

**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫКТЫ САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН АЛДЫНДАГЫ ФТИЗИАТРИЯ БОРБОРУ
ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ**

Д 14.23.683 диссертациялык кеңеши

Кол жазма угунда
УДК 616.155.194.7-08

САДАБАЕВ ЭРБОЛ МИСИРБЕКОВИЧ

**«АПЛАСТИКАЛЫК АНЕМИЯ МЕНЕН ЖАБЫРКАГАН
БЕЙТАПТАРДЫ ИММУНОСУПРЕССИВДУУ (АНТИТИМОЦИТАРДЫК
ГЛОБУЛИН/ЦИКЛОСПОРИН) ЖАНА БИЙИК ТООЛУУ КЛИМАТТЫК
ШАРТТА ДАРЫЛОО»**

14.01.21 – гематология жана кан куюу

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2025

Иш И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын гематология курсу менен госпиталдык терапия кафедрасында аткарылган.

Илимий жетекчиси:

Маматов Сагынали Мурзаевич

медицина илимдеринин доктору, профессор,
И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик
медициналык академиясынын гематология курсу
менен госпиталдык терапия кафедрасынын башчысы

Расмий оппоненттер:

Алмерекова Айнагүл Ашимбековна

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Кыргыз Республикасынын илимине эмгек
сиңирген ишмер

Мамаев Андрей Николаевич

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Россия Федерацияснын Саламаттыкты сактоо
министрлигинин «Улуттук медициналык
гематология изилдөө борбору» Федералдык
мамлекеттик бюджеттик мекемесинин директору

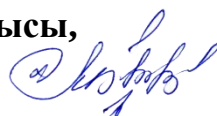
Жетектөөчү мекеме: Республикалык адистештирилген гематология илимий-практикалык медициналык борбору, проблемалык пландоо комиссиясы (100097, Өзбекстан Республикасы, Ташкент, Бунёдкор көч., 42-а).

Диссертацияны коргоо 2025-жылдын 29-майында саат 12.00до медицина илимдеринин доктору (кандидаты) илимий даражасын коргоо боюнча И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, тең уюштуруучу Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук фтизиатрия борбору жана Ош мамлекеттик университетине караштуу Д 14.23.683 диссертациялык кеңештин отурумунда болот. Дареги: 720020, Бишкек ш. Ахунбаева, 92, жыйындар залы. Диссертацияны коргоонун видеоконференциясына кирүү үчүн шилтеме: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq>

Диссертация менен И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92), Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин алдындагы фтизиатрия борборунун (720040, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 90а), Ош мамлекеттик университетинин (723500, Ош ш., Ленин көч., 331) китепканаларынан жана <https://vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2025-жылдын 28 апрелинде таркатылды.

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



Б. Б. Мырзалиев

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Кабыл алынган апластикалык анемия (АА) сейрек кездешүүчү оору жана ал оор формада болгондуктан өлүмгө алып келиши мүмкүн. Бул жүлүндүн гипоселлюлярдуулугу жана панцитопения менен мүнөздөлөт. Негизги патофизиология гемопозтикалык өзөк клеткаларынын иммундук ортомчу Т-клеткалардын бузулушун камтыйт деп эсептелет [Ф. Reinemann, A. M. Labeit, 2014; N. S. Young et al., 2017; Е. А. Михайлова ж.б. 2020]. Эки фазалуу жаш куракка бөлүштүрүүнүн жеткен чеги 15–30 жаш, 60 жаштан жогоркуларда байкалат [Э. Montané et al., 2008; J. C. Marsh et al, 2009]. Апластикалык анемия менен ооругандардын саны жылына 2 миллион адамга эсептелген Батышка караганда Азияда 2-3 эсе жогору экени аныкталган [Ф. Reinemann, A. M. Labeit, 2014; N. S. Young et al., 2017].

Тиешелүү донордук жүлүндүн аллогендик гемопозтикалык өзөк клеткасын трансплантациялоо оор апластикалык анемия менен жаңы диагноз коюлган бейтаптар үчүн тандоонун баштапкы дарылоосу болуп эсептелет. Апластикалык анемиянын оор түрү менен жабыркаган, донор болчу туугандары жок бейтаптар үчүн, апластикалык анемиянын оор түрү менен жабыркаган бейтаптардын 70% иммисупрессивдүү терапия биринчи линиядагы терапия катары көрсөтүлөт [N. S. Young et al., 2017; S. Shah et al., 2018]. Эки ыкманын тең аман калуу деңгээли окшош (80% дан жогору) [А. [Bacigalupo et al., 2000]. Жакында Cochrane системалуу баяндамасы аллогендик жүлүндү трансплантациялоодо 47% дан 84% га чейин жана иммуносупрессивдүү терапия менен 45% дан 87% га чейин аман калуу көрсөткүчтөрүн кабарлады [Ф. Reinemann, A. M. Labeit, 2014].

Кыргыз Республикасында антитимоцит глобулин жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапия акыркы 10 жылда гана колдонула баштады [С. М. Маматов жана башкалар, 2020]. Ушул убакка чейин апластикалык анемияны дарылоо негизинен глюкокортикостероиддер жана спленэктомия болгон. 1980-жылдардан баштап өлкөдө апластикалык анемияны дарылоо үчүн Төө-Ашуунун бийик тоолуу климаты (деңиз деңгээлинен 3200 м) колдонула баштаган [М. М. Миррахимов, 1977], бул оорунун ремиссиясына жетишүүгө салым кошкон. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарды дарылоонун оптималдуу программаларын жана алгоритмдерин андан ары иштеп чыгуу, өзгөчө жаңы иммуносупрессанттарды бийик тоолуу климатотерапия менен айкалыштыруу менен колдонуу актуалдуу милдет бойдон калууда.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, негизги илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү ири илимий долбоорлор менен байланышы. Диссертациялык иш демилгелүү болуп саналат.

Изилдөөнүн максаты. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда узак мөөнөттүү ремиссияга жана клиникалык жана гематологиялык жакшырууга жетүү үчүн бийик тоолуу климатотерапия менен айкалыштырылган иммуносупрессивдүү терапиянын (антитимоцит глобулин жана циклоспорин А) натыйжалуулугун изилдөө.

Изилдөө максаттары:

1. Глюкокортикостероиддер менен дарылоо жана бийик тоолуу климатотерапия учурунда апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардын клиникалык мүнөздөмөлөрүн жана негизги гематологиялык параметрлерин талдоо.

2. АТГАМ/Циклоспорин А препараттары менен иммуносупрессивдүү терапия алган апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда гематологиялык жооптун сапатын, узак мөөнөттүү оорунун кайталанбай жашап кетүүсүн жана рецидивдердин жалпы кездешүү жыштыгын баалоо.

3. Иммуносупрессивдүү терапияны алып жаткан апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардын жынысын, дартты аныктоодон дарылоого чейинки убакытты, лимфоциттердин, ретикулоциттердин жана тромбоциттердин санын божомолдоо фактору катары камтыган мүмкүн болуучу факторлорду изилдөө.

4. Бийик тоолуу климатотерапия менен бирге АТГАМ/циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапия алган апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардагы гематологиялык жооптун сапатын, узак мөөнөттүү оорунун кайталанбай жашап кетүүсүн жана кумулятивдүү рецидивдин ылдамдыгын баалоо.

Алынган жыйынтыктардын илимий жаңылыгы:

1. Изилдөөнүн натыйжалары көрсөткөндөй, апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда биринчи кезектеги медикаментоздук терапияны кортикостероиддер жана тоолуу аймактардагы климатотерапия менен айкалыштыруу геморрагиялык кыйынчылыктардын алдын алууга жана убактылуу клиникалык-гематологиялык жакшыртууга жетишүүгө мүмкүнчүлүк берет.

2. Изилдөө көрсөткөндөй, антилимфоцитардык глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А дары каражаттары менен иммуносупрессивдүү терапия дайындоо гематологиялык жооптун ылдамдыгын жана толук ремиссияга жетишүү жыштыгын жакшыртып, ошондой эле жалпы жана рецидивсиз жашоо узактыгына таасирин тийгизген.

3. Биринчи жолу иммундук басаңдатуучу терапияны (АТГАМ/Циклоспорин А) жана тоолуу климатотерапияны айкалыштырып колдонгондо, гематологиялык жооптун көрсөткүчтөрү, ремиссия жыштыгы жана рецидивсиз жашоо узактыгы жалгыз иммуносупрессивдүү терапия колдонгонго караганда жакшыраак экени аныкталды.

4. Биринчи жолу оор апластикалык анемия менен жабыркаган жана антитимоцитардык глобулин (АТГ) менен циклоспорин А алган бейтаптарда нейтрофилдердин абсолюттук саны өтө төмөн (нөлгө жакын) болушу терапиянын натыйжасыздыгын жана жашоо узактыгынын кыска болушун жогорку деңгээлде болжолдогон фактор экени аныкталды.

