкек: Учкун, 2008. – 96 с.

4. **Усенова, А. А.** Курс лекций по гемобластозам [Текст] / А. А. Усенова. – Бишкек: КРСУ. – 2009. – 74 с.

5. **Усенова, А. А.** Эпидемиологические особенности лейкозов в Кыргызстане [Текст]: моногр. / А. А. Усенова, А. Р. Раимжанов, Э. К. Макимбетов. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2009. – 139 с.

6. **Усенова, А. А.** Лимфогранулематоз, особенности классификации, диагностики и лечения [Текст]: учеб.-метод. рекомендации / А. А. Усенова. – Бишкек: КРСУ, 2012. – 27 с.

7. **Усенова, А. А.** Возможности молекулярно-генетических исследований гемобластозов [Текст] / А. А. Усенова, Э. К. Макимбетов, Г. К. Батырканова // Материалы конф. посвящ. 70-летию проф. Камарли З.П. «Актуальные вопросы онкологии, лучевой терапии и диагностики». – Бишкек, 2012. – С. 48–55.

8. **Усенова, А. А.** Особенности распространения острого лимфобластного лейкоза в Кыргызстане у мужчин [Текст] / А. А. Усенова // Вестник хирургии Казахстана. – 2013. – № 2 (34). – С. 55–56.

9. **Усенова, А. А.** Эпидемиологические особенности распространения острого миелобластного лейкоза в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Авиценны. – Таджикистан, 2013. – № 2 (55). – С. 110–113.

10. **Усенова, А. А.** Особенности распространения острого миелобластного лейкоза среди мужского населения Кыргызстана [Текст] / А. А. Усенова // Мед. наука и образование Урала. – Тюмень, 2013. – № 3. – С. 144–146.

11. **Усенова, А. А.** Особенности распространения острого лимфобластного лейкоза в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 179–181.

12. **Усенова, А. А.** Распространенность острого миелобластного лейкоза в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Естественные и технические науки. – М., 2013. – № 2 (64). – С. 125–128.
13. **Усенова, А. А.** Особенности распространения острого лимфобластного лейкоза среди женского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова, Г. К. Батырканова // Аспирант и соискатель. – М., 2013. – № 2 (74). – С. 76–79.
14. **Usenova, A. A.** Acute myeloid leukemia distribution in Kyrgyzstan [Text] / A. A. Usenova // Blood and cancer secrets-Armenia. – 2013. – Vol. 1, № 1: Abstracts of the 1st; Taiwan-Armenian Medical conference. – P. 18.
15. **Усенова, А. А.** Распространенность острого миелобластного лейкоза среди женского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова, Г. К. Батырканова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – № 11. – С. 152–153.
16. **Усенова, А. А.** Неходжкинские лимфомы: некоторые современные аспекты этиологии, классификации, клинико-лабораторной диагностики и лечения [Текст] / А. А. Усенова, Г. К. Батырканова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – № 11. – С. 148–151.
17. **Усенова, А. А.** Современные аспекты молекулярно-генетических исследований гемобластозов [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 169–171.
18. **Усенова, А. А.** Показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 90–92.
19. **Усенова, А. А.** Эпидемиологическая характеристика острого лимфобластного лейкоза у детского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Врач-аспирант. – 2017. – № 6.5 (85). – С. 522–528.
20. **Усенова, А. А.** Этнические особенности распространения острого миелобластного лейкоза у детского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Авиценны. – Таджикистан, 2017. – № 19 (4). – С. 497–500.
21. **Усенова, А. А.** Заболеваемость острым лимфобластным лейкозом в детской популяции в зависимости от условий проживания в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 94–98.
22. **Усенова, А. А.** Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у детей [Текст]: метод. рекомендации // А. А. Усенова, Э. К. Макимбетов. – Бишкек: КРСУ, 2017. – 32 с.
23. **Усенова, А. А.** Полиморфизм генов XRCC1 и P53 у больных острым лейкозом [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 157–160.
24. **Усенова, А. А.** Показатели заболеваемости острым миелоидным лейкозом у детей в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 153–156.

