РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

ЛИПАРТИЯ МЭРИ ГИВИЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРНИНГ КАСАЛЛАНИШИ ВА ТАШХИСЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАРИ

14.00.14 – Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ –2019

УДК 616-006.441-616-07-053.2

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Липартия Мэри Гивиевна
Ўзбекситонда Ноходжкин лимфомалари билан
оғриган беморларнинг касаланиш ва ташхислашнинг
замонавий ёндошувлари..... 3

Липартия Мэри Гивиевна
Заболеваемость и современные подходы диагностики
Находжкинских лимфом у детей в Узбекситане.....
27

Lipartiya Mery Givievna
Morbidity and modern approaches
for the diagnosis of non-Hodgkin's limphomas
of children in Uzbekistan..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works ……..... 55

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИ-ДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ–АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

ЛИПАРТИЯ МЭРИ ГИВИЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРНИНГ КАСАЛЛАНИШ ВА ТАШХИСЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДОШУВЛАРИ

14.00.14 – Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ –2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib354 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб–саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот–таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Юсупбеков Аброржон Ахмаджонович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Гилдиева Маргарита Сабировна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Пулатов Дониё Аневарович тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Тожикистон Республикаси Онкология илмий маркази**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04.12.2018. Tib.77.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил **«____» _____** соат **_____**даги мажлисида бўлиб ўтади**.** (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96; e–mail: info@ronc.uz.).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин _____рақами билан рўйхатга олинган. Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871)246–15–96

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «_____»_____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда болалар орасида учрайдиган Ноходжкин лимфомалари нафақат морфологик, иммунологик, балки молекуляр-генетик тавсифни ўз ичига олган 40 дан ортиқ вариантлари ажратилишига қарамасдан этиологияси ноаниқ бўлган, болалар орасида турли даражадаги ногоронликни юзага келтирадиган ижтимоий аҳамият эга бўлган онкологик касаллик ҳисобланади. Хавф гуруҳини иммунтанқислик ҳолати, мембраналар турғунсизлиги, хромосома аберрациялари, сурункали юқумли жараён бўлган болалар ташкил қилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ)нинг статистик маълумотларига кўра, кейинги ўн йилликда Ноходжкин лимфомалари (НХЛ) барча хавфли ўсмалар ичида 10% ни, 15 ёшгача бўлган болаларда ўсма касаллиги билан касалланиш даражаси 700-750 нафар болаларга бир ҳолатни ташкил қилиб, «…ўғил болалар қизларга нисбатан 3 марта кўп касаллиши, шунингдек, касалланиш 5-14 ёшдаги болалар орасида кўп учраш…»[1] қайт этилган. Ноходжкин лимфомаси ташхислашда ўсманинг ўхшаш цитологик ва гистологик кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аксарият ҳолатларда дуч келгани сабабли, фақат комплекс ёндашув аниқ ташхислаш имконини беради. Касалликни болалар орасида аниқ ташхислаш, патогенетик сабабларни ва касаллик оқибатида юзага келадиган ўлимнинг олдини олиш долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда Ноходжкин лимфомалари билан оғриган болаларнинг касалланишини самарали ташхислашга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Турли ёшдаги болаларда Ноходжкин лимфомалари тарқалишининг эндоген ва экзоген омилларни баҳолаш механизмлари ва эпидемиологик аспектларини асослашдан иборат. Ноходжкин лимфомалари ташхисотида турли клиник, молекуляр-генетик усуллари ҳамда цитоморфологик ва цитогенетик верификацияси кетма-кетлигини асослашдан иборат. Болаларда Ноходжкин лимфомалари турли вариантларида иммунологик ўзгаришларни баҳолашни такомиллаштириш ва уни олдини олиш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда республикамизда тиббиёт соҳасини сифат жиҳатдан ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, турли этиологик ва патогенетик касалликларни тўғри ташхислаш ва самарали даволаш, сурункали касалликларининг тарқалишини камайтириш борасида муаяйн ишлар олиб борилмоқда. «…аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш

[1] Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. Клиническая онкогематология. 2014;7(1):46-56.

орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»[1] каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларда болалар орасида ўсма касалликларини самарали ташхислашни янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали болалар орасида хавфли саратон касалликлари асоратида юзага келадиган ўлим кўрсаткичини камайтириш ва яшовчанлик даржасини ошириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866–сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда ўсма касалликларининг эпидемиологик ўзига хослигини ўрганиш ҳамда ташхисотнинг самарадор усулларини амалиётга татбиқ этиш муҳим муаммолардан ҳисобланади. Ноходжкин лимфомалари охирги халқаро таснифи бўйича, ушбу касалликнинг нафақат морфологик, иммунологик, балки молекуляр-генетик тавсифни ўз ичига олган қатор вариантлари ажратилади. Болалик даврида Ноходжкин лимфомаларининг 3 та морфологик турлари: ажралмаган ядроли кичик ҳужайрали (Беркитт лимфомаси), лимфобласт ва йирик ҳужайрали (анаплазияланган вариант ҳамда диффуз В-ҳужайрали) лимфомалар (Островская А.В., 2004). Ноходжкин лимфомаларини даволашда Т- ва В-лимфомаларнинг дунё стандартларига мос махсус унифицирланган дастурлари бўйича юқори нитенсив поликимё терапия (ПКТ) асос бўлади. Болалар онкология бўлимларида замонавий даволаш усулларини йўналтирилган таъсирга эга таргет терапия дори воситаларидан фойдаланиш самарадорлиги асосланган (М.Г.Гевандова, 2015). Меъда-ичак тизими Ноходжкин лимфомалари асоратланган кечишида даволашда яхши натижалар олинган, аммо ҳозирги

[1]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

кунга қадар тез-тез ўлим ҳолатлари кузатилмоқда, чунки меъда-ичак тизими Ноходжкин лимфомалари асоратлар ривожланган босқичларда ташхисланади (Г.А. Хакимов, Х.И. Зияев, Г.Г. Хакимова, 2018). Шунинг учун болаларда НХЛ проноз омилларини аниқлаш ҳамда қиёсий ташхислаш мезонларини аниқлаштириш долзарб илмий-амалий муаммо ҳисобланади. Иммундиагностика ва молекуляр биологиянинг усулларини қўллаш ўсма ҳужайралари ва лимфагенез жараёнини ишга туширувчи калит оқсилларида дифференцировка кластерларини аниқлашга олиб келди, улар таргет агентлар учун нишон бўлган (Т.Т.Валиев, 2014). Генлар экспрессияси профили таҳлили В-ҳужайрали дифференцировкаси ва турли биологик дастурлар фаоллашишининг турли босқичларини намоён қилувчи диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома молекуляр гуруҳчасини ажратиш имконини беради. R-CHOP стандарт иммун кимётерапия диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома билан хасталанган беморларда самара беради, аммо 30% ҳолларда даволашга резистентлик аниқланади ва рецидивлар юзага келади (Г.С.Тумян, 2015).

Ўзбекистонда Ноходжкин лимфомасини борасида катта ёшли инсонлар орасида ташхислаш ва даволашда нур ташхиси ўрни ва аҳамияти асосланган (Исхаков Э.Ж., 2011; Камышов С.В., 2017) бироқ, Ноходжкин лимфомасини ташхислаш ва даволаш борасида илмий ишлар етарли даражада бажарилмаган.

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда лимфомаларни ўрганишда молекуляр генетиканинг ютуқлари НХЛ ташхисотини яхшилаш имконини берган. Республикада мавжуд адабиётлар таҳлили кўрсатишича, Ноходжкин лимфомалари эпидемиологик хусусиятларини касалланиш ва ўлим ўзига хослигини аниқлаш ёрдамида ўрганиш бўйича илмий изланишлар илгари олиб борилмаганли муаммонинг долзарбилиги кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг илмий–тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ноходжкин лимфомаларини республикамизда эпидемиологик ўзига хослигини ҳамда молекуляр-генетик, иммунологик параметрларни ташхсилашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли ёшдаги болаларда Ноходжкин лимфомалари тарқалиши эпидемиологик аспектларини баҳолаш;

Ноходжкин лимфомалари ташхисотида турли клиник, молекуляр-генетик усулларь ўрни ва аҳамиятини баҳолаш;

болаларда Ноходжкин лимфомалари цитоморфологик ва цитогенетик верификацияси кетма-кетлигини баҳолаш;

болаларда Ноходжкин лимфомалари турли вариантларида иммунологик ўзгаришларни баҳолашни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011-2015 йилларда Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалида Ноходжкин лимфомаси верификацияланган ташхиси билан даволанган 126 нафар турли ёш гуруҳидаги бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида «Хавфли ўсмалар билан касалланиш ҳисоботи» (ҳисоб шакли 7-SSV) ва орасида ёш-жинс таркиби бўйича Республикаси Давлат статистика қўмитаси маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда дизайни ҳодиса-назорат, эпидемиологик, молекуляр-генетик, иммуноморфокимёвий, цитоморфологик ва морфогенетик текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор болаларда Ноходжикин лимфомасини ташхислашнинг бирламчи босқичида молекуляр-генетик тадқиқотни қўллаш ўзига хос бўлган тартиби исботланган;

болалардаги В-ҳужайра лимфомасини башоратлашда CD19, CD20, CD 22, Ki67, CD10, IgM иммуногистокимёвий ва иммунофермент дифферцировкасининг ўзгаришининг қиёсий даражаси исботланган;

болаларда Ноходжикин лимфомасини иммунологик, морфологик ва цитогенетик кўрсаткичларни ташхислашда периферик ва кўкрак ичи лимфа тугунларини зарарлаш оқибатида клиник кечиши ўзига хос мезонлари такомиллаштирилган;

болалар Ноходжикин лимфомаси билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларнинг 2020 йилгача башоратлаш тизими асосланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат.

болаларда Т- ва В-ҳужайрали Ноходжкин лимфомаси вариантлари орасидаги фарқларини аниқлаш ва тўғри ташхис қўйиш мақсадида клиник-морфологик, цитогенетик ва иммунологик усулларни ўтказиш зарурлиги баҳоланган;

болаларда Ноходжкин лимфомаси вариантларига боғлиқ цитологик, гистологик ва иммунологик ўзгаришлари бўйича клиник кечишининг ўзига хослиги кўрсатилган;

болаларда Ноходжкин лимфомаси энг кўп учровчи вариантларининг клиник, морфологик ва иммунологик ташхисоти мезонлари баҳоланган;

ўсманинг морфологик ва иммунологик фенотипини аниқлашни ўтказиш билан инструментал визуализация ўтказишнинг зарарли кўрсаткичлари исботланган;

болаларда Ноходжкин лимфомалари иммунологик вариантларини аниқлаш аҳамияти ва адекват даволаш усули схемаларини танлаш ва болаларда ушбу патологияни даволаш натижаларини яхшилаш учун идентификация зарурлиги кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи

эпидемиологик, молекуляр-генетик, иммуноморфокимёвий, морфогенетик, цитоморфологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, Ноходжкин лимфомалари билан хасталанган болаларда касалликни ташхислашнинг замонавий ёндошувларини асослаш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда Ноходжкин лимфомаси онкоэпидемиологик вазиятини ўрганишга муҳим ҳисса қўшувчи назарий аҳамиятга эгалиги, ушбу патология эрта ташхислашда ташкилий чораларни кейинчалик режалаштириш учун республикада касалланиш ва ўлим даражаси динамикасини баҳолаш, ўсманинг морфологик ва иммунологик фенотипларини аниқлаш билан инструментал визуализация комплекс усуллари қўллаш мақсадга мувофиқлиги, болалар контингентида Ноходжкин лимфомасидан касалланиш ва ўлим даражаси онкоэпидемиологик вазиятни ўрганиш мавжуд вазиятни баҳолаш ва чора-тадбирлар режасини ишлаб чиқиш, ушбу патологияни ҳудудлар бўйича чуқур ўрганиш ва иқтисодий ҳисоб-китоб ўтказиш ва эрта ташхисот ҳамда ўз вақтида даволаш ўтказиш учун керакли ресурсларни режалаштиришга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болаларда Ноходжкин лимфомаси иммунологик вариантларини аниқлаш, ўсманинг морфологик ва иммунологик фенотипларини аниқлаш билан инструментал визуализация усуллари комплексининг самарали тизимларини ишлаб чиқиш ҳамда жорий қилиш, ҳамда Ноходжкин лимфомалари иммунологик вариантларини аниқлаш ва даволашниниг адекват схемалари усулларини танлаш ва болаларда ушбу патологияда даволаш натижаларини яхшилаш ташхисотни оптималлаштириш, асоратлар сонини камайтириш, рецидивсиз муддат ва умр кўриш давомийлилигини узайтиришга имкони бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Ўзбекистонда Ноходжкин лимфомалари билан оғриган болаларнинг касалланиши ва ташхислашнинг замонавий ёндошувлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда Ноходжкин лимфомалари ташхисоти алгоритми» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 13 июндаги 8н–р/236–сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма Ноходжкин лимфомаси ташхисотини оптималлаштириш, асоратлар ва рецидивлар сонини камайтириш, рецидивсиз давр, умумий яшовчанликни ошириш ҳамда болалар ҳаёт сифатини ошириш имконини берган;

Ўзбекистонда Ноходжкин лимфомалари билан оғриган болаларда касалланиш ва ташхислашга замонавий ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти, Республика Шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Қўқон филиали амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 апрелдаги 8н–

з/51–сон маълумотномаси). Олинган натижалар Ноходжкин лимфомалари билан хасталанган болаларда касалланиш ва ташхислашда Т- ва В-ҳужайрали ўзгаришга мос равишда касалликнинг Республикада тарқалиш СД маркерлари баҳоланиб, В–ЛБЛ да Т– ҳужайра маркерлари экспрессиясисиз, HLA–DR, CD38, CD10, CD19 – (94,4%), CD34– (38,8%). ЛБ да CD19, CD20, CD22, HLA–DR–100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1–97%; ДВКЛда–Т–гистиоцитар вариантида Bcl-6 экспрессияси; АККЛ да – CD30+, В–ҳужайра маркерлари (CD19,CD20,CD22,CD68) йўқлиги асосланиб, касалликни ташхислашнинг сарф харажатларини камайтириш йўли билан қайталаниш ва асоратларсиз даврнинг давомийлиги ва умр кўриш даражаси муддати узайиши имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 илмий–амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