Изилдөөнүн практикалык маанилүүлүгү:

1. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарга иммуносупрессивдүү терапиянын (АТГАМ/Циклоспорин А) натыйжалуулугу боюнча алынган маалыматтар баштапкы чектелген дарылоо тактикасын кеңейтип, гематолог дарыгерлер тарабынан дарылоону пландаштырууда, уюштурууда жана жүргүзүүдө колдонууга мүмкүндүк берет.

2. Жүргүзүлгөн изилдөөнүн жыйынтыктары апластикалык анемиясы бар бейтаптар үчүн иммуносупрессивдүү терапияны (АТГАМ/Циклоспорин А) тоолуу климатотерапия менен айкалыштырып колдонуу маанилүү экенин көрсөттү. Бул ыкма гематологиялык жооптун ылдамдыгын, толук ремиссияга жетишүү жыштыгын жана рецидивсиз жашоо узактыгын олуттуу жакшыртты.

3. Алынган теориялык жана практикалык жыйынтыктар И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын гематология курсу жана госпиталдык терапия кафедрасынын орто жана жогорку медициналык билим берүү программасына киргизилген (ишке ашыруу актысы – 15.06.2022). Ошондой эле, Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун гематология бөлүмүнүн медициналык практикасына киргизилген (ишке ашыруу актысы – 17.04.2023).

Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:

1. Апластикалык анемиясы бар бейтаптарда биринчи кезектеги медикаментоздук терапияны (жогорку дозадагы кортикостероиддер) тоолуу климатотерапия менен айкалыштырып колдонуу кыска мөөнөттүү оң натыйжа берип, геморрагиялык синдромдун оор татаалдашууларын алдын алат.

2. Антимфоцитардык глобулин жана циклоспорин А колдонуу менен жүргүзүлгөн иммуносупрессивдүү терапия жүлүндү трансплантациялоо мүмкүнчүлүгү жок бейтаптар үчүн тандоо ыкмасы болуп эсептелет.

3. Тоолуу климатотерапия жеткиликтүү дарылоо ыкмасы катары апластикалык анемияны дарылоодо иммуносупрессивдүү терапия жана глюкокортикостероиддер менен айкалыштырылып колдонулушу керек.

4. Апластикалык анемиясы бар бейтаптарда циклоспорин А менен жүргүзүлгөн иммундук басаңдатуучу терапияны, ошондой эле тоолуу климатотерапия менен айкалышкан дарылоону оң жооп алынгандан кийин да токтотууга болбойт, анткени рецидивдин пайда болуу коркунучу жогору.

Автордун жеке салымы. Автордун жеке өзү тарабынан: адабият булактарын талдоо, диссертациялык изилдөөнү пландаштыруу, анамнезди чогултуу, диагностика, терапияны дайындоо жана кийинки дарылоого мониторинг жүргүзүү иштери аткарылган. Диссертациянын автору өлкө боюнча апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардын маалымат базасын түзүп, изилдөөнүн жүрүшүндө алынган натыйжаларды жалпылап, интерпретациялап, статистикалык анализ жүргүзгөн. 2017-жылдан бүгүнкү күнгө чейин Төө-Ашуу бийик тоолуу базасынын башкы дарыгери.

Диссертациянын жыйынтыгынын апробацияланышы. Диссертациянын негизги жоболору төмөнкү даректтерде сунушталган: И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык мкадемиясынын (КММА) Эл аралык илимий форумунда: И.К. Ахунбаев атындагы КММАнын 80 жылдыгына арналган “Илим күндөрү – 2019” (Бишкек, 2019); “КММАнын илим күндөрү - 2020, COVID-19га арналган: алдын алуу, диагностикалоо жана дарылоо” (Бишкек, 2020); COITH-18 биргелешкен эл аралык «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» конгресси (Санкт-Петербург, 2018-ж.); Тромбоз жана гемостаз боюнча Россия форуму 10 (юбилейлик) конференциясы менен бирге (Москва, 2020); Кыргыз Республикасынын Президентине караштуу Улуттук аттестациялык комиссиянын Эл аралык илимий форуму (Бишкек, 2022).

Диссертациянын басылмаларда толук чагылдырылышы. Диссертациялык изилдөөнүн материалдарынын негизинде РИНЦ системасы боюнча индекстелген журналдарда 6 илимий макала, анын ичинен 2 макала Scopus системасы боюнча индекстелген журналдарда басылып чыккан.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү. Диссертация 121 беттен жана кириш сөздөн, адабияттарга сереп салуудан, изилдөөнүн материалынан жана методдорунан, оригиналдуу изилдөөлөрдүн бөлүмдөрүнөн, корутундулардан, практикалык сунуштардан, адабияттар тизмесинен, жалпы 182 булактан, анын ичинде 156 чет элдик автордон турат. Диссертация 17 сүрөт, 22 таблица менен иллюстрацияланган, ошондой эле 2 тиркемени камтыйт.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Диссертациянын **кириш сөзүндө** изилдөөнүн актуалдуулугу, аны жүргүзүүнүн зарылдыгынын негиздери, максаты, милдеттери, иштин илимий-практикалык мааниси жана коргоого коюлган диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлөт.

1-бап. Апластикалык анемия боюнча учурдагы маалыматтар (адабий обзор). Бул бөлүмдө тарыхый фактылар, оорунун патофизиологиясы,

апластикалык анемияны дарылоо боюнча илимий басылмалардын анализи, трансплантацияланбаган терапия варианттары жана гемопоэтикалык клеткаларды трансплантациялоо, ошондой эле бийик тоолуу климатотерапия баяндалат. Корутундуда аталган изилдөөнү жүргүзүү негизи берилген.

2-бап. Материалдар жана изилдөө методдору.

2.1 Изилдөө объектиси. Изилдөөгө апластикалык анемия (АА) клиникалык диагнозу бар жалпысынан 54 бейтап киргизилген, алар эл аралык критерийлер боюнча жеңил же оор деңгээлдеги оору катары классификацияланган. Алардын ичинен 28 адам жалпы терапия (глюкокортикостероиддер жана бийик тоолуу климаттык терапия) процессинде жана 36 адам – иммуносупрессивдүү терапия (ИСТ) учурунда антилимфоцит глобулин жана циклоспорин А процессинде анализденген. Изилдөө этаптарынын мүнөздөмөлөрү 2.1.1-таблицада келтирилген.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык методдордун натыйжалары, иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу жана коопсуздугу, бийик тоолуу климатотерапия (ХМТ) менен айкалыштыруу.

2.1.1-таблица – Изилдөөгө алынган бейтаптардын мүнөздөмөлөрү жана бөлүштүрүлүшү, n=54

№	Мүнөздөмөсү	Биринчи катардагы терапия (преднизолон, ВГКТ)	Иммуносупрессивдүү терапия (ИСТ), n=36; алардын ичинен ВГКТ, n=22		Р - мааниси
			ИСТ: АТГ жана ЦсА	ИСТ + ВГКТ	
1	Бейтаптардын жалпы саны, n (%)	28 (51,9)	36 (48,1)	22 из 36	
2	Медиана (жаш курагынын диапозону), лет	31,00±14,23 (11-70)	30,08±11,75 (16-58)	34,50±10,87 (17-69)	
3	Эркек, n (%)	20 (71,4)	23 (63,9)	14 (63,6)	
4	Аял, n (%)	8 (28,6)	13 (36,1)	8 (36,4)	
3	ААнын оор түрү эмес	16 ()	28 ()	21 ()	
4	ААнын оор түрү	12 ()	8 ()	1 ()	
5	Орточо ордуктагы АА	0	0	0	

Изилдөөнүн базасы катары Улуттук онкология жана гематология борборунун гематология бөлүмү, ошондой эле Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Ош облустар аралык клиникалык ооруканасынын гематология бөлүмү жана И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын Төө-Ашуу бийик тоолуу базасында (деңиз деңгээлинен 3200 метр) эсептелет.

Апластикалык анемия жамбаш сөөктүн терпенобиоптатынын гемограмма, миелограмманын маалыматынын жана гистологиялык изилдөөлөрүнүн негизинде аныкталган.

Четтетүү критерийлери төмөнкүдөй болгон: жүлүндүн тубаса кемтиги, миелопролиферативдик шишик; башка клоналдык оорулар, анын ичинде пароксизмалдык түнкү гемоглобинурия; дем алуу, жүрөк кемтиги, декомпенсацияланган боор жана бөйрөк кемтиги сыяктуу маанилүү органдардын олуттуу дисфункцияларынын болушу.

