

**И. К. АХУНБАЕВ атындагы КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**
**САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИНЕ КАРШТУУ УЛУТТУК
ОНКОЛОГИЯ ЖАНА ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ**
ЭЛ АРАЛЫК МЕДИЦИНА ЖОГОРКУ МЕКТЕБИ
Д 14.22.655 Диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК 616.155.392-036.22-056.71

УСЕНОВА АСЕЛЬ АБДУМОМУНОВНА

**КЫРГЫЗСТАНДАГЫ БАЛДАРДАГЫ КУРЧ ЛЕЙКОЗДУН
ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫК ЖАНА МОЛЕКУЛЯРДЫК-ГЕНЕТИКАЛЫК
ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

14.01.12 - онкология

Медициналык илимдердин доктору окумуштуулук даражасын
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2023

Илимий иш Эл аралык жогорку медицина мектебинин атайын хирургиялык сабактар кафедрасында аткарылган.

Илимий кеңешчи:

Макимбетов Эмил Кожошович

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян
университетинин онкология жана нурлуу
терапиясы кафедрасынын профессору

Расмий оппоненттер:

Нургалиев Дайыр Жванышевич

медицина илимдеринин доктору,
Эне жана бала Улуттук илимий борборунун
онкогематология бөлүмүнүн башчысы
(Астана ш., Казакстан Республикасы)

Огнерубов Николай Алексеевич

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Г. Р. Державин атындагы Тамбов мамлекеттик
университетинин медициналык институтунун
анатомия, оперативдүү хирургия жана
онкология бөлүмүнүн башчысы (Тамбов ш., РФ)

Султангазиева Бактыгүл Бекбоевна

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо
министрлигинин Улуттук онкология жана
гематология борборунун директору

Жетектөөчү мекеме: Андижан мамлекеттик медициналык институту
(170100, Андижан ш., Өзбекстан Республикасы, Ю. Отабеков көч.,1).

Диссертацияны коргоо 2023-жылдын 14-декабрында саат 14.00 медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын коргоо боюнча И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясына жана Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборуна караштуу Д 14.22.655 диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт, дареги: 720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92, конференц-залы. Диссертацияны коргоонун видеоконференциясына кирүү үчүн шилтеме: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

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

Автореферат 2023-жылдын 13-ноябрында таркатылды.

**Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,
медицина илимдеринин кандидаты**

У.А. Тургунбаев

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Заманбап онкологиянын, атап айтканда балдар онкологиясынын эң актуалдуу көйгөйлөрүнүн бири курч лейкоз көйгөйү бойдон калууда. Курч лейкоздор — кан пайда кылуучу клеткалардан келип чыккан, сөөк чучугунун бузулушу менен мүнөздөлгөн залалдуу шишиктер [Ф. Махачева, Ф. В. Мисюрин, 2017; Н. Н. Мамаев ж.б., 2019; Петинати, Д. И. Дризе, 2021].

Кан пайда кылуучу ткандын залалдуу жаңы шишиктери өзгөчө социалдык мааниге ээ шишиктердин кеңири таралган формаларынын бири болуп саналат, анткени алар көбүнчө балдарда жана жаштарда кездешет, бул ушул оорулар менен күрөшүүнүн натыйжалуу ыкмаларын, анын ичинде эпидемиологиялык изилдөө ыкмаларынын натыйжаларына негизделген издөөнү талап кылат.

Курч лейкоздордун кездешүү түзүмүнүн олуттуу деңгээли жаш курагына жараша болот. Ошентип, 15 жашка чейинки курак тобунда курч лимфобласттык лейкоздор (КЛЛ) катышы: курч миелобласттык лейкоздор (КМЛ) 4:1 түзөт, 15 жаштан 35 жашка чейинки курактагы топто - 1:1,5, ал эми 35 жаш курактагы топто - 1:8 түзөт [Ю. А. Баровская, 2015; З. Х. Ахмерзаева, 2018; А. Р. Волчкова, 2020 жана башкалар].

Курч лейкоздордун клиникалык көрүнүшү өтө өзгөрүлмө жана учурда оорунун жүрүшүнүн клиникалык көрүнүшүнө катышкан молекулярдык-генетикалык механизмдер жөнүндө так түшүнүк жок. Геномдук медицина, заманбап клиникалык медицина менен молекулярдык генетиканын кесилишинде жайгашкан илим, ооруңуулукту адамдын генетикалык жактан аныкталган жеке өзгөчөлүктөрү менен байланыштырат. Заманбап онкогематологиянын муктаждыктарын эске алуу менен сырткы чөйрөнүн факторлорун гана эмес, ошондой эле коркунучтуу шишиктердин өрчүшүн агытуу механизмдеринин бири катары, божомолдоо фактору жана жүргүзүлүп жаткан терапияга жооп кайтаруу фактору катары генетикалык факторлорду да изилдөө зарылчылыгы бар [S. M. Namayandeh et al., 2020; I. Iacobucci, C. G. Mullighan, 2017; M. S. Linet et al., 2016].

Курч лейкоздордо бузулуулар биринчи кезекте супрессордук гендердин, атап айтканда TP53 генинин бузулушу менен байланышкан, ал зыяндуу клеткалардын пайда болушун алдын алуучу (антионкоген) (клетка циклин жөнгө салуучу транскрипция фактору) ролун аткарат. Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган бейтаптар менен дени сак балдарда TP53 жана XRCC1 гендериндеги мутациялардын ортосундагы байланышты салыштырганда интрон 3 жана интрон 6 гомозиготалуу жапайы генотиптеринин кездешүүсүнүн эң жогорку жыштыгы аныкталган. Ал эми эрте балалык куракта курч лимфобласттык лейкоздор пайда болушуна XRCC1, XPD жана CCR5 гендердин аллелдери катышат, алар курч лимфобласттык лейкоздор өрчүү тобокелдигин

жогорулатат [A. Abo-Bakr et al., 2017; H. Inaba, C. Mullighan, 2020; L. A. Williams et al., 2019; M. H. Khan et al., 2016].

Көпчүлүк изилдөөлөр XRCC1 генинин Arg399Gln полиморфизми менен курч лейкоздун, атап айтканда лимфобласттык лейкоздун өрчүү тобокелдигинин ортосундагы байланышты көрсөттү. Мета-анализ, анын максаты XRCC1 генинин генетикалык полиморфизми менен курч лимфобласттык лейкоздун ортосундагы байланышты изилдөө XRCC1 генинин Arg399Gln аллели үчүн балдарда КЛЛ өрчүүсүнүн салыштырмалуу тобокелдиги Arg аллелине салыштырмалуу 1,35 экенин көрсөттү. (95% CI, 1.16-1.57; P <0.0001). Ошондой эле гендердин ар кандай полиморфизмдери менен ар түрдүү этникалык топтордо залалдуу шишиктин пайда болуу ыктымалдыгы ар кандай даражада болот [L. Du et al., 2015; E. Drokow et al., 2015]. Шишик түрү боюнча талдоодо Arg399Gln курч лимфобласттык лейкоздун (КЛЛ) жогорку тобокелдиги менен байланыштуу болгон (OR = 1,50, 95% ИА: 1,11-2,02; OR = 1,35, 95% ИА: 1,02-1,78). Изилдөө КМЛде генетикалык ийкемдүүлүктө Arg194Trp жана Arg399Gln XRCC1 полиморфизмдеринин катышуусун болжойт. Бул эки XRCC1 полиморфизми КМЛ прогностикалык маркерлери болушу мүмкүн, анткени алар жалпы жашоо туруштугу менен олуттуу байланышкан [H. Zhang et al., 2013; C. Banescu et al., 2014]. Бул эки XRCC1 полиморфизми КМЛдин божомолдук маркерлери болушу мүмкүн, анткени алар жалпы жашоо туруштугу менен олуттуу даражада байланышкан [H. Zhang et al., 2013; C. Banescu et al., 2014].

Ошентип, учурда биз генетикалык изилдөө ыкмаларынын тез өнүгүшүн божомолдоо факторлордун бири жана бейтапты дарылоонун тактикасын тандоодогу стратегиялык маанилүү пункту катары көрүп жатабыз. Лейкоздун таралышын жана молекулярдык-генетикалык өзгөчөлүктөрүн, мүмкүн болуучу себептерин жана өрчүү патогенетикалык факторлорун изилдөө, алынган фактыларды акырындык менен топтоо жана илимий талдоо калкка онкологиялык жардам көрсөтүүнү уюштурууну өркүндөтүүгө, бүтүндөй онкологиялык кызматты пландаштырууда жана ишинде стратегиялык маанилүү маселелердин бири болуп саналган коомдук жана жеке алдын алуунун эн натыйжалуу жолдорун табууга көмөктөшөт.

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

Изилдөөнүн максаты: Учурдагы изилдөөнүн максаты Кыргызстандагы балдардын курч лейкоз оорусунун эпидемиологиялык жана молекулярдык-генетикалык өзгөчөлүктөрүн аныктоо болуп саналат.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Кыргызстанда 2006-жылдан 2016-жылга чейинки мезгилде балдардын курч лейкозунун оорундуулугунун деңгээлин жана түзүмүн изилдөө. (10 жыл);

2. Курагы, жынысы, этникалык теги, аймагы жана жашоо шартына (шаардык, айылдык) жараша курч лейкоз ооруңдуулугу жөнүндө маалыматтарды изилдөө;

3. Кыргызстандагы балдардагы курч лейкоздон жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүн эсептөө;

4. Балдардагы курч лейкоздордун XRCC1 жана TP53 гендердин полиморфтук локустарынын аллелдеринин жана генотиптеринин жыштыгын аныктоо;

5. Курч лейкоздордун өрчүшүнө статистикалык жактан олуттуу таасир этүүчү полиморфтук локустардын байланыштарын аныктоо;

6. XRCC1 жана TP53 гендеринин генотиптеринин таралуу жыштыгы менен байланыштагы КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптардагы индукциялык жана консолидациялык терапиянын негизги натыйжаларын изилдөө.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы. Кыргыз Республикасында жаш курагына, жынысына, улутуна жана жашоо шартына жараша негизги эпидемиологиялык мүнөздөмөлөрдү чагылдырган балдардын курч лейкоз ооруңдуулугуна эпидемиологиялык талдоо берилген.

Кыргызстанда биринчи жолу курч лимфобласттык жана миелобласттык лейкоз менен жабыркаган 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 жактан далилдүү түрдө аныкталган. Изилденген гендердин полиморфизмдеринин болушунун клиникалык маанилүүлүгү жана алардын негизги клиникалык мүнөздөмөлөрү менен байланышы аныкталган.

Биринчи жолу курч лейкоздордун молекулярдык-генетикалык өзгөчөлүктөрү изилденген, бул мындан ары дарылоону адекваттуу тандоого мүмкүндүк берет жана натыйжада жашоо туруштугун жана рецидивсиз мезгилдин көрсөткүчтөрүн жакшыртууга мүмкүндүк берет.

Алынган натыйжалардын тажрыйбалык маанилүүлүгү. Бул иштин тажрыйбалык маанилүүлүгү анын республиканын балдар калкынын арасында тобокелдиктин жогорку топторун аныктоо үчүн негизги базаны түзүүгө мүмкүндүк берүүсүндө, бул изилдөөлөрдүн эпидемиологиялык гана эмес, ошондой эле генетикалык жыйынтыгы боюнча тобокелдик топторду түзүүнүн негизинде калктын балдар арасында оорунун алдын алуу боюнча программаларды иштеп чыгууга мүмкүндүк берет. Изилденген гендердин полиморфизминин натыйжалары бейтаптардын генетикалык абалын андан ары тереңирээк изилдөөгө, ошондой эле генетикалык кеңеш берүүнүн мүмкүнчүлүктөрүн кеңейтүүгө мүмкүндүк берет. Молекулярдык генетикалык өзгөчөлүктөрдү изилдөө генетикалык өзгөрүүлөрдү эске алуу менен терапияны

жүргүзүүгө мүмкүндүк берет, бул рецидивсиз мезгилдин жана жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүнө олуттуу таасирин тийгизет.

Алынган натыйжалардын экономикалык маанилүүлүгү. Иш социалдык мүнөзгө ээ жана республиканын балдар калкынын арасында жогорку тобокел топторду түзүүгө багытталган. Эл аралык жогорку медицина мектебинде түзүлгөн генетика лабораториясы келечекте терапияны жүргүзүүдө эсепке алуу максатында генетикалык изилдөөнү кеңири жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

Коргоого алынып чыгуучу диссертациянын негизги жоболору:

1. Кыргызстанда балдар калкынын арасында курч лейкоздун ооруңдуулугу бирдей эмес;

2. Республиканын балдар калкынын арасында курч лейкоздордун таралышында географиялык, курактык жана этникалык айырмачылыктар бар;

3. Жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрү лейкоздун түрүнө жараша болот;

4. ККЛ жана КМЛ менен ооруган балдарда p53 Arg72Pro генинин Arg/Arg, Arg/Pro жана Pro/Pro генотиптерин изилдөөдө статистикалык маанилүү айырмачылыктар табылган жок (z-критерийи < 1,0);

5. Arg399Gln XRCC1 генинин генотиптеринин жыштыгы балдардагы курч лимфолейкоздо болжолдоонун алдын ала көрсөткүчү болушу мүмкүн.

Издөнүүчүнүн жеке салымы. Бул изилдөө үчүн зарыл болгон бардык материалдар түздөн-түз автор тарабынан иштелип чыккан: максаттарды жана милдеттерди коюу, изилдөө жүргүзүү этаптарында. Алынган маалыматтарды статистикалык иштетүү жана талдоо автор тарабынан жеке ишке ашырылган.

Диссертациянын жыйынтыктарын апробациялоо. Диссертациянын негизги жоболору Эл аралык жогорку медицина мектебинин хирургиялык оорулар кафедрасынын бөлүмдөр аралык конференциясында, Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасында, педиатриялык онкология форумунда плакат доклады катары (VIVA St.Jude Forum of Pediatric oncology, Сингапур, 2018), Глазгодо, Улуу Британияда Эл аралык конференцияда плакат доклады катары (2018 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival), «Илим жана коом: ой жүгүртүүлөр, көз караштар жана мүмкүнчүлүктөр» XVII Эл аралык жаш окумуштуулардын дисциплиналар аралык форумунда (Москва, 2018-ж.), «XXI кылымдагы фундаменталдык жана клиникалык медицинанын көйгөйлөрү жана чакырыктары» республикалык илимий конференцияда (Бишкек, 2018-ж.), «Медицина илими жана билим берүү тармагындагы инновациялар» аттуу жаш окумуштуулардын илимий-тажрыйбалык конференциясында (Чолпон-Ата, 2018-ж.); педиатрия жана балдар хирургиясы боюнча Эл аралык илимий-тажрыйбалык конференцияда (Алматы, 2019-ж.) баяндалган жана талкууланган.