25. **Усенова, А. А.** Этнические особенности распространения острого лимфобластного лейкоза у детского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке: сб. науч. ст. медфак. Кырг.-Рос. Славян. ун-та. – 2018. – Вып. 18. – С. 68–72.

26. **Usenova, A. A.** 12th St.Jude –viva Forum, paediatric oncology [Text] / A. A. Usenova // Singapore. – 2018. – P. 17. – Abstract.

27. **Усенова, А. А.** Особенности генотипов гена XRCC1 у детей с острым миелобластным лейкозом [Текст] / А. А. Усенова, Г. С. Джунушалиева, Э. К. Макимбетов // Междунар. науч.-практ. конф. «Вопросы современной науки: проблемы, тенденции и перспективы». – Науч. журн. «Chronos». – М., 2018. – С. 17–21.

28. **Усенова, А. А.** Клинико-гематологическая характеристика взаимосвязей В и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей [Электронный ресурс] / А. А. Усенова // Наука среди нас. – 2018. – № 4 (8). – С.160–167. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36332534>.

29. **Усенова, А. А.** Распространение острого лимфобластного лейкоза у детей в Кыргызстане в зависимости от условий проживания [Электронный ресурс] / А. А. Усенова // Наука среди нас. – 2018. – № 4 (8). – С.168–172. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36332535>.

30. **Усенова, А. А.** Корреляционные связи полиморфизма генов и клинических параметров при остром лейкозе у детей [Текст] / А. А. Усенова, А. А. Аттокуров, Э. К. Макимбетов // Сб. науч. тр. по материалам XVII Междунар. междисциплинарного форума молодых ученых "Наука и общество: размышления, взгляды и возможности (г. Москва). – М., 2018. – Вып. 3. – С. 94–97.

31. **Усенова, А. А.** Заболеваемость лейкозом в Кыргызстане у детей младше 5 лет [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Авиценны. – Таджикистан, 2018. – Т. 20, № 1. – С. 69–72.

32. **Усенова, А. А.** Территориальные и этнические особенности распространения острого лимфобластного лейкоза у детского населения в Кыргызстане [Текст] / А. А. Усенова // Вестник Авиценны. – Таджикистан, 2018. – Т. 20, № 2–3. – С. 166–169.

33. Распределение гена XRCC1 Arg399Gln и P53Arg72Pro у детей с острыми лейкозами [Текст] / А. А. Усенова, А. А. Аманкулова, Г. С. Джунушалиева, Э. К. Макимбетов // Педиатрия и детская хирургия. – Казахстан, 2019. – Т. 1 (95). – С. 176–178.

34. Характеристика детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от некоторых гематологических показателей [Текст] / А. А. Усенова, Г. С. Джунушалиева, Н. А. Агаева, Э. К. Макимбетов // Педиатрия и детская хирургия. – Казахстан, 2019. – Т. 1 (95). – С. 178–180.

35. **Usenova, A. A.** An Association of P53 Arg72pro Polymorphism With Survival Rate in KYRGYZ Ethnic Children With Acute Lymphoblastic Leukemia [Text] / A. A. Usenova, E. Makimbetov, A. Amankulova // 52th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Virtual Congress, October 14–17. – Pediatric Blood & Cancer. – 2020. – Vol. 67, IssueS 4. – P.143. – Abstract.

36. **Usenova, A. A.** Publication Only Topic: Disease Orientated / AS01 Haematology / AS01.a Acute Lymphoblastic Leukaemia [Text] / A. A. Usenova, E. Makimbetov, A. Amankulova // Supplement 5 Pediatric Blood & Cancer. – 2021. – Vol. 68. – P. 453. – Abstract.