Дарылоо протоколу. Иммуносупрессивдүү терапия эки дары (антитимоцитарлык глобулин жана циклоспорин А) менен Е.А. Михайлова жана башкалар авторлордун клиникалык сунуштарына ылайык жүргүзүлгөн [2020], ага төмөнкүлөр кирет: 1-курс – антитимоциттик глобулин (АТГАМ) жана Циклоспорин А (ЦсА). АТГАМ суткасына 20 мг/кг дозада 5 күн катары менен 12 сааттан ашык тамчылатып куюлган. Дары-дармектин суткалык дозасы 1200-1600 мл туздуу эритмеде берилген. АТГ курсунун башталышынан 2-3 жума өткөндөн кийин (системалуу аллергиялык реакциянын симптомдору басандагандан кийин) циклоспориндин баштапкы дозасы дене салмагына 10 мг/кг түзөт. Суткалык дозаны коррекциялоо дарынын жеке таасиринен жана циклоспориндин канда болушун эске алуу менен жөнгө салынган. Апластикалык анемия менен ооругандарга циклоспориндик терапия курсу 18-24 айга (ремиссияга жеткенден кийин 12 айдан кем эмес) созулган.

Эгерде В. М. Camitta et al. (1979) критерийне дал келсе: гипощеллюлярдык жилик чучугу, гранулоциттердин саны литрге $0,5 \times 10^9$, тромбоциттердин саны литрге 20×10^9 , ретикулоциттердин саны 20×10^9 литрге төмөн болсо апластикалык анемия оор түрү катары эсептелген. Эгерде ал оор оорунун критерийлерине жооп берсе жана гранулоциттердин саны литрге $0,2 \times 10^9$ дан төмөн болсо, ал өтө оор деп эсептелген [А. Vascigalupo et al., 1988]. Оор же өтө оор оорунун критерийлерине шайкеш келбеген бейтаптарда гранулоциттердин саны литрине $0,5 \times 10^9$, тромбоциттердин саны литрине 20×10^9 төмөн болсо, же алар кызыл кан клеткаларын куюуга көз каранды болсо, дарыланууга укуктуу болгон. Жашы боюнча чектөөлөр болгон эмес.

Дарылоо башталгандан кийин үч айдын ичинде кандын көрсөткүчтөрү көбөйгөн бейтаптар жооп берген катары эсептелинет. Жооптун сапаты R. Champlin et al. төмөнкү өзгөртүлгөн критерийлерге ылайык үч айда жана андан

кийин ай сайын талдоого алынган. (1983) толук ремиссия гемоглобиндин деңгээли $\geq 7,4$ ммоль/литр, гранулоциттердин саны $\geq 1,5 \times 10^9$ литр жана тромбоциттердин саны $\geq 100 \times 10^9$ литрде аныкталган; (2) ретикулоциттердин санынын литрине кеминде 30×10^9 га, гранулоциттердин саны литрине $0,5 \times 10^9$ га жана тромбоциттердин саны 30×10^9 дан кем эмес көбөйүү менен жарым-жартылай ремиссия; жана (3) ремиссиянын жоктугу эч кандай өзгөрүүнүн жоктугу же өлүм менен көрсөтүлгөн. Рецидив ремиссия учурунда кандайдыр бир перифериялык кандын көрсөткүчүнүн орточо стабилдүү абалынын 50 пайызынан азына чейин төмөндөшү же сандардын оор апластикалык анемия аныктамасына жооп берген деңгээлге кайтып келиши катары аныкталган.

Бийик тоолуу климатотерапия 2015-2020-жылдар аралыгынада И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясында гематология курсу менен госпиталдык терапия кафедрасы тарабынан уюштурулган.

Статистикалык иштетүү. Бардык статистикалык анализдерди жүргүзүү үчүн Microsoft-Statistica 6.0 тиркемеси, Microsoft Excel жана SPSS программасы (IBM Inc, АКШ, версия 16.0) колдонулган. 0,05тен азыраак Р мааниси статистикалык жактан маанилүү деп эсептелген.

3-4-баптарда жеке изилдөөбүздүн натыйжалары жана алардын талкуусу берилген.

3-бап. Апластикалык анемия менен ооругандарды дарылоонун натыйжалуулугун талдоо (ретроспективдүү талдоо)

3.1 Глюкокортикостероиддер менен дарылоо жана бийик тоолуу климатотерапия учурунда апластикалык анемия менен ооругандардын жалпы мүнөздөмөсү, клиникалык көрүнүшү жана перифериялык кандын көрсөткүчтөрү

Дарылоонун натыйжалуулугуна талдоо АА диагнозу коюлган 28 бейтапта жүргүзүлдү, алардын арасында көпчүлүгү эркектер – 20 (71,4%) адам. жана аялдар – 8 (28,6%) адам, орточо жашы $31,00 \pm 14,23$ (95% CI 25,48 – 36,52). Жаш курагы 16 жаштан 70 жашка чейин. Бардык 28 АА менен жабыркаган бейтаптарды дарылоодо ичилүүчү глюкокортикостероид, андроген терапиясы жана бийик тоолуу климатотерапия колдонулган. Кортикостероиддер бир гана комбинацияда дайындалган: преднизолон дене салмагынын килограммына 1 мг дозада.

Биз АА менен жабыркаган бейтаптардын бул тобунда гемопоэздин негизги көрсөткүчтөрүнүн динамикасын дарылоодон кийинки мезгилин (3, 6 жана 12 айдан кийин) талдадык. Ошентип, 3 айлык байкоодон кийин чоң кишилерде жалпы кан анализинде гемоглобиндин орточо өлчөмү $76,68 \pm 33,11$ г/л, эритроциттер - $2,44 \pm 1,03 \times 10^{12}$ /л, түс көрсөткүчү - 0,9, лейкоциттер - $3,02 \pm 1,08$, $3,02 \pm 1,08$, 5×10^9 /л. Бул маалыматтардан көрүнүп тургандай,

3 айлык байкоодон кийин бейтаптарда панцитопения сакталып, ал эми тромбоциттердин саны дагы төмөн бойдон калган. 6 айлык байкоодон кийин кандын көрсөткүчү олуттуу өзгөргөн жок; бейтаптарда анемия (гемоглобин – $75,52 \pm 28,13$ г/л, эритроциттер – $2,39 \pm 1,09 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($38,37 \times 10^9/09,019$) жана ($38,37 \times 10^9/01,01$) байкалган. 12 айдан кийин узак мөөнөттүү байкоо учурунда, чоң кишилерде жалпы кан анализинде гемоглобиндин орточо өлчөмү $83,36 \pm 19,95$ г/л, эритроциттер - $2,77 \pm 0,70 \times 10^{12}/л$, түстүү индекс - 0,8, лейкоциттер - $3,09,08 \pm 1,08с, \pm 44,31/л$ түзгөн.

АА менен жабыркаган бейтаптардын оор тобунда гемоглобиндин орточо көрсөткүчү $62,52 \pm 1,20$ г/л, эритроциттер - $1,66 \pm 0,039 \times 10^{12}/л$, түс индекси - 0,9, лейкоциттер - $2,05 \pm 0,26 \times 10^9/л$ жана лейкоциттер - $2,05 \pm 0,26 \times 10^9/1 \pm 0,2с \pm 1,20$ г/л болгон. Медикаментоздук терапиянын натыйжасыздыгынан 2 (7,1%) бейтапка спленэктомия жасалган. АА 2 бейтапка жасалган спленэктомия алардын 1инде (75%) айыктыруучу болгон. Экинчи бейтапта дарылоого, анын ичинде спленэктомияга эч кандай жооп болгон жок.

Биздин жагдайда бейтаптар дарылоодон кийин бардык үч гемограмма көрсөткүчтөрү нормалдуу мааниге жеткен болсо, толук ремиссия болуп саналат. Дарылоонун жыйынтыгы төмөнкүдөй болду.

3.1.6-таблица – Бийик тоолуу климатотерапия менен айкалыштырылган жалпы кабыл алынган терапиянын фонунда апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда жүргүзүлгөн дарылоонун натыйжалуулугу

Натыйжалуулук критерийи	Дарылоо курсунан кийин		АА менен жабыркаган бейтаптардагы жооптун өнүгүү мезгили					
			3 айдан кийин		6 айдан кийин		12 айдан кийин	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Толук ремиссия	0	0	0	0	1	3,6	1	3,6
Жарым-жартылай ремиссия	0	0	0	0	2	7,1	1	3,6
Клинико-гематологиялык жакшыруу	16	57,1	13	46,4	11	39,3	10	35,7
Натыйжа жок	12	42,9	15	53,6	14	50,0	16	57,1

Эскертүү: * $p < 0,05$ - айырмачылыктар биринчи графадагы көрсөткүчтөр менен салыштырганда статистикалык мааниге ээ.

Дарылоого реакция берген бардык 16 бейтаптарга кортикостероиддик терапиянын биринчи курсунан кийин орточо 23,5 (диапазон 16-31) күндөн кийин кандын кетүүнүн рецидивинен улам преднизолон терапиясынын жаңы курсун талап кылынган. Дарылоого жооп бербеген калган 12 бейтапка кортикостероиддик терапиянын биринчи курсунан кийин 16,5 (диапазон 11-23) күндүн ичинде кан кетүүнүн рецидивинен улам кайталануучу терапия курсу талап кылынган.