Диссертация жыйынтыктарынын басылмаларда чагылдырылышынын толуктугу. Диссертациянын материалдары буюнча 37 илимий эмгек басылып чыкты, анын ичинен 14 макала КРП УАКтын

тизмесинен рецензияланган басылмаларда, 16 макала РИЦИ (РИНЦ) системасы боюнча индекстелген чет элдик журналдарда, 1 монография, 1 окуу китеби, 1 колдонмо, 2 окуу-усулдук колдонмо жана «Scopus» системасы боюнча индекстелген мезгилдүү илимий басылмалардагы 2 макала.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Иш кириш сөздөн турат; эки бөлүмдөн, адабий серепти, изилдөө материалдарын жана ыкмаларды камтыйт; өздүк изилдөөлөрдүн 3 бөлүмүнөн; корутундулар; тыянактар; практикалык сунуштар жана адабияттардын тизмеси (261), алардын 73 орус тилинде жана 188 чет тилдеринде. Диссертация 216 беттен турган, 73 таблица жана 42 сүрөт менен иллюстрацияланган.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Кириш сөзүндө диссертация теманын актуалдуулугун негиздейт, изилдөөнүн максатын жана милдеттерин, алынган натыйжалардын илимий жаңылыгын, изилдөөнүн натыйжаларынын практикалык жана экономикалык маанилүүлүгүн аныктайт. Мындан тышкары, коргоого берилген диссертациялык иштин негизги жоболору, изденүүчүнүн жеке салымы, апробация жана диссертациялык иштин жыйынтыктарынын басылмаларда чагылдырылышынын толуктугу, ошондой эле диссертациянын түзүмү жана көлөмү көрсөтүлөт.

1-бап. Адабий сереп. Бул бөлүмдө ар түрдүү өлкөлөрдө көп борборлуу изилдөөлөрүнүн натыйжалары боюнча балдар калкынын курч лейкоздорунун эпидемиологиялык абалынын учурдагы көрүнүшү келтирилген, анын ичинде рак оорусун изилдөө боюнча Эл аралык агенствосу (IARC's GLOBOCAN). Мындан тышкары, курч лейкоздор оорундуулугун талдоо ата-энелерге да, балдарга да алардын жашоосунун ар кандай мезгилдеринде тийгизген таасирине жараша, ар кандай экологиялык факторлордун, мисалы, химиялык, физикалык, биологиялык жана генетикалык факторлордун таасирине жараша берилген.

Биринчи бөлүмдө курч лейкоздун этиологиясы менен организмдин молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөлөрүнүн ортосундагы байланышка арналган бир топ эмгектер каралат. TP 53 гендеринин полиморфизмине арналган изилдөөлөр деталдуу баяндалган, алардын функциясы клетканын ичиндеги сигналдарды таануу жана берүү жүрүштөрүн жөнгө салуу, геномду оңдоо, клеткалык бөлүнүшү жана өлүмү, б.а., ар кандай тынымсыз өзгөрүп турган шарттарда (вирустук инфекция, гипоксия) жана XRCC1, XRCC гендери менен коддолгон эндогендик ДНК оңдоо системасынын маанилүү компоненти болгон клеткалардын жүрүм-турум программаларын ишке ашырууга көзөмөл жүргүзүүдөн турат, азыр барган сайын "мүмкүнчүлүктүү максат" катары белгиленип, жана андан тышкары, залалдуу шишиктери бар бейтаптарда байкалган апоптоздун ылдамдыгына олуттуу таасирин тийгизет.

2-бап. «Изилдөөнүн материалы жана ыкмалары». Изилдөө мезгилинде (2006-2016-жж.) курч лейкоздун 431 учуру, бардык катталган учурлардын ичинен курч лимфобласттык лейкоздун 310 учуру (71,9%) жана курч миелобласттык лейкоздун 121 учуру (28,1%) катталган. Катталган учурларды жынысы боюнча бөлүштүрүүдө 163 учур кыздар (38,8%) жана 268 (62,2%) балдар болгон.

Бардык алынган маалыматтар оорулардын Эл аралык классификациясына ылайык классификацияланган жана кайталанбашы үчүн маалыматтар массиви алфавитке бөлүнгөн.

2.2 Изилдөөнүн эпидемиологиялык ыкмалары. Мейкиндик жана убакыттык өзгөрүүлөрдү изилдөө үчүн ар бир аймакта мейкиндик талдоо ыкмаларын, ошондой эле ар бир нозология боюнча графикалык талдоону колдонуу менен Кыргызстандын балдар калкынын лейкозунун ооруңдуулугунун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүн изилдөө жүргүзүлдү.

Алынган маалыматтарды талдоо ар бир белгилүү изилдөө аймагында жаш курагы, жынысы боюнча бөлүштүрүү менен балдар калкынын саны жөнүндө маалыматтын натыйжасында мүмкүн болду (курактык критерийлер 0 жаштан 4 жашка чейин, 5 жаштан 9 жашка чейин жана 10 жаштан 14 жашка чейин). Алынган маалыматтардын негизинде ар бир курактык класста (0-4 жаш, 5-9 жаш жана 10-14 жаш) ооруңдуулуктун курактык интенсивдүү же одоно көрсөткүчтөрү эсептелген, мындан тышкары, биздин изилдөөбүздө 95% ишенич аралыгы колдонулган, дүйнөлүк стандарттык калктын санын эсепке алууда ооруңдуулук көрсөткүчүнүн стандарттык катасын эсептөө үчүн зарыл болгон стандартташтырылган ооруңдуулук көрсөткүчүнүн (VAR) вариациясы (VAR) аныкталган.

Дейре жашоону/жашоо туруштугун талдоо үчүн SPSS статистикалык программаларынын пакети колдонулду, бул тандалма топ жөнүндө толук эмес маалымат болгон учурларда дейре жашоонун талдоосун жүргүзүүгө мүмкүндүк берет: дейре жашоонун таблицалары (Life tables), Каплан–Мейер ыкмасы (Kaplan–Meier analysis), Кокс регрессиясы (Cox regression), Кокс регрессиясы убакытка көз каранды божомолдоочу өзгөрмөлөрү менен (Cox regression with time dependent covariates).

2.3 Молекулярдык-генетикалык изилдөө ыкмалары. Изилдөөгө 100 кыргыз улутундагы бейтаптар катышты, алардын 77 (77,0%) курч лимфобласттык лейкоз жана 22 (22,0%) курч миелобласттык лейкоз менен жабыркаган, 1 бала бифенотиптик варианты менен. Бардык лейкоз менен ооруган балдар баштапкы оорулуу катары катталган, б.а. кандын залалдуу шишигинин жаңы аныкталган диагнозу менен, натыйжада курч лейкозду дарылоо үчүн радикалдык программа боюнча атайын терапия алышкан.

Молекулярдык-генетикалык изилдөөлөр Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Академик Мирсайд Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун алдындагы

молекулярдык биология жана медицина илим-изилдөө институтунун базасында директор Ж.Т. Исакованын жетекчилиги астында жүргүзүлдү.

Гендердин полиморфизмин аныктоо үчүн изилдөөнүн бир нече этаптары жүргүзүлдү, анын ичинде: ДНКны кандан бөлүп алуу, полимераздык чынжыр реакциясы, андан кийин чектөө фрагментинин узундугу полиморфизминин анализи (*in vitro* атайын ферменттердин жардамы менен айрым ДНК фрагменттерин көп жолу көчүрүү жана чектөө фрагментинин полиморфизмин аныктоо), ДНК электрофорези. ДНКнын фрагменттерин өлчөмү боюнча бөлүү үчүн (узундугу: кыска жана узун).

2.4 Балдардын курч лимфобласттык лейкозун дарылоо ыкмалары.

Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (Бишкек) жана Облустар аралык балдар клиникалык ооруканасынын (Ош) балдар онкогематология бөлүмдөрүндө курч лимфобласттык лейкоз менен 77 бала дарыланган.

Диагнозду текшерүү сөөк чучугунун жана перифериялык кандын сүртүдүсүнүн цитологиялык жана цитохимиялык изилдөөлөрүнүн, ошондой эле иммунофенотиптин жардамы менен жүргүзүлгөн.

2.5 Балдардын курч миелобласттык лейкозун дарылоо ыкмалары. Бул бөлүмдө курч миелобласттык лейкозду дарылоонун негизги схемалары көрсөтүлгөн. Курч миелобласттык лейкоз менен ооруган бейтаптар да Улуттук онкология жана гематология борборуна жаткырылган жана схемалар боюнча тиешелүү дарылоону алышкан: индукциянын биринчи фазасы менен дарылоо – ADE же даунорубицин жана вепезидди цитозарсыз киргизүү, ADE + HD ARA-C ремиссиясын индукциялоо жана ремиссияларды консолидациялоо: HD ARA-C + VP-16 режими.

3-бап. Кыргызстандагы балдардын курч лимфобласттык лейкозунун эпидемиологиясы.

3.1 Курч лимфобласттык лейкоз оорундуулугунун одоно жана стандартташтырылган көрсөткүчтөрү.

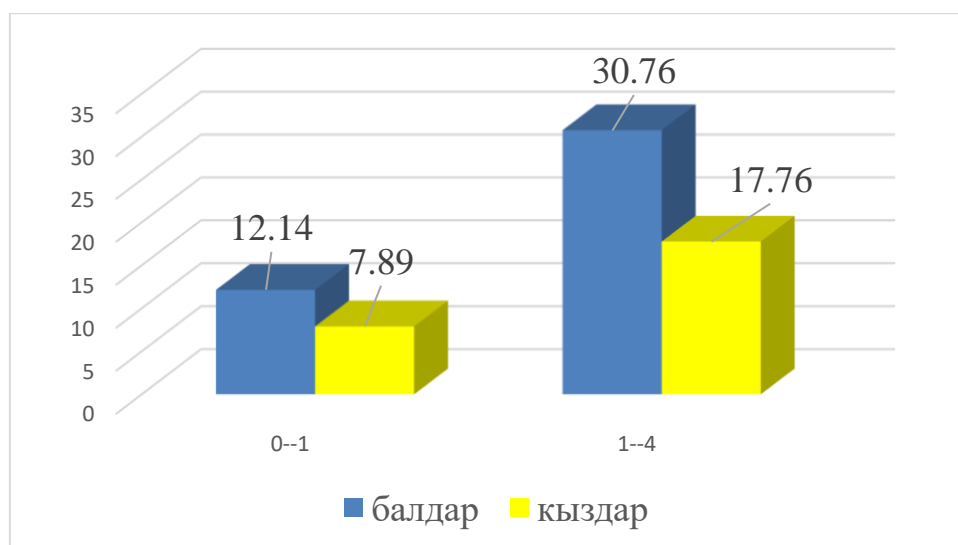
Изилдөө мезгилинде (2006-2016) Кыргызстанда 0 жаштан 14 жашка чейинки курактагы 310 курч лимфобласттык лейкоз оорусунун учурлары катталган. Ооругандардын эң көп саны (145 бала (46,8%)) 0 жаштан 4 жашка чейинки курактык топто аныкталган, 29,3% 5 жаштан 9 жашка чейинкилер, 23,9% 10 жаштан улуулар катталган. Алынган жыйынтыктарга ылайык, көпчүлүк учурлар 0 жаштан 4 жашка чейинки куракта катталган, оорундуулуктун максималдуу көрсөткүчү 0 жаштан 4 жашка чейинки курак категориясында 1 миллион балага 22,4 маани менен, андан кийин 5тен - 9 жашка чейин кемүү тартибинде катталган жана 10-14 жаш, 1 000 000 бала курактагы тургунга 16,6 жана 13,9 маанилери менен. Оорундуулуктун курактык коэффициентин эсептөөдө 12 айга чейинки курактык категорияда 1 млн бала калкынын көрсөткүчү 10,33, ал эми 1 жаштан 4 жашка чейинки диапазондо 24,86 түздү. Көптөгөн булактар курч лимфобласттык лейкоздун өрчүү тобокелдигинин эң жогорку чеги 2 жаштан 4 жашка чейинки куракта болоорун

белгилешет. 0 жаштан 4 жашка чейинки курактагы КЛЛ оорундуулугунун одоно көрсөткүчү 1 млн балдар калкынын 22,4 түзөт.

Кыргызстанда 0 жаштан 14 жашка чейинки курактык категориясында 1 млн бала калкна эсептелген КЛЛ оорундуулугунун одоно көрсөткүчү стандартташтырылган көрсөткүчтөрдөн айырмаланган мааниге ээ болуп, 17,9 түздү, ал эми дүйнөлүк стандарттын калкы боюнча эсептөөдө стандартташтырылган көрсөткүчтүн мааниси 5,6 түзгөн. Стандарттык катаны эсептөөнү эске алуу менен бул маани 1 млн бала калкы үчүн $5,6 \pm 0,1$ түздү. Көрсөткүчтөрдөгү олуттуу айырма, балким, дүйнө калкы менен Кыргыз Республикасынын балдар калкынын (0-14 жаш) ортосундагы айырма менен да, башка өлкөлөрдүн калкына салыштырмалуу курактык категорияларынын бирдей эмес бөлүштүрүлүшү менен да түшүндүрүлөт, мында 0 жаштан 14 жашка чейинки калктын үлүшү бир аз төмөн.

Кыргызстанда изилдөө мезгилинде (2006-2016-жж.) 0 жаштан 4 жашка чейинки курактык категориясында КЛЛ 145 учуру катталган, анын ичинен 22,8% ооруга чалдыккандар (33 бала) 1 жашка чейинки категорияда катталган. 12 айга чейинки курактык категорияда оорундуулуктун курактык коэффициентин эсептөөдө 1 млн бала калкынын көрсөткүчү 10,33, ал эми 1 жаштан 4 жашка чейинки диапазондо 24,86 түздү. Көптөгөн булактар курч лимфобласттык лейкоздун өрчүү тобокелдигинин эң жогорку чеги 2 жаштан 4 жашка чейинки курака туура келээрин белгилешет. КЛЛ оорундуулугунун одоно көрсөткүчү 0 жаштан 4 жашка чейинки курактагы 1 млн бала калкына көрсөткүчтүн 22,4 түзөт.

Бул курактык категориясында жынысы боюнча бөлүштүрүү төмөнкүдөй болгон: 91 (62,8%) эркек балдар, 54 (37,2%) кыз балдар катталган. Эки топто тең оорундуулуктун деңгээли курагына жараша 1 жаштан 4 жашка чейинки категорияда көрсөткүчтөр жогору болгон, 1 жашка чейинки категориядагы көрсөткүчтөр менен салыштырганда, 1 млн бала курактагы калкка 1 жашка чейинки эркектер үчүн 12,14, жана 1 жаштан 4 жашка чейин 30,76 түздү, 1 жашка чейинки аялдар үчүн 7,89 жана 1 жаштан 4 жашка чейинки балдар үчүн 17,76 түздү (3.1.3-сүрөт).