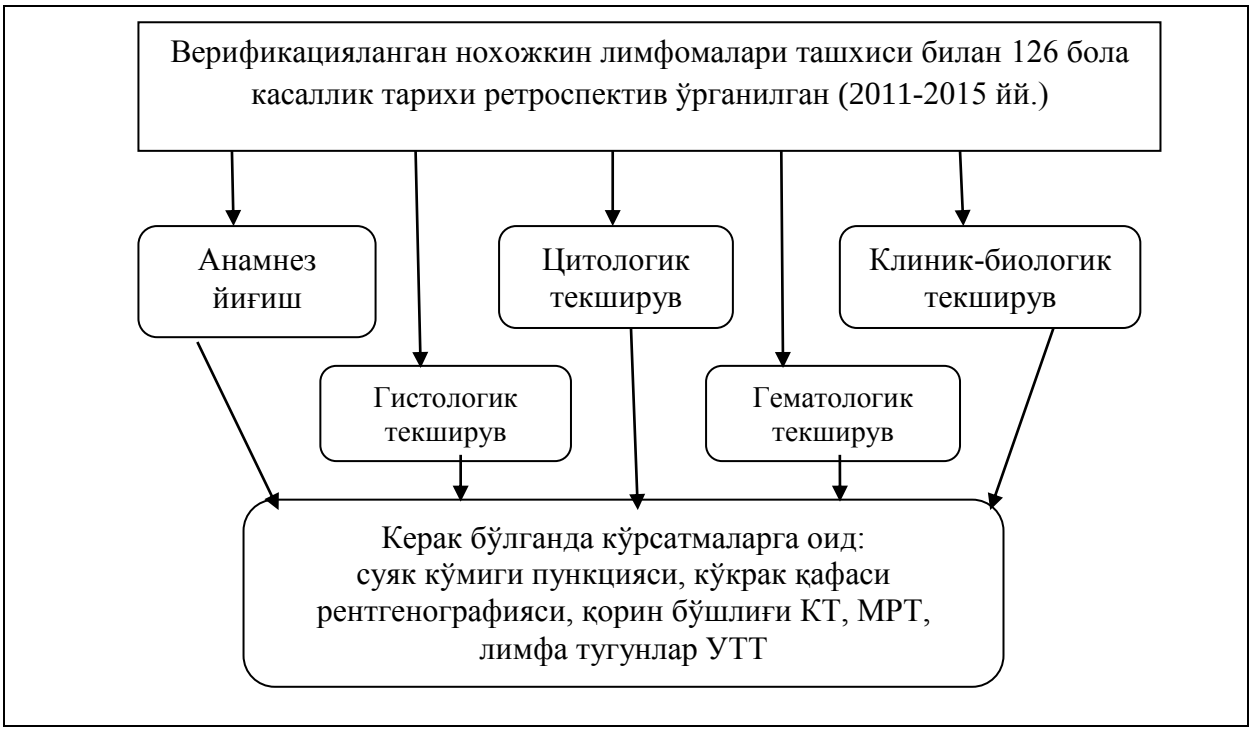
Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари кўрсатилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болаларда Ноходжкин лимфомаларини генетик ва ташхислашнинг ўзига хослиги замоавий талқини»** деб номланган биринчи бобида болаларда Ноходжкин лимфомалари эпидемиологияси, ташхисоти муаммоси ҳолатига бағишланган кейинги ўн йилдаги замонавий дунё адабиёт манбалари таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида болаларда Ноходжкин лимфомалари ташхисоти ноаниқлигига акцент қилинган. Ушбу сохада илмий изланишлар замонавий илмий қарашларни эътиборга олган ҳолда ўтказиш мақсадга мувофиқлиги хулоса қилинган. Боб ўтказилган таҳлилни умумлаштирувчи резюме билан якунланади.

Диссертациянинг **«Болаларда Ноходжкин лимфомалари касалланиши ва ташхислашни баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида верификацияланган Ноходжкин лимфомалари ташхиси билан ретроспектив ўрганилган болалар касаллик тарихи тавсифи ҳамда ўтказилган текшириш усуллари маълумотлари тақдим этилди. Тадқиқотда верификацияланган Ноходжкин лимфомалари ташхиси билан 2011-2015 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида стационар шароитда даволанган болалар маълумотлари қўлланилди. Касаллик тарихлари ретроспектив таҳлил қилинди ва инструментал ҳамда лаборатор текширув натижалари баҳоланди. Ўғил болалар 87 (69,1%), қиз болалар 39 (30,9%), ўртача ёши – 9,0 ёш (2 дан 14 ёшгача), энг кўп касалланганлар сони 5 дан 9 ёшгача–45,6% ва 10-14 ёшга – 37,1% тўғри келди. 1 ёшгача бемор болалар кузатилмаган, қолган болалар асосан пубертант ёшига тўғри келган (1-расм).



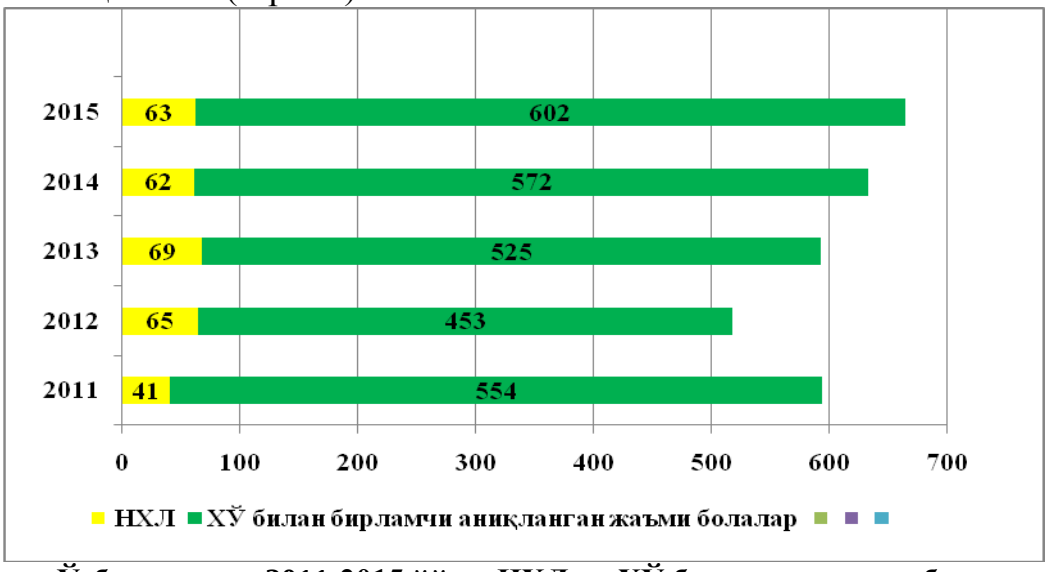
1-расм. Находжикин лимфомаси билан хасталанган беморлари текширув дизайни

Бизнинг текширув объектимиз ССВ – 7SSV ҳисобот шаклларига мувофиқ 0-17 ёшдаги НХЛ барча ҳолатлари бўйича 2011-2015 йй.да (5 йиллик) статистик маълумотлар бўлди. НХЛ дан касалланш ва ўлим барча кўрсаткичлари ўрганилди. НХЛ дан ўлим маълумотлари бўйича ишончли маълумот олиш учун, касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини ҳисоблаш учун Ўзбекистон республикаси Давлат статистика қўмитасига ҳудудлар кесимида 0-17 ёшгача бўлган аҳоли орасидаги маълумотларни олиш учун сўров берилган. Умумий қабул қилинган тиббий-биологик сттистика усулларидан касалланиш ва ўлимнинг экстенсив, ёш, қўпол, стандартлаштирилган

кўрсаткичлари ҳамда НХЛ юзага келиш кумулятив хавфи ҳисобланди. Олинган статистик маълумотлар асосида касалланиш ва ўлимнинг қўпол ва стандартлаштирилган кўрсаткичлари график таҳлил усулларидан фойдаланиб ҳисобланди. Стандартлаштирилган кўрсаткичлар тўғри усул ёрдамида ҳисобланган, бунда аҳолининг ёш таркиби (миллий ва жаҳон бўйича) фойдаланилган.

Статистик таҳлил SPSS-16.0 статистик пакет ёрдамида бажарилди. Параметрик маълумотларни Стъюдент мезони ёрдамида ўртача миқдорларни таққослаш ёрдамида ўтказилди. Нопараметрик маълумотлар x^2 Пирсон мезони бўйича белгилар жадвалини тузиш ёрдамида таққосланди.

Диссертациянинг **«Болаларда Ноходжкин лимфомалари эпидемиологияси, касалланиши ва ўлими»** деб номланган учинчи бобида 2011-2015 йй.да НХЛ дан касалланиш ва ўлим ни ўрганиш маълумотлари келтирилган. Ўзбекистон республикаси бўйича таҳлил кўрсатишича, ўрганилган даврда 99937 хавфли ўсмалар (ХЎ); 2706 (2,7%) болалар (0-17 ёш); улардан 387 (14,3%, ХЎ билан касалланган болаларга нисбатан) НХЛ ҳолатлари аниқланган (2-расм).

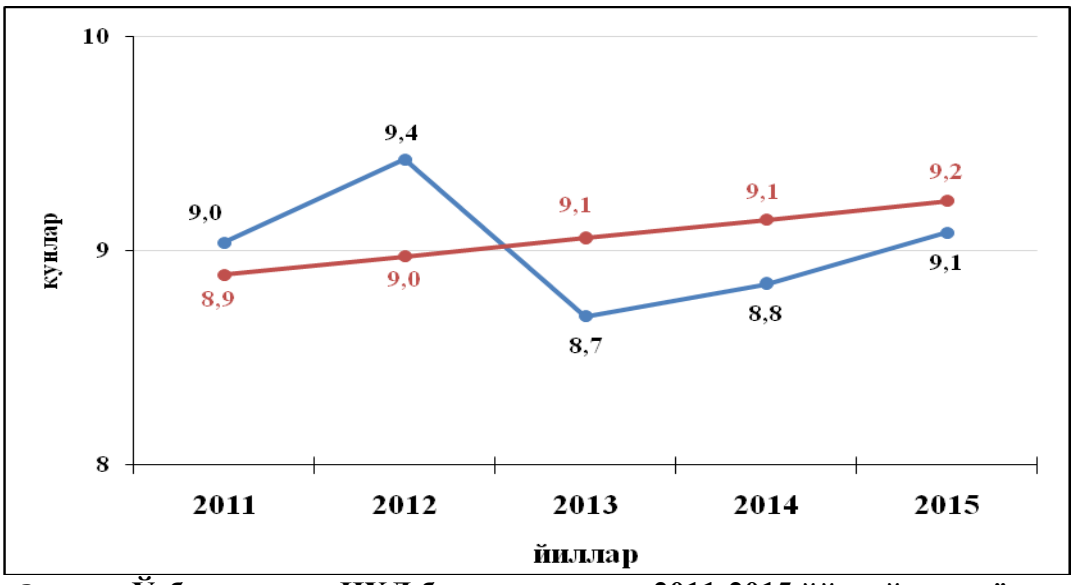


2-расм. Ўзбекистонда 2011-2015 йй.да НХЛ ва ХЎ беморларининг абсолют сони

Ўзбекистонда ўрганилган даврда НХЛ бирламчи ташхиси билан 387 нафар бемор бола кайд қилинган. НХЛ беморлари сони ёш бўйича қуйидагича тарқалди: 0-14 ёш 300 нафар (77,5%), 15-17 ёш – 87 нафар (22,5%).

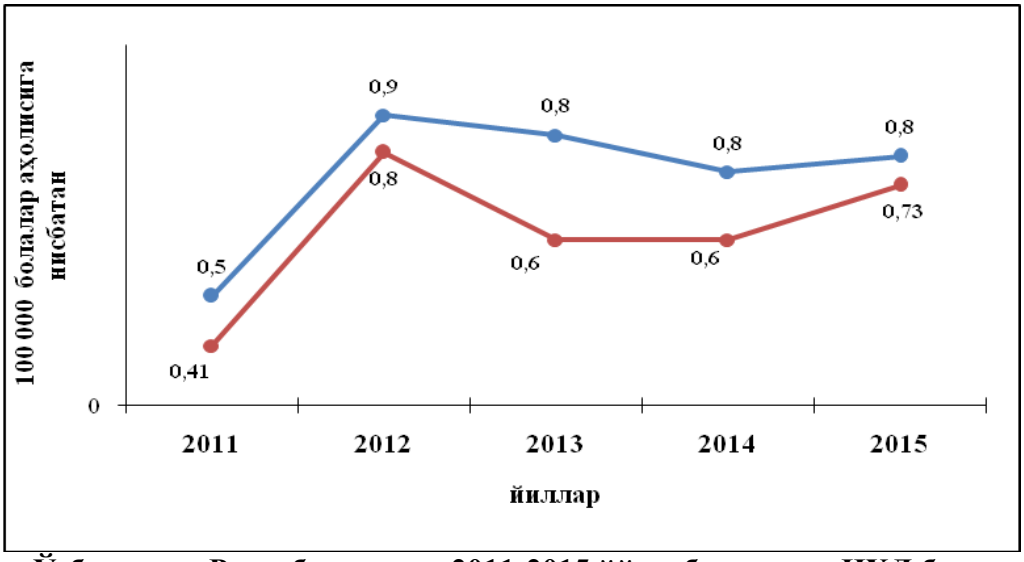
НХЛ беморларининг республика бўйича ўртача йиллик ёши 9,0±0,8 ёш, 95% ИИ=8,9-9,2 ёш. Динамикада ушбу кўрсаткич ўсиш тенденциясига эга бўлиб, ўртача йиллик ўсиш темпи 0,13% ни ташкил қилди (кўк рангда беморлар ўртача ёши, қизил рангда тренд ифодаланган, 3-расмга қаранг).

Ўтказилган таҳлил кўрсатишича, Ўзбекистон Республикасида НХЛ беморлари 0-14 ёш гуруҳида беморлар абсолют сони юқори бўлиб, ўртача ёши 9,0 ни ташкил этди. Республикамизда болаларда НХЛ билан касалланиш ўртача йиллик қўпол кўрсаткичи 0,8±0,04$^0/_{0000}$ (95% ИИ=0,7-0,8$^0/_{0000}$).



3-**расм. Ўзбекистонда НХЛ беморларининг 2011-2015 йй.да ўртача ёши динамикаси**

НХЛ қўпол касалланиш кўрсаткичи динамикада ўртача йиллик даражадан 0,9$^{0}/_{0000}$ дан ошмаган. Ушбу кўрсаткич ўсиш тенденциясига эга бўлиб, ўртача йиллик ўсиш темпи $Т_{пр}$=+11,2% ни ташкил қилди (кўк рангда “қўпол” кўрсаткич, қизил рангда стандартлаштирилган кўрсаткич ифодаланган, 4-расмга қаранг).