4-бап. Апластикалык анемияда антилимфоцит глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапия

4.1 Оор, өтө оор жана оор эмес апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда иммуносупрессивдүү терапиянын (антилимфоцит глобулин/циклоспорин А) натыйжалуулугу. Иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугун талдоо апластикалык анемия диагнозу коюлган 36 бейтапка жүргүзүлдү, алардын арасында көпчүлүк эркектер – 23 (63,9%), аялдар – 13 (36,1%) адам. Орточо жашы $30,08 \pm 11,75$ (95% CI 26,11 – 34,01), жашы 16 жаштан 58 жашка чейин. Иммуносупрессивдүү терапия жылкынын антилимфоцит глобулининен (АТГАМ) жана циклоспорин Адан турган, өлкөдө 2017-жылы колдонула баштаган жана бүгүнкү күнгө чейин уланууда.

Контролдук топ апластикалык анемия менен ооруган 22 бейтаптан турган, алар кадимки терапияны, анын ичинде глюкокортикоиддерди жана анаболикалык гормондорду, ошондой эле кандын компоненттеринин тразсфузиясын алышкан. Эки топтун дарылоо клиникалык мүнөздөмөлөрүн салыштырууга болот. Бейтаптардын көпчүлүгү (негизги топтун 72,2% жана контролдук топтун 68,2%) оор АА менен жабыркаган; 16,7% жана 18,2%, тиешелүүлүгүнө жараша, өтө оор АА; 11,1 жана 13,6 тиешелүүлүгүнө жараша – оор эмес АА.

Эгерде катуу уулануу пайда болсо, циклоспорин менен дарылоо бир-төрт күнгө токтотулуп, андан кийин азыраак дозада улантылат. Циклоспорин менен дарылоо белгиленген бейтаптар, бери дегенде, үч ай бою дары алган. Эгерде алар үч айдын ичинде натыйжа бербесе, циклоспорин менен дарылоо токтотулган; Алар үч айдын ичинде кандайдыр бир натыйжа болсо, циклоспорин перифериялык кан клеткаларынын саны бир ай бою туруктуу болгонго чейин улантылган, андан кийин дозасы кийинки айда азайтылган.

Он эки айдын аягында эч кандай реакциясы жок, же реакциясы бар, бирок кайра кайталанган контролдук топтун бейтаптарына негизги топ сыяктуу эле иммуносупрессивдүү терапия сунушталган. Изилдөө тобунда циклоспорин менен дарылоо учурунда рецидив кайталанган бейтаптар циклоспориндин жогорку дозасы менен дарыланган; циклоспоринди колдонууну токтоткондон кийин рецидив кайталанган же циклоспорин менен жалгыз же антилимфоцит глобулининин жана циклоспориндин экинчи курсу менен дарыланган.

Бейтаптар гематология бөлүмүнө жаткырылган мезгилде жана антилимфоцит глобулин менен дарылоо аяктаганга чейин, кан сары суусунун оорусу учурунда да чыгарылган эмес. Бардык бейтаптар ичегилерди дезактивациялоо үчүн офлоксацинди (күнүнө эки жолу 200 мг) жана амфотерицин В (500 мг күн сайын төрт жолу) ичишкен. Кең спектрдеги антибиотиктер, анын ичинде синтетикалык пенициллиндер жана аминогликозиддер, түшүнүксүз калчылдоо же документтелген инфекция учурларда берилген. Анемия белгилери пайда болгондо кызыл кан клеткалары куюлган. Тромбоцит массасы көрсөткүч боюнча колдонулган.

Натыйжа беришин баалоо. Дарылоо башталгандан кийин үч айдын ичинде кандын саны көбөйгөн бейтаптар натыйжа алган болуп эсептелинет. Натыйжанын сапаты R. Champlin et al. төмөнкү өзгөртүлгөн критерийлерге ылайык үч айда жана андан кийин ай сайын талдоого алынган. (1983). Рецидив ремиссия учурунда кандайдыр бир перифериялык кандын көрсөткүчүнүн орточо стабилдүү абалынын 50 пайызынан азына чейин төмөндөшү же оор апластикалык анемиянын аныктамасына ылайык келген сандардын кайра келиши катары аныкталган.

Дарылоого реакция. Контролдук топтогу аман калган бейтаптар 360 күндүк медианага (92ден 395ке чейинки диапазон) жана изилдөө тобундагы бейтаптар 745 күнгө чейин (183тен 1137ге чейин) байкоого алынган. Биздин натыйжаларыбызды талдоо көрсөткөндөй, клиникалык жана гематологиялык жакшыруу түрүндөгү ИСТтин 1-курсуна алгачкы натыйжа бериши 15 (62,5%) бейтапта, анын ичинде 1 бейтапта өтө оор АА менен байкалган.

4.1.2-таблица - Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда дарылоонун баштапкы курсунан кийин кадимки терапияга салыштырмалуу иммуносупрессивдүү терапиянын (АТГАМ/Циклоспорин А) натыйжалуулугу

№	Изилдөө тобу	Изилдөөнүн жыйынтыгы							
		Толук ремиссия		Жарым-жартылай ремиссия		Клинико-гематологиялык жакшыруу		Натыйжанын жоктугу	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Негизги, n=36	0		6	16,7	19	52,8	11	30,5
2	Контролдук топ, n=22	0		0		8	36,3	14	63,6
3	P-мааниси			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Эскертүү: *- контролдук топко салыштырмалуу статистикалык маанилүү (p<0,05).

Калган 9 (37,5%) бейтапта дарылануу натыйжа берген эмес. Негизги топто алынган натыйжалар контролдук топтогу баалуулуктардан статистикалык жактан олуттуу айырмаланган. Ошентип, контролдоо тобунда клиникалык жана гематологиялык жакшыртуу 8 бейтапта гана (36,3% 62,5%, $b < 0,05$) пайда болгон, калган 14 (63,6% каршы 37,5%, $b < 0,05$) бейтаптарда эч кандай таасири болгон эмес.

ИСТ курсунан кийин 3 айда ремиссия түрүндөгү алгачкы натыйжа 4 (16,6%), анын ичинен толук ремиссия 1, жарым-жартылай – 3 бейтапта байкалган. Ошол эле учурда клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырган жана эч кандай таасири болбогон бейтаптардын саны кыскарган ($p < 0,05$) (4.1.3-таблица). Үч айдын аягында негизги топтогу бейтаптар антилимфоцит глобулин жана циклоспорин менен дарылоого контролдук топтогу кадимки методдор менен дарылоого караганда көбүрөөк жооп кайтарышкан (26/72,2% каршы 5/22,7%, $p < 0,03$). Топторду анализдөө натыйжанын беришинин жыштыгындагы айырма, биринчи кезекте, катуу оору менен ооруган бейтаптарда натыйжа менен шартталгандыгын көрсөттү (21 / 80,7% каршы 3 / 13,6% контролдоо тобунда, $b < 0,001$); Катуу оору менен жабыркаган төрт бейтаптын экөөндө АТГАМ / циклоспорин Ага көзөмөл тобунда төрттөн нөлгө салыштырмалуу натыйжа берген.

ИСТ курсунан кийин 6 айдан кийин 4 (16,6%) бейтапта толук ремиссия жана 7 (29,1%) бейтапта жарым-жартылай ремиссия байкалган. Клиникалык жана гематологиялык жакшыруу 7 (29,1%) бейтапта байкалган, ал эми 6 (25%) бейтапта дарылоодо натыйжа болгон эмес. Негизги топто, алынган жооп бейтаптардын көпчүлүгүндө (29/80,5% каршы 3/13,6%, $b < 0,05$) жана оор түрү менен жабыркаган бейтаптарда кыйла жакшыраак болгон, алардын ичинен 38,5%, жок эле дегенде, контролдоо тобунда оор түрү менен жабыркаган бейтаптардын 13,3% менен салыштырганда ($b < 0,02$) жарым-жартылай ремиссия болгон.

ИСТ курсунан 12 айдан кийин дарылоонун жыйынтыгы төмөндөгүдөй болду: толук ремиссия менен ооругандардын саны 5 адамды түздү, бул 6 айлык дарылоого салыштырмалуу 1 бейтапка көп; Жарым-жартылай ремиссия менен ооругандардын саны бир бейтапка көбөйгөн (14 адам). Сапаттык жакшыруу клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырган жана эч кандай натыйжа бербеген бейтаптардын санынын азайышы менен шартталган. 12 айдан кийин, АТГАМ/Циклоспорин А тобунда ремиссия курсу бардык бейтаптар үчүн да (28 / 77,8% каршы 1 / 4,5%, $b < 0,001$) жана оор түрү менен жабыркагандар (19 / 69,2% каршы 1 / 4,5%, $b < 0,001$) үчүн да, контролдоо тобуна караганда жогору болгон. Бирок, 12 айда контролдук топто байкалган натыйжалар дарылоо натыйжа бербегендердин экинчилик дарылоосу менен чаташтырылган: мындай 6 бейтаптын төртөө дарылоо режимине, анын ичинде компоненттүү гемотерапияга өзгөртүлгөндөн кийин жарым-жартылай ремиссияга ээ болгон.