3.1.3-сүрөт – Жыныстык таандыгын эске алуу менен 0 жаштан 1 жашка чейинки жана 1-4 жашка чейинки курактык мезгилде КЛЛ оорундуулугунун курактык көрсөткүчтөрү.

Ар бир курактык категорияда оорундуулуктун көрсөткүчтөрү кыздарга караганда балдарда жогору болгон. оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүн салыштырганда кыздарга караганда $5,06 \pm 0,2$ көрсөткүчү менен балдарда жогору ($3,00 \pm 0,16$). Шаар чөйрөсүнүн жашоочуларында, айыл жергесинин жашоочуларындай эле 0 жаштан 12 айга чейинки курактагы оорундуулуктун мааниси 12 айдан 4 жашка чейинки мезгилге салыштырмалуу шаар чөйрөсүндө 12,47 жана 22,51, айыл жергесинде 9,29 жана 26,05 түзүү менен төмөн. Шаарда оорундуулуктун стандартташтырылган деңгээли $4,19 \pm 0,17$ жана айыл аймагында жашагандар үчүн $4,05 \pm 0,03$ болгон.

3.2 Курч лимфобласттык лейкоздун оорундуулугунун пайда болуу көрсөткүчү жынысына жараша.

Бардык катталган 310 учурдун ичинен 118 (38,1%) кыздар жана 192 (61,9%) эркек балдар, кыз/бала катышы 0,6:1 түздү, күтүлгөндөй эле, ооруга чалдыккандардын санынын көбү 0 жаштан 4 жашка чейинки курак мезгилине туура келген – 45,8% (54 кыз), 5-9 жаштагы курактык категорияда - 31,4% жана 10 жаштан 14 жашка чейинкилер - 22,9% бир аз төмөн. Оорундуулуктун курактык көрсөткүчтөрү ушундай эле бөлүштүрүлгөн, эң жогорку маани 0-4 жашта 17,0 1000 000 калкка 14 жашка чейинки курактагы мезгилде алынган, 5-9 жашта жана 10-14 жашта 1 млн балага 13,8 жана 10,3 туура келет.

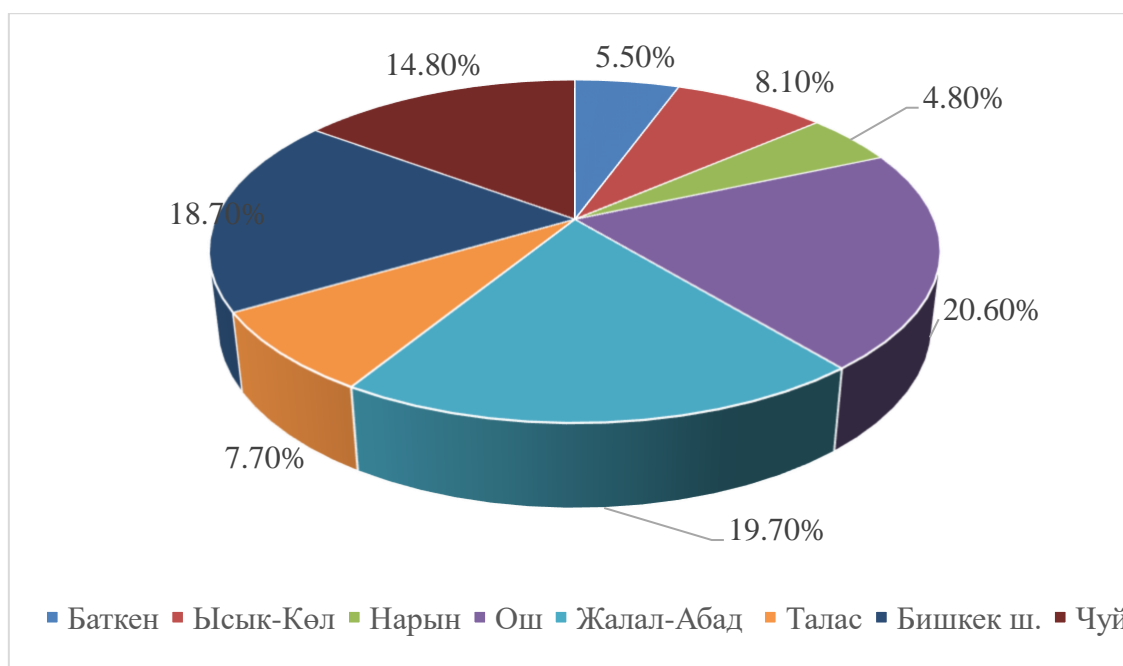
Кыздардагыдай эле эркек балдарда ооруга чалдыккандардын эң көп саны 0 жаштан 4 жашка чейин 47,4% (91 учур), 5 жаштан 9 жашка чейин 28,1% жана эң азы 10 жаштан жогору - 24,5% катталган. Мурда алынган маалыматтарды тастыктаган оорундуулуктун курактык көрсөткүчтөрү жана оорундуулуктун максималдуу маанилери 0 жаштан 4 жашка чейинки куракта, 14 жашка чейинки 1 000 000 калкка 27,5 түздү, эң төмөнкү маани - 10-14 жаш (17,3) жана 5-9 жашка чейинки курактагы калктын 1 млн балага 19,3 көрсөткүчү менен минималдуу деңгээлден бир аз ашат.

Эркек балдар үчүн эсептөөдө алынган оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүнүн маанисин талдоодо, кыздар үчүн алынган көрсөткүчтөрдөн (4,36) бир аз ашып кеткени (1 000 000 балдар калкына 6,80) байкалган. Стандарттык ката маалыматтары аналитикалык эсептөөлөргө киргизилгенде, балдар жана кыздар үчүн оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрү тиешелүүлүгүнө жараша $6,8 \pm 0,002$ жана $4,36 \pm 0,16$ болгон.

Стандартташтырылган оорундуулуктун көрсөткүчүнөн тышкары, курч лимфобласттык лейкоздун пайда болуусунун кумулятивдик тобокелдигине талдоо жүргүзүлгөн. Кыргызстанда башка оорулардан өлүмдүн себеби жок болгон учурда, КЛЛден өлүмдүн пайда болуу тобокелдиги 0,01 түзөт.

Балдарда жана кыздарда КЛЛ кумулятивдик өрчүү тобокелдиги бир аз айрымаланат, кыздарда КЛЛ кумулятивдик өрчүү тобокелдиги 0,007, ал эми балдарда 0,011, б.а. балдарда КЛЛ өрчүү тобокелдиги кыздарга караганда бир аз жогору болгон.

3.3 Курч лимфобласттык лейкоздун таралышынын аймактык өзгөчөлүктөрү. Кыргыз Республикасы 7 облусту камтыйт жана КЛЛ учурларынын максималдуу саны Ош жана Жалал-Абад облустарында, эң азы Нарын облусунда катталган. Бул аймактардын аянтынын чоңдугу жана республиканын түштүгүндөгү райондордо жашаган калктын олуттуу саны дал ушул региондордо алынган максималдуу маанилердин фактысын түшүндүрүүчү фактор болуп саналат.



3.3.1-сүрөт – Курч лимфобласттык лейкоздун катталган учурларынын пайызы.

Аймактык өзгөчөлүктөргө жараша пайыздык катышты изилдөөдө эң жогорку пайыз Ош жана Жалал-Абад облустарында катталган (тиешелүүлүгүнө жараша 20,60% жана 19,70%) (3.3.1-сүрөт).

Оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүн өлчөөдө, ооруга чалдыкандардын максималдуу пайызы Ош облусунда алынганы менен, оорундуулуктун эң жогорку көрсөткүчтөрү Бишкек шаарында 1 млн калкка 20,80 жана Жалал-Абад облусунда 20,08 көрсөткүчү менен алынган, Ош, Нарын, Ысык-Көл жана Талас облустарында оорундуулуктун көрсөткүчтөрү болжол менен бирдей (16,81; 15,26; 16,55; 16,50) жана минималдуу көрсөткүчтөр Нарын жана Баткен облустарында, тиешелүүлүгүнө жараша, 15,26 жана 11,50 болгон.

Оорундуулуктун көрсөткүчтөрүн салыштырганда шаарда жашаган балдардын оорундуулугунун көрсөткүчү 1 млн калкка 18,83 түздү, бул айыл жергесиндеги оорундуулук көрсөткүчүнөн (1 млн калкка 17,58) ашкан. Айыл

жергесинде катталган учурларынын санынын дээрлик эки эсе көп болгонуна карабастан, оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрү көп айырмаланбайт. Шаарда оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчү 1 млн адамга $5,85 \pm 0,33$, айыл жергесинде жашагандар үчүн $5,50 \pm 0,14$ түздү.

Мындан тышкары, 3.3.2-таблицада курч лимфобласттык лейкозду оорундуулугунун салыштырмалуу тобокелдиги келтирилген, бул шаардагы жана айыл жериндеги оорундуулуктун көрсөткүчтөрүнүн ортосундагы чыныгы катышты ишенимдүү чагылдырат.

Мында стандартташтырылган көрсөткүчтөрдүн катышынын 95% ишеним аралыгы 0,98 (төмөнкү чек) жана 1,14 (жогорку чек) чегинде болгон.

3.3.2-таблица – Кыргызстандын шаар жана айыл калкындагы курч лимфобласттык лейкозду оорундуулугунун стандартташтырылган көрсөткүчү жана салыштырмалуу тобокелдиги (2006-2016-жж.)

түрү	калк	саны	стан. көрсөт.	салышт. тобокел.	95 % ишеним интервалы	ката ыктымалдыгы Р
КЛЛ	шаар	103	$5,85 \pm 0,33$	1,06	(0,98; 1,14)	$p < 0,05$
	айыл	207	$5,50 \pm 0,14$			

Шаарда жана айыл жергесинде жашаган кыздардын оорундуулук көрсөткүчтөрүн салыштырганда айыл жергесинде жашаган кыздардын оорундуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчү шаарда жашагандарга караганда жогору, 1 млн балдар калкына тиешелүүлүгүнө жараша $4,62 \pm 0,04$ жана $3,84 \pm 0,02$ түзөт. Эркек балдарда такыр башка көрүнүш пайда болот, жогорудагыга окшош. Ошондо, шаарда оорундуулуктун көрсөткүчтөрү айыл жергесине караганда жогору, 1 млн балдар калкына тиешелүүлүгүнө жараша $7,88 \pm 0,09$ жана $6,31 \pm 0,03$ түзөт.

3.4 Курч лимфобласттык лейкозду этникалык факторго жараша таралышы. Этникалык таандыгына жараша бөлүштүрүү көрсөткөндөй, 230 кыргыз улутундагы балдар, бул 74,2% түздү, аралаш топтогу минималдуу көрсөткүчтөр (дунгандар, корейлер, чечендер, түрктөр жана башкалар) катталган учурлардын жалпы санынын 3,9% түзөт. Өзүнчө топ өзбек жана орус улутундагы адамдар болгон, алар тиешелүүлүгүнө жараша 14,5% жана 7,40% мааниге ээ болду.

Алынган натыйжаларды талдоодо балдардагы курч лимфобласттык лейкозду оорундуулугунун көрсөткүчү Кыргыз Республикасынын калкынын саны боюнча үчүнчү орунду ээлеген орус улутунун өкүлдөрүнүн сандык курамындагы азыраак пайызга (1 млн. калкка 18,03) карабастан эң жогорку көрсөткүчкө ээ экени аныкталган. Мындан тышкары, бул жогорулоо башка

жергиликтүү этникалык топторго (кыргыздар жана өзбектер) салыштырмалуу статистикалык жактан маанилүү болгон ($p < 0,05$).

Кыргыз жана өзбек улутундагы балдардын ооруңдуулугунун көрсөткүчтөрү бир аз айырмаланып, 1 млн бала калкына 15,63 жана 14,46 маанилери менен айырмаланат. Ооруңдуулуктун минималдуу маанилери бир топко бириккен этникалык топтордон алынган, 1 млн бала калкына 10,74 түзөт (3.4.2-таблица). Алынган маалыматтар балдардагы лейкозун этникалык өзгөрмөлүүлүгүн, атап айтканда, балдар онкогематологиясындагы эң кеңири таралган түрү курч лимфобласттык лейкозду көрсөтөт.

3.4.2-таблица – Этникалык топтордун арасында балдардын курч лимфобласттык лейкозунун ооруңдуулугу

этникалык топ	оорулуулардын саны	калктын саны (<15 лет)	ооруңдуулук көрсөткүчү
кыргыздар	230	1 856 220	$15,63 \pm 0,65$
өзбектер	44	276 480	$14,46 \pm 0,72$
орустар	23	115 920	$18,03 \pm 0,54^*$

Эскертүү: * - $p < 0,05$ кыргыздарга жана өзбектерге карата

4-бап. Кыргызстандагы балдардын курч миелобласттык лейкозунун эпидемиологиясы.

4.1 Курч миелобласттык лейкозунун одоно жана стандартташтырылган ооруңдуулук көрсөткүчтөрү. Изилденген убакыт арасында 14 жашка чейинки курак категориясында 121 учур катталган. Катталган учурларды курактык бөлүүнү эске алуу менен дифференциялоо бейтаптардын максималдуу саны 10-14 жашта (44%), бир аз азыраак 5 жаштан 9 жашка чейин (31%), эң азы 4 жашка чейинки (25%) куракта экендигин көрсөттү.

Курагы боюнча көрсөткүчтөрдү изилдөөдө ооруңдуулуктун эң төмөнкү көрсөткүчтөрү 0 жаштан 4 жашка чейинки курактагы 1 млн бала калкына 4,63 түздү, ал эми эң жогорку көрсөткүчтөр 1000000 калкка 9,98 маани менен 10 жаштан жогорку балдардан алынды (4.1.1-таблица). 5 жаштан 9 жашка чейинки балдарды камтыган курактык мезгилде ооруңдуулуктун көрсөткүчүнүн мааниси 1 000 000 калкка 6,95 түздү.

Курч миелоиддик лейкозун ооруңдуулугунун одоно көрсөткүчү 1 млн бала калкына 7,01, стандартташтырылган көрсөткүч 1 млн бала калкына $1,77 \pm 0,02$ түздү.