4-расм. Ўзбекистон Республикасида 2011-2015 йй.да болаларда НХЛ билан касалланиш “қўпол” ва “стандартлаштирилган” кўрсаткичлари динамикаси

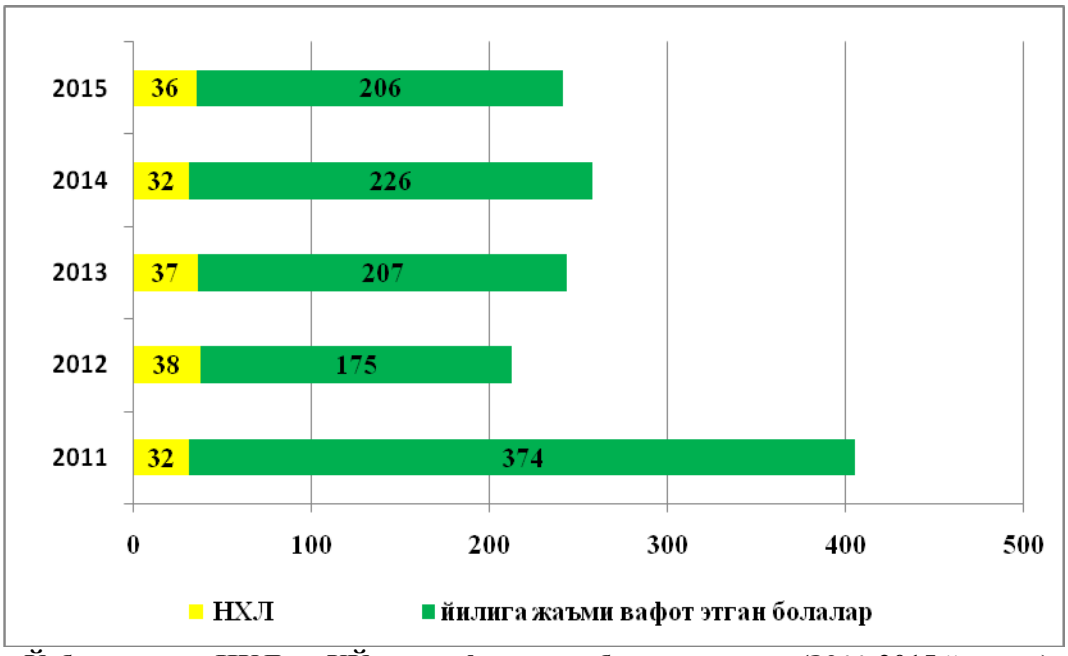
Республикамизда болаларда НХЛ билан стандартлаштирилган касалланиш кўрсаткичи динамикада қуйидаги фарқларга эга бўлди: МС бўйича у 0,6±0,04$^{0}/_{0000}$ (95% ИИ=0,6-0,7$^{0}/_{0000}$) ни ташкил қилди. Динамикада тенглаштирилган стандартлаштирилган кўрсаткичлар ўсиш тенденциясига эга бўлди ва МС – $Т_{пр}$= +15,0% га тенг бўлди.

НХЛ билан касалланиш ёш бўйича таҳлили ёш кесимида ҳисобот шаклларида камчиликлар борлигини кўрсатди, эпидемиологик таҳлил

ўтказиш ва касаллик ривожланишида сабабчи омилларни излаш ёшнинг кенг диапазонида ҳисобни талаб қилади, шунинг учун 7-SSV ҳисоб шакли 1-бўлимига (бирламчи ташхисланган хавфли ўсма билан қайд қилинган беморлар сони, уларнинг локализацияси, жинс ва ёш бўйича тарқалиши) ва 3-бўлимга (хавфли ўсма касаллигидан вафот этганлар сони) беш йиллик даврларда ёш кесимини қўшиш статистик-эпидемиологик таҳлилда ишончли ҳсоб ва алоҳида ёш тоифаларини таҳлил қилишга имкон беради.

Ўрганилган ёш гуруҳларида касалланиш ўсиши бўйича кескин сакрашлар йўқлигида республика бўйича касалланиш динамикада ўртача миқдорлар даражасида қолган.

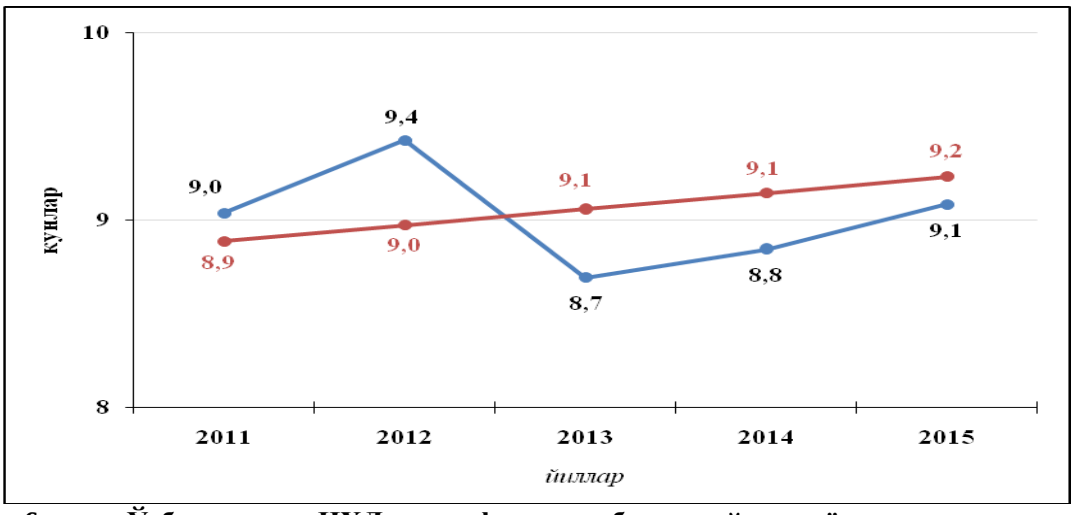
Ўзбекистон Республикасида болаларда НХЛ ўлим кўрсаткичларини ўрганиш кўрсатишича, йилига ушбу патологиядан 35 нафар бемор, ХЎ билан 230 дан ортиқ болалар вафот этади. Ўрганилган даврда 2011-2015 йй.да 175 (71,4%) нафар бола (0-14 ёш), хавфли ўсмалардан жами 1188 нафар бола вафот этган (5-расмга қаранг).



5-расм. Ўзбекистонда НХЛ ва ХЎ дан вафот этган беморлар сони (2011-2015 йиллар)

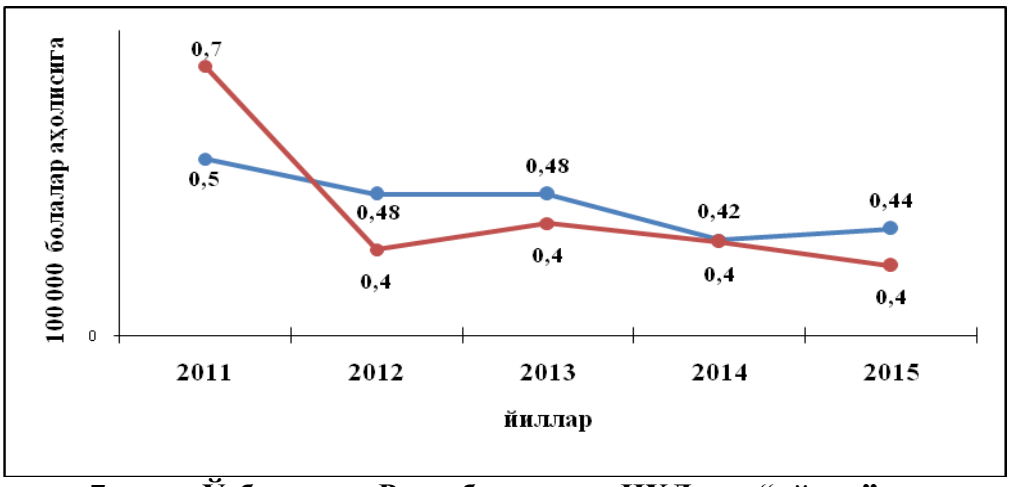
Вафот этган болаларнинг энг кўп сони 0-14 ёшга 175 (71,4%), 15-17 ёш – 70 (28,6%) тўғри келган. Вафот этганларни ўртача йиллик ёши – 9,8±0,5 ёш (95% ИИ=9,3-10,3 ёш).

Динамикада ўртача ёш сезиларли ўзгармаган, ўртача йиллик камайиш темпи $Т_{уб}$=-4,1% ни ташкил қилган, бу эса ўлим анча ёш даврда юзага келишини кўрсатади (кўк рангда беморлар ўртача ёши, қизил рангда тренд ифодаланган, 6-расм).



6-расм. Ўзбекистонда НХЛ дан вафот этган болалар ўртача ёши динамикаси

Ўзбекистон Республикасида болаларда НХЛ дан ўртача йиллик қўпол ва стандартлаштирилган ўлим кўрсаткичлари ҳам ўрганилган 0,47±0,1$^{0}/_{0000}$ (95% ДИ=0,5-0,5$^{0}/_{0000}$). Айтиш жоизки, динамикада 20112015 йй.да энг катта кўрсаткич 2015 й.га нисбатан 2011 й.га тўғри келган, 0,44$^{0}/_{0000}$ ни ташкил қилган, кўрсаткичларни стандартлаштирганда 2011 й.да кўрсаткич "қўпол" каби энг катта бўлган, аммо 2012 й.да бу кўрсаткич кескин камайган ва 0,41$^{0}/_{0000}$ ни ташкил қилган, 2015 й.да 0,39$^{0}/_{0000}$ гача камайган, ўртача йиллик камайиш темпи $Т_{уб}$=-4,6% ни ташкил қилган (кўк рангда қўпол кўрсаткич, қизил рангда стандартлаштирилган кўрсаткич ифодаланган, 7-расм).

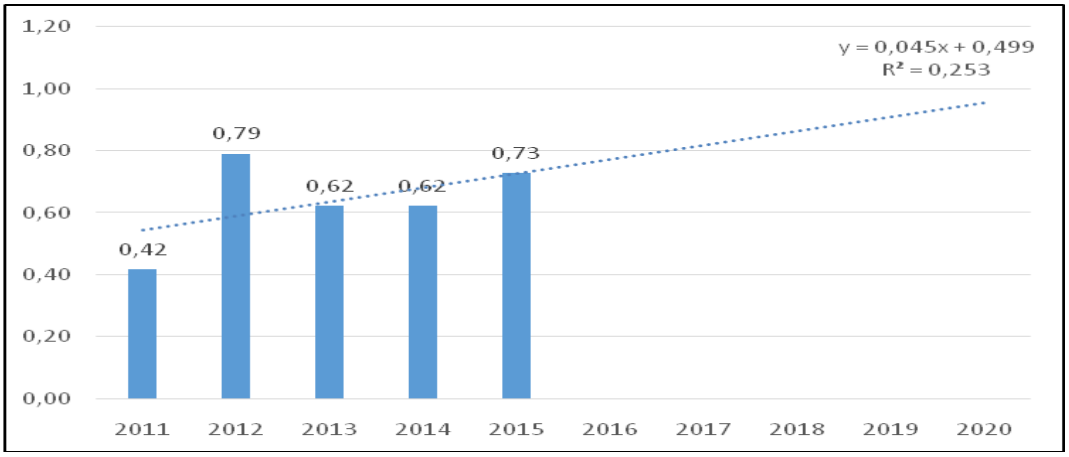


7-расм. Ўзбекистон Республикасида НХЛ дан "қўпол" ва "стандартлаштирилган"ўлим кўрсаткичлари динамикаси

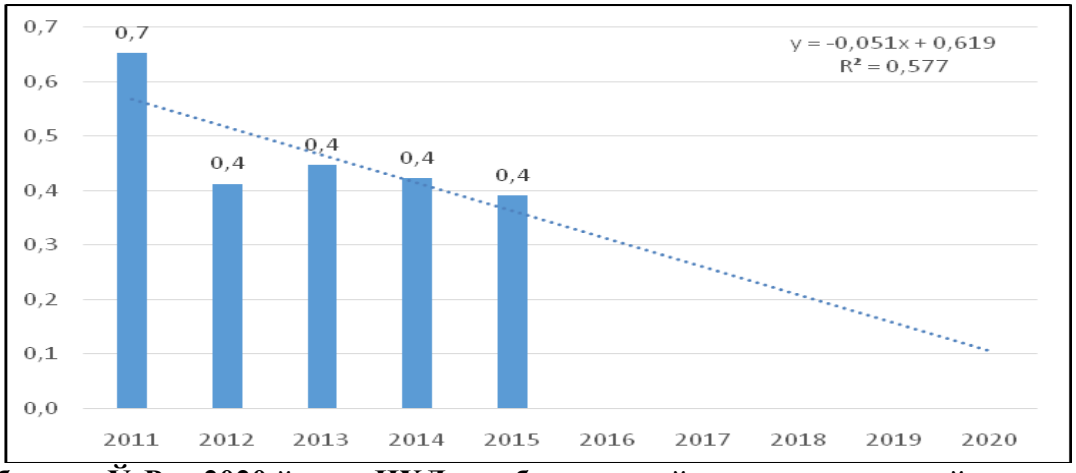
Ўзбекистон Республикасида ўрганилган НХЛ дан ўлим кўрсаткичларини таққослаш ва унифицирланганлиги имкониятлари ва кўрсаткичга ёш аспектлари таъсирини йўқотиш учун МС га умум қабул қилинган услублар бўйича стандартлаштириш ўтказилган. Ўртача йиллик стандартлаштирилган ўлим кўрсаткичи МС – 0,5±0,03$^{0}/_{0000}$ (95% ДИ=0,4-0,5$^{0}/_{0000}$) ни ташкил қилган.

Математик ишлов ёрдамида кумулятив хавф ва ўртача йиллик трендларни аниқлаш билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини ўрганиш

ва ҳисоблаш Ўзбекистон Республикасида аҳолида болалар орасида 2020 йилгача НХЛ дан касалланиш ва ўлимни прогноз кўрсаткичларини ҳисоблашга имкон берди. Олинган маълумотлар кўрсатишича, касалланиш тенденцияси ва ўзгаришлари сақланганда динамикада 2020 йилгача прогноз кўрсаткичлари 1,1$^{0}/_{0000}$ гача ошиши кузатилади, ўсиш темпи 15,0% ни ташкил қилади. Ўлим прогноз кўрсаткичларини ўрганиш кўрсатишича, 2011 й.дан 2015 й.гача таққослаганда динамикада бу кўрсаткич сезиларли камайган ва 0,39$^{0}/_{0000}$. ни ташкил қилган. Ўлим прогноз кўрсаткичларини 2020 й.гача ҳисоблаш камайиш тенденциясини бу кўрсаткич 0,2$^{0}/_{0000}$ га етишини кўрсатди (8-расмга қаранг).