4.1.5-таблица – Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардагы иммуносупрессивдүү терапиянын (АТГАМ/Циклоспорин А) дарылоодон кийин 12 ай өткөндөн кийин кадимки терапияга салыштырмалуунатыйжалуулугу

№	Изилдөө тобу	Изилдөөнүн жыйынтыктары							
		Толук ремиссия		Жарым-жартылай ремиссий		Клинико-гематологиялык жакшыруу		Натыйжанын жоктугу	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Негизги, n=36	5	13,9	14	38,9	9	25,0	8	22,2
2	Контролдук топ, n=22	0		0		1	4,5	21	95,5
3	Р-мааниси			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

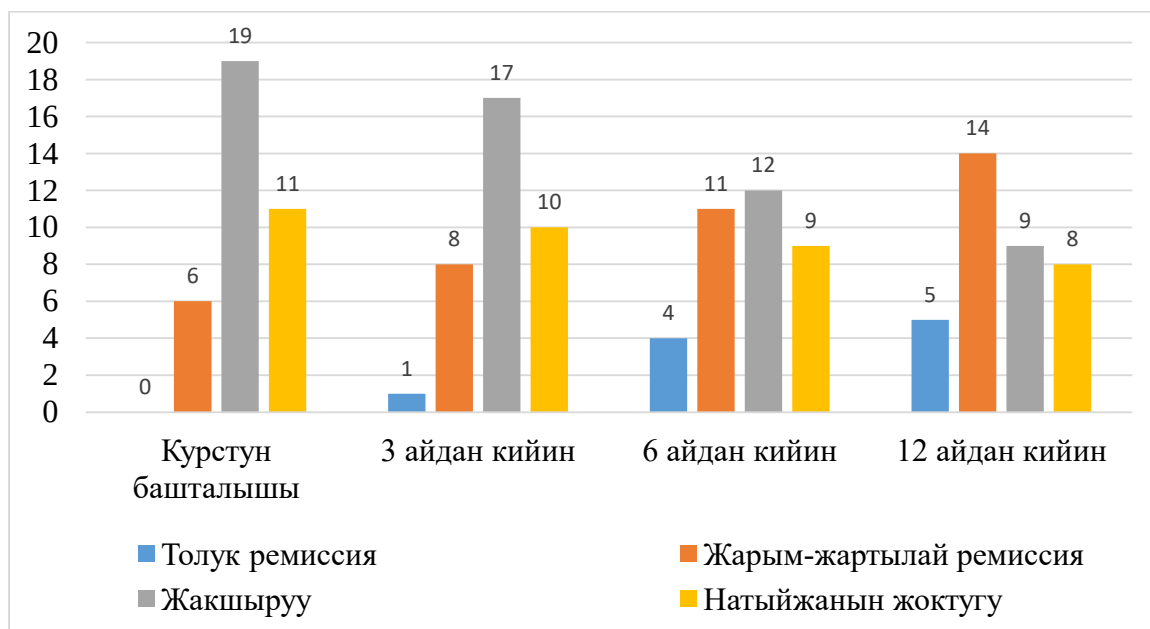
Эскертүү: *- контролдук топко салыштырмалуу статистикалык маанилүү (p<0,05).

ААнын өтө оор жана оор эмес түрү менен жабыркаган бейтаптардагы натыйжалар бейтаптардын аздыгынан дарылоонун натыйжасына эпизоддук далилин берет: иммуносупрессивдүү терапия менен дарыланган төрт бейтаптарда эч кандай реакция болгон жок, АТГАМ/циклоспорин А менен дарыланган бир бейтап (22 жаш) толук ремиссияга жетишти, ал эми экинчиси (25 жаш) жарым-жартылай ремиссияга жетишти. "Оор эмес" түрү менен жабыркагандардын арасында негизги топтогу 4 бейтаптын 3ү иммуносупрессивдүү дарылар менен, ал эми контролдоочу топтун 3төн 2си гормоналдык дарылар менен дарылоодо натыйжа берген. Антилимфоцит глобулинине жооп берген негизги топтогу эки бейтап тең толук жана жарым-жартылай ремиссияга жетишти, ал эми контролдук топтогу бейтаптар клиникалык жана гематологиялык жактан гана жакшырышты.

Дарылоого оң жооп берген АА бейтаптардын реакциясынын мүнөзүн жана өнүгүү убактысын талдоо төмөнкүдөй өзгөчөлүктөрдү аныктады (4.1.1-сүрөт). Антилимфоцит глобулин менен иммуносупрессивдүү терапиянын баштапкы стадиясында бир дагы бейтапта толук ремиссия болгон эмес, бирок 6 бейтапта жарым-жартылай ремиссия катталган. 3 ай дарылоодо толук ремиссия 1 учурда (25%, p<0,05), жарым-жартылай ремиссия – 8 учурда (22,2%, p<0,05); 6 айдын ичинде толук ремиссия 4 (41,7%, p<0,05) жана жарым-жартылай ремиссия 11 (30,5%, p<0,05) бейтапта байкалган. Жакшы натыйжалар 12 айдан кийин алынган. Мында толук ремиссия 5 (52,7%, p<0,05) жана жарым-жартылай ремиссия 14 (38,9%, p<0,05) бейтапта байкалган.

Клиникалык жана гематологиялык жакшыртуу түрүндөгү алгачкы натыйжа 19 (52,7%), 3 айдан кийин – 17 (47,2%), 6 айдан кийин – 12 (33,3%),

$p<0,05$) жана 12 айдан кийин – 9 (25%, $p<0,05$) бейтапта аныкталган. Башында 11 бейтап (30,5%, $p<0,05$) 3 айдан кийин иммуносупрессивдүү терапиянын 1 курсунан натыйжа алган; – 10 (27,8%), 6 айдан кийин. – 9 (25%) жана 12 айдан кийин – 8 (22,2%) бейтап катталган. Дарылоого реакция бербегендерге иммуносупрессивдүү терапиянын экинчи курсу белгиленген.



4.1.1-сүрөт – Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда иммуносупрессивдүү терапиянын 1-курсуна натыйжанын беришин мүнөзүн жана өнүгүү убактысын анализдөө.

Салыштырылган көзөмөл тобунда толук же жарым-жартылай ремиссиясы бар бейтаптар болгон эмес, бирок клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырган бейтаптар болгон. Глюкокортикоиддик терапиянын баштапкы этабында клиникалык жана гематологиялык жакшыруу 8 (22,2%, $p<0,001$), 3 айдан кийин – 5 (13,9%, $p<0,001$), 6 айдан кийин – 3 (8,3%, $p<0,001$) жана 12 айдан кийин. – 1 (2,8%, $p<0,001$) бейтапта байкалган.

Уулуулугун баалоо. Кыска мөөнөттүү уулануу негизинен антилимфоциттик глобулин, циклоспорин А жана преднизолон менен шартталган (4.1.6-таблица). Циклоспорин тобунда калчылдоо жана кан плазмасынын оорусу кыйла сейрек кездешкен, ал эми исиркектер жана крапивница эки топто тең бирдей жыштык менен болгон. Эң олуттуу жагымсыз окуя дарылоо мезгилинин башталышында пайда болгон гепатотоксикация болду, ал циклоспорин тобунда кыйла тез-тез жана оор болгон (CsA тобунда 25%, ATG тобунда 8,3%, $p<0,001$): ATG тобунда гепатотоксикациянын максималдуу даражасы 3 бейтапта, ал эми 9 бейтапта максималдуу даражада болгон.

4-даражадагы уулуулук менен жабыркаган эки бейтапта, дозаны азайткандан кийин боор аминотрансферазасынын деңгээли нормалдуу калыбына келбегенде, циклоспорин менен дарылоону токтотууга туура келди. Циклоспориндин типтүү узак мөөнөттүү уулуулугу дарылоодон кийин үч жумадан үч айга чейин байкалган. Бардык узак мөөнөттүү уулуулугу 1 же 2-даража болгон; Бөйрөктүн ууланышы 1-даражадан ашкан эмес. Бардык башка терс таасирлери жумшартылып же циклоспорин дозасын азайтуу менен жок кылынган. Антилимфоцит глобулин менен кайра дарылоодон өткөн 15 бейтаптын 13ү аны жакшы көтөргөн.