4.1.1-таблица – Курч миелоиддик лейкозун ооруңдуулугунун курактар боюнча көрсөткүчтөрү

курагы	учурлардын саны	калктын саны	ооруңдуулук көрсөткүчү
0 - 4	30	646830	4,63
5 - 9	38	546642	6,95
10 - 14	53	530847	9,98
	121	1724319	7,01

Изилденген убакыт арасында 1 жашка чейинки 7 бейтап гана (23,3%), жана 1 жаштан 4 жашка чейинки 23 (76,7%) бейтап катталган. Жашы 12 айга чейинки мезгилде ооруңдуулуктун мааниси эркектерде жана аялдарда 3,64 жана 0,60 түздү, ал эми 1 жаштан 4 жашка чейинки категорияда тиешелүүлүгүнө жараша 7,3 жана 2,59 болгон. Стандарттык катаны эске алуу менен ооруңдуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчү балдарда $1,27 \pm 0,07$ жана кыздарда $0,39 \pm 0,002$ болгон.

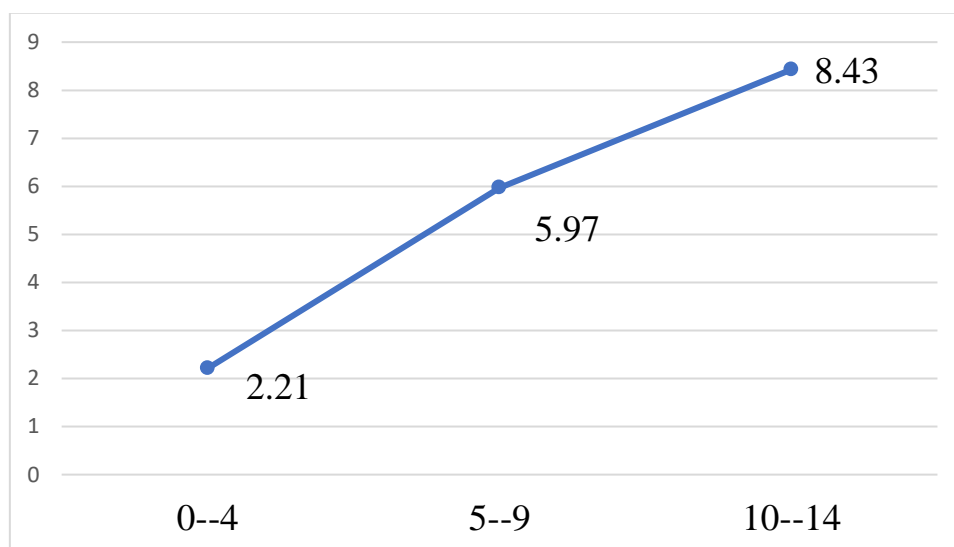
КЛЛ изилдөөдө алынган маанилерден айырмаланып, айыл аймагында КМЛ ооруңдуулугу жана айыл аймагында жашаган катталган бейтаптардын саны 1 000 000 калкка 5,47 жана 2,88 түзүп, шаар чөйрөсүнүн тургундарына салыштырмалуу жогору болуп чыкты. Айыл аймагында жашаган 0-4 жаштагы адамдар үчүн ооруңдуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчү шаардык чөйрөдө жашагандарга $0,52 \pm 0,004$ каршы $1,02 \pm 0,04$ түздү.

4.2 Курч миелобласттык лейкоздун ооруңдуулук көрсөткүчтөрү жыныстык таандыгына жараша. Курч миелобласттык лейкоздун бардык катталган фактыларынын ичинен 76 эркек балдарда (62,8%), кыздарда 45 учур (37,2%) катталган.

Курактар боюнча кыздардагы курч миелобласттык лейкоздун ооруңдуулук көрсөткүчтөрүн (бардык морфологиялык түрлөрү) салыштырганда, ооруңдуулуктун максималдуу мааниси 10 жаштан 14 жашка чейинки курактагы топто 1 000 000 бала калкына 8,43 көрсөткүчү менен көрсөтүлгөн (4.2.2-сүрөт).

КМЛ менен ооруган кыздардын ооруңдуулугунун одоно көрсөткүчү 1 млн бала калкына 5,32 түздү, бирок дүйнөлүк стандарттык калкты эсепке алуу менен эсептегенде, ооруңдуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчү $1,35 \pm 0,04$ түздү.

Эркек балдарда ооруңдуулуктун эң жогорку көрсөткүчү 1 млн бала калкына 11,47 маани менен 10-14 жашта белгиленет, 5-9 жашта ооруңдуулук көрсөткүчү бир аз төмөн - 1 миллион калкка 7,89. Эң төмөнкү көрсөткүчтөр 4 жашка чейинки курактык категориясында алынган, 1 млн бала калкына 6,95 түздү. Эркек балдардын ооруңдуулугунун одоно көрсөткүчү 1 млн бала калкына 8,64, ал эми ооруңдуулуктун стандарттуу көрсөткүчү $2,17 \pm 0,006$ түздү.



4.2.2-сүрөт – Курактык мүнөздөмөлөрдү эске алуу менен кыздардагы курч миелобласттык лейкозун оорундуулугу.

4.3 Курч миелобласттык лейкозун таралышынын аймактык өзгөчөлүктөрү. Кыргызстанда балдардагы курч миелобласттык лейкоз учурларын бөлүү төмөнкүдөй болду, эң көп саны Ош жана Жалал-Абад облустарында, 28 (23,10%) жана 24 (19,80%) катталган. Бишкек шаарында жана Чүй облусунда азыраак, 19 (15,70%) жана 18 (14,90%) учур. Учурлардын эң төмөнкү пайызы Баткен, Ысык-Көл, Талас жана Нарын облустарында байкалат, тиешелүүлүгүнө жараша 10 (8,30%), 10 (8,30%), 6 (5,00%) жана 6 (5,00%).

Жашаган аймагына байланыштуу оорундуулуктун деңгээлинин маанилеринин катышы, эң жогорку көрсөткүч Жалал-Абад жана Ош облустарында белгиленип, тиешелүү облустун 1 млн бала калкына $7,89 \pm 0,18$ жана $7,35 \pm 0,24$ көрсөткүчү менен белгиленди. Бишкек шаарында оорундуулуктун көрсөткүчү бир аз төмөн, $6,84 \pm 0,17$ түзөт, ал эми Чүй жана Баткен облустарынын көрсөткүчтөрү 1 млн калкка бирдей $6,76 \pm 0,44$ маанилерге ээ. Ысык-Көл жана Нарын облустары бири биринен өтө айырмаланган көрсөткүчкө ээ эмес, тиешелүүлүгүнө жараша $6,62 \pm 0,42$ жана $6,10 \pm 0,42$. Эң төмөнкү көрсөткүч Талас облусунда 1 млн калкка $4,12 \pm 0,23$ түздү.

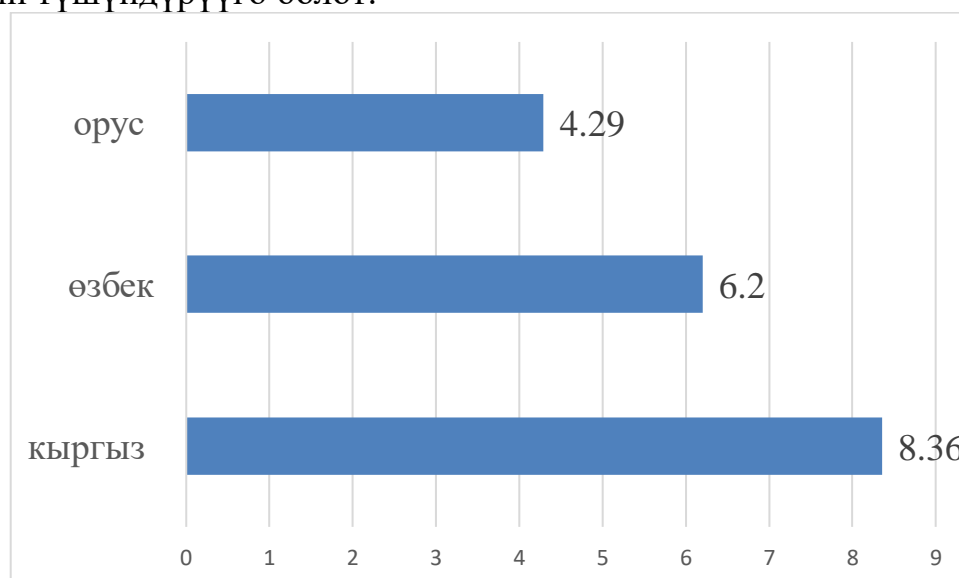
Изилдөө мезгилинде КМЛ бардык катталган учурларынын ичинен 32 бейтап (26,4%) шаардын тургундары жана 89 (73,6%) айыл жергесинин тургундары болгон. Шаарда оорундуулуктун курактык көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй орун алышты, жогорку маанилер 10-14 жашта $8,58 \pm 0,003$, айыл жергесиндегидей эле $10,60 \pm 0,01$ көрсөткүч менен алынган (4.3.1-таблица).

4.3.1-таблица – Жашоо шартына жараша ооруңдуулуктун көрсөткүчтөрүнүн салыштырма мүнөздөмөлөрү

	шаар			айыл		
	абс.	%	курагы боюнча	абс.	%	курагы боюнча
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
жалпы көрсөткүч	32	100%	5,85±0,06	89	100%	7,55±0,04

Ооруңдуулуктун стандартташтырылган көрсөткүчтөрүн салыштыруу айыл жергесинде $1,90 \pm 0,04$ ооруңдуулуктун жогорулашынын пайдасына болду, каршы $1,49 \pm 0,06$. Салыштырмалуу тобокелдик 0,78 түздү, 95% ишеним аралыгында жогорку чеги 0,23 жана төмөнкү чеги 2,65.

4.4 Курч миелобласттык лейкозун таралышынын этникалык өзгөчөлүктөрү. Биздин изилдөөбүздө катталган 121 учурдун ичинен басымдуу бөлүгүн кыргыз улутундагы адамдар түздү (83,5% - 101 учур), бул негизинен белгилүү, анткени республиканын калкынын 73% кыргыздар. Өзбек улутундагы адамдардын үлүшү 12,4% (15 учур) жана азыраак саны 5 (4,1%) орус улутундагылар болгон. Курч миелобласттык лейкозго чалдыккандардын арасында курч лимфобласттык лейкозго салыштырмалуу башка улуттагы адамдар табылган эмес. Бул фактыны КМЛ улгайган куракка мүнөздүү оору экенин түшүндүрүүгө болот.



4.4.2-сүрөт – Улут боюнча КМЛ ооруңдуулугунун одоно көрсөткүчү.

Улуттук топтордо курч миелобласттык лейкозун ооруңдуулугунун талдоосу 4.4.2-сүрөттө берилген.

Эң жогорку стандартташтырылган оорундуулуктун көрсөткүчү кыргыз улутундагы адамдарда, бир аз төмөн өзбек улутундагы адамдарда жана эң төмөнкү көрсөткүч орус улутундагы адамдарда, тиешелүүлүгүнө жараша $2,59 \pm 0,06$, $1,33 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,02$. Ар түрдүү этникалык топтордун оорундуулугун салыштыруу эпидемиологиялык көз караш менен оорунун таралышын тереңирээк түшүнүүгө гана эмес, бейтаптарды адекваттуу жана максаттуу дарылоо максатында, алдын алуучу максатта тобокелдик топторду түзүүгө мүмкүндүк берет.

5-бап. Курч лейкоз менен ооруган балдардын жалпы клиникалык-гематологиялык мүнөздөмөлөрү.

5.1 КЛЛ менен ооруган бейтаптардын орточо курагынын мүнөздөмөлөрү. Курч лимфобласттык жана миелобласттык лейкоздор менен ооруган балдардын курагынын орточо маанисин, кээ бир гематологиялык, морфологиялык жана башка клиникалык мүнөздөмөлөрүн изилдөө жүргүздүк, аларда генотиптештирүү молекулярдык биология жана медицина илим-изилдөө институтунда изилдеген. Жалпысынан лейкоз менен 100 бала текшерилген, анын ичинен 77 бала курч лимфобласттык, 22 курч миелобласттык жана 1 бала бифенотиптик варианттары менен, КЛЛ менен ооруган кыздардын орточо жашы $83,56 \pm 7,4$ ай болгон же болжол менен 7,0 жаш, ал эми курч лимфобласттык лейкоз диагнозун коюуда эркек балдардын орточо жашы $75,8 \pm 6,8$ айды түзгөн же 6,3 жашты түздү, бул кыздардын орточо жашынан кыйла аз болгон ($p < 0,05$).

Мындан тышкары, КЛЛ менен ооруган кыздардын орточо жашы $75,4 \pm 8,9$ ай болгон же 6,3 жашты түздү, бул жалпы топко караганда бир аз азыраак, бирок олуттуу эмес, ал эми эркек балдардын жалпы тобундагыдай эле, КЛЛ менен ооруган эркек балдардын орточо жашы болжол менен бирдей болгон ($76,0 \pm 8,1$) же 6,3 жаш, б.а. КМЛ менен бирге (5.1.7-таблица).

Курч Т-клеткалык лимфобласттык лейкоздо эркек балдардын орточо жашы $52,0 \pm 20,0$ ай же 4,3 жыл, бирок аз сандагы байкоолордон улам ($n=3$) олуттуу айырмачылыктар алынган эмес ($p > 0,05$). Т-клеткалык лейкоз менен ооруган 5 кыз болгон, орточо жашы $90,0 \pm 27,5$ ай же 7,5 жыл.

5.1.7-таблица – В жана Т-клетка КЛЛ менен ооругандардын жаш курагынын орточо маанилерин салыштыруу

топ статистикасы					
	КЛЛ	саны	орточо	статистик. четтөө	стандарт. ката
курагы	В-клеткалар	69	75,78	50,343	6,061
	Т-клеткалар	8	75,75	53,816	19,027

Колмогоров тестин колдонуу менен статистикалык талдоодо В жана Т-клеткалык КЛЛ менен ооруган (эки жыныста тең) балдардын орточо жашы болжол менен бирдей болгон - 75,7 ай же болжол менен 6,3 жыл. Жупташкан көз карандысыз тест бул чоңдуктарды салыштыруу статистикалык мааниге ээ эмес экенин көрсөттү, бул В-КЛЛ жана Т-КЛЛ менен ооруган балдардын орточо жашы бирдей болгон дегенди билдирет. Башкача айтканда курак тобокелдик фактору катары КЛЛ түрүнүн өрчүүсү үчүн эч кандай анык мааниге ээ эмес. 95% ишеним аралыгынын чоң арышы ($-37,672; 37,738$), ошондой эле бейтаптын курагы залалдуу жаңы шишиктин, биздин учурда курч лимфобласттык лейкоз дун пайда болуу тобокелдигине карата статистикалык жактан маанилүү эмес факты экендигин көрсөтөт.