8-расм.ЎзРда 2020 й.гача НХЛ дан болаларда касалланиш кўрсаткичи



8б-расм. ЎзРда 2020 й.гача НХЛ дан болаларда ўлимни прогнози кўрсаткичи

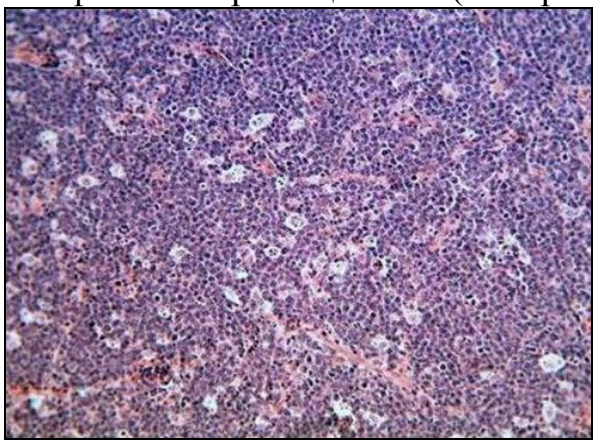
Ушбу прогноз балки морфологик ташхисотни яхшиланиши ва такомиллаштирилиши ҳамда даволашнинг замонавий схемаларини қўллаш ва жорий қилиш билан боғлиқ, бу эса даволаш самарадорлигини ошиши, кейинчалик қониқарли ҳаёт сифатига эришишга олиб келади.

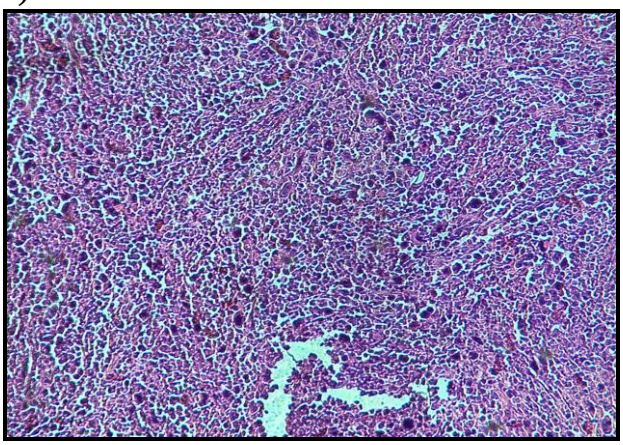
Диссертациянинг **«Болаларда Ноходжкин лимфомалари турли вариантларида қиёсий ташхисот мезонлари ва иммунологик параметрлари»** деб номланган тўртинчи бобида болаларда НХЛ турли шаклларида қиёсий ташхисот ўтказишда ишлатилиши мумкин бўлган

иммунологик, клиник-морфологик, цитогенетик параметрлар ўзига хослигига бағишланган.

122 (96,8%) беморнинг цитологик маълумотлари ўрганилган, Т- ва В-ЛБЛ беморлари сони – 41 (32,5%) ни ташкил қилган, уларда турли ўлчамдаги, юқори ядро-цитоплазматик индексли цитологик лимфоид табиатли бласт ҳужайралари аниқланган, ядролар жойлашиши марказий ёки эксцентрик бўлган, шакли бўйича улар думалоқ ёки овал, базофил цитоплазмали, ядроси тўрли хроматинли бўлиб, L-1 – 75% ёки L-2 – 25% типдаги лимфобластларга мос келган.

Гистологик текширувда 26,8% беморларда бласт ҳужайраларининг диффуз пролиферацияси юзага келишидан зарарланган лимфа тугунлари тўқима нормал структураси бузилиши аниқланган, “юлдузли тун” кўринишидаги юқори ядро-цитоплазматик индексли турли ўлчамдаги лимфобластлар аниқланган (9-10 расм).





9-расм (чап). ЛБЛ беморларини гистологик текшируви, гемотоксилин-эозинли бўёқ, х500 марта катталаштирилган
10-расм (унг). ДВКЛ да ўсма ўчоғи цитологик текшируви. Йирик-ядроли ҳужайрали ва турли нуклеолалар сони билан ҳужайра полиморфизми, Романовский-Гимза бўйича бўяш.

23% ЛБ беморларда L-3 тип ўрта ўлчамдаги ва юқори ЯЦИ га эга, вакуол ҳамда диффуз-хроматин ядроли интенсив базофил бўялган цитоплазмали лимфобластлар мавжудлиги аниқланган (10-расм).

26,1% ДВКЛ беморларида цитогенетик текширув кўрсатишича, АККЛ даги ҳужайраларга ўхшаш, сезиларли атипизм ва полиморфизм, яққол базофил бўялган цитоплазмага эга гигант ўлчамдаги ҳужайралар мавжудлиги аниқланди, бунда баъзи ҳужайраларда икки ядроли кичик дисперсли хроматин, хожкинга ўхшаш йирик ядроли (10-расм).

ДВКЛ беморларида гистологик (78,7%), центробласт тип 57,5%, яққол полиморфизмли, тор базофил цитоплазма ва овал ядроли, нозик хроматин ва кўп бўлмаган митозли, кам апоптозли ҳужайралар энг кўп учрайди.

ДВКЛ нинг иммунобласт варианти кам – 6,0% учраган, яққол базофил цитоплазмали, марказда жойлашган думалоқ ядроли ва нуклеолали, иммунобластлар билан намоён бўлган яққол полиморфизмга эга йирик ҳужайралар билан тавсифланган.

Т-гистиоцитар вариант беморларда кам (9%) учраган ва яққол намоён бўлган Т-ҳужайра ва гистиоцитар инфильтрацияли турли ўлчамдаги нуклеолаларга эга кам сонли ўсма ҳужайралари билан тавсифланган.

Ўсманинг анапластик варианти деярли кам (16,6%) учраган, гистологик кўриниши лимфа тугунларининг синуслари кўп инфильтрацияси билан базал цитоплазма ва плеоморф ядролар билан ўралган йирик ва гигант ҳужайралар билан тавсифланган.

АККЛ беморлари (9,5%) ни цитогенетик текширувида ядроси ўртачадан йирикгача бўлган, турли шаклдаги – думалоқ, тақасимон, марказий ва эксцентрик жойлашган турли ўлчамдаги ҳужайралар атипизм ва полиморфизми аниқланган, турли калибрдаги яққол цитоплазмали, кўк ёки оч кўк бўялган нуклеолалар, 18% Хожкин ва Березовский-Штернберг ҳужайралари аниқланган.

АККЛ беморлари (91,6%) гистологик текширувида турли вариантлар: кичик ҳужайрали – 16,6%, асосан бир ядроли, ўртача ўлчамдаги, полиморф-ядроли конденсирланган хроматинли ҳужайралар хос бўлган.

Лимфогистиоцитар вариантда (33,3%) кўп эозинофил инфильтрацияли, думалоқ ядролари кўп сонли ўсма ҳужайралар ва микро атрофли ҳужайралар билан алмашинган кўриниш кузатилган.

Ўсма классик типи 41,6% беморда учраган, бунда лимфа тугунларда бутунлай ҳужайра кўриниши диффуз инфильтрацияли ўсма ҳужайралари ҳисобига, баъзи ҳолатларда уларнинг синуслар ичида ёки паракортикал қаватда тўпланиши аниқланган.Ўсма ҳужайралари йирик, ядролари шакли бўйича турлича (тақасимон, парраксимон), юпқа дисперс хроматинли эксцентрик жойлашган, кўп сонли нуклеолалар, ўртача яққол оч цитоплазмали бўлгани кузатилган.

ВЛБЛ гуруҳ беморларида ўтказилган иммунологик текширувларда HLA-DR, CD38, CD10, CD19 экспрессияси кўп сонли беморлар (94,4%)да, CD34 – 38,8% беморда, Т- ҳужайрали маркерлар аниқланмаган.

Т-ЛБЛ да CD7 ва CD95 экспрессияси, 52,1% беморда Т-ЛБЛ устунлигидан далолат берувчи CD1a аниқланган, бунда CD2 маркерлари 69,5%, CD3 – 43,4%, CD4 - 47,8% ва CD8 - 52,1% беморда кузатилган. CD10 экспрессияси 43,4%, улар В-ЛБЛ маркерлари бўлса ҳам HLA-DR - 26,1% ҳолда учраган.

ЛБ иммунофенотипи қуйидаги маркерлар: CD19, CD20, CD22, HLA-DR – 100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1 – 97% билан тавсифланган; CD21, CD23, CD44, Bcl-2 хос бўлмаган, Ki-67 пролиферативф фаоллиги 100% ни ташкил қилган.

Маркерлар эксперссияси ДВКЛ морфологик типларига боғлиқ, яққол намоён бўлган Т-гистиоцитар вариантда Bcl-6 юқори экспрессияси кузатилган, бунда Bcl-2 аниқланмаган.

АККЛ беморларида (100%) CD30+ маркери билан реакция аниқланган, бунда В-ҳужайралар маркерлари (CD19, CD20, CD22, CD68 (гистиоцитлар)) йўқлиги хос бўлган.

50% беморларда - CD45, HLA-DR антиген экспрессияси, Ki-67 маркери бўйича АККЛ пролиферативф фаоллиги аниқланган.

Цитогенетик таҳлиллар юқори қиймати туфайли кам сонли (12,7%) беморларда бажарилган. Уларнинг асосида морфологик, иммунологик ва молекуляр-генетик тавсифининг турли-туманлигини эътиборга олган ҳолда, болаларда НХЛ қиёсий ташхисотини ўтказиш қийин. ЛБЛ турли вариантларида ҳужайралар морфологик субстратини тавсифловчи умумийлик НХЛ ҳужайравий тегишлилигини аниқлашга имкон бермайди, бу эса ўсма материалини иммун фенотиплаш ўтказиш зарурлигини талаб қилади.

Шундай қилиб, НХЛ да ўсма субстратларининг морфогенетик структурасида фарқ даволаш тактикасини тўғри танлаш учун ўсма типини аниқлаш мақсадида дифференцирланган ёндашувни талаб қилади. Демак, аниқ ташхисни диагностик текширувлар комплексини уларнинг тўғри интерпретацияси билан, ҳамда олинган натижаларни солиштириш ёрдамида қўйиш мумкин.

Диссертациянинг **«Болаларда Ноходжкин лимфомалари клиник-ташхисот мезонлари»** деб номланган бешинчи бобида болаларда НХЛ клиник ва ташхисот мезонларини ўрганишга бағишланган.

Ўтказилган тадқиқотлар кўрсатишича, ЛБЛ 1,5 дан 14 ёшгача 32,5% беморда (медиана - 9,2 лет), улардан 70,7% - ўғил болалар, 29,3% - қизлар; Т-ЛБЛ 56,1%, В-ЛБЛ – 43,9% ни ташкил қилган. Аъзолар ва лимфа тугунларнинг локализациясига боғлиқ беморлар қуйидагича тақсимланган: Т- ва В-ЛБЛ да энг кўп перферик ҳамда кўкракичи лимфа тугунлари зарарланган, бу эса мос равишда периферик зарарланишда 87,0 ва 83,3% , Т-ЛБЛ да 82,6% га, В-ЛБЛ да кўкракичи лимфа тугунлари зарарланганда 22,2% га тўғри келган. Т-ЛБЛ да беморлар учун тимус зарарланиши – 73,9%, суяк кўмиги – 47,8%, плевра – 13,0% ва марказий асаб тизими – 8,7%, В-ЛБЛ да эса суяк кўмиги – 38,9%, қорин бўшлиғидан ташқари соха ва қорин бўшлиғи сохаси лимфа тугунлари 16,7% зарарланиши хос бўлган. Тери, талоқ, жигар, тухум, юмшоқ тўқималар, перикард зарарланиши кам кузатилган. НХЛ вариантига боғлиқ Т-ЛБЛ да тимус (73,9%), Кўкрак ичи лимфа тугунлари (82,6%), плеврит ривожланиши (21,7%), В-ЛБЛ да эса ўсма жойлашиши мос равишда бу аъзоларда 11,1%, 22,2% ва 11,1% ни ташкил қилган.

В-ЛБЛ да асосий жойлашиши периферик ва қорин бўшлиғи лимфа тугунлари, суяк кўмиги, суяклар ва юмшоқ тўқималарга тўғри келган (1-жадвал).

Кўп беморларда 5 см дан катта ўсма конгломератлари аниқланади, бу ўсманинг агрессив типи бўлиб, Т-ЛБЛ беморларида 5 см дан катта ўсма 56,5%, В-ЛБЛ да эса 50,0%. Буни қон зардобидаги ЛДГ юқори (500 Ед/л) миқдори тасдиқлайди, ўсма биологик фаоллиги ва хавфлилиги Т-ЛБЛ да – 52,1%, В-ЛБЛ да эса – 44,4%.

1-жадвал

НХЛ турли вариантларида лимфа тугунлари ва тана аъзолари зарарланиши локализацияси (n=41)

Зарарланиш локализацияси	Т-ЛБЛ (n=23)		В-ЛБЛ (n=18)		Р
	абс.	%	абс.	%	
Тимус	17	73,9	2	11,1	0,001*
Кўкрак ичи лимфа тугунлари	19	82,6	4	22,2	0,001*
Ўпка	1	4,3	2	11,1	0,624
Плевра	3	13,0	1	5,6	0,041*
Плеврит	5	21,7	2	11,1	0,031*
Перикардит	1	4,3	-	-	0,089
Периферик лимфа тугунлари	20	87,0	15	83,3	0,002*
Қорин бўшлиғи лимфа тугунлари	2	8,7	3	16,7	0,423
Қорин бўшлиғидан ташқари лимфа тугунлари	-	-	3	16,7	0,641
Буйраклар	1	4,3	2	11,1	0,203
Суяклар	-	-	2	11,1	0,209
Юмшоқ тўқималар	-	-	3	16,7	0,071
Тери	-	-	1	5,6	0,249
Сўлак безлари	-	-	2	11,1	0,076
Талоқ	1	4,3	1	5,6	0,351
Тухум	1	4,3	1	5,6	0,673
Суяк кўмиги	11	47,8	7	38,9	0,278*
Марказий асаб тизими	2	8,7	1	5,6	0,638

Жараён босқичлари бўйича Т-ЛБЛ да III босқич - 39,1%, В-ЛБЛ да эса - IV босқич 50,0% ни ташкил қилади.

НХЛ ва типларини тўғри ташхисотини амалга ошириш учун аъзолар ва тизимлар (лимфа тугунлари, суяк кўмиги, суяклар ва бошқа аъзоларда жойлашиши) зарарланиши, ўсма биологик фаоллиги кўрсаткичлари (қон зардобида ЛДГ миқдори), жараён босқичини баҳолаш билан клиник маълумотларни синчковлик билан таҳлил қилиш зарур.

Шундай қилиб, АККЛ Т- ва В-лимфомалардан фарқли маълум цитогенетик, иммунологик ва клиник-морфологик ўзига хосликка эга, жинс белгилари бўйича учраш частотаси деярли бир хил, энг кўп 12-14 ёшда ўғил болалар ва қизларда учрайди.

Ўсма субстратининг биологик фаоллигини баҳолаш учун қон зардобида ЛДГ фаоллиги ўрганилган, ҳатто ўсма жараёни тарқалган (50,0%) да ҳам унинг миқдори 500 дан 1000 Ед/л гача қолган, яъни ушбу тўқима маркери информативлиги йўқлигини кўрсатган. Касаллик босқичидан ташқари, ўпка, тери ва суяклар зарарланиши мавжудлиги/йўқлиги, хавф

прогностик гуруҳи аниқланган, у кўпгина АККЛ беморларида ташхисот вақтида иккинчи бўлиб, 66,6% ни ташкил қилган.