37. The Relationship between Gene Polymorphisms of the XRCC1 and TP53 with the Gender of Children with Acute Leukemia [Electronic source] / A. A. Usenova, S. Akhunbaev, A. Tumanbaev, E. Lim // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2023. – Vol. 24. – P. 613-621. – Access mode: http://journal.waocp.org/article_90497_fd587a3df177f1708d36a3c11c0aafd2.pdf

Усенова Асель Абдумомуновнанын «Кыргызстандагы балдардын курч лейкозунун эпидемиологиялык жана молекулярдык генетикалык өзгөчөлүктөрү» деген темадагы 14.01.12 – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: залалдуу жаңы шишиктер, курч лимфобласттык лейкоз, курч миелобласттык лейкоз, оорундуулук, жашоо туруштугу, гендердин полиморфизми, TP 53, XRCC.

Изилдөөнүн объектиси: Балдардын курч лейкозунун 431 учуру, бардык катталган учурлардын ичинен курч лимфобласттык лейкоздун 310 учуру (71,9%) жана курч миелобласттык лейкоздун 121 учуру (28,1%) иликтенди.

Изилдөөнүн пременти: оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүн камтыган, оорундуулуктун негизги көрсөткүчтөрүн изилдөө, оорундуулуктун таралышынын географиялык өзгөчөлүктөрүн, ошондой эле жынысына, жашына жана жашоо шартына жараша баамдоо. Курактык жана жыныстык факторлорго жараша гематологиялык көрсөткүчтөрдү талдоо. TP53 жана XRCC1 гендердин рецидивсиз жашоо туруштугун жана полиморфизмин, ошондой эле алардын байланышын изилдөө.

Изилдөөнүн максаты: Кыргызстандагы балдардын курч лейкозунун эпидемиологиялык жана молекулярдык генетикалык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөөнүн ыкмалары: ар бир өзүнчө алынган аймакта мейкиндик талдоосунун ыкмалары, ошондой эле ар бир нозология үчүн графикалык талдоо, дейре жашоону, полимераздык чынжыр реакциясын, чектөө фрагментинин

узундугу полиморфизмин талдоого мүмкүндүк берген SPSS статистикалык программаларынын пакети.

Алынган жыйынтыктар жана алардын жанылыгы. Кыргыз Республикасында курагына, жынысына, улутуна жана жашоо шартына жараша негизги эпидемиологиялык мүнөздөмөлөрдү чагылдырган балдардын курч лейкоз оорундуулугуна эпидемиологиялык талдоо берилген. Кыргызстанда биринчи жолу курч лимфобласттык жана миелобласттык лейкоз менен ооруган балдарда XRCC1 жана TP53 гендердин полиморфтук локустарынын аллелдеринин жана генотиптеринин жыштыгы аныкталды. XRCC1 генинин Arg399Gln гендеринин жана TP53 генинин Arg72Pro гендеринин полиморфтук локустары аныкталып, курч лейкоздун өрчүү тобокелдиги статистикалык ишенимдүү аныкталган. Изилденген гендердин полиморфизмдеринин болушунун клиникалык маанилүүлүгү жана алардын негизги клиникалык мүнөздөмөлөрү менен байланышы аныкталган. Биринчи жолу курч лейкоздун молекулярдык-генетикалык өзгөчөлүктөрү изилденген, бул мындан ары дарылоонун адекваттуу тандоосун жасоого жана натыйжада жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүн жана рецидивсиз мезгилди жакшыртууга мүмкүндүк берет.

Колдонуу тармагы: онкология, балдар онкологиясы, саламаттык сактоо.

РЕЗЮМЕ

диссертации Усеновой Асель Абдумомуновны на тему: «Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности острых лейкозов у детей в Кыргызстане» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Ключевые слова: злокачественные новообразования, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, заболеваемость, выживаемость, полиморфизм генов, TP 53, XRCC.

Объект исследования: обследованы 431 случай острого лейкоза у детей, из всех зарегистрированных случаев 310 (71,9%) случаев острого лимфобластного лейкоза и 121 (28,1%) острого миелобластного лейкоза.

Предмет исследования: изучение основных показателей заболеваемости, включающих в себя стандартизованные показатели заболеваемости, оценка географический особенностей распространения, а также заболеваемости в зависимости от пола, возраста и условий проживания пациентов. Анализ гематологических показателей в зависимости от возрастного и полового факторов. Изучение показателей безрецидивной выживаемости и полиморфизма генов TP53 и XRCC1, а также их взаимосвязь.

Цель исследования: определить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности острых лейкозов у детей в Кыргызстане.

Методы исследования: методы пространственного анализа в каждом отдельно взятом регионе, а также графического анализа для каждой нозологии, пакет статистических программ SPSS, позволяющих провести анализ дожития, а также полимеразно-цепная реакция, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов.

Полученные результаты и их новизна. Представлен эпидемиологический анализ заболеваемости острыми лейкозами у детей в Кыргызской Республике, с отражением основных эпидемиологических характеристик в зависимости от возраста, пола, национальности и условий проживания. Впервые в Кыргызстане определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов XRCC1 и TP53 у детей, страдающих острым лимфобластным и миелобластным лейкозом. Проведена идентификация полиморфных локусов генов Arg399Gln гена XRCC1 и Arg72Pro гена TP53, а также статистически достоверно определен риск развития острого лейкоза. Определена клиническая значимость наличия полиморфизма изученных генов и их связь с основными клиническими характеристиками. Впервые изучены молекулярно-генетические особенности острых лейкозов, что в дальнейшем сделает возможным адекватный выбор лечения и как следствие, улучшение показателей выживаемости и безрецидивного периода.

Область применения: онкология, детская онкология, здравоохранение.

SUMMARY

dissertation work of Usenova Asel Abdumomunovna on the topic "Epidemiological and molecular genetic features of acute leukemia in children in Kyrgyzstan", presented for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.12 - oncology

Keywords: malignant neoplasms, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, incidence, survival, gene polymorphism, TP 53, XRCC.

Object of study: 431 cases of acute leukemia in children were examined. Out of all registered cases, 310 (71.9%) were the cases of acute lymphoblastic leukemia and 121 (28.1%) cases - of acute myeloid leukemia.

Subject of study: study of the main indicators of incidence rates, including standardized incidence rates, assessment of the geographical distribution, as well as morbidity depending on gender, age and living conditions of patients. Analysis of hematological parameters depending on age and gender factors. Study of relapse-free survival and polymorphism of the TP53 and XRCC1 genes, as well as their relationship.

Purpose of study: to determine the epidemiological and molecular and genetic features of acute leukemia in children in Kyrgyzstan.

Research methods: methods of spatial analysis in each individual region, as well as graphical analysis for each nosology, a package of statistical programs SPSS that allow to conduct the analysis of survival, and also polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism.

The outcomes and their novelty. An epidemiological analysis of the incidence of acute leukemia in children in the Kyrgyz Republic is presented, reflecting the main epidemiological characteristics depending on age, gender, nationality and living conditions. For the first time in Kyrgyzstan, the alleles frequencies and genotypes of polymorphic loci of the XRCC1 and TP53 genes in children suffering from acute lymphoblastic and myeloid leukemia were determined. The Arg399Gln gene polymorphic loci of the XRCC1 gene and Arg72Pro of the TP53 gene were identified, and the risk of developing acute leukemia was statistically significantly determined. The clinical significance of the presence of polymorphisms of the studied genes and their relationship with the main clinical characteristics were determined. For the first time, the molecular genetic features of acute leukemia were studied, which in the future will make it possible to make an adequate choice of treatment and, as a result, improve survival rates and the relapse-free period.

Scope: oncology, pediatric oncology, healthcare.

Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92