5.2 Кээ бир гематологиялык көрсөткүчтөрүнө жараша курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган бейтаптардын мүнөздөмөлөрү. Сыпаттама статистиканы (SPSS-16 программасы) колдонуу менен гемоглобин, тромбоциттер жана лейкоциттер сыяктуу көрсөткүчтөр үчүн стандарттык ката менен орточо маанилер эсептелген. Тромбоциттердин орточо саны $153,9 \pm 15,0$ миңди түздү, минималдуу жана максималдуу маанилери тиешелүүлүгүнө жараша 17,0 миң жана 278 миңге барабар. Лейкоциттер 0,5 миңден 10,0 миңге чейин, орточо мааниси $4,1 \pm 0,4$ миңди түзүп деңгээли туруксуз болгон. Гемоглобин да жалпы гемопозддин иштеминин абалы жөнүндөгү маанилүү көрсөткүч болуп саналат. Гемоглобиндин деңгээли 65 г/лден 134 г/лге чейин өзгөрдү, В-клеткалык КЛЛ менен ооруган кыздарда орточо көрсөткүч $108,6 \pm 4,5$ г/лге барабар.

Ошол эле көрсөткүчтөрдү эркек балдарда изилдөөдө тромбоциттердин орточо саны $150,1 \pm 15,6$ миңди түздү (минималдуу - 3,0 миң жана эң көп 467,0 миң). Лейкоциттердин орточо саны $24,5 \pm 14,1$ миң (7,0 минимум жана 622,0 миң эң көп). Гемоглобин 35 г/лден 166 г/лге чейин өзгөрдү, ал эми орточо көрсөткүчү $100,7 \pm 4,5$ г/л түздү.

В-клетка тибине салыштырмалуу прогностикалык жактан жагымсыз деп эсептелген КЛЛ Т-клеткасынын вариантында гемоглобиндин, тромбоциттердин жана лейкоциттердин төмөнкүдөй орточо маанилери алынган. Балдардын гемоглобининин орточо мааниси $99,0 \pm 19,1$ миңге барабар болгон (67 - минималдуу жана 133 - максимум). Лейкоциттердин орточо мааниси $4,2 \pm 1,6$ миңге барабар болгон, ал эми минималдуу жана максималдуу көрсөткүчтөр тиешелүүлүгүнө жараша 1,9 жана 7,3 миң болгон.

Т-клеткалык КЛЛде бирдей көрсөткүчтөрдүн орточо мааниси, бирок кыздарда, балдарда алынгандан айырмаланган. Ошентип, тромбоциттердин орточо мааниси $178,0 \pm 26,8$ миңге барабар болгон, минимум 81 миң жана максимум дегенде 245 миң. Лейкоциттердин орточо мааниси $4,2 \pm 0,45$ миңге барабар болгон, мында минималдуу мааниси 2,8 миңге, ал эми максималдуу мааниси 5,4 миңге барабар болгон. Гемоглобиндин орточо саны $106,2 \pm 12,37$ г/л.

Гемоглобиндин минималдуу көрсөткүчү 65 г/л, эң жогорку көрсөткүчү 134 г/л болгон.

Андан кийин, биз жынысына жана иммунофенотиптик маалыматтарга жараша кээ бир гематологиялык кан көрсөткүчтөрүнө салыштырмалуу талдоо жүргүздүк. Т-тесттин (independent T test) жардамы менен бүткүл изилдөө тобунда (КЛЛ жана КМЛ) балдар менен кыздардын орточо гемоглобин деңгээлин салыштырганда, кыздарда орточо гемоглобиндин деңгээли ($105,4 \pm 23,2$) бир аз жогору экени аныкталган, балдарга салыштырганда ($97,8 \pm 29,7$). Бирок, бул айырма статистикалык жактан маанилүү болгон эмес - $t = 0,183$ же $p > 0,005$ ке барабар болгон. Бул 95% ишеним аралыгынын чоң арышы менен да далилденген ($-3.613; 18.678$).

Жупташкан көз карандысыз тест гемоглобиндин орточо маанисин салыштыруу статистикалык жактан маанилүү айырмачылыктарды көрсөткөн эмес. Ишенимдүүлүк үчүн тест $p = 0,183$ ($> 0,05$) барабар эки жуп маанилүүлүгүн эсептеп чыкты. В жана Т - клеткалык варианттары бар КЛЛ менен ооруган балдарда гемоглобиндин деңгээлин салыштырганда көрсөткүчтөрдөгү айырмачылыктар байкалган эмес, ал тургай дээрлик бирдей болгон.

Жупташкан көз карандысыз Т-тесттин маанилүүлүгүн эсептөөдө статистикалык маани 0,998ге барабар экендиги аныкталган, бул 0,05 караганада кыйла жогору. Демек, статистикалык жактан олуттуу айырма жок.

КЛЛ менен ооруган балдар менен кыздардын гематологиялык көрсөткүчтөрүн изилдөөдө жана салыштырма талдоодо гемоглобиндин, тромбоциттердин жана лейкоциттердин орточо мааниси жынысы боюнча айырмаланбагандыгы көрсөтүлгөн.

Бирок, гемоглобиндин жана тромбоциттердин орточо маанисинин жогорулашына карата орточо тенденция кыздарда, ал эми балдарда лейкоцитоз кыздарга салыштырмалуу бир аз байкалган (5.2.14-таблица).

5.2.14-таблица – КЛЛ менен ооруган балдарда жана кыздарда гемоглобиндин, лейкоциттердин жана тромбоциттердин салыштырма орточо мааниси

көрсөткүчтөр	эркек балдар	кыздар	ишенимдүүлүк Р
гемоглобин	$100,5 \pm 4,6$	$108,2 \pm 4,2$	$P > 0,05$ $t = 1,32$
лейкоциттер	$23,2 \pm 13,3$	$4,1 \pm 0,3$	$P > 0,05$ $t = 1,43$
тромбоциттер	$144,71 \pm 14,9$	$157,9 \pm 13,2$	$P > 0,05$, $t = 0,66$

5.3 Курч миелобласттык лейкоз менен ооруган балдардын клиникалык-гематологиялык көрсөткүчтөрү. Бардыгы болуп КМЛ менен ооруган 9 кыз катталган, алардын орточо жашы $102,78 \pm 12,5$ айды түздү, минималдуу жана максималдуу курак менен 60 жана 180 ай, ал эми балдарда орточо көрсөткүч $85,69 \pm 15,282$ ай, минималдуу жана максималдуу маани менен 24 жана 204 ай болгон. Кыздардын орточо курагы балдардыкынан бир аз жогору

болгон, бирок бул айырма статистикалык жактан маанилүү эмес жана ишенимдүү эмес ($p>0,05$, $t=0,87$). Ошентип, жыныстык айырмачылыктарды карап жатканда КМЛ диагнозун коюу учурунда балдардын курагы айырмалоочу белги болгон эмес.

Кыздардын жана балдардын негизги гематологиялык көрсөткүчтөрүн изилдөө төмөнкү сүрөттө көрсөтүлдү (5.2.2 жана 5.3.3-таблица).

5.3.2- таблица – КМЛ менен ооруган кыздардын гематологиялык көрсөткүчтөрү

көрсөткүчтөр	саны	миним.	максим.	көрсөткүчү		статистик. четтөө
				статист.	стан.ката	
гемоглобин	9	57	127	96,11	7,716	23,149
тромбоциттер	9	5	201	101,00	25,003	75,008
лейкоциттер	9	0,5	6,3	3,056	0,6505	1,9514

5.3.3-таблица – КМЛ менен ооруган эркек балдардагы гематологиялык көрсөткүчтөр

көрсөткүчтөр	саны	миним.	максим.	көрсөткүчү		статистик. четтөө
				статист.	стан. ката	
гемоглобин	13	33	113	85,15	7,502	27,049
тромбоциттер	13	5	209	99,15	22,987	82,881
лейкоциттер	13	0,5	37,1	11,700	3,7962	13,6873

Жынысы боюнча салыштырмалуу гематологиялык көрсөткүчтөр 5.3.4 -таблицада көрсөтүлгөн. Алынган натыйжалар, матрицада берилген, гемоглобиндин жана тромбоциттердин орточо саны КМЛ менен ооруган балдар менен кыздардын болжол менен бирдей экендигин ачык көрсөтүп турат, муну Р маанилери тастыктайт. Бирок, эркек балдарда лейкоциттердин орточо санын салыштырганда, ак кан бүртүкчөлөрүнүн же клеткалардын көбүрөөк саны табылган. Айырмалык статистикалык жактан ишенимдүү болгон ($p<0.05$).

5.3.4-таблица– КМЛ менен ооруган балдар менен кыздардын канынын көрсөткүчтөрү

көрсөткүчтөр	кыздар	балдар	Р ишенимдүүлүк
гемоглобин	96,11±7,7	85,15±7,5	$p>0,05$
тромбоциттер	101,0±25,0	99,15±22,9	$p>0,05$
лейкоциттер	3,1±0,65	11,7±3,7	$P<0,05$, $t=2,28$

5.4 КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын гематологиялык көрсөткүчтөрүнүн салыштырма мүнөздөмөлөрү. Көрсөткүчтөрдү эсептөөдө, КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын (эки жыныста тең) гематологиялык көрсөткүчтөрдүн орточо маанилери бир кыйла айырмаланары аныкталган. 5.4.1-таблицада КЛЛ менен ооруган балдардагы (эки жыныста тең) кандын көрсөткүчтөрү, ал эми 5.4.2-таблицада КМЛде кандын көрсөткүчтөрү.

5.4.1-таблица— КЛЛ менен ооруган балдардын (эки жыныста тең) гематологиялык көрсөткүчтөрү

Сыпаттама статистика						
көрсөткүчтөр	саны	миним.	максим.	көрсөткүчү		статистик. четтөө
				статист.	стан. ката	
гемоглобин	77	35	166	103,52	3,111	27,298
тромбоциттер	77	3	467	149,85	10,457	91,763
лейкоциттер	77	,5	622,0	15,740	8,0937	71,0216
жалпы	77					

5.4.2-таблица— КМЛ менен ооруган балдардын (эки жыныста тең) гематологиялык көрсөткүчтөрү

көрсөткүчтөр	саны	миним.	максим.	көрсөткүчү		статистик. четтөө
				статист.	стан. ката	
гемоглобин	22	33	127	89,64	5,447	25,546
тромбоциттер	22	5	209	99,91	16,610	77,907
лейкоциттер	22	,5	37,1	8,164	2,4067	11,2884

SPSS-16 программасын жардамы менен биз гемоглобин жана тромбоцит өзгөрмөлөрү Гаусс мыйзамына баш ийээрин аныктадык (асимптотикалык маани 0,490 жана 0,127ге барабар, бул 0,05тен жогору), демек Compare тести, тагыраак айтканда Independent –sample T-test колдонулган, анткени топтор байланышсыз болгон (КЛЛ жана КМЛ). Өзгөрмө "лейкоциттер" үчүн параметрлик эмес тест – 2 independent sample test колдонулган (Гаусс мыйзамына баш ийбейт жана байланышпаган тандалма).

КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптардагы перифериялык кандын негизги көрсөткүчтөрүн салыштырганда төмөнкүдөй жыйынтыктар алынган (5.4.7-таблица). Алынган маалыматтар изилденген көрсөткүчтөрдүн статистикалык маанисин көрсөттү.

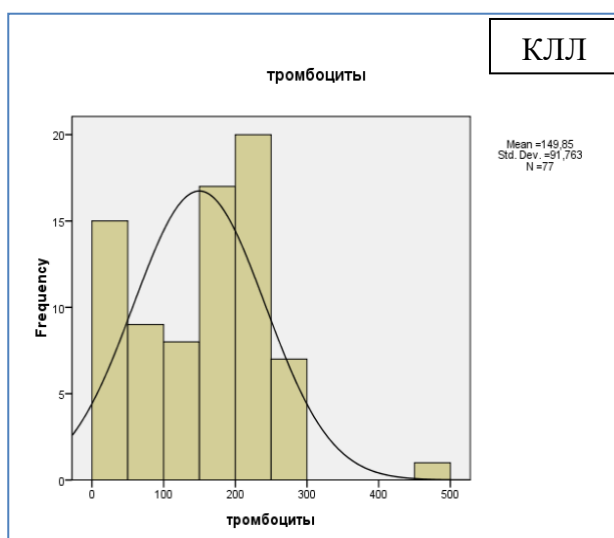
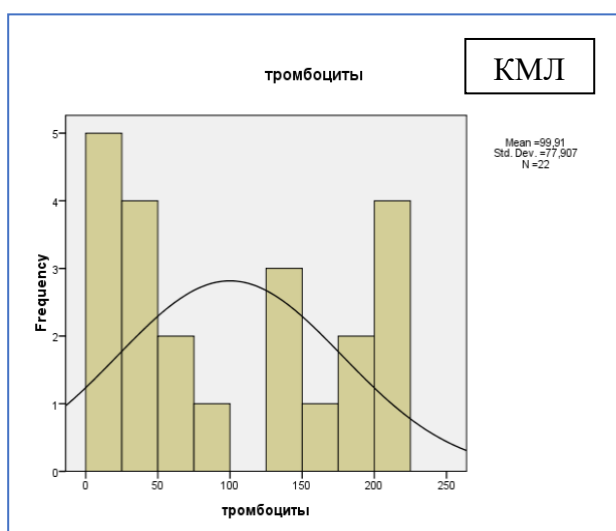
5.4.7-таблица – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын салыштырмалуу гематологиялык көрсөткүчтөрү

сыпаттама статистика					
көрсөткүчтөр	КЛЛ n=77		КМЛ n=22		Р ишенимдүүлүк
	статист.	станд.ката	статист.	станд.ката	
гемоглобин	103,52	3,111	89,64	5,447	0,035
тромбоциттер	149,85	10,457	99,91	16,610	0,022
лейкоциттер	15,740	8,0937	8,164	2,4067	0,329

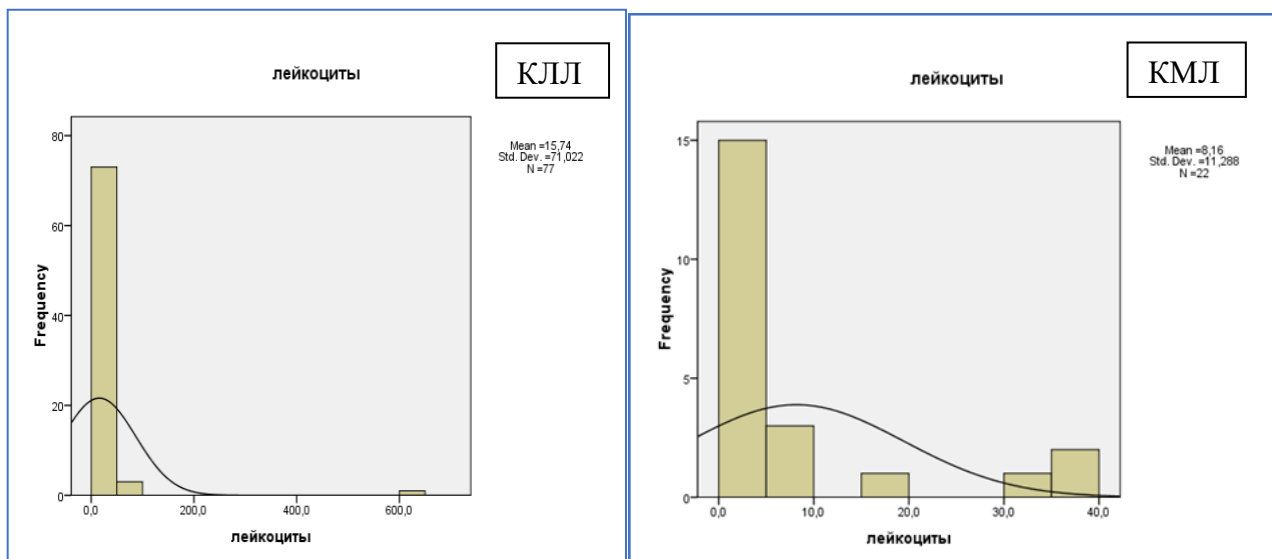
КЛЛде гемоглобин балдардын 50%да 108,0 г/л, 25% 85,5 г/л жана дагы 25%да 125 г/л деңгээлинде болгон. Ал эми тромбоциттердин саны боюнча булар тиешелүүлүгүнө жараша 63,5 миң, 178,0 миң жана 206,0 миң болгон. Үчүнчү тилкеде лейкоциттердин квартилдери берилген. Ошентип, лейкоздун эң кеңири таралган түрү (курч лимфобласттык) менен ооруган балдарда гемоглобиндин орточо мааниси 108,0 г/л (85,5; 125,0), 178,0 миң (63,5; 206,5) тромбоциттерге жана 4,1 миң (3,9;) лейкоциттерге барабар болгон.

Ошол эле эсептөөлөр КМЛ менен ооруган балдар үчүн жасалган. Гемоглобиндин борбордук же орточо мааниси 97,0 г/л, биринчи же төмөнкү квартиль 70,0 г/л, үчүнчү же жогорку квартиль 110,25 г/л. Демек, гемоглобиндин мааниси 108,0 г/л (85,5; 108,0), 178,0 миң (63,5; 206,5) –тромбоциттерге, 4,1 миң (3,2; 6,9) – лейкоциттерге барабар болгон.

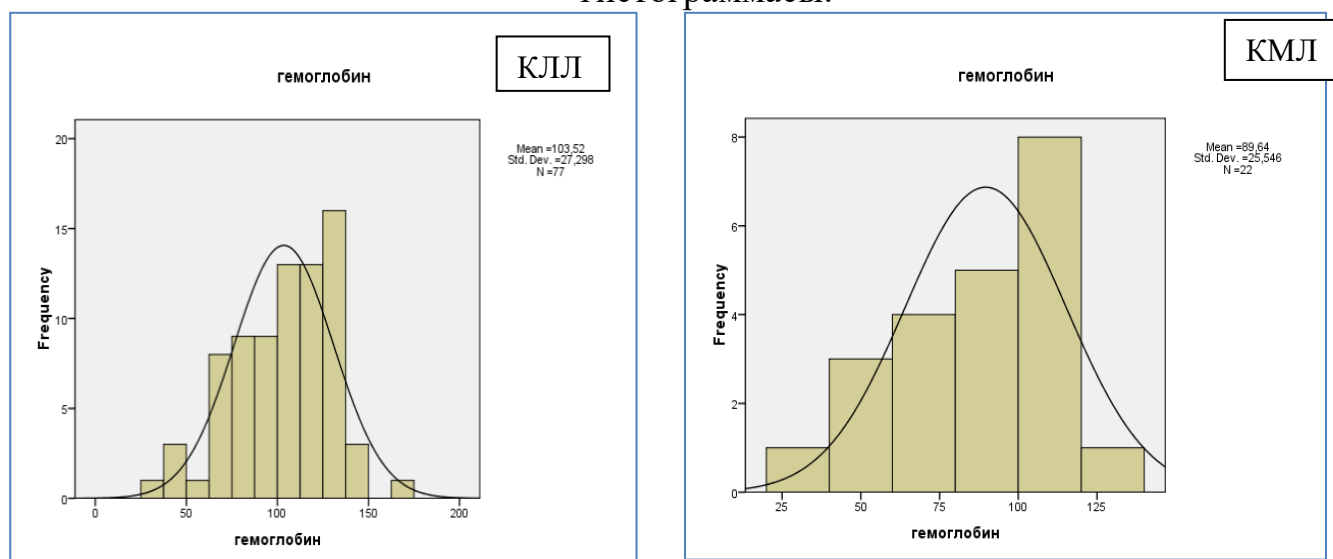
Алынган натыйжалардын көрүнүктүү салыштырма көрсөткүчү 5.4.1-5.4.3 сүрөттөрүндө көрсөтүлгөн.



5.4.1-сүрөт – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын тромбоциттеринин гистограммасы.



5.4.2-сүрөт – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын лейкоциттеринин гистограммасы.



5.4.3-сүрөт – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын гемоглобининин маанилеринин гистограммалары.

6-бап. Лейкоздогу гендердин полиморфизми.

6.1 XRCC1 Arg399Gln жана P53 Arg72Pro гендеринин бөлүштүрүлүшү.

Биз изилдеп жаткан XRCC1 Arg399Gln жана P53 Arg72Pro гендеринин генетикалык полиморфизмине 100 баланы текшердик. Изилденген гендер боюнча лейкоздун негизги түрлөрү менен ооруган балдардын бөлүштүрүлүдү. SPSS программасын (16.0) жана сыпаттоо статистикасынын (Crosstabulation функциясы) жардамы менен төмөнкү маалыматтар эсептелди. 100 кан үлгүлөрүнүн 98 учурларында генетикалык маркерлер үчүн анализ аткарылган.

Жалпысынан Gln/Gln аллели курч лейкозун 8 учурунан (8,2%), Arg/Gln 44 учурда (44,9%), Arg/Arg 46 учурда (46,9%) аныкталган.

Лейкозун түрлөрүн кароодо төмөндөгүлөр табылган. КЛЛ менен ооруган балдардын 75 учурунда XRCC1 Arg399Gln анализденген. КЛЛ менен ооруган 7 бейтапта Gln/Gln (9,3%) табылган. Arg/Gln аллели 32 балада (42,7%), ал эми Arg/Arg 36 бейтапта (48,0%) аныкталган. КМЛ менен ооруган 22 баланын ичинен Gln/Gln (4,5%) 1 учурда Arg/Gln (54,5%) 12 жана Arg/Arg генотип 9 (40,9%) аныкталган.

Лейкоз менен ооруган балдардын P53 Arg72Pro генин изилдөөдө курч лимфобласттык лейкоз жана курч миелобласттык лейкоз менен ооруган 100 бейтаптын баары анализден өткөнү аныкталган, б.а. 100% учурларда. 43 учурда (43%) Arg/Arg генотиби, 35 (35,0%) Arg/Pro генотиби жана 22 (22,0%) Pro/Pro генотиби аныкталган. P53 Arg72Pro генинин аллелдерин маалыматтарын лейкозун түрү боюнча бөлүштүрүүдө төмөнкү өзгөчөлүктөр аныкталды. Курч лимфобласттык лейкозия менен ооруган балдарда 33 учурда (42,9%) Arg/Arg генотиби, 26 учурда (33,8%) Arg/Pro генотиби жана 18 учурда (23,4%) Pro/Pro генотиби аныкталган. КМЛге карата P53 Arg72Pro генинин аллелдерин бөлүштүрүү төмөнкүдөй болгон. 10 учурда (45,5%) Arg/Arg генотибине, 9 учурда (40,9%) Arg/Pro генотибине жана 3 (13,6%) Pro/Pro генотибине ээ болгон.

КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптарда XRCC1 Arg399Gln генинин аллелдеринин бөлүштүрүлүшүн талдоо төмөнкүдөй көрүнүштү көрсөттү: КЛЛде максималдуу маанилер Arg/Arg генотибинде болгон - 48%, Arg/Gln генотиби бир аз азыраак кездешкен - 42,7% жана Gln/Gln генотиби - 9,3%. КМЛде көрүнүш Arg/Gln генотипине карай жылган - 54,5%, Arg/Arg генотиби азыраак кездешкен - 40,9%, жана минималдуу маанилер Gln/Gln генотибинде алынган - 4,5%.

Андан кийин, биз изилдеген гендердин генотиптеринин мүнөздөмөлөрүн жынысы боюнча өз-өзүнчө карап чыктык - балдарда жана кыздарда. Жалпысынан КЛ эки түрүндө тең Arg/Arg генотиби 14 учурда (35,9%), Arg/Pro генотиби 17 (43,6%), Pro/Pro генотип 8 (20,5%) учурда кездешкен. 6.1.4. – таблица.

Кыздардагы лейкозун түрүнө жараша XRCC1 Arg399Gln генотиптерин бөлүштүрүү. Курч лейкоз менен ооруган 37 учурдун ичинен 4 адамда Gln/Gln генотиби (10,8%), 13 учурда Arg/Gln генотиби (35,1%) жана 20 учурда Arg/Arg генотиби (54,1%) табылган.

Балдардын XRCC1 Arg399Gln генинин генотиптеринин бөлүштүрүлүшүн талдоодо 61 учурдун 4дө Gln/Gln (6,6%), 31 учурда - Arg/Gln генотиби (50,8%) жана 26 учурда Arg/Arg – 42,6% аныкталган. Эркек балдардагы лейкозун түрлөрү боюнча бөлүштүрүү төмөнкүдөй болгон: КЛЛ жана КМЛ менен ооруган 3 жана 1 бейтапта Gln/Gln генотиби, тиешелүүлүгүнө жараша (6,4% жана 7,7%),

Arg/Gln генотиби 22 жана 9 бейтапта (36,1% жана 69,2%) КЛЛ жана КМЛ үчүн) жана Arg/Arg генотиби тиешелүүлүгүнө жараша 36,1% жана 23,1%.

Курч лейкоздогу башка P53 Arg72Pro генин жана анын генотиптерин изилдөөдө текшерилип жаткан эркектерде төмөнкүлөр табылган.

Генотиптердин бөлүштүрүлүшүнө токтолсок, 61 учурдун 29 (47,5%) Arg/Arg генотиби, 18 Arg/Pro генотиби (29,5%) жана 14 Pro/Pro генотиби (22,9%) аныкталган. Бир учурда, бифенотиптик лейкоз менен ооруган балдарда да Pro/Pro генотиби табылган.

6.2 Лейкоздун түрлөрү боюнча жана жынысына жараша генотиптердин байланыштары жана өз ара байланыштары. XRCC1 Arg399Gln генинин Gln/Gln генотиби КЛЛ менен 9,3% жана КМЛ менен ооруган балдарда 4,5% табылган. Пирсон χ^2 методунун жардамы менен статистикалык талдоо салыштырылып жаткан чоңдуктардын статистикалык маанисинин болбогондугун көрсөткөн ($p > 0,05$). Балким, бул курч миелолейкоз менен ооруган балдардын тобунда байкоолордун аздыгына байланыштуу болгон. Arg/Gln генотиби КЛЛде 42,7% жана КМЛде 54,5% аныкталган. Бирок, эч кандай статистикалык маанилүүлүк табылган жок. Chi-Square тести КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын топторунда Arg/Gln генотипинин ортосунда олуттуу же статистикалык айырма жок экенин көрсөттү. Бул XRCC1 Arg399Gln гениндеги Arg/Gln генотиби курч лимфобласттык жана курч миелобласттык лейкоздо тажрыйбадиш жүзүндө бирдей экенин билдирет.

6.2.2-таблица – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптардагы XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Gln генотипинин үлүштөрүн салыштыруу

Arg/Gln генотиби	КЛЛ	Arg/Gln генотиби	КМЛ
$k_a =$	32	$k_b =$	12
$n_a =$	75	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4267	$p_b =$	0.5455
$p_a - p_b =$	-0.1188		$z = -0.984$

Комментарийлер: k_a – биринчи топтогу бейтаптардын саны (КЛЛ), k_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, n_a – биринчи топтогу бейтаптардын жалпы саны, n_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, $p_a - p_b$: айырма, z – критерий.

КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдарда XRCC1 генинин Arg/Arg генотиби боюнча салыштыруу статистикалык жактан ишенимдүү болгон. Бул жөнүндө статистикалык маанидеги салыштырмалуу жогорку сандар жана z критерийи тастыктады (6.2.3-таблица).

6.2.3-таблица – КЛЛ жана КМЛ менен ооругандардагы XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Arg генотипинин үлүштөрүн салыштыруу

Arg/Arg генотиби	КЛЛ	Arg/Arg генотиби	КМЛ
$k_a =$	36	$k_b =$	22
$n_a =$	47	$n_b =$	9
$p_a =$	0.766	$p_b =$	0.4091
$p_a - p_b =$	0.3569		$z = 2.901$

Комментарийлер: k_a – биринчи топтогу бейтаптардын саны (КЛЛ), k_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, n_a – биринчи топтогу бейтаптардын жалпы саны, n_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, $p_a - p_b$: айырма, z – критерий.

Arg/Arg p53 Arg72Pro генотиби менен КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдарда эки көз карандысыз пропорциянын ортосундагы айырманын маанисин эсептөөдө z -критерийи 0,217ге барабар болду, бул салыштырылып жаткан үлүштөрдүн же пропорциялардын ортосунда статистикалык ишенимдүүлүктүн жоктугун билдирген. 95% ишеним аралыгы (0,3241; 0,5399) барабар болгон, эсептөөлөрдүн натыйжасында бир издүү жана эки издүү мүмкүнчүлүктөрдүн көрсөткүчтөрү 0,4141 жана 0,8282 түздү (6.2.5-таблица).

6.2.5-таблица – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптарда p53 Arg72Pro генинин Arg/Arg генотибинин үлүштөрүн салыштыруу

Arg/Arg генотиби	КЛЛ	Arg/Arg генотиби	КМЛ
$k_a =$	33	$k_b =$	10
$n_a =$	77	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4286	$p_b =$	0.4545
$p_a - p_b =$	0.026		$z = 0.217$

Комментарийлер: k_a – биринчи топтогу бейтаптардын саны (КЛЛ), k_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, n_a – биринчи топтогу бейтаптардын жалпы саны, n_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, $p_a - p_b$: айырма, z – критерий.