Болаларда НХЛ клиник- диагностик, цитоморфологик иммунологик ўзига хослигини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида болаларда лимфа тугунлари ўсмаси мавжудлиги ва лимфома ташхисига шубҳа мавжуд бўлганда бирламчи диагностик текшируви алгоритми ишлаб чиқилган.

ХУЛОСАЛАР

«Ўзбекистонда Ноходжкин лимфомалари билан оғриган болаларнинг касалланиши ва ташхислашнинг замонавий ёндашувлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1.Ўзбекистон Республикасида болаларда Ноходжкин лимфомалари эпидемиологик таҳлили кўрсатишича, ўрганилган давр (2011-2015)да 387 бирламчи касалланганлар (хавфли ўсмалар - 2706 билан болалар умумий сонига нисбатан 14,3%) аниқланган. Республикада бўйича болаларда Ноходжкин ламфомалари бош мия ўсмаси ва ўткир лейкоздан кейин 3-ўринни эгаллаган. Болаларда Ноходжкин ламфомалари касалланиш ўртача йиллик «қўпол» кўрсаткичи 0,8±0,04$^{0}/_{0000}$, ўртача йиллик ўсиш темпи $Т_{пр}$=+11,2%, «стандартлаштирилган» МС - 0,6+0,04$^{0}/_{0000}$, $Т_{пр}$=+15,0%. «Қўпол» ўлим кўрсаткичи 0,47±0,1$^{0}/_{0000}$, камайиш темпи $Т_{уб}$=-4,6%, МС га «стандартлаштирилган» - 0,5±0,03$^{0}/_{0000}$, $Т_{уб}$= -12,0% ни ташкил қилган.

2. 2020 й.га прогноз кўрсатишича, динамикада касалланиш ўсиш (1,0$^{0}/_{0000}$), ўлим эса камайиш тенденциясига эга. Ўлим кўрсаткичи камайиши ташхисот сифати яхшиланиши ҳамда беморлар умр кўриш давомийлилиги юқори кўрсаткичини таъминловчи замонавий кимё терапия замонавий схемаларини жорий қилиш билан боғлиқ.

3. Т-ЛБЛ да қуйидаги белгилар: кўкрак ичи лимфа тугунлари (82,6%), плевра (13%), плеврит ривожланиши (21,7%), В-ЛБЛ да эса ЛБЛ типини аниқлаштириш учун ёндош белгилар сифатида ушбу гуруҳ лимфа тугунлари мос равишда бу аъзоларда 11,1%, 22,2% ва 11,1% зарарланган; АККЛ да юмшоқ тўқималар (58,3%), периферик лимфа тугунлари (50,0%) қорин бўшлиғи лимфа тугунлари (41,7%) зарарланиши хос, скелет суяклари (16,7%), бош суяги ва юмшоқ тўқималари (8,3%) экстранодал зарарланиши кам хос.

4. АККЛда цитогенетик текшириш ўзига хослиги ҳужайра таркиби атипизми ва полиморфизмини аниқлаш бўлиб, классик (41,6%), лимфогистиоцитар (33,3%) устунлиги, камроқ – кичик ҳужайрали (16,6%) вариант; генетик таҳлилда локуслар t(2;5)(p23;q35) транслокациясини аниқлаш хос бўлган.

5. Гистологик текширув ўзига хослиги шундаки, ДВКЛ беморларида энг кўп центробласт тип–57,5%, камроқ иммунобласт тип 6% ва Т-гистиоцитар тип 9% учрайди.

6. Болаларда НХЛ иммун- морфологик ўзига хослиги сифатида юқори пролиферативфаоллик ҳамда экспрессияли ўсма гистологик кўриниши хос В–ЛБЛ да Т– ҳужайра маркерлари экспрессиясисиз, HLA–DR, CD38, CD10, CD19 – (94,4%), CD34– (38,8%). ЛБ да CD19, CD20, CD22, HLA–DR–100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1–97%; ДВКЛда–Т–гистиоцитар вариантида Bcl-6 экспрессияси; АККЛ да – CD30+, В–ҳужайра маркерлари (CD19, CD20, CD22, CD68) йўқлиги хос.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

ЛИПАРТИЯ МЭРИ ГИВИЕВНА

«ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ»

14.00.14 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (Phd) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.PhD/Tib354

Диссертация выполнена в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Юсупбеков Аброржон Ахмеджанович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Гильдиева М.С.**
Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук
Пулатов Ан

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «_____»_____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96; e-mail: info@ronc.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «_____ » _____2019 года.
(реестр протокола рассылки №_____ от_____2019 г.).

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

А.А.Адилходжаев
Учёный секретарь научного совета
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

М.Х.Ходжибеков
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегод За последние десятилетия по данным WHO (2012) отмечается рост заболеваемости неходжинскими лимфомами (НХЛ), который составляет до 10% в структуре всех злокачественных новообразований. Риск заболеть опухолью до 15 лет составляет 1 на 700–750 человек, группу риска формируют дети с иммунодефицитными состояниями, болезнями нестабильности мембран, хромосомными аберрациями, хроническим инфекционным процессом (Гевандова М.Г. Душко С.А. , Стременкова И.А. Рогов А.В., Загумённова И.Ю., 2015). В последние годы заболеваемость Неходжкинскими лимфомами у детей возросла и в контингенте пациентов детского возраста частота заболеваемости составляет 5-8% среди всех злокачественных образований. «…Мальчики болеют, примерно, в 3 раза чаще, чем девочки. При этом заболевание наиболее чаще встречается у пациентов в возрасте 5-14 лет…»[1]. Диагностика НХЛ традиционно сопряжена со сложностями, продиктованными сходными цитологическими и гистологическими характеристиками опухоли, только комплексный подход, дает возможность правильной диагностики[2].

В мире проводится ряд научных исследований по изучению эпидемиологических особенностей встречаемости Неходжкинских лимфом и определить наиболее эффективные методы их диагностики с использованием молекулярно-генетических, иммунологических параметров. В этой связи, анализ эпидемиологических особенностей распространенности Неходжкинских лимфом у детей различной возрастной группы; обоснование роли и значение различных клинических, молекулярно-генетических методов исследования для диагностики Неходжкинских лимфом имеет важное значение. Приоритетным является обоснование последовательности, специфичности и информативности цитоморфологической и цитогенетической верификации и оценка иммунологических изменений при различных вариантах Неходжкинских лимфом у детей.

В нашей стране для развития медицинской сферы, изучения эпидемиологических особенностей встречаемости Неходжкинских лимфом у детей, в частности, для определения наиболее эффективных методов их диагностики этим больным проведены широкомасштабные меры и определены задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создания системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики

---

[1] Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. Клиническая онкогематология. 2014;7(1):46-56.

[2] Reiter A, Diagnosis and Treatment of Childhood non-Hodgkin Lymphoma. Hematology Am.Soc. Educ.Program, 2017, 285-296

заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа…»[1]. Реализация данных задач позволит поднять на новый уровень оказание современной качественной медицинской помощи в диагностике и лечении Неходжкинских лимфом у детей и совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания, важное значение имеет проведение научных исследований.

Данное диссертационое исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017 – 2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшнее время изучение эпидемиологических особенностей и определение эффективных методов диагностики онкологических заболеваний остается важной проблемой. Данные современных исследований, посвященных онкоэпидемиологической оценке, анализу заболеваемости и смертности от Неходжкинских лимфом детского возраста, выявлению факторов риска среди детского населения различных стран не утратило своего значения и по сей день.

По последней международной классификации Неходжкинских лимфом, включающей не только морфологические, иммунологические, но и молекулярно-генетические характеристики, выделяют более 40 вариантов данного заболевания. В детском возрасте встречаются преимущественно 3 морфологические разновидности Неходжкинских лимфом: мелкоклеточная с нерасщепленными ядрами (лимфома Беркитта и Беркиттоподобный вариант), лимфобластная и крупноклеточная (преимущественно анаплазированный вариант и диффузная В-клеточная (Островская А.В., 2004).

Основой успешной терапии неходжкиниских лимфом является высокоинтенсивная полихимиотерапия (ПХТ) по специальным унифицированным программам, соответствующим мировым стандартам для Т- и В-лимфом. Достижением последних лет является применение в отделении гематологии/детской онкологии современных, инновационных методов терапии с использованием препаратов таргетного, направленного

[1]Указ Президента Республикаси Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

действия (Гевандова М.Г., Душко С.А., Стременкова И.А., Рогов А.В.,2015).

Достигнуты хорошие результаты лечения при осложненном течении Неходжкинских лимфом пищеварительного тракта, однако до сих пор часто регистрируется летальный исход, т.к. НХЛ пищеварительного тракта диагностируется практически на этапе развития осложнений (Хакимов Г.А., Джуманиезов Х.И., Кадыров Ш.Ш., Зияев Ш.В., Хакимова Г.Г., 2018).

Неходжкинские лимфомы в детском возрасте имеют свои особенности не только в частоте встречаемости, но и в морфо-иммунологических и молекулярно-генетических характеристиках, что позволило выделить педиатрические варианты НХЛ (фолликулярная лимфома, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны). Поэтому актуальной научно-практической проблемой является уточнение критериев дифференциальной диагностики и определение факторов прогноза при НХЛ у детей. Применение методов иммунодиагностики и молекулярной биологии привело к определению кластеров дифференцировки на опухолевых клетках и ключевых белков, запускающих процесс лимфомагенеза, которые стали мишенями для таргетных агентов (Валиев Т.Т., 2014). Анализ профиля экспрессии генов позволяет выделить молекулярные подгруппы диффузной В-крупноклеточной лимфомы, отражающие разные этапы В-клеточной дифференцировки и активацию различных биологических программ. Стандартная иммунохимиотерапия R-CHOP эффективна у большинства больных диффузной В-крупноклеточной лимфомы, однако примерно в 30 % случаев отмечается резистентность к лечению или развиваются рецидивы (Тумян Г.С., 2015).

В работах некоторых учёных приведены, что НХЛ находятся на третьем месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей после лидирующих лейкозов и опухолей ЦНС. Число случаев НХЛ значительно увеличилось в течение последних 40 лет, особенно высокие показатели заболеваемости отмечаются в США, Европе и Австралии, но в Азии - относительно низкая.

В литературе имеются данные, о том, что за последнее время отмечается резкое возрастание числа случаев заболевания НХЛ в регионах с высоким уровнем ВИЧ-инфицированности. Например, в Сан-Франциско уровень заболеваемости НХЛ среди мужчин в возрасте от 20 до 55 лет вырос с 1982 г. по 1990 г. в 8 раз; он начал понижаться только в 1995 г. вскоре после внедрения активной антивирусной терапии. Примечательно, это недавнее снижение коснулось только случаев НХЛ, связанных с ВИЧ-инфекцией, в то время как спонтанная заболеваемость НХЛ оставалась стабильной и даже возрастала. Распространенность НХЛ имеет достаточно четкие географические особенности. Среди детей наивысший уровень НХЛ регистрируется в Египте, Кувейте и Португалии, а лимфома Беркета наиболее широко представлена в Уганде и Нигерии.

На сегодняшний день, достижения молекулярной генетики в изучении лимфом позволили в значительной мере улучшить качество диагностики НХЛ в Узбекистане. Анализ имеющейся литературы по республике показал,

что научных исследований по изучению эпидемиологических особенностей Неходжкинских лимфом с оценкой и определением особенностей заболеваемости и смертности ранее не проводилось, что требует их немедленного изучения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно – исследовательских работ Республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Целью исследования является выяснение эпидемиологических особенностей встречаемости Неходжкинских лимфом в Узбекистане и определение наиболее эффективных методов их диагностики с использованием молекулярно-генетических, иммунологических параметров.

Задачи исследования:

изучить эпидемиологические аспекты распространенности Неходжкинских лимфом у детей различной возрастной категории;

обосновать роль и значение различных клинических, молекулярно-генетических методов исследования для диагностики Неходжкинских лимфом у детей;

обосновать последовательность цитоморфологической и цитогенетической верификации Неходжкинских лимфом у детей;

оценить иммунологические изменения при различных вариантах Неходжкинских лимфом у детей и определить их значимость.

Объектом исследования явились пациенты, дети различных возрастных категорий с верифицированным диагнозом Неходжкинские лимфомы (n=126), проходивших лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно–практического центра онкологии и радиологии (ретроспективный анализ историй болезни).

Предметом исследования является данные полученные из официальных отчетов областных онкологических диспансеров республики – «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями» (учетная форма №7-SSV) за 2011-2015 гг. и данные Госкомстата РУз о численности и половозрастном составе детского населения по областям за 2011-2015гг.

Методы исследования. Дизайн исследования случай-контроль. При выполнении работы использованы эпидемиологический анализ, молекулярно-генетический, иммуноморфохимический, цитоморфологический и морфогенетический методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Доказано применение молекулярно генетических исселований как первичный этап в диагностике Неходжкинских лимфом у детей.

доказано изменение значений имунологических маркеров CD 19 CD 20 CD 22 Ki 67 CD 10. IgM в прогнозе В клеточных лимфом у детей.

научно обоснован прогноз заболеваемости и смертности Неходжкинскими лимфомами у детей до 2021 года с учётом расчёта трендов и онкоэпидемиологических исследований;

разработан диагностический алгоритм на основе проведенных и изученных клинико-иммунологических, морфологических и цитогенетических особенностей диагностических методов исследования при подозрении на Неходжкинские лимфомы у детей.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана необходимость проведения клинико-морфологического, цитогенетического и иммунологического методов исследований с целью правильной постановки диагноза и наличия существующих различий между вариантами Т- и В-клеточных Неходжкинских лимфом;

показаны особенности клинического течения Неходжкинских лимфом у детей по характерным цитологическим, гистологическим и иммунологическим изменениям в зависимости от варианта Неходжкинских лимфом;

выявлены диагностические критерии (клинические, морфологические и иммунологические) наиболее часто встречающихся вариантов Неходжкинских лимфом в детском возрасте;

показана необходимость применения комплекса методов инструментальной визуализации с проведением определения морфологического типа и иммунологического фенотипов опухоли;

показано значение определения иммунологических вариантов Неходжкинских лимфом и необходимость их идентификации для выбора метода адекватных схем терапии и улучшения результатов лечения данной патологии в детском возрасте.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием современных взаимодополняющих эпидемиологических, молекулярно-генетических, иммуноморфохимических, морфогенетических, цитоморфологических и статистических методов исследования, а также порядок разработки новых подходов при диагностике Неходжкинских лимфом были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключении и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная ценность результатов исследования имеет теоретическое значение, что полученные результаты вносят существенный вклад в изучение онкоэпидемиологической ситуации Неходжкинских лимфом у детей, что является необходимым для определения динамики уровней заболеваемости и смертности по республике, с последующим планированием организационных мер по ранней диагностике этой патологии. Подтверждена целесообразность применения комплекса методов инструментальной визуализации с проведением определения морфологического типа и иммунологического фенотипов опухоли. Изучение онкоэпидемиологической ситуации по состоянию уровней заболеваемости и смертности от НХЛ среди детского

населения позволило провести оценку существующей ситуации и разработать план мероприятий с последующим углубленным изучением данной патологии по регионам и провести экономический просчет и планирование необходимых ресурсов для проведения ранней диагностики и своевременного лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключалась в том, что разработка и внедрение эффективных систем применения комплекса методов инструментальной визуализации с проведением определения морфологического типа и иммунологического фенотипов опухоли, а также определения иммунологических вариантов Неходжкинских лимфом и необходимость их идентификации для выбора метода адекватных схем терапии и улучшения результатов лечения данной патологии в детском возрасте привела к оптимизации диагностики, уменьшению количества осложнений, увеличить безрецидивный период и общую выживаемость больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке современных подходов к диагностике Неходжкинских лимфом у детей:

внедрена методическая рекомендация «Алгоритм диагностики Неходжкинских лимфом у детей» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/236 от 13.06.2019г). Методические рекомендации позволили оптимизировать диагностику, снизить число осложнений, количество рецидивов, увеличить безрецидивный период и общую выживаемость, повысить качество жизни больных с Неходжкинскими лимфомами.