Кинетика жана натыйжа берүүнүн сапаты эки дарылоо топторунда ар кандай болгон, биринчи жооптор изилдөө тобунда дарылоо башталгандан эки жума өткөндөн кийин, контролдук топто салыштырмалуу төрт жумадан кийин байкалган. Биринчи алты айдын ичинде ремиссия үчүн медианалык убакыт башкаруу тобунда 89 күн жана АТГАМ / циклоспорин А тобунда 57 күн болгон ($p < 0.001$). АТГАМ/циклоспорин А тобунда 12 айдан кийин толук жана жарым-жартылай ремиссиясы бар бейтаптардын үлүшү тиешелүүлүгүнө жараша 13,9% жана 38,9% түздү, ал эми контролдоо тобунда ремиссияга жетишүү болгон жок.

Негизги изилдөө тобунда гранулоциттердин саны дарылоого жооп берген бейтаптардын жарымында литрине $1,5 \times 10^9$ ашты, гемоглобиндин концентрациясы 64,3% нормага айланды (аялдарда >100 грамм жана эркектерде >110 грамм), негизги топтогу тромбоциттердин саны 150,1% ден ашты. Салыштыруу тобунда гранулоциттер дарылоого жооп берген бейтаптардын үчтөн биринде литрине $0,5 \times 10^9$ жетти, гемоглобиндин концентрациясы 75% төмөн бойдон калды, ал эми тромбоциттердин саны бейтаптардын 37,5% гана литрине 20×10^9 ашты.

Дарылоодон үч айдан кийин дарылоо реакция бербеген, тирүү калган 9 адамга антилимфоцит глобулининин экинчи курсу дайындалган. 9 бейтаптын экөө дарылоонун экинчи курсун аяктаган жок: жарым-жартылай ремиссия болгон. Бир бейтап антилимфоцит глобулинине сенсбилизациялангандыктан циклоспоринди жалгыз алган, бирок дарылоого реакция берген эмес. Дарыланууга реакция бербеген бейтаптардын бири да трансплантациядан өткөн эмес, анткени биздин өлкөдө чоң кишилер үчүн бул маселе чечилген эмес. Жилик чучугун трансплантациялоо жолдорун чет өлкөдө издөөдө варианты, натыйжасыз болуп калган.

Иммуносупрессивдүү терапияга реакция берген негизги топтогу 36 бейтаптын 7 (25%) дарылоодон кийин 4-39 ай өткөндөн кийин рецидивге дуушар болгон. Циклоспорин менен дарылоо гепатотоксиктиктин айынан беш жумадан кийин токтотууга аргасыз болгон 1 бейтапты кошпогондо. Негизги топтун 11 бейтапта рецидивдер кеч жана циклоспоринди токтоткондон кийин гана пайда болгон. Циклоспоринге көз каранды 3 бейтапта ремиссия байкалган, аларда кан көрсөткүчтөрү циклоспориндин дозасын азайткандан кийин азайган жана дары-

каражатынын жогорку дозасын алгандан кийин кайра жогорулаган. АТГАМ/циклоsporин А тобунда калган бейтаптар циклоsporинди токтоткондон кийин 2 жумадан 29 айга чейин (орточо 7 ай) ремиссияда болушкан; Алар 6-19 ай (орточо 13 ай) дары менен дарыланган. 7 бейтап иммуносупрессивдүү терапиянын кайталанган экинчи курсуна реакция берген. Контролдук топтогу сегиз бейтап глюкокортикоиддик дарылоонун натыйжасыздыгынан улам антилимфоцит глобулинин жана циклоsporин Ага которулган.

Үч жылдан кийинки аман калуу анализи АТГАМ / циклоsporин А дарылоону дайындоого жараша аман калуу, ал эми оор түрү менен жабыркаган бейтаптардын бүт подгруппасы үчүн, анын ичинде (тиешелүүлүгүнө жараша, $p = 0.14$ жана 0.16) эч кандай олуттуу айырмачылыкты ачып берген жок. Жашоо анализи бүгүнкү күнгө чейин (3,5 жашта) аз сандагы бейтаптар менен чектелсе да, оор дартка чалдыккан бейтаптардын арасында антилимфоцит глобулин жана циклоsporин А менен дарылангандардын аман калуусу жалаң гана кадимки дарылоо менен дарылангандарга караганда жакшыраак экендиги кызгууну туудурат ($80\% \text{ vs } 44\%$, $p < 0.001$).

Эки дарылоо тобунун ортосундагы 3 жылдан кийинки актуардык аман калууну салыштырууга болбойт: иммуносупрессивдүү терапия алган бейтаптар үчүн 74% жана глюкокортикостероиддерди алган бейтаптар үчүн 31% ($p = 0.99$; IST үчүн 95% ишеним аралыгы (CI) = 47% дан 88% га чейин; GCS 95% дан 88% 2ге чейин; 95% CI үчүн. Өлүмдүн себептерин да салыштырууга болбойт, контролдук топто байкалган өлүмгө алып келген инфекциялардын көбөйүшү байкалган. Контролдук топтун төрт бейтабы дарылоо башталгандан кийин үч жуманын ичинде, ал эми АТГАМ/циклоsporин А тобунда бир бейтап ичеги-карын канынан улам панцитопениянын татаалдануусунан дарылоонун 361 күнүндө каза болгон. Дарылануунун өзүнө байланыштуу өлүм болгон жок.

4.2 Жеңил жана оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда иммуносупрессивдүү терапиянын (антилимфоцит глобулин/циклоsporин А) натыйжалуулугу. Перифериялык кан клеткаларынын, анын ичинде нейтрофилдердин, лимфоциттердин, ретикулоциттердин жана тромбоциттердин баштапкы санына, ошондой эле жашына, диагноздон дарылоого чейинки убакытка жараша апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардын реакциясын талдадык. Иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу негизги нейтрофилдердин санына көз каранды болгондуктан, нейтрофилдердин абсолюттук саны нөлгө барабар болгон бейтаптар өзүнчө топко бөлүнүп, биздин изилдөөбүздө "нөлдүк топ" катары белгиленген. Изилдөөнүн бул чакан тобунда абсолюттук нейтрофилдердин саны $0,2 \times 10^9 / \text{л}$ ден аз болгон. Нейтрофилдердин абсолюттук саны $0,2 \times 10^9 / \text{л}$ ашкан калган бейтаптар салыштыруу тобуна кирди. Топторду салыштырганда топтордун ортосунда базалык мүнөздөмөлөр боюнча олуттуу айырмачылыктар табылган жок.

Дарылоо башталгандан 3 ай өткөндөн кийин, негизги топтогу 3 (18,7%), ал эми салыштыруу тобунда 9 (45%) бейтап иммуносупрессивдүү терапиянын баштапкы курсуна реакция берген. Дарылоонун 6 айына карата негизги топтогу 5 (31,2%) бейтап кан компоненттерин куюудан көз карандысыз болушту, ал эми салыштыруу тобунда апластикалык анемия менен ооруган 14 (70,0%) бейтап толук жана жарым-жартылай ремиссияга жетишти. Толук талдоо көрсөткөндөй, бул убакытка чейин нөлдүк топто 1 бейтап толук ремиссияга, 2 бейтап жарым-жартылай ремиссияга жетишти, 2 бейтап клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырды. Ал эми оор апластикалык анемия менен салыштыруу тобунда 3 (15%) бейтап жарым-жартылай, 9 (45%) толук ремиссияга жетишти, 8 (40%) клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырды. Натыйжада, жалпы жооп көрсөткүчү 6 айдан кийин бейтаптардын нөл тобунда 27,2% жана салыштыруу тобунда 62,6% түздү. Салыштырылган топтордогу бардык бейтаптар үчүн эсептелген Каплан-Майер ыкмасын колдонуу менен "нөлдүк" жана оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптар "нөл" тобуна караганда ремиссияга тезирээк жеткени көрсөтүлгөн ($p = 0,001$, $p = 0,001$).

Унивариат анализи антилимфоцит глобулин жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу нейтрофилдердин саны ($p = 0,027$) менен байланышып, бирок жашы ($p = 0,591$), жынысы ($p = 0,227$ ге чейин), диагноз коюлгандан дарылоого чейин аралыкта ($p = 0,198$), лимфоциттердин саны ($p = 0,518$), ретикулоциттердин саны ($p = 0,319$) жана тромбоциттердин саны ($p = 0,542$) менен байланышта эместигин көрсөттү. Мындан тышкары, нейтрофилдердин саны көп өзгөрмөлүү анализди колдонуу менен дарылоонун натыйжалуулугуна таасир эткен жалгыз фактор болгон ($p = 0.001$).