Төмөндөгү 6.2.6-таблицадан КЛЛ жана КМЛ топторунда Arg/Pro генотибинин жыштыгында эч кандай айырма жок экенин көрүүгө болот. Z критерийи 0,618 барабар болду, бул статистикалык маани үчүн жетишсиз. Мүмкүн болгон бир издүү жана эки издүү маанилери да маанилүү болгон эмес - тиешелүүлүгүнө жараша 0,2683 жана 0,5356.

6.2.6-таблица – КЛЛ жана КМЛ менен ооруган бейтаптарда p53 Arg72Pro генинин Arg/Pro генотибинин үлүштөрүн салыштыруу

Arg/Pro генотиби	КЛЛ	Arg/Pro генотиби	КМЛ
$k_a =$	26	$k_b =$	9
$n_a =$	77	$n_b =$	22

$p_a =$	03377	$p_b =$	04091
$p_a - p_b =$	0,0714		$z = 0,618$

Комментарийлер: k_a – биринчи топтогу бейтаптардын саны (КЛЛ), k_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, p_a – биринчи топтогу бейтаптардын жалпы саны, p_b – экинчи топтогу бейтаптардын саны, $p_a - p_b$: айырма, z – критерий.

Акырында, P53 Arg72Pro генинин Pro/Pro гендеринин топтомуна салыштырмалуу КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдардын ортосундагы айырмачылыктардын статистикалык маанисин эсептөөдө эч кандай айырмачылыктар да табылган жок ($p > 0,05$).

Демек, курч лимфобласттык жана миелобласттык лейкоздор менен ооруган балдарда генотиптин кездешүү жыштыгы иш жүзүндө айырмаланган эмес, бул Pro/Pro генотибинин болушу менен КЛЛ же КМЛдин өрчүшүнүн ортосунда статистикалык маанилүү корреляция жок дегенди билдирет. Башкача айтканда бул генотип бирдей деңгээлде ушул оорулардын пайда болушуна себеп болушу мүмкүн.

6.3 Курч лейкоздордо жыныстын генотип менен байланыштарын изилдөө.

Курч лейкоздордо (бардык варианттар) XRCC1 Arg399Gln генинин генотиптерин изилдөөдө төмөнкүдөй өзгөчөлүктөр табылган (6.3.1-таблица).

Таблица 6.3.1– Балдар жана кыздар арасында XRCC1 Arg399Gln генинин генотиптеринин таралышы

жынысы * XRCC1 Arg399Gln						
курч лейкоздор		текшерилгендер и күтүлүүчүлөр	XRCC1 Arg399Gln			жалпы саны
			Gln/Gln	Arg/Gln	Arg/Arg	
жынысы	кыздар	саны	4	13	20	37
		күтүлгөн сан	3,1	16,4	17,5	37,0
	балдар	саны	4	30	26	60
		күтүлгөн сан	4,9	26,6	28,5	60,0
жалпы саны		саны	8	43	46	97
		күтүлгөн сан	8,0	43,0	46,0	97,0

Симметриялуу Phi Cramer боюнча өлчөө 0,338ге барабар статистикалык маанини көрсөттү. Демек, изилденген маалыматтардын ортосунда статистикалык маани болгон эмес ($p > 0,05$). Башкача айтканда жалпысынан, бардык үч XRCC1 Arg399Gln генотиптери үчүн гендердик айырмачылыктар болгон эмес.

Бирок, бул тест топтук болуп саналат жана кээ бир айырмачылыктар өзүнчө карап алынгандыгын белгилей кетүү керек. Жынысы боюнча дифференциацияланган курч лейкоз менен ооруган балдарда XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Gln генотибин изилдөөдө, бир издүү жана эки издүү мүмкүнчүлүктөрү тиешелүүлүгүнө жараша 0,07, 0,15 (маанилүүлүгү) бирдей болгон. z критерийи = -1,432 бирдиктен жогору болгон жана 1,5 маанисине жакындаган, б.а. кыздарга салыштырмалуу балдар тобунда Arg/Gln генотибинин көбүрөөк тенденциясы байкалган.

XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Arg генотибинин анализинде бир издүү жана эки издүү мүмкүнчүлүктөрү (маанилүүлүгү) тиешелүүлүгүнө жараша 0,1522, 0,3044 бирдей болгон. Z критерийи 1,027ге барабар болгон, бирок бул генотиптин балдар менен кыздардагы үлүшүнүн статистикалык маанилүү айырмасы жөнүндө айтуу үчүн жетиштүү болгон жок (6.3.3-таблица).

6.3.3-таблица – Жынысы боюнча курч лейкоз менен ооруган балдарда XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Arg генотиби

Arg/ Arg генотиби	кыздар	Arg/ Arg генотиби	балдар
$k_a =$	20	$k_b =$	26
$n_a =$	37	$n_b =$	60
$p_a =$	0,5405	$p_b =$	0,4333
$p_a - p_b =$	0,1072		$z = 1.027$

Gln/Gln генотиби үчүн эсептөөлөр мүмкүн эмес болуп чыкты, анткени балдар менен кыздардын эки тобунда тең сандар 5тен, тактап айтканда 4төн аз болгон, ошондуктан, мындай учурларда тест эсептөөлөргө жол бербейт (6.3.4-таблица).

Phi и Cramer боюнча симметриялык өлчөө 0,339га барабар статистикалык маанини көрсөттү. Демек, изилденген маалыматтардын ортосунда статистикалык топтук маани болгон жок ($p > 0,05$). Б.а. жалпысынан, бардык үч P53 Arg72Pro генотиптери үчүн жынысы боюнча айырмачылыктар болгон эмес.

Ар бир генотип үчүн үлүштөрдү же пайыздык катнашты өз-өзүнчө салыштырганда, статистикалык айырмачылыктар да табылган жок. Ошентип, Arg/Arg генотибин жынысы боюнча салыштырганда z критерийи 1,147ге барабар болгон ($p = 0,15$). Arg/Pro салыштырганда z критерийи 1,44 ($p = 0,07$) жана Pro/Pro салыштырганда z критерийи 0,287 ($p = 0,38$) болгон.

6.3.4-таблица– Балдар жана кыздар арасында P53 Arg72Pro генинин генотиптеринин бөлүштүрүлүшү

жынысы * P53 Arg72Pro						
курч лейкоздор		текшерилгендер и күтүлүүчүлөр	курч лейкоздор			жалпы саны
			Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	
жынысы	кыздар	саны	14	17	8	39
		күтүлгөн сан	16,8	13,6	8,6	39,0
	балдар	саны	29	18	14	61
		күтүлгөн сан	26,2	21,4	13,4	61,0
жалпы саны		саны	43	35	22	100
		күтүлгөн сан	43,0	35,0	22,0	100,0

Андан кийин, биз XRCC1 Arg399Gln жана P53 Arg72Pro гендерине карата В жана Т клеткаларынан курч лимфобласттык лейкоздун фенотиптери боюнча айырмачылыктарды карап чыктык. В-клеткасы бар КЛЛ менен ооруган балдарда XRCC1 Arg399Gln генинин Gln/Gln генотиби 7 учурда (10,6%) табылган, ал эми бул айкалыш Т-клеткалык КЛЛде байкалган эмес. Кийинки Arg/Gln генотиби В-КЛЛ менен 27 учурда (40,9%) жана Т-КЛЛ менен 4 учурда (44,4%) аныкталган. КЛЛдин эки түрүндө тең Arg/Arg генотиби эң кеңири таралган – В-КЛЛ 48,5% жана Т-КЛЛ 55,6%. 6.3.1-сүрөттө В-КЛЛ жана Т-КЛЛ ар кандай генотиптеринин таралышынын жыштыгын көрсөтүлөт.

P53 Arg72Pro генин изилдөөдө төмөнкү маалыматтар алынган. Талдоо В-КЛЛ менен 69 бейтапты жана Т-КЛЛ менен 9 бейтапты камтылган. Генотиптердин бөлүштүрүлүшү төмөнкүдөй болгон: В жана Т-КЛЛ менен Arg/Arg 31 (44,9%) жана 3 (33,3%) учурда, Arg/Pro 22 учурда (31,9%) жана 4 (44,4%) жана Pro/Pro 46 (23,2%) жана 2 (22,2%) учурда болгон, тиешелүүлүгүнө жараша. 5-сүрөттө P53 Arg72Pro генин изилдөөдөн алынган маалыматтар көрсөтүлөт. Салыштыруу В-КЛЛ жана Т-КЛЛ ($p < 0,05$), ошондой эле Arg/Pro генотип маанилеринин ортосунда Arg/Arg генотибин талдоодо статистикалык олуттуу айырмачылыктардын болгондугун көрсөттү. Мындан тышкары, Arg/Arg генотиби көбүнчө В-клеткалык КЛЛ менен, ал эми Arg/Pro генотиби көбүнчө Т-клеткалык КЛЛ менен байланышкан.

7-бап. Генотиптин өзгөчөлүктөрүнө жараша курч лейкоз менен ооруган балдардын жашоо туруштугу.

7.1 Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын жашоо туруштугу. Мурунку бөлүмдөрдө айтылгандай, лейкоздун курч лимфобласттык 77 балада, курч миелобласттык 22 бейтапта жана курч бифенотиптик варианты менен ооруган 1 балада айрым гендердин полиморфизмин изилдөө жүргүзүлгөн.

Ошондой эле тиешелүү генотиптери бар XRCC1 Arg399Gln жана P53 Arg72Pro эки гени талдоого алынганы көрсөтүлгөн.

7.1.1-таблицада Arg/Gln генотибинин XRCC1 Arg399Gln генине таандык КЛЛ менен ооруган балдардын жалпы жашоо туруштугу көрсөтүлгөн. Орточо байкоо убактысы же медианасы 117.037 ± 6.099 жуманы түзгөн. Ошондо 95% ишеним аралыгы (ИА) 105,083 (төмөнкү чек) барабар болгон; 128.991 (жогорку чеги) жума. Бул группада рецидив учурлары болгон эмес.

7.1.1-таблица – Arg/Gln генотиби бар XRCC1 Arg399Gln генинин КЛЛ менен ооруган балдардагы орточо байкоо убактысы же медианасы

Arg/Gln	мааниси			
	убактысы	станд. ката	95 % ишеним интервалы	
			төмөнкү чеги	жогорку чеги
	117,037	6,099	105,083	128,991
жалпы	117,037	6,099	105,083	128,991

Изилдөөнүн бул топчосунда каза болгон бейтаптар болгон эмес жана жалпы 128 жумалык (29 ай) жашоо туруштугу 91,0% түзгөн.

Ошол эле гендин Arg/Arg генотиби менен байланышкан курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган балдардын жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүн изилдөөдө, б.а. XRCC1 Arg399Gln, төмөнкү маалыматтар алынган (7.1.2-таблица). Бул генотип болжол менен КЛЛде Arg/Gln генотибиндей эле ошол эле жыштыкта кездешкен. Орточо байкоо убактысы 141.007 ± 12.567 жума болду, бул мурунку байкоого караганда бир аз көбүрөөк. Ошондо 95% (ИА) 16,377; 165,638 түздү.

Бирок, рецидивсиз жашоо туруштугу төмөн болгон жана 67% түзгөн. Arg/Arg жана Arg/Gln генотиптеринин жашоо туруштугу боюнча маалыматтарды салыштыруу статистикалык жактан ишенимдүү болгон, бул Лог-ранк тестине ылайык чоңдуктардын ортосундагы статистикалык маанилүү айырмачылыктарын далилдейт.

7.1.2-таблица – XRCC1 Arg399Gln генинин Arg/Arg генотиби бар КЛЛ менен ооруган балдардагы орточо байкоо убактысы же медианасы

Arg/Arg	мааниси			
	убактысы	стандар. ката	95 % ишеним интервалы	
			төмөнкү чеги	жогорку чеги
	141,007	12,567	116,377	165,638
жалпы	141,007	12,567	116,377	165,638

Текшерилген КЛЛ менен ооруган балдарда XRCC1 Arg399Gln генинин Gln/Gln гендеринин топтомун диагностикалоонун үзгүлтүксүздүгүн талдоо өтө

аз болгон, болгону 7 учур болгон. Орточо байкоо мезгили 121 жуманы камтыйт, анын ичинде оору кайталанган эмес.

Курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган документтештирилген балдарда P53 Arg72Pro генин изилдөөнүн натыйжалары клиникалык тажрыйбада олуттуу өзгөрүүлөргө жол ачуучу фактыларды көрсөттү. Бардык үч генотип белгилүү бир убакыт диапозонунда жашоо туруштугунун мезгилинин маселелери боюнча деталдуу изилдөөгө алынган.

Arg/Arg жана Arg/Pro гендердин топтому балдарда үзгүлтүксүз табылган. Мониторинг көрсөткөндөй, Arg/Arg генотипине байкоо жүргүзүүнүн максималдуу узактыгы сакталып, 95- пайыздык аралык менен $170,778 \pm 6,323$ жуманы түздү 158,385; 183.171, бул Arg/Pro жана Pro/Pro генотиптерине караганда статистикалык жактан кыйла узун.

Жогорку орточо жашоо туруштугу 137.801 ± 8.248 жума 95% ишеним аралыгы менен 121.634; 153 968 жума Arg/Pro генотиби үчүн кабарланган.

Эң төмөнкү орточо жашоо туруштугу Pro/Pro генотиби менен ал $49\,000 \pm 5\,905$ жуманы түзгөн, 95% ИА менен 37426; 60574 жума.

P53 Arg72Pro генинин бардык үч генотиптеринин орточо мааниси 147.339 ± 7.791 жуманы түздү 95% ИА менен 132.069; 162,608 жума (7.1.3-таблица).

7.1.3-таблица – КЛЛ менен ооруган балдарда P53 Arg72Pro генинин ар кандай генотиптери үчүн орточо байкоо убактысы жана медианасы

фактор	мааниси							
	убактыс ы	Ст. ката	95 % ишеним интервалы		убактыс ы	Ст. ката	95 % ишеним интервалы	
			төмөнкү ү чеги	жогоркү ү чеги			төмөнкү ү чеги	жогоркү ү чеги
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
Жалпы	147,339	7,791	132,069	162,608

Параметрлерди салыштырууну талдоо 7.1.4-таблицада берилген, ал үч тестти колдонууну камтыйт, алардын бири жалпы кабыл алынган Log Rank (Mantel-Cox) тести, ага ылайык статистикалык маани (sig.-significance) жогору жана 0,000 туура келет.

Кийинки тест биринчи тесттен бир аз айырмаланган статистикалык маанилүүлүктү көрсөттү, 0,003, бул башка маанилер менен айырманы ачык көрсөткөн, бул Breslow тести болду.

Акыркы, үчүнчү тест (Tarone-Ware), мурунку эки тесттер сыяктуу эле 0,000 түзүү менен, салыштырылган маалыматтардын жогорку статистикалык маанилүүлүгүн ишенимдүү көрсөттү.