Полученные научные результаты по разработке новых подходов к диагностике Неходжкинских лимфом у детей внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в практическую деятельность НИИ гематологии и переливания крови, Кокандского филиала РНЦЭМП (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/236 от 13.06.2019г). Полученные результаты позволили достигнуть путем уменьшения общей стоимости лечения за счёт увеличения продолжительности безрецидивного периода и уровня общей выживаемости.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены и доложены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 3 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из которых 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов 5 глав

собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Объем текстового материала составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Генетические и диагностические особенности Неходжкинских лимфом у детей»** в которой проведен анализ имеющейся современной литературы за последние десять лет по проблеме данной патологии, согласно мировой литературы, а также о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики НХЛ у детей. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности многих аспектов диагностики НХЛ у детей. Сделано заключение о целесообразности проведения научных изысканий в этой области с учетом имеющихся современных научных взглядов. Глава заканчивается резюме, в котором обобщен проведенный анализ.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования заболеваемости и диагностики Неходжкинских лимфом у детей»**, в ней приведены данные по характеристике ретроспективно изученных историй болезни больных детей с верифицированным диагнозом НХЛ, а также сведения о проведенных методах исследования. В работе использованы данные 126 больных детей с верифицированным диагнозом НХЛ, получавших стационарное лечение в период с 2011 по 2015 гг. в условиях Ташкентского городского филиала РСНПМЦРиО. Проведен ретроспективный анализ историй болезни с оценкой результатов инструментальных и лабораторных методов обследований. Отмечалось преобладание мальчиков, которые составили 87 (69,1%), девочек – 39 (30,9%), средний возраст составил – 9,0 лет (от 2,0 до 14 лет), наибольшее число заболевших отмечалось в возрасте от 5 до 9 лет – 45,6% и от 10-14 лет – 37,1%. Больных детей до 1 года не отмечалось, остальные больные в своем большинстве были в пубертатном возрасте (рис.1).

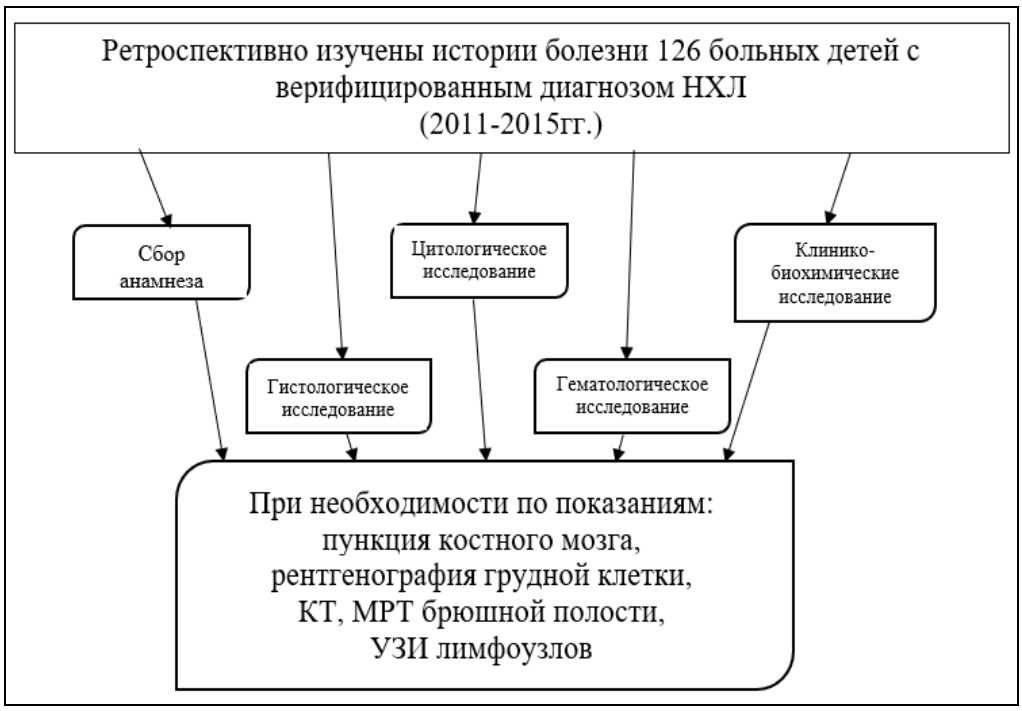


Рисунок 1. Дизайн исследования больных с НХЛ

Также, объектом нашего исследования были статистические данные о всех случаях НХЛ в возрасте 0-17 лет в РУз по информации, предоставляемой онкологическими учреждениями, согласно принятой форме учетно-отчетной документации МЗ РУз – 7SSV за 2011-2015гг. (5 лет). Изучены показатели заболеваемости и смертности от НХЛ. Для получения достоверной информации по данным смертности от НХЛ, просчету показателей заболеваемости и смертности был сделан запрос в Государственный комитет по статистике республики Узбекистан среди детского населения республики (0-17 лет) в разрезе регионов. Общепринятыми методами медико-биологической статистики проведено вычисление экстенсивных, возрастных, грубых, стандартизованных показателей заболеваемости и смертности, а также кумулятивный риск развития НХЛ. На основе полученных статистических данных проведены: вычисление грубых и стандартизованных показателей заболеваемости, смертности больных НХЛ, с использованием методов графического анализа. Стандартизованный показатель вычислен прямым методом, при этом использован возрастной состав населения: мировой и национальный.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-16.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию x^2 Пирсона.

В третье главе диссертации **«Эпидемиология, заболеваемость и смертность у детей от НХЛ»**, в данной главе проведено изучение заболеваемости и смертности от НХЛ у детей за период с 2011 по 2015гг. Анализ по республике Узбекистан показал, что за изученный период было выявлено 99937 злокачественных новообразований (ЗН); 2706 (2,7%) детей (0-17 лет);

из них 387 (14,3%, по отношению к заболевшим детям ЗН) случаев НХЛ (рис.2).

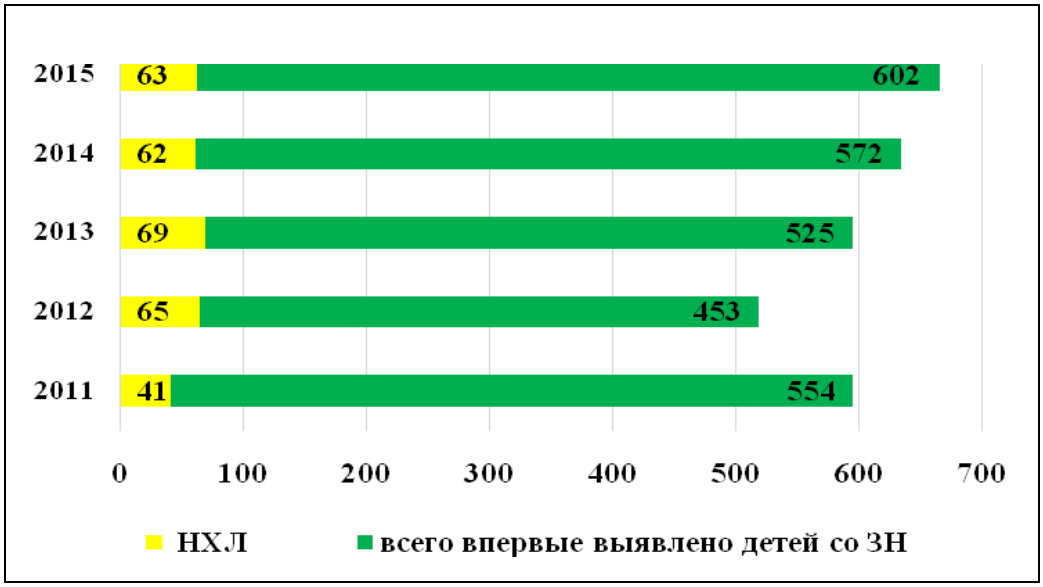


Рисунок 2. Абсолютное число больных НХЛ и ЗН в динамике по республике Узбекистан за 2011-2015гг.

За изученный период в Республике Узбекистан было зарегистрировано 387 больных детей с впервые в жизни установленным диагнозом НХЛ. По возрастам количество больных НХЛ распределялось следующим образом: 0-14 лет 300 (77,5%), 15-17 лет – 87 (22,5%).

Среднегодовой средний возраст больных НХЛ по республике составил 9,0±0,8 лет, 95% ДИ=8,9-9,2 лет. В динамике данный показатель при выравнивании имел некоторую тенденцию к росту, при этом среднегодовой темп прироста составил 0,13% (рис.3).

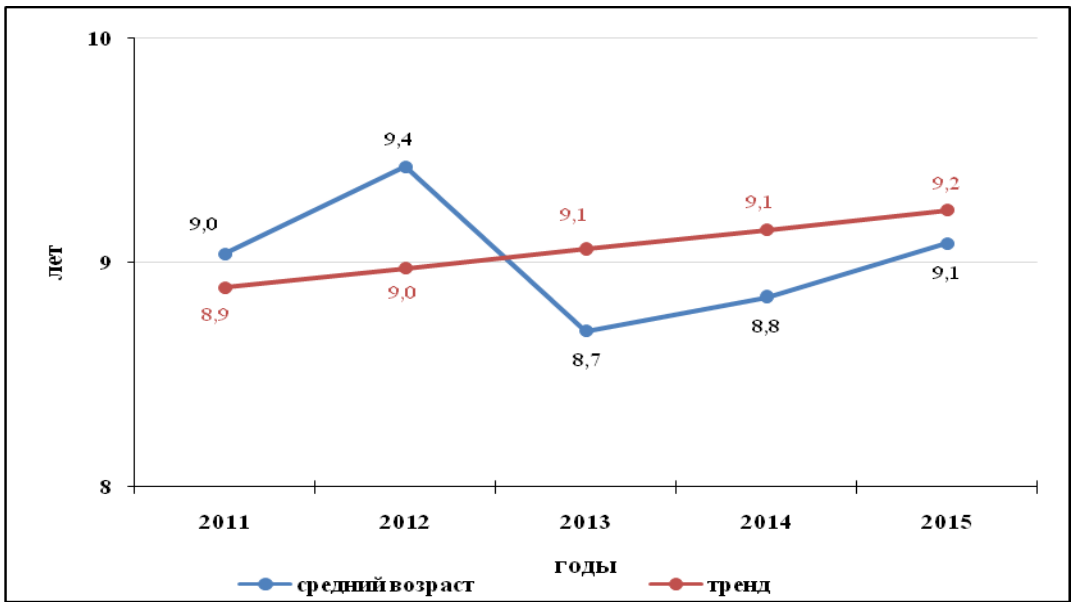


Рисунок 3. Динамика среднего возраста больных НХЛ в Узбекистане за 2011-2015 гг.

В целом проведенный анализ показал высокое абсолютное число больных НХЛ по РУз в возрастной группе 0-14 лет, при этом средний возраст больных составил 9,0 лет.

Среднегодовой «грубый» показатель заболеваемости НХЛ у детей, просчитанный на детское население РУз составил 0,8±0,04$^0/_{0000}$ (95% ДИ=0,7-0,8$^0/_{0000}$). Грубый показатель заболеваемости НХЛ в динамике оставался на уровне среднегодовых не превышал 0,9$^0/_{0000}$. При выравнивании данного показателя установлена тенденция к росту, среднегодовой темп прироста составил $Т_{пр}$=+11,2% (рис.4).

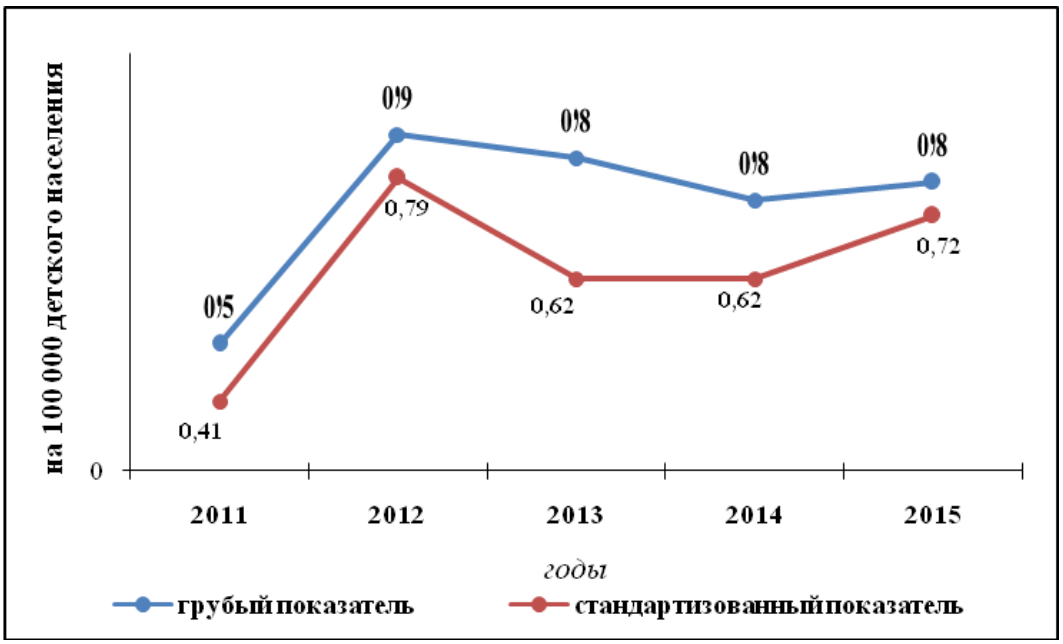


Рисунок 4. Динамика «грубого» и «стандартизованного» показателя заболеваемости НХЛ у детей по РУз за 2011-2015г.

«Стандартизованные» показатели заболеваемости НХЛ у детей в РУз в динамике имели следующие различия: по МС он составил 0,6±0,04$^0/_{0000}$ (95% ДИ=0,6-0,7$^0/_{0000}$). В динамике выравненные стандартизованные показатели также имели тенденцию к увеличению и составили МС – $Т_{пр}$= +15,0%.

Анализ возрастных особенностей заболеваемости НХЛ показал недостатки, имеющиеся в отчетно-учетной форме в разбивке по возрастам, так как проведение эпидемиологического анализа и поиска причинных факторов развития заболевания требует учета в более широком диапазоне возрастов, в связи с чем, необходимо внести изменения в отчетную форму 7-SSV в раздел 1 (число больных зарегистрированных со ЗН с впервые установленным диагнозом, распределение их по локализации, полу и возрасту) и раздел 3 (число умершие от злокачественных новообразований) с включением разбивки по возрастам по пятилетним периодам, что позволит при выполнении статистико-эпидемиологического анализа осуществлять достоверный просчет и анализировать отдельные возрастные категории.

В результате отсутствия резких скачков по росту заболеваемости в изученных возрастных группах, в целом по республике показатель заболеваемости в динамике оставался на уровне средних значений.

Изучение показателей смертности НХЛ у детей по РУз показало, что ежегодно от данной патологии погибают более 35 больных, а детей со ЗН более 230. За изученный период с 2011 по 2015гг. умерло 175 (71,4%) детей (0-14 лет), а всего от ЗН 1188 детей (рис. 5).

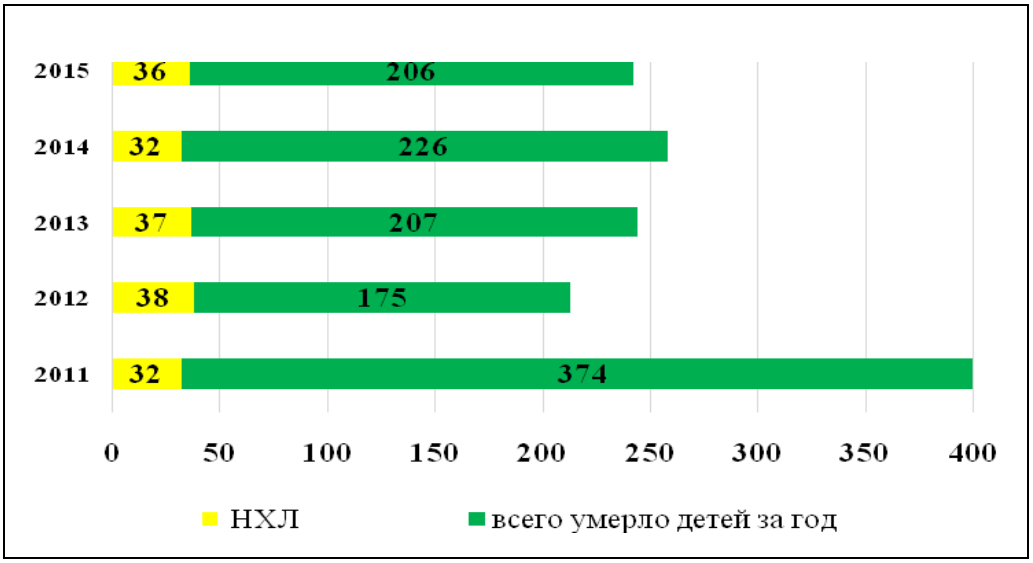


Рисунок 5. Абсолютное число умерших больных НХЛ и ЗН в динамике по республике Узбекистан за 2011-2015гг.

Наибольшее число умерших детей пришлось на возраст 0-14 лет 175 (71,4%), 15-17 лет – 70 (28,6%). Среднегодовой средний возраст умерших составил – 9,8±0,5лет (95% ДИ=9,3-10,3 лет).

В динамике средний возраст значимо не изменялся, а среднегодовой темп убыли составил $T_{уб}$=-4,1%, что говорит о том, что смертность наступает в более молодом возрастном периоде (рис.6).

Рисунок 6. Динамика среднего возраста умерших детей от НХЛ в Узбекистане за 2011-2015 гг.

Также были изучены среднегодовой «грубый» и «стандартизованный» показатели смертности от НХЛ у детей в РУз, при этом «грубый» составил 0,47±0,1$^0/_{0000}$ (95% ДИ=0,5-0,5$^0/_{0000}$). Следует отметить, что в динамике за период с 2011 по 2015гг. наибольший показатель отмечался в 2011г. в сравнении с 2015г., где он составил 0,44$^0/_{0000}$, при стандартизации показателей данная ситуация характеризовалась следующими значениями, в 2011г. показатель был наибольшим также как и «грубый», но в 2012г. этот показатель был резко снижен и составил 0,41$^0/_{0000}$, с последующим снижением к 2015г. до 0,39$^0/_{0000}$, а среднегодовой темп убыли составил $Т_{уб}$=-4,6% (рис.7).

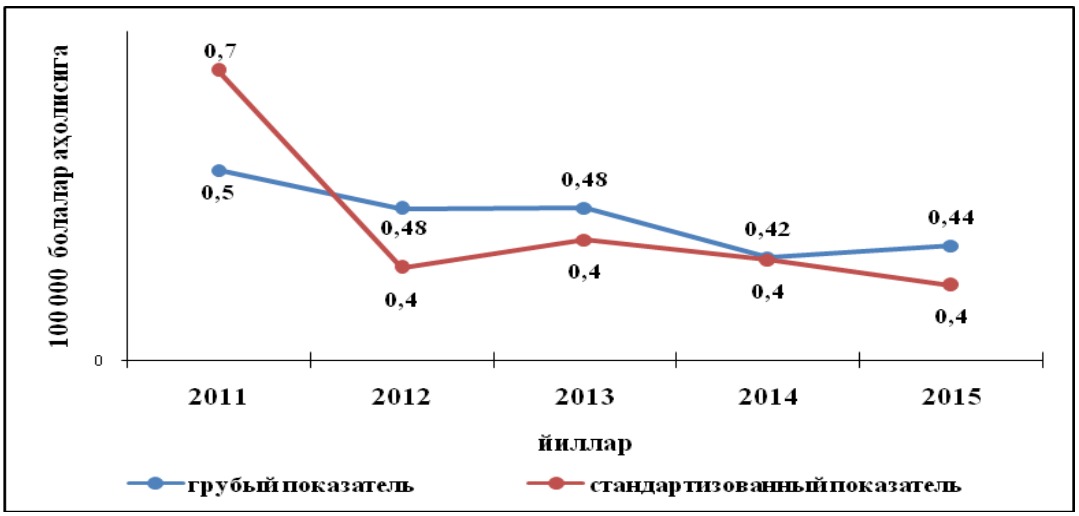


Рисунок 7. Динамика «грубых» и «стандартизованных» показателей смертности детей от НХЛ в РУз за 2011-2015гг.

Для возможности сравнения и унифицированности изучаемых показателей смертности от НХЛ в РУз и удаления воздействия возрастных аспектов на показатель проведена их стандартизация по общепринятым методикам на МС. Среднегодовой стандартизованный показатель смертности составил: МС – 0,5±0,03$^0/_{0000}$ (95% ДИ=0,4-0,5$^0/_{0000}$), а темп убыли при этом составил $Т_{уб}$= -12,0%.

Изучение и расчет показателей заболеваемости и смертности с определением кумулятивного риска и среднегодовых трендов на основе математической обработки позволили рассчитать прогнозные показатели заболеваемости и смертности от НХЛ среди детского населения до 2020 года по РУз. Полученные данные показывают, что при сохраняющейся тенденции и изменениям заболеваемости в динамике к 2020 году будет наблюдаться увеличение прогнозных показателей заболеваемости до 1,1$^0/_{0000}$, темп прироста составит 15,0%.

Изучение прогнозных показателей смертности показало, что в сравнении с 2011г. к 2015г. в динамике этот показатель значительно снизился и составил 0,39$^0/_{0000}$. Просчет прогноза показателей смертности до 2020г. показал тенденцию к снижению, которая достигнет 0,2$^0/_{0000}$ (рис. 8).

а)

Рисунок 8а. Прогноз заболеваемости детей НХЛ по РУз до 2020г.

б)

Рисунок 8б. Прогноз смертности от НХЛ у детей по РУз до 2020г.

Возможно, данный прогноз связан с улучшением и совершенствованием морфологической диагностики, а также использования и внедрения современных схем терапии, которые приводят к повышению эффективности лечения с последующим достижением удовлетворительного качества жизни.

В четвертой главе **«Критерии дифференциальной диагностики и иммунологические параметры при различных вариантах Неходжкинских лимфом у детей»,** данная глава посвящена наличию особенностей при различных формах НХЛ у детей иммунологических, клинико-морфологических, цитогенетических параметров, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики.

Изучены цитологические данные 122 (96,8%) больных, число больных Т- и В- ЛБЛ составило – 41 (32,5%), цитологически у них выявлялись бластные клетки лимфоидной природы, имеющие различные размеры, с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, расположение ядер было центральным или эксцентричным, по форме они имели округлую либо овальную форму с базофильной цитоплазмой и сетчатым хроматином ядра, что соответствовало лимфобластам типа L-1 – 75% или L-2 – 25%.

У 26,8% больных при гистологическом исследовании определяли нарушение нормальной структуры ткани пораженных лимфоузлов, из-за развивающейся диффузной пролиферации бластных клеток, определялись лимфобласты различных размеров с высоким ядерно-цитоплазматический индекс, с характерной картиной «звездного небо» (рис.9).

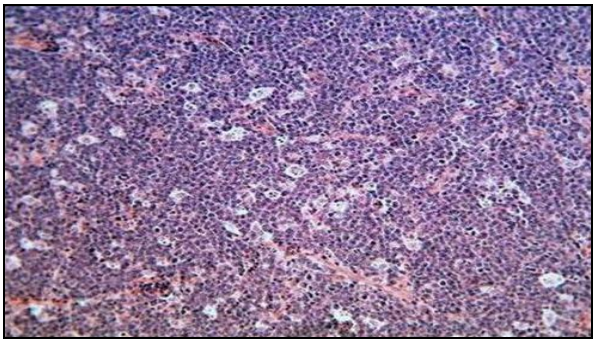


Рисунок 9. Гистологическое исследование больных с ЛБЛ, окраска гемотоксилин-эозин, ув. х500

У 23,0% больных с ЛБ определялось наличие лимфобластов типа L-3, средних размеров и высоким ЯЦИ, интенсивно-базофильно окрашенной цитоплазмой с наличием вакуолей и диффузно-хроматизированных ядер (рис. 10)

У 26,1% пациентов с ДВКЛ цитогенетическое исследование показало наличие клеток гигантских размеров, схожих с клетками при АККЛ, имеющих значительный атипизм и полиморфизм, выраженную базофильно окрашенную цитоплазму, при этом в некоторых клетках отмечалось наличие более двух ядер с мелкодисперсным хроматином, схожих с Ходжкинскими, имеющими крупные ядра (рис. 10).

Гистологически у больных с ДВКЛ (78,7%), наиболее часто встречался центробластный тип - 57,5%, с выраженным полиморфизмом клеток, узкой базофильной цитоплазмой с овальным ядром, нежным хроматином и немногочисленными митозами, единичным апоптозом.

Иммунобластный вариант ДВКЛ встречался редко - 6,0%, характеризовался наличием крупных клеток с выраженной базофильной цитоплазмой, округленными ядрами и нуклеолой, расположенной в центре, выраженным полиморфизмом клеток, представленных иммунобластами.

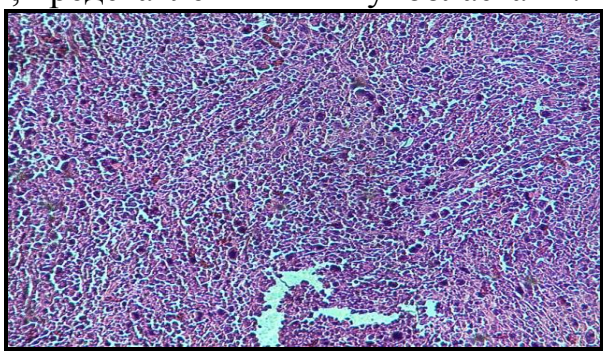


Рис. 10. Цитологическое исследование опухолевого очага при ДВКЛ. Клеточный полиморфизм с крупно-ядерными клетками и различным число нуклеол, окраска, по Романовскому-Гимзе

Т-гистиоцитарный вариант также встречался редко - 9,0% больных и характеризовался выраженной Т-клеточной и гистиоцитарной инфильтрацией с небольшим числом опухолевых клеток разных размеров с наличием нуклеол.

Анапластический вариант опухоли практический не встречался (16,6%), гистологическая картина характеризовалась наличием крупных и гигантских клеток, окруженных базальной цитоплазмой и плеоморфными ядрами с обильной опухолевой инфильтрацией синусов лимфатических узлов.

При цитогенетическом исследовании у больных с АККЛ (9,5%), определялся атипизм и полиморфизм клеток имеющих разные размеры ядра, от средних до крупных, различную форму округлые, подковообразные, с центральным и эксцентричным расположением, нуклеолы разнокалиберных размеров с выраженной цитоплазмой, с синим или светло-синим окрашиванием, в 18% встречались клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга.

При гистологическом исследовании АККЛ - 91,6% больных характерными были различные варианты: мелкоклеточный - 16,6%, - преимущественно одноядерные клетки, средних размеров, полиморфно-ядерные с конденсированным хроматином.

При лимфогистиоцитарный варианте 33,3%, отмечалась картина обильной эозинофильной инфильтрации, округлые ядра чередовались с большим числом опухолевых клеток и клеток микроокружения.

Классический тип опухоли встречался у 41,6% больных, при этом в л/у полностью отсутствовал клеточный рисунок за счет диффузной инфильтрации опухолевыми клетками, в некоторых случаях отмечалось их скопление внутри синусов либо в паракортикальном слое. Опухолевые клетки представлены крупными, разнообразными по форме ядрами (подковообразные, лопасные) с эксцентрично расположенными тонкодисперсным хроматином, большим числом нуклеол, умеренно выраженной светлой цитоплазмой.

Проведенные иммунологические исследования в группе больных В-ЛБЛ выявили, характерную экспрессию HLA-DR, CD38, CD10, CD19, у большей части больных 94,4%, CD34 – у 38,8%, Т-клеточные маркеры не определялись.