4.2.2-таблица – Изилдөөгө алынган бейтаптардын жалпы мүнөздөмөсү

№	Категориясы	Р мааниси	
		однофакторный анализ	многофакторный анализ
1	Жаш курагы: >35 ; ≤ 35	0,591	0,439
2	Гендер: эркек; аял	0,227	0,092
3	Диагноз коюлгандан дарылоого чейинки убакыт	0,198	0,068
4	Нейтрофилдердин саны, $\times 10^9/\text{л}$	0,021	0,013
5	Лимфоциттердин саны $\times 10^9/\text{л}$	0,518	0,472
6	Ретикулоциттердин саны, $\times 10^9/\text{л}$	0,319	0,319
7	Тромбоциттердин саны, $\times 10^9/\text{л}$	0,542	0,521

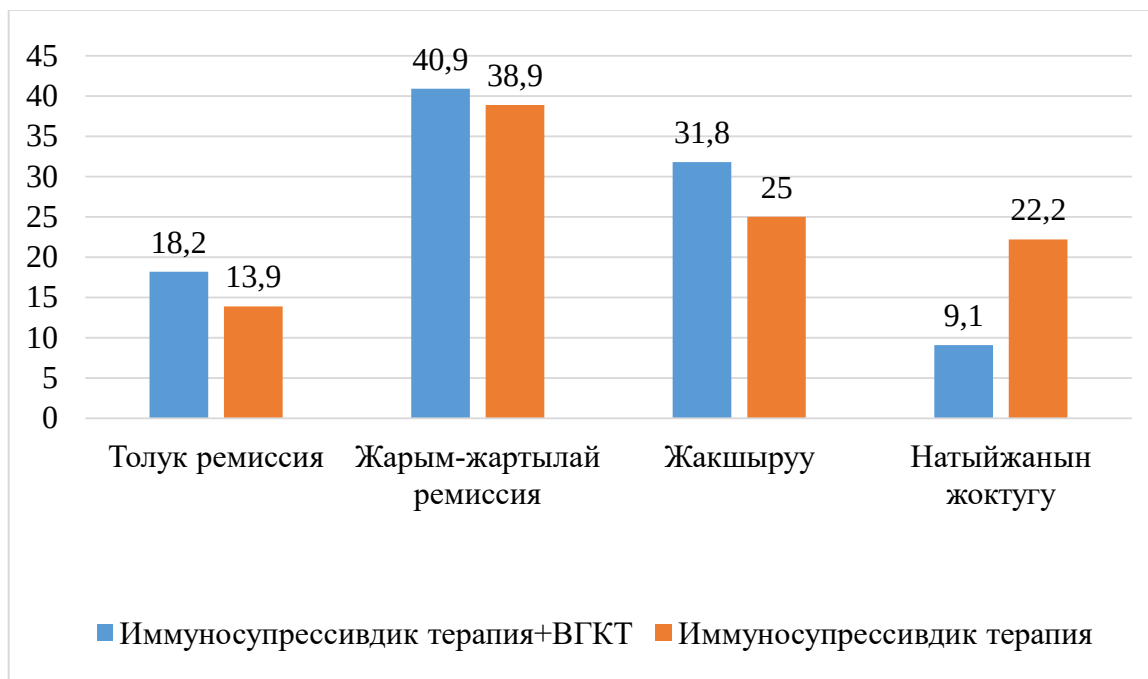
Жалпы аман калуу “нөл” топторунда жана оор апластикалык анемия топторунда тиешелүүлүгүнө жараша 45,0% (95% CI, 29,0–65,5%) жана 85,3% (95% CI, 75,1–98,4%) түздү. Негизги нөл тобунда 2 бейтап каза болгон. 1 бейтап кошумча инфекциядан, 1 бейтапта баш мээге кан куюлуудан каза болгон. Оор апластикалык анемиянын негизги тобунда 1 бейтап жол кырсыгынан алган жаракатынан улам каза болгон.

Нейтрофилдердин саны, иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу, жашы, жынысы, диагностикадан дарылоого чейинки убакыт, лимфоциттердин, ретикулоциттердин жана тромбоциттердин саны, анын ичинде жалпы жашоону болжолдоочу өлүмдүн тобокелдик факторлору талдоого алынганда, антилимфоцит глобулин жана циклоспорин Анын натыйжалуулугу натыйжалуулугу жана нейтрофилдердин саны гана табылган. Ал эми көп чараларды колдонууда аман калуунун божомолдоочу фактору болуп эсептелет ($p=0,021$, $p=0,013$).

4.3 Оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда бийик тоолуу климатотерапия менен бирге иммуносупрессивдүү терапиянын (антилимфоцит глобулин/циклоспорин А) натыйжалуулугу. Изилдөөгө антилимфоциттик глобулин жана циклоспорин А менен дарылоого оң реакция берген 22 оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптар катышты. Жайкы мезгилде И. К.Ахунбаев атындагы Кыргыз медициналык академиясынын Төө-Ашуу (деңиз деңгээлинен 3200 м) бийик тоолуу базасында негизги дарылоо менен бирге бийик тоолуу климатотерапия жүргүзүлдү.

Контролдоо тобуна иммуносупрессивдүү терапияны гана, ошондой эле антилимфоциттик глобулин менен циклоспорин А алган, б.а. бийик тоолуу климатотерапиясыз АА оор 19 бейтап кирген.

Дарылоого оң реакция берген АА менен жабыркаган бейтаптардын реакциясынын мүнөзүн жана өнүгүү убактысын талдоо төмөнкүдөй өзгөчөлүктөрдү аныктады (4.1.1-сүрөт). Сүрөттөн көрүнүп тургандай, 22 бейтап дарылоонун 3 курсунан кийин бийик тоолуу климатотерапия жана иммуносупрессивдүү терапия 4 же 18,2%да, толук ремиссия (контролдоо тобунда 13,9%, $p<0,05$), жарым-жартылай ремиссия - 9да же 40,9% (контролдоочу топто 38,9%, 182%) байкалган. Клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырган бейтаптардын саны 7 же 31,8%ды түздү (контролдоо тобунда 25%, $p<0,05$), ал эми бийик тоолуу климатотерапия процессинде натыйжанын жоктугу 2 же 9,1% бейтаптарда гана байкалган (контролдоо тобунда 22,2%, $b<0,05$).



4.4.1-сүрөт – Оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптардагы дарылоого жооптун өнүгүшүнүн мүнөзүнө жана убактысына салыштырмалуу талдоо.

Бийик тоолуу климатотерапия менен айкалыштырылган иммуносупрессивдүү терапияга реакция берген негизги топтогу 22 бейтаптын ичинен 3 (13,6%) дарылоодон кийин 8 жана 11 ай өткөндөн кийин кайталанган. Негизги топтогу беш бейтапта рецидивдер кеч жана циклоспоринди токтоткондон кийин гана пайда болгон. Циклоспоринге көз каранды ремиссия эки бейтапта байкалган, алардын канынын көрсөткүчү циклоспориндин дозасын азайткандан кийин азайган жана препараттын жогорку дозасынан кийин кайра көбөйгөн. АТГАМ/циклоспорин А жана бийик тоолуу климатотерапия тобундагы калган бейтаптар циклоспорин А токтотулгандан кийин, бирок кайталануучу жогорку терапиялык курстар менен 4 жумадан 36 айга чейин (орточо 18 ай) ремиссияда (алар 6-19 ай дары менен дарыланган, орточо 13 ай) болгон.

КОРУТУНДУ

1. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарды кортикостероиддер менен дарылоо жана бийик тоолуу климатотерапия оорунун жеңил учурларында гана натыйжалуу болгон, ал эми алмаштыруучу трансфузиялык терапия өз алдынча дарылоо ыкмасы катары колдонулушу мүмкүн эмес.

2. Антилимфоцитардык глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны колдонуу ремиссия, клиникалык жана гематологиялык жакшыртуу (77,8%), рецидивсиз жашоо (69,5%) жана рецидив коркунучун азайтуу (30,5%) түрүндөгү гематологиялык реакциянын ылдамдыгын жакшырткан. Рецидив циклоспорин А ($p < 0.01$) алууну уланткандарга салыштырмалуу терапияны токтоткон бейтаптарда көп кездешкен.

3. Изилдөө көрсөткөндөй, апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда антилимфоциттик глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А менен бийик тоолуу климатотерапияны жана иммуносупрессивдүү терапияны биргелешип колдонуунун натыйжасында толук ремиссия жана клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырган бейтаптардын саны бир кыйла жогору болгон. Рецидивсиз жашоо 80,1% түздү, кайталануу коркунучу 20,2% чейин төмөндөдү.

4. Нейтрофилдердин баштапкы өзгөчө нөлгө жакын, төмөн көрсөткүчү, антилимфоцит глобулин жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны алган оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда натыйжасыз жана бейтаптардын аман калуусунун аздыгынын жогорку божомол фактору болгон.

5. Башка мүмкүн болгон факторлор, анын ичинде жыныс, диагноздон дарылоого чейинки убакыт, лимфоциттердин саны, ретикулоциттердин саны, тромбоциттердин саны прогностикалык факторлор катары көрсөтүлгөн эмес.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР

1. «Апластикалык анемия» клиникалык диагнозун биринчи коюуда гормоналдык терапиянын узактыгын кыска курстар менен азайтуу жана аны кан куюу терапиясы менен чектөө сунушталат.

2. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарга иммуносупрессивдүү терапияны дайындоо жөнүндө чечим кабыл алууда антилимфоцит глобулинди (АТГАМ) жана А циклоспоринди дароо колдонуу мүмкүнчүлүгүн эске алуу керек.

3. Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарга, жогорку сапаттагы ремиссияга жана кандын көрсөткүчтөрүн клиникалык жана гематологиялык жакшыртууга жетишкенден кийин да токтотуудан баш тартуу шарт.

4. Дайындоо учурунда жана антилимфоцит глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапия аяктагандан кийин бийик тоолуу климатотерапияны колдонуу сунушталат.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. Успешный опыт лечения апластической анемии в Кыргызской Республике [Текст] / С. М. Маматов, Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 406 – 410; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43985297>

2. Эффективность иммуносупрессивной терапии при тяжелой форме апластической анемии [Текст] / Э. М. Садабаев, Мамажакып у. Ч., М. О. Эралиева и др. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 70 – 74; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43049138>

3. Эффективность иммуносупрессивной терапии при тяжелой форме апластической анемии в Кыргызской Республике [Текст] / Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев, Т. О. Нарбеков и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 87 – 92; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46216781>

4. Эффективность иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией в пожилом возрасте. [Текст] / Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев, С. М. Маматов и др. // Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28, № 11 – 12. – С. 38 – 43; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50340544>

5. Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных с апластической анемией [Текст] / И. А. Цопова, С. М. Маматов, Э. М. Садабаев и др. // Клеточная терапия и трансплантация. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 57; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132](https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132)

6. Патогенез апластической анемии (обзор литературы). [Текст] / Э. М. Садабаев, У. Ж. Тажибаева, М. А. Арстанбекова и др. // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2023. – Т. 2, № 2. – С. 56-64; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54193511>

Садабаев Эрбол Мисирбековичтин «Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарды дарылоодо иммуносупрессивдүү терапия (анти timoцит глобулин/циклоспорин) жана бийик тоолуу климатотерапия» аттуу темадагы 14.01.21 – гематология жана кан куюу адистиктери боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: апластикалык анемия, иммуносупрессивдүү терапия, анти timoциттик глобулин, циклоспорин, бийик тоолуу климатотерапия.

Изилдөөнүн максаты: апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда узак мөөнөттүү ремиссияга жетүү үчүн иммуносупрессивдүү терапиянын (анти timoцит глобулин жана циклоспорин А) бийик тоолуу климатотерапиянын натыйжалуулугун изилдөө.

Изилдөөнүн объектиси: изилдөөгө эл аралык критерийлер боюнча оорунун жеңил же оор түрү катары классификацияланган апластикалык анемиянын клиникалык диагнозу бар жалпысынан 54 бейтап киргизилген.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык жана лабораториялык изилдөөлөрдүн натыйжалары, иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу жана коопсуздугу, антилимфоцит глобулинин жана циклоспориндин оптималдуу дозасын тандоо.

Изилдөө методдору: жалпы клиникалык, лабораториялык-инструменталдык жана статистикалык методдор.

Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы. Кортикостероиддик терапия жана бийик тоолуу климатотерапия оор эмес апластикалык анемияда гана натыйжалуу, ал эми алмаштыруучу трансфузиялык терапия өз алдынча дарылоо ыкмасы катары колдонулушу мүмкүн эмес. Антилимфоцит глобулин (ATGAM) жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны колдонуу ремиссия, клиникалык жана гематологиялык жакшыруу (77,8%), рецидивсиз жашоо (69,5%) жана рецидив коркунучун азайтуу (30,5%) түрүндөгү гематологиялык жооптун ылдамдыгын жакшыртты. Рецидив циклоспорин Аны ($p < 0.01$) алууну уланткандарга салыштырмалуу, терапияны токтоткон бейтаптарда көп кездешкен. Бийик тоолуу климатотерапияны жана иммуносупрессивдүү терапияны бирге колдонуунун натыйжасында толук ремиссиясы жана клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырышы менен ооругандардын саны бир кыйла жогору. Нейтрофилдердин баштапкы өзгөчө нөлгө жакын, төмөн көрсөткүчү, антилимфоцит глобулин жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны алган оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда натыйжасыз жана бейтаптардын аман калуусунун аздыгынын жогорку божомол фактору болгон.

Колдонуу даражасы же колдонуу боюнча сунуштар. Иштин жүрүшүндө алынган негизги корутундулар жана сунуштар гематологдун күнүмдүк клиникалык практикасында, ошондой эле окуу процессинде жана илимий изилдөөдө колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу чөйрөсү: гематология, онкология, терапия, үй-бүлөлүк медицина.

РЕЗЮМЕ

диссертации Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (антилимфоцитарный глобулин/циклоsporин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 – гематология и переливание крови

Ключевые слова: апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, антилимфоцитарный глобулин, циклоsporин, высокогорная климатотерапия.

Цель исследования: изучение эффективности иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин и циклоsporин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией для достижения длительной ремиссии

Объект исследования: всего в исследование вошли 54 пациента с клиническим диагнозом апластическая анемия, по международным критериям отнесенные к нетяжелой и тяжелой степени заболевания.

Предмет исследования: результаты клинических и лабораторных исследований, эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии, выбор оптимальной дозы антилимфоцитарного глобулина и циклоsporина.

Методы исследования: общеклинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы.

Полученные результаты и их новизна. Терапия кортикостероидами и высокогорной климатотерапией эффективна только при нетяжелой апластической анемии, а заместительная трансфузионная терапия в качестве самостоятельного метода лечения не может быть использована. Использование иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоsporином А улучшила скорость гематологического ответа в виде наступления ремиссии, клинико-гематологического улучшения (77,8%), безрецидивной выживаемости (69,5%) и уменьшения риск рецидива (30,5%). Рецидив возникал чаще у пациентов, которые прекратили терапию, по сравнению с теми, кто продолжал принимать циклоsporин А ($p < 0,01$). В результате сочетанного использования высокогорной климатотерапии и иммуносупрессивной терапии достоверно выше число пациентов с полной ремиссией и клинико-гематологическим улучшением. Исходное низкое количество нейтрофилов, особенно ближе к нулевым значениям, является высокопрогностическим фактором неэффективности иммуносупрессивной терапии и малой выживаемости пациентов с тяжелой апластической анемией.

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные выводы и рекомендации, полученные в процессе работы, могут быть использованы в повседневной клинической практике врача-гематолога, а также в учебном процессе и научных исследованиях.

Область применения: гематология, онкология, терапия, семейная медицина.

SUMMARY

of Sadabaev Erbol Misirbekovich's dissertation: "Immunosuppressive therapy (antithymocyte globulin/cyclosporine) and high-altitude climate therapy in the treatment of patients with aplastic anemia" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty of 14.01.21 – hematology and blood transfusion

Key words: aplastic anemia, immunosuppressive therapy, antithymocyte globulin, cyclosporin, high-altitude climate therapy.

Objective: to study the effectiveness of immunosuppressive therapy (Antithymocyte globulin and Cyclosporin) in combination with high-altitude climate therapy in patients with aplastic anemia to achieve long-term remission

Object of research: 54 patients with a clinical diagnosis of aplastic anemia were included in the study, based on international criteria, classified as non-severe and severe disease.

Subject of the study: results of clinical and laboratory studies, efficacy and safety of immunosuppressive therapy, selection of the optimal dose of anti-lymphocytic globulin and cyclosporine.

Research methods: general clinical, laboratory-instrumental and statistical methods.

The results obtained and their novelty. Corticosteroid therapy and high altitude climatotherapy are effective only for mild aplastic anemia, and substitution transfusion therapy cannot be used as an independent treatment method. The use of immunosuppressive therapy with anti-lymphocytic globulin (ATGAM) and cyclosporine A improved the rate of hematological response in the form of remission, clinical and hematological improvement (77.8%), disease-free survival (69.5%) and reduced the risk of recurrence (30.5%). Relapse occurred more frequently in patients who stopped therapy compared to those who continued taking cyclosporine A ($p < 0.01$). As a result of the combined use of high-altitude climate therapy and immunosuppressive therapy, the number of patients with complete remission and clinical and hematological improvement is significantly higher. The initial low neutrophil count, especially closer to zero values, is a highly predictive factor of the ineffectiveness of immunosuppressive therapy and the low survival rate of patients with severe aplastic anemia.

The degree of use or recommendations for use. The main conclusions and recommendations obtained in the course of the work can be used in the daily clinical practice of a hematologist, as well as in the educational process and scientific research.

Field of application: hematology, oncology, therapy, family medicine.



Кагаздын форматы 60 x 90/16. Көлөмү 1,5 б.т.
Кеңсе кагазы. Тиражы 50 нуска.
«Соф Басмасы» ЖЧК тарабынан басылып чыкты.
720020, Бишкек ш., Ахунбаева көч., 92