7.1.4-таблица – КЛЛ менен ооруган балдарда P53 Arg72Pro генинин генотиптерине жараша жашоо туруштугунун маалыматтарынын статистикалык маанилүүлүгүнүн жалпы салыштырма мүнөздөмөлөрү

жалпы салыштыруу			
	хи-квадрат	фактор	маанилүүлүгү
Лонг Ранк (Mantel-Cox)	19,205	2	,000
Бреслоу	11,924	2	,003
Тарон-Варе	15,471	2	,000

Биз ошондой эле P53 Arg72Pro генинин гендеринин жыйындысын эске алуу менен балдар калкынын курч лимфобласттык лейкозунун рецидивсиз жашоо туруштугунун маанилерин эсептедик. Мисалы, Arg/Arg генотибинде 92% рецидивсиз жашоо туруштугу менен байкоо мезгили 170 жуманы түздү. Ал эми Arg/Pro полиморфизминде, 137 ай ичиндеги талдоосунда, оорунун рецидиви жок болгон бейтаптардын жашоо туруштугунун мааниси бир аз төмөн болгон - 86%.

Бул изилдөөдө рецидивсиз мезгил түшүнүгү болуп диагноз коюлган учурдан тартып оорунун алгачкы белгилери кайтып келгенге чейинки мезгил катары кабыл алынган. Бул фактыга ылайык эң алгачкы пайда болгон мезгил, эрте жана кеч мезгилдер аныкталган. Оорунун эң көп кайталануусу сөөк чучугунун зонасында, урук безинде локализацияланган жана борбордук нерв системасынын (БНС) жабыркашы менен болгон.

Arg/Pro генотибинен айырмаланып, Pro/Pro полиморфизми менен, 49 жума бою талдоодо рецидивсиз жашоо туруштугу 30% гана мааниге ээ болгон.

Рецидивсиз жашоо туруштугунан тышкары, курч лимфобласттык лейкоз менен ооруган бала курактагы бейтаптарда рецидивдин кумулятивдик өөрчүү тобокелдиги эсептелген. Натыйжада, байкоонун 50-жумасында 1,2 түзүү менен P53 Arg72Pro генинин Pro/Pro генотиби бар балдардын рецидивинин тобокелдиги жөнүндө жогорку маалыматтар алынган. Жогорудагы полиморфизмге салыштырганда, кайталануунун кумулятивдик өрчүү тобокелдиги Arg/Arg жана Arg/Pro генотиптери үчүн азыраак, тиешелүүлүгүнө жараша 0,05 жана 0,1 түзөт, бул кыйла жагымдуу факторду көрсөтөт.

7.2 Курч миелобласттык лейкоз менен ооруган балдардын жашоо туруштугу. Балдарда курч миелобласттык лейкоз чоңдорго караганда бир топ аз кездешет. Ошондой эле балдарда КМЛ курч лимфобласттык лейкозго караганда азыраак кездешет. КЛЛ жана КМЛ катышы болжол менен 3:1. Биздин изилдөөбүздө гендердин полиморфизмине анализдөөгө КМЛ менен ооруган балдардын 22 кан үлгүлөрү алынган. КМЛ менен ооруган балдарды байкоонун

орточо $56,91 \pm 20,354$ жуманы түздү, мында минималдуу маани 29 жуманы жана максималдуу 98 жума түздү (таблица 7.2.1).

7.2.1-таблица –XRCC1 генинин генотиптерине жараша оорунун кайталанышына чейинки байкоо убактысынын орточо маанилери

сыпаттама статистика					
	саны	миним.	максим.	мааниси	статист. четтөө
убакыт (жумалар)	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

Жалпысынан КЛЛ менен ооруган 22 баланын арасынан ар кандай мезгилде 10 (45,5%) оорунун рецидивине чалдыккан, анын ичинен 3 бала тирүү калып, рецидивге каршы химиотерапия алган. Демек, 22 баладан 7 бала каза болуп, 31,8% түзгөн. Балдардын жарымына жакыны рецидивдин пайда болуу мүмкүнчүлүгүнө ээ. Негизинен бул жыйынтыктар КМШдагы көптөгөн клиникалардын маалыматтары менен дал келет, бирок Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Минск шаарларындагы балдар онкогематологиясы борборлору сыяктуу алдыңкы адистештирилген балдар мекемелеринен төмөн (7.2.2-таблица).

7.2.2-таблица – КМЛ менен ооруган балдардын XRCC1 генинин генотиптерине жараша рецидивдердин саны

жалпыланган маанилер				
XRCC1	жалпы	рецидивдердин N	цензуранган	
			N	процент
Gln/Gln	1	0	1	100,0%
Arg/Gln	12	4	8	66,7%
Arg/Arg	9	6	3	33,3%
жалпы	22	10	12	54,5%

Ишенимдүүлүктү талдоо салыштырылган көрсөткүчтөрдүн ортосунда статистикалык маанилүү айырмачылыктар жок экенин көрсөттү. Бул жөнүндө бардык үч тесттерде маанилүүлүктүн салыштырмалуу жогорку маанилери же significance далилдеген, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware – 0,573, 0,369 и 0,421 ($p > 0,05$) – 7.2.3-таблица.

7.2.3-таблица – КМЛде ар кандай XRCC1 генинин генотиптеринин ортосундагы жашоо туруштугунун бөлүштүрүлүшүнүн эквиваленттик тестери

жалпы салыштыруулар			
тесттер	хи-квадрат	фактор	статист. четтөө
Лонг ранк (Mantel-Cox)	1,115	2	0,573
Бреслоу (Generalized Wilcoxon)	1,993	2	0,369
Тарон-Варе	1,732	2	0,421

Рецидивсиз жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүн салыштырганда статистикалык маанилүү айырма табылган жок, бул байкоолордун аз саны менен байланышкан. Gln/Gln генотиби болгон учурда, КМЛ менен бир гана учур катталган жана талданган. Башка генотиптердин варианттары да аз сандагы байкоолорго ээ болгон, бул толук ченемде чагылдырууга жана акыркы тыянак чыгарууга мүмкүндүк бербейт. Ошого карабастан, XRCC1 генинин генотиптеринин таралуу жыштыгына жараша жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүнөн белгилүү тенденцияларды байкоого болот. Айрыкча, КМЛдеги XRCC1 генинин Arg/Arg генотиби бар балдарда рецидивсиз жашоо туруштугуна жетишүүдө жыйынтыктар салыштырмалуу канааттандырарлык эмес. Жалпысынан, белгилүү болгондой КМЛ менен ооруган 22 балада жашоо туруштугу жөнүндө маалыматтар байкалган. Ошол эле учурда 12 бейтап цензурананган деп эсептелип, 10 учурда 12 бейтапта рецидив жөнүндө фактысы белгилүү болгон (7.2.4-таблица).

7.2.4-таблица – Катталган балдардын КМЛдеги P53 Arg72Pro гендеринин топтомуна жараша рецидивдердин жыштыгы

жалпыланган маанилер				
P53 Arg72Pro	бардыгы	рецидивдердин N	цензурананган	
			N	процент
Arg/Arg	1	0	1	100,0%
Arg/Pro	12	4	8	66,7%
Pro/Pro	9	8	1	11,1%
жалпы	22	12	10	45,5%

Ишенимдүүлүк талдоосу айырмачылыктар бар экенин көрсөттү, бирок статистикалык маанилүү ишенимдүүлүк болгон жок. Байкаларлык тенденция көрүнүп турганда да: Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) жана Tarone-Ware - 0,088, 0,092 жана 0,077 ($p > 0,05$) - 7.2.5-таблица.

7.2.5-таблица – КМЛдеги P53 Arg72Pro генинин ар кандай генотиптеринин ортосунда жашоо туруштугунун бөлүштүрүлүшүнүн эквиваленттик тестери

жалпы салыштыруулар			
тесттер	хи-квадрат	фактор	статист. четтөө
Лонг ранк (Mantel-Cox)	2,916	1	0,088
Бреслоу (Generalized Wilcoxon)	2,837	1	0,092
Тарон-Варе	3,133	1	0,077

P53 Arg72Pro генинин генотиптерине жараша КМЛ менен ооруган балдардын жашоо туруштугун талдоо КМЛде P53 Arg72Pro генинин Pro/Pro ген айкалышы менен балдардагы рецидивсиз жашоо туруштугуна жетишүүдө салыштырмалуу канааттандыруу эмес жыйынтыктар бар экенин көрсөттү. Иш жүзүндө 9 учурдан 8 рецидив аныкталган. Башка генотиптер үчүн рецидивсиз жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрү Pro/Pro генотибине караганда салыштырмалуу канааттандыруу жана кыйла жогору болгон. Ар бир топчодо тандалманын саны аз болгондуктан, салыштырылган чоңдуктардын ортосундагы статистикалык маани жөнүндө сөз кылуунун кажети жок, бирок КМЛде Pro/Pro генотипинин жагымсыз божомолдук маанисин күбөлөндүргөн байкаларлык тенденция жөнүндө сөз кылууга болот.

КОРУТУНДУЛАР:

1. 15 жашка чейинки курак категориясында КЛЛ ооруңдуулугунун интенсивдүү көрсөткүчү 1 млн бала калкына 17,9 түздү. Курагы боюнча көрсөткүчтөр 0-4 жаш тобунда эң жогору болуп, 1 миллионго 22,4 түзгөн. КЛЛ боюнча ооруңдуулуктун көрсөткүчтөр кыздарга караганда балдарда жогору болгон: оорунун кумулятивдик өрчүү тобокелдиги тиешелүүлүгүнө жараша 0,011 жана 0,007.

2. Балдарда КЛЛдин таралышынын географиялык өзгөрүлмөлүүлүгү аныкталган: жогорку деңгээл Бишкек шаарында жана Жалал-Абад облусунда (1 млн. 20,0дон жогору), ал эми эң төмөнү – Баткен облусунда (11,5).

3. КМЛ боюнча эркек балдардагы ооруңдуулуктун интенсивдүү көрсөткүчү 8,64, кыздарда 5,32 деңгээлинде катталган. Региондор боюнча КМЛ ооруңдуулугунун эң жогорку деңгээли Жалал-Абад жана Ош облустарында (1 млн балага 7,0ден ашык), ал эми эң азы Талас облусунда (4,12) катталган.

4. КЛЛден айырмаланып, КМЛ орус улутундагыларга (4,29) караганда кыргыз балдарда (8,36) ооруңдуулуктун салыштырмалуу жогорку көрсөткүчтөрү катталган.

5. КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдарда XRCC1 генинин басымдуу генотиби Arg/Arg болгон, ал КЛЛде статистикалык жактан ишенимдүү жогору

болгон. Бул гендин генотиптеринин башка түрлөрү (Arg/Gln жана Gln/Gln) бирдей эле жыштыкта кездешкен.

6. КЛЛ жана КМЛ менен ооруган балдарда p53 Arg72Pro генинин Arg/Arg, Arg/Pro жана Pro/Pro генотиптерин изилдөөдө статистикалык жактан маанилүү айырмачылыктар табылган жок (z - критерийи $< 1,0$).

7. P53 Arg72Pro генин изилдөөдө Arg/Arg генотиби көбүнчө В-клеткалык КЛЛ менен, ал эми Arg/Pro генотиби көбүнчө Т-клеткалык КЛЛ менен байланышкан. В-клеткалык КЛЛ жана Т-клеткалык КЛЛ менен ооруган балдарда XRCC1 Arg399Gln генинин генотиптеринде айырмачылыктар табылган эмес.

8. Балдар калкында катталган учурлардын рецидивсиз жашоо туруштугу Arg/Gln жана Gln/Gln гендеринин айкалышында максималдуу маанилерди көрсөтүү, андан кийин Arg/Arg вариантында акырындык менен төмөндөө белгиленди. Ошентип, XRCC1 Arg399Gln генинин жыйындысынын кездешүү үзгүлтүксүздүгү 14 жашка чейинки куракта курч лимфолейкоздун өрчүүсүнүн божомолдук көрсөткүчүнүн бир түрү болуп саналат жана бул факты бейтапты дарылоо варианты жөнүндө чечимдерди кабыл алууда эске алынышы керек.

9. Рецидивди аныктоого чейинки максималдуу мезгил 170,8 жуманы түзүү менен Arg/Arg генотибинде белгиленген, бул башка генотиптерде алынган маалыматтардан бир кыйла жогору, ал эми минималдуу көрсөткүчтөр 49,0 жуманы түзүү менен Pro / Pro генотибин изилдөөдө алынган.

10. Рецидивсиз жашоо туруштугун эсептөөнүн натыйжалары көрсөткөндөй, 30% мааниге ээ болгон Pro/Pro генотиби жогору ыктымалдуулук менен терс божомол фактору болушу мүмкүн, бул, химиотерапиянын агрессивдүү курсун тандоого мүмкүндүк берет, ал эми Arg/Arg жана Arg/Pro генотиптеринин көрсөткүчтөрү тиешелүүлүгүнө жараша 92% жана 86% түзгөн.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

1. Кыргыз Республикасынын жана башка шериктеш мамлекеттердин саламаттык сактоо мекемелеринде бул иштин натыйжалары республиканын балдар калкынын арасында жогорку тобокелдик топторун аныктоо үчүн негизги базаны түзүүгө мүмкүндүк берет, бул балдар калкынын ооруңдуулугун алдын алуу боюнча программаларды иштеп чыгууга мүмкүндүк берет.

2. Изилденүүчү гендердин полиморфизминин натыйжалары бейтаптардын генетикалык абалын андан ары тереңирээк изилдөөгө мүмкүндүк берет, ошондой эле генетикалык кеңеш берүү мүмкүнчүлүктөрүн кеңейтет.

3. Молекулярдык генетикалык өзгөчөлүктөрдү изилдөө генетикалык өзгөрүүлөрдү эске алуу менен терапияны жүргүзүүгө мүмкүндүк берет, бул рецидивсиз мезгилдин жана жалпы жашоо туруштугунун көрсөткүчтөрүнө олуттуу таасирин тийгизет.

4. Иштин илимий жоболору жана корутундулары медициналык окуу жайларда жана ЖОЖдордо, дарыгерлердин квалификациясын жогорулатуу, кайра даярдоо жана жакшыртуу факультеттеринде «балдар онкологиясы» курсун окутууда окуу жүрүшүндө сунушталган.

ДИССЕРТАЦИЯЛЫК ИШТИН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

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, peditric 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 географических 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.

Кагаздын форматы 60 х 90/16. Көлөмү 1,5 п. л.
Офсеттик кагаз. Нускасы 50 даана.
“Софбасмасы” ЖЧК да басылып чыкты
720020, Бишкек шаары, Ахунбаев көчөсү, 92.