При Т-ЛБЛ отмечалась повышенная экспрессия CD7 и CD95, у 52,1% выявлен CD1a, свидетельствующий о преобладании Т-ЛБЛ, при этом CD2 маркеры отмечались у 69,5%, CD3 – 43,4%, CD4 - 47,8%и CD8 - 52,1%. Экспрессии CD10 встречалась у 43,4%, а HLA-DR - у 26,1%, хотя они являются маркерами В-ЛБЛ.

Иммунофенотип ЛБ характеризовался следующими маркерами: CD19, CD20, CD22, HLA-DR – 100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1 – 97%; нехарактерными были наличие: CD21, CD23, CD44, Bcl-2, пролиферативная активность по Ki-67 составил 100%.

Экспрессия маркеров имела различия в зависимости от морфологических типов ДВКЛ, при выраженном Т-гистиоцитарном варианте определялась повышенная экспрессия Bcl-6, при этом Bcl-2 не обнаруживается.

У больных с АККЛ отмечалась 100% реакция с маркером CD30+, но при этом характерным является отсутствие маркеров В-клеток (CD19, CD20, CD22, CD68 (гистиоциты)).

У 50% больных - повышенная экспрессия антигена CD45, HLA-DR, пролиферативная активность АККЛ по маркеру Ki-67 - 70%.

Высокая стоимость цитогенетических анализов обусловила их выполнение на небольшом числе больных (12,7%). На их основании трудно провести дифференциальную диагностику НХЛ у детей, учитывая разнообразность их морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик. Характерная общность морфологического субстрата клеток при различных вариантах ЛБЛ не позволяет выявить клеточную принадлежность НХЛ к определенному типу, что требует обязательного проведения иммунофенотипирования опухолевого материала.

Таким образом, имеющиеся различия в морфогенетической структуре опухолевых субстратов при НХЛ требуют дифференцированного подхода при выборе методов диагностики с целью определения типа опухоли для последующего правильного выбора тактики лечения. Следовательно, точный диагноз можно поставить лишь при проведении комплекса диагностических исследований с их правильной интерпретацией, а также сопоставлением полученных данных.

Пятая глава **«Клинико-диагностические критерии НХЛ у детей»,** посвящена изучению клинических и диагностических критериев НХЛ у детей.

Проведенные исследования показали, что ЛБЛ верифицирован у 32,5% больных в возрасте от 1,5 до 14 лет (медиана - 9,2 лет), из них мальчики - 70,7%, девочки - 29,3%; Т-ЛБЛ встречался у 56,1%, В-ЛБЛ – 43,9%. В зависимости от локализации поражения органов и л/у больные были распределены следующим образом: при Т- и В-ЛБЛ наиболее часто поражались периферические и внутригрудные л/у, что составило соответственно 87,0 и 83,3% соответственно при периферическом поражении и 82,6% при Т-ЛБЛ и 22,2% при поражении внутригрудных л/у при В-ЛБЛ, соответственно. Так для больных при Т-ЛБЛ характерным явилось значительное поражение тимуса – 73,9%, КМ – 47,8%, плевры – 13,0% и ЦНС – 8,7%, а при В-ЛБЛ больше поражений было отмечено со стороны КМ - 38,9%, л/у забрюшинного пространства и брюшной полости 16,7%. Единичными были наблюдения поражений кожи, селезенки, печени, яичка, мягких тканей, перикарда. В зависимости от варианта НХЛ, как отмечалось выше при Т-ЛБЛ происходило поражение тимуса (73,9%), внутригрудных л/у (82,6%) с развитием плеврита (21,7%), тогда как при В-ЛБЛ локализация опухоли в данных областях отмечалась в 11,1%, 22,2% и 11,1%.

Основными локализациями при В-ЛБЛ являлись периферические и забрюшинные л/у, КМ, кости и мягкие ткани (табл. 1).

Таблица 1

Локализация поражений л/у и органов при различных вариантах НХЛ (n=41)

Локализация поражения	Т-ЛБЛ (n=23)		В-ЛБЛ (n=18)		p
	абс.	%	абс.	%	
Тимус	17	73,9	2	11,1	0,001*
Внутригрудные л/у	19	82,6	4	22,2	0,001*
Легкие	1	4,3	2	11,1	0,624
Плевра	3	13,0	1	5,6	0,041*
Плеврит	5	21,7	2	11,1	0,031*
Перикардит	1	4,3	-	-	0,089
Периферические л/у	20	87,0	15	83,3	0,002*
Л/у брюшной полости	2	8,7	3	16,7	0,423
Л/у забрюшинного пространства	-	-	3	16,7	0,641
Почки	1	4,3	2	11,1	0,203
Кости	-	-	2	11,1	0,209
Мягкие ткани	-	-	3	16,7	0,071
Кожа	-	-	1	5,6	0,249
Слюнные железы	-	-	2	11,1	0,076
Селезенка	1	4,3	1	5,6	0,351
Яички	1	4,3	1	5,6	0,673
Костный мозг	11	47,8	7	38,9	0,278*
ЦНС	2	8,7	1	5,6	0,638

У большинства больных определяются опухолевые конгломераты более 5 см, что по всей видимости объясняет агрессивный тип новообразований, при этом у больных с Т-ЛБЛ опухоли более 5 см составили - 56,5%, а В-ЛБЛ - 50,0%. Это подтверждают также высокие (более 500 Ед/л) показатели ЛДГ сыворотки крови, которые отражают биологическую активность и злокачественность опухоли Т-ЛБЛ - 52,1%, а В-ЛБЛ - 44,4%.

По стадиям процесса при Т-ЛБЛ отмечается преобладание III стадии - 39,1%, а В-ЛБЛ - IV стадии процесса 50,0%.

Для осуществления правильной диагностики НХЛ и их типов необходимо проведение тщательного анализа клинических данных с оценкой поражения органов и систем (локализация различных групп л/у, КМ, кости и др.органов), показателей биологической активности опухоли (уровни ЛДГ в сыворотке крови) и стадии процесса.

Таким образом, АККЛ имеет определенные цитогенетические, иммунологические и клинико-морфологические особенности, отличные от Т- и В-лимфом, частота встречаемости по половому признаку практически одинаковая, наиболее часто встречается в 12-14 лет, как среди мальчиков, так и среди девочек.

Для оценки биологической активности опухолевого субстрата изучена активность ЛДГ в сыворотке крови, для которой было характерным её содержание от 500 до 1000 Ед/л даже при распространенности процесса (50,0%), что указывает на отсутствие информативности этого тканевого маркера. Наряду со стадией заболевания, наличие/отсутствие поражения легких, кожи и костей определяли прогностическую группу риска, которая при АККЛ у большинства больных в момент диагностики была вторая - 66,6%.

На основании проведенных исследований и определений клинико-диагностических, цитоморфологических иммунологических особенностей НХЛ у детей был разработан алгоритм первичного диагностического обследования детей при наличии опухолевого поражения лимфатических узлов и подозрении диагноза лимфомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Заболеваемость и современные подходы к диагностике Неходжкинских лимфом у детей в Узбекистане» позволяет представить следующие выводы:

1.Эпидемиологический анализ НХЛ у детей по республике Узбекистан показал, что за изученный период (2011-2015гг.) выявлено 387 впервые заболевших (14,3%, по отношению к общему числу детей со ЗН - 2706). По РУз НХЛ у детей занимает 3-ое место после опухолей головного мозга и острого лейкоза. Среднегодовой «грубый» показатель заболеваемости НХЛ у детей составил 0,8±0,04$^{0}/_{0000}$, среднегодовой темп прироста составил $Т_{пр}$=+11,2%, «Стандартизованный» на МС - 0,6+0,04$^{0}/_{0000}$, $Т_{пр}$=+15,0%. «Грубый» показатель смертности составил 0,47±0,1$^{0}/_{0000}$, темп убыли составил $Т_{уб}$=-4,6%, «Стандартизованный» на МС - 0,5±0,03$^{0}/_{0000}$, $Т_{уб}$= -12,0%.

2. Прогноз на 2020г. показал, что заболеваемость в динамике имеет тенденцию к приросту (1,0$^{0}/_{0000}$), а смертность - к убыли (-0,2$^{0}/_{0000}$). Снижение показателя смертности возможно обусловлено улучшением качества диагностики и внедрением современных схем химиотерапевтического лечения обеспечивающих высокий показатель выживаемости больных.

3. При Т-ЛБЛ значимыми являются следующие признаки: поражение внутригрудных л/у (82,6%) плевры (13%) с развитием плевритов (21,7%); при В-ЛБЛ - поражение этих групп л/у характерных для Т-ЛБЛ - 22,2%, 5,6%, 11,1%, соответственно, являющихся косвенными признаками для уточнения типа ЛБЛ; при АККЛ - характерное поражение мягких тканей (58,3%), периферических л/у (50,0%), л/у забрюшинного пространства (41,7%), экстранодальное поражение костей скелета (16,7%), черепа и мягких тканей (8,3%) менее характерно.

4. Особенностью цитогенетического исследования при АККЛ является выявление атипизма и полиморфизма клеточного состава, с преобладанием классического - (41,6%), лимфогистиоцитарного - (33,3%), реже - мелкоклеточного варианта (16,6%); при генетическом анализе характерным является выявление транслокации на локусах t(2;5)(p23;q35).

5. Особенностью гистологического исследования является то, что у больных с ДВКЛ наиболее часто встречается центробластный тип - 57,5%, редко иммунобластный 6,0% и Т-гистиоцитарный 9,0%.

6. Иммуноморфологической особенностью НХЛ у детей является характерная гистологическая картина опухоли с высокой пролиферативной активностью и экспрессией при В-ЛБЛ HLA-DR, CD38, CD10, CD19 - (94,4%), CD34 - (38,8%), без экспрессии Т-клеточных маркеров. При ЛБ характерным являются наличие: CD19, CD20, CD22, HLA-DR – 100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1 – 97%; при ДВКЛ - Т-гистиоцитарном варианте экспрессия - Bcl-6; при АККЛ – CD30+, с отсутствием маркеров В-клеток (CD19, CD20, CD22, CD68).

SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES DSc.04.12.2018. Tib.77.01 AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC – PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

LIPARTIA MERY GIVIEVNA

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER

14.00.14 – Oncology

ABSTRACT OF DOCTOROF PHYLOSOPHY (PhD) DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES

Tashkent–2019

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2017.3.PhD/Tib354

Dissertation has been done in the Republican specialized scientific–practical medical center of oncology and radiology.

Abstract of the docotoral dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) information–educational portal "ZiyoNet" (www.ziyonet.uz).

Scientific advisor:

Doctor of medicine, professor

Official opponents:

Doctor of medicine, professor

Doctor of medicine

Leading organization:

The defense will be taken place on "____" _____ 2019 at _____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01 at the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Adress: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871)227–13–27, e–mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Registration number №____), (Address: 100174, Tashkent city, Farobi street, 383. Phone/fax: (+99871)227–13–27, e–mail: info@ronc.uz).

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2019.

(mailing report №_____ on _____ 2019).

M.N. Tillyashaykhov
Chairman of the scientific council
to award of scientific degrees,
doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev
Scientific secretary of the scientific council
to award of scientific degrees,
doctor of medicine

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar
to award of scientific degrees
doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is elucidation of the epidemiological features of the incidence of non-Hodgkin's lymphomas in Uzbekistan and the determination of the most effective methods for their diagnosis using molecular genetics, immunological parameters.

The object of the scientific research there were patients, children of various age categories with a verified diagnosis of non-Hodgkin lymphomas (n = 126) who were treated in the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology (a retrospective analysis of case histories).

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

proved the role and importance of modern molecular genetic research methods with adequate recognition to further improve the effectiveness and choice of treatment regimens for non-Hodgkin's lymphomas in children;

proved the presence of changes in the immunological phenotype in non-Hodgkin's lymphomas in children and their significance for the course of the disease, depending on the form;

a diagnostic algorithm has been developed based on the clinical and immunological, morphological and cytogenetic features of diagnostic methods of research conducted in the case of suspected non-Hodgkin's lymphomas in children.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on development of modern approaches to the diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas in children:

the methodological recommendations "Algorithm for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas in children" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 236 dated June 13, 2019). Methodical recommendations allowed to optimize diagnosis, reduce the number of complications, the number of relapses, increase the relapse-free period and overall survival, improve the quality of life of patients with non-Hodgkin's lymphomas;

The obtained scientific results on on the development of new approaches to the diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas in children have been introduced into practical health care, including the practical work of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kokand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology (Ministry of Health No. 8 n – z / 236 dated June 1.2019). The results obtained allowed to achieve by reducing the total cost of treatment by increasing the duration of the disease-free period and the overall survival rate.

. **Structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used literature and the volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Липартия М.Г. Современное состояние онкоэпидемиологии и этиопатогенеза Неходжкинских лимфом у детей (обзор литературы) // Проблемы биологии и медицины, Самарканд, 2016.- №2.-С.135-140.

2. Липартия М.Г. Morbiditi of children with non-hodgkin lymphoma from them in Uzbekistan // European science Rewiev. Vienna, 2016.- №5-6.P.165-167.(14.00.00;№19).

3. Липартия М.Г. Роль противовоспалительный цитокинов в патогенезе рецидивных форм Неходжкинских лимфом // Терапевтический вестник Узбекистана, Ташкент, 2015.- С.37-39. (14.00.00;№7).

4. Липартия М.Г., Юсупбеков А.А., Алиева Д.А., Муталова З.Ж. Злокачественные новообразования у детей в республике Узбекистан // Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2016.-№3.-С.43-45.

5. Lipartiya M.G. Yusupbekov A.A. Alieva D.A. Malignant neoplasms in children in the republic of Uzbekistan // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2019.- 6(5).

6. Lipartiya M.G. Childhood cancer epidemiology. the difficulties of diagnosis: (literature review) // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2019.- 6(5).

II бўлим (II часть; II part)

7. Липартия М.Г. Выбор оптимального метода лечения неходкинских лимфом // Матер. Конф. «Оналик болаликни мухофаза килишнинг долзарб муаммолари». Бухара, 2015.- С.197.

8. Липартия М.Г. Динамика заболеваемости детей Неходжкинскими лимфомами в Узбекистане. // Матер. конф. «Оналик болаликни мухофаза килишнинг долзарб муаммолари». Бухара, 2015.-С.196.

9 Липартия М.Г. Неврологические осложнения у детей с Неходжкинскими лимфомами // Материалы конференции Неврология, 2016.-3(67).-С.93-94. 10. 10.Липартия М.Г. Факторы риска развития Неходжкинских лимфом // Материалы научно-практической конференции. Профилактик тиббиёт: бугун ва эртага – Андижон, 2014. С.774.

11. Липартия М.Г. Лимфомы у детей в Узбекистане. // Материалы международной научно-практической конференции Белые ночи. Санкт-Петербург. 2017- С.231.

12. Lipartiya M.G. Epidemiological study of morbility and mortality of non-hodgkins lymphomas in the republic of Uzbekistan. Firth International Conference of European academy of Science. February 20-28, 2019. Born, Germany. P. 36.