

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

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.22.655

На правах рукописи
УДК 616.155.392-053.2

Аманкулова Айтбу Абдыманаповна

**Оптимизация диагностики и эффективности лечения острого
лимфобластного лейкоза у детей Кыргызской Республики**

14.01.12 - онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2023

Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б.Н. Ельцина (на базе отделения детской онкологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики)

Научный руководитель:

Макимбетов Эмил Кожошевич

Доктор медицинских наук, профессор.
Профессор кафедры онкологии и лучевой терапии
Кыргызско-Российского
Славянского университета имени Б. Н.
Ельцина

Официальные оппоненты:

Жумашев Уалихан Кашкаралиевич

доктор медицинских наук, профессор.
Профессор кафедры онкологии имени
С.Н. Нугманова КазНМУ им С.Д.
Асфендиярова

Кадырова Алия Ишенбековна

кандидат медицинских наук, доцент
заведующая кафедрой лучевой
диагностики, лучевой терапии
Кыргызская государственная
медицинская академия им. И.К.
Ахунбаева

Ведущая организация:

Международная высшая школа медицины
(г. Бишкек, ул. Турусбекова, 88/1, e-mail:
www.ism.edu.kg)

Защита диссертации состоится «25» мая 2023 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.655 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева по адресу: 720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, 2 этаж в конференц-зале, ссылка на видеоконференцию защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

У.А. Тургунбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. С момента первого описания в 1948 г. краткосрочной ремиссии лейкоза, индуцированной химиотерапией, детский острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) стал моделью улучшения выживаемости среди больных раком благодаря постоянному улучшению эффективности режимов полихимиотерапии (ПХТ) и стратификации групп риска и интенсивности лечения в соответствии с клиническими характеристиками пациентов, биологическими характеристиками лейкозных клеток и ранним ответом на терапию, которые помогли прогнозировать риск возникновения рецидива. 25 лет назад в России группой врачей и ученых – учеников школы Н.С. Кисляк, основываясь на мировом опыте, была организована мультицентровая кооперированная группа по оптимизации лечения ОЛЛ, итогом работы которой стало выздоровление более 85% больных детей в России [Румянцев А.Г., 2016].

Одним из первых сообществ врачей, принимавших участие в кооперированном исследовании по эмпирическому подбору лекарств при ОЛЛ, была группа исследователей под руководством D. Pinkel в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (США). Начиная с 1962 г. D. Pinkel и его сотрудники провели ряд клинических исследований, в ходе которых впервые были предложены фундаментальные принципы терапии ОЛЛ, получившие название «тотальной терапии лейкоза», целью которой была полная эрадикация лейкемического клона и «необратимого» излечения этого заболевания [Pui C.H., Evans W.E., 2013]. Лечение нейрорлейкемии стало главным событием конца 60-х годов XX века. За счет использования ПХТ удавалось достигнуть ремиссии у 80% больных, однако затем более чем у 50% пациентов развивались рецидивы с поражением ЦНС, хотя первично опухолевые клетки в ликворе обнаруживались менее чем в 5% случаев [Тепяев Р.Ф., 2009; Noribe K., 2009]. Это наблюдение положило начало развитию представлений об оккультной нейрорлейкемии, т.е. об изначальном существовании клинически скрытого поражения мозговых оболочек у всех пациентов с ОЛЛ. Не подвергаясь воздействию применяемой в то время ХТ, опухолевые клетки в ЦНС становились источником не только нейрорецидивов, но и последующих костномозговых рецидивов. Только после внедрения профилактического лечения для всех больных, направленного на предотвращение поражения ЦНС, 50% детей с ОЛЛ стали выздоравливать, а частота нейрорецидивов снизилась до 5% [Blanco E., 2012; Bauters T., 2014; Rafieemehr H. и др., 2019].

Дальнейший прогресс в лечении ОЛЛ был связан с определением биологической гетерогенности ОЛЛ, выделением иммуноцитологических вариантов заболевания и внедрением международной цитологической классификации (FAB), что позволило дифференцировать терапию FAB-вариантов и В-линейных и Т-линейных ОЛЛ и определить ближайший и

отдаленный прогноз заболевания [Pui C.H., Campana D., 2000].

Следующий этап развития терапии был определен культуральными, генетическими и молекулярными исследованиями лейкемических клеток. В частности, были определены 5 хромосомных aberrаций при ОЛЛ – t(9; 22), t(4; 11), t(8; 14), t(12; 21) и t(1; 19) и просчитаны результаты терапии для каждого из цитогенетических вариантов ОЛЛ, для разработки новых показаний, дифференцирующих терапевтические опции [Ampatzidou M., 2015; Amjad A., 2019].

Группа российских и немецких ученых (Карачунский А.Г., Г. Хенце, А.Стакельбеккер) показали, что интенсивную и сложную программу терапии, использующую, в частности, высокие дозы МТХ, циклофосфана и антрациклинов, а также краниальное облучение для большинства детей, будет не просто проводить в России, поскольку она часто сопровождается тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Поэтому они решили пойти по другому пути, а именно создать такую же эффективную, но менее агрессивную и не дорогую программу лечения [Дудкин С.А., 2003; Стренева О.В., 2003; Инюшкина Е. В., 2005; Карачунский А.И., 2007; Горошкова М.Ю., 2008]. Позже к России присоединились другие страны СНГ (Беларусь, Армения, Узбекистан). В 2014 г. был подписан Меморандум о взаимном сотрудничестве между ФНКЦДОнГ им. Д.Рогачева и Минздравом Кыргызской Республики. Учитывая, что в Кыргызстане не проводилось системной терапии с точной регистрацией всех случаев ОЛЛ при Национальном центре онкологии и гематологии МЗ КР (г. Бишкек) на базе отделения детской онкологии гематологии было начато впервые протокольное лечение.

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

Цель исследования. Анализ причин влияющих, на тяжесть течения и исход острого лимфобластного лейкоза у детей с оценкой эффективности терапии для дальнейшего улучшения результатов лечения в Кыргызской Республике.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-демографические, иммунофенотипические характеристики детей с острым лимфобластным лейкозом.
2. Изучить причины поздней диагностики и позднего поступления в специализированный стационар детей с острым лимфобластным лейкозом.
3. Изучить причины смертности и возникновения рецидивов во время и после лечения ОЛЛ.

4. Оценить результаты и эффективность терапии ОЛЛ по частоте безсобытийной, безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от групп риска и клинико-морфологических факторов (возраст, пол, иммунофенотип).

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в Кыргызской Республике в рамках мультицентрового исследования выполнен статистически достоверный анализ результатов терапии острого ОЛЛ у детей.
2. Показано, что научные предпосылки, реализованные при создании протокола ОЛЛ МБ 2008 (замена преднизолона на дексаметазон, отказ от высоких доз метотрексата, цитозара, циклофосфана, больших доз антрациклинов и краниального облучения для большинства пациентов) подтверждены хорошей эффективностью.
3. Впервые выявлены особенности и частота развития рецидивов и смертности у детей с острым лимфобластным лейкозом, а также показана частота общей и безрецидивной выживаемости.

Практическая значимость

1. Рекомендовано повысить онкологическую настороженность среди первичного звена здравоохранения в отношении ОЛЛ у детей.
2. Лечение детей больных с ОЛЛ необходимо проводить с учетом групп риска, что позволяет персонифицировать специальную терапию.
3. Результаты лечения ОЛЛ по протоколу Москва-Берлин позволяют проводить терапию в специализированных учреждениях страны.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры онкологии и лучевой терапии КРСУ для обучения студентов 6 курса по специальности «Педиатрическое дело» с сентября 2022 года по настоящее (Акт внедрения № 80 от 28-декабря 2022года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

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

Личный вклад соискателя. Автор принимала непосредственное участие в разработке цели и постановке задач исследования. Большинство пациентов, детей с ОЛЛ, пролечены с непосредственным участием соискателя. Она участвовала на всех этапах диагностики и лечения детей с ОЛЛ, проводила пункции костного мозга, интратекальное введение химиопрепаратов, назначала основное и поддерживающее лечение.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты

исследования доложены и обсуждены на: научной конференции КРСУ (Бишкек, 2018); на рабочих совещаниях Кооперативной Группы по лечению ОЛЛ (2018, 2019 гг.), 6-м Съезде детских онкологов России (Москва, 2018), Научно-практической конференции докторантов, магистрантов и резидентов «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии» (г. Алматы, 1 марта 2019 г), Международном Симпозиуме “VIVA Forum” (Сингапур, 2019 г.), Ежегодной научно-практической конференции преподавателей КРСУ «Вызовы и перспективы клинической и теоретической дисциплины в 21 веке», 8-ом съезде Онкологов Республики Казахстан (г.Туркестан, Казахстан, окт. 2021 г.) Диссертация апробирована на совместной научно-практической конференции сотрудников НЦОГ, КРСУ, КГМА и КГМИПиПК (Бишкек, 2022 г).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журнале ВАК РФ, НАК КР – «Вестник КРСУ», «Современные проблемы науки и образования». Общее количество баллов, требуемых НАК КР на соискание ученой степени кандидата медицинских наук составило 157 баллов.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 18 рисунками. Библиография представлена 117 источниками: 40 – на русском и 77 – на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлена актуальность темы диссертации, ее цель и задачи, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом в развитых странах. Изложена частота выявления острого лимфобластного лейкоза у детей. В обзоре литературы дана картина современного состояния проблемы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в различных странах мира, описаны основные подходы и методы лечения.

1.2. Терапия педиатрического острого лимфобластного лейкоза в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Представлены лечения острого лимфобластного лейкоза в странах с низким и средним экономическим развитием.

Обзор изложен критически в нем использованы литературные источники в основном последних 10 лет.

Глава 2. Материал и методы исследования.

2.1. Общая характеристика материала исследования.

Объект исследования: С декабря 2014 по декабрь 2019 г. в исследование ALL-MB-2008 были включены 86 пациентов с первичным ОЛЛ

в возрасте 1–18 лет.

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

2.2. Учет пациентов. Все больные, которым был впервые установлен диагноз ОЛЛ ставились на определенный учет.

На первом этапе производилось обследование пациентов согласно следующим правилам или рекомендациям. Необходимый период для установления диагноза составлял двое суток, максимум трое суток. Основным в постановке диагноза ОЛЛ придавалось исследованию костного мозга. Пунктат костного мозга отправляли на цитологическое исследование для подсчета клеток (миелограмма). Другая пробирка отправлялась на иммунофенотипирование.

2.3. Первичный осмотр и оценка инфекционного статуса больного

Для полноценного исследования врачи в отделении должны были очень внимательно произвести общий осмотр детей. Важной информацией являлось уточнение вопроса, откуда поступил ребенок – из больницы или из дома. В стационаре ребенок мог получить уже антибиотики, противовирусные или гормональные препараты, что было крайне нежелательным, в отношении гормонов (стертая клиника и исчезновение бластов).

2.4. Диагностика острого лимфобластного лейкоза

Верификация ОЛЛ устанавливалась при выявлении определенного количества бластных клеток в миелограмме (25% лейкемических клеток).

До 2015 года в Кыргызстане данного вида обследования не было, что не позволяло выявить различные группы пациентов и соответственно, проводить стратифицированное лечение.

Не менее важным и обязательным для диагностики ОЛЛ является определение цитогенетического исследования на определенные транслокации. Особенно это касалось при выявлении хромосомных аномалий t9;22 (pH+ ОЛЛ) и t4;11(MLL-лейкоз).

2.5. Определяющие события в диагностике и лечении острого лимфобластного лейкоза

Первым требованием для диагностики является цитологическое и цитохимическое исследование. Исследование выполнялось в следующих лабораториях: «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, «Лабтест» (г. Бишкек) и Национальном центре педиатрии и детской хирургии Республики Казахстан.

2.6. Статистические исследования

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для обработки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Также был рассчитан z-коэффициент или z-критерий для значимости разницы между двумя независимыми пропорциями по компьютерной программе VassarStat.

Глава 3. Диагностика больных детей с острым лимфобластным лейкозом

3.1 Клинико-демографические характеристики детей, больных острым лимфобластным лейкозом

В нашем наблюдении мальчики (n=54) заболевали чаще, чем девочки (n=32), что составило 62,7% и 37,2%, соответственно (рис.1). Соотношение по полу (мальчики/ девочки) составило 1,68. Следовательно, мальчики в 1,7 раза чаще заболевали, чем девочки. Дети, больные ОЛЛ по возрастным группам распределились следующим образом: 1-4 лет 43 ребенка, что составило 50,0%. В следующей возрастной группе (средней) было 25 детей (29,1%). И наконец, в старшей возрастной группе детей было 18 детей (20,9%) (табл.3.1.1). Самому старшему ребенку на момент установления диагноза было 16 лет.

Таблица 3.1.1. - Распределение детей с ОЛЛ по полу и возрасту

Параметры	N	%
Всего	86	100,0
Пол		
Мальчики	48	56,0
Девочки	38	44,0
Возраст		
1-4 лет	43	50,0
5-9 лет	25	29,1
10-16 лет	18	20,9

Детей кыргызской национальности было 72 (83,7%), русской – 3 (3,4%) и узбекской – 11 (12,7%). Кыргызстан в основном является аграрной страной, и сельское население превалирует над городским. Дети с ОЛЛ в большинстве своем проживали также в сельской местности – 48 (55,8%), тогда как в городе 38 (44,2%). Соотношение детей по месту проживания (город/село) составило 0,79.

Характеристика детей с ОЛЛ по регионам проживания была следующей. Приведены частоты заболевших детей в порядке убывания – г. Бишкек (19 или 22,1%), Чуйская область (19 или 22,1%), Джалал-Абадская область (13 или 15,1%), Ошская область (11 или 12,8%), Иссык-Кульская область (11 или 12,8%), Нарынская область (7 или 8,1%), Таласская область (4 или 4,6%) и Баткенская область (2 или 2,3%) – рис. 1. Видно, что наибольшее число пациентов, детей с ОЛЛ было с Бишкека и Чуйской областей (по 25%). Обращает на себя внимание относительно большое количество пациентов с Джалал-Абадской области – 17%. Следовательно, необходимо обратить внимание врачам и эпидемиологам на факторы риска, имеющиеся в данном регионе. Из Ошской области всего было 13% с ОЛЛ. Столько же пациентов было из Иссык-Кульской области. Меньше всего пациентов было из Баткенской области (2%).

3.2. Обследование пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Цитохимическое исследование проведено всем 86 пациентам или в

100% случаев. Впервые в Кыргызстане нами был внедрен новый метод исследования – иммунофенотипирование, которое стало применяться с 2015 года на постоянной основе. Иммунофенотипическая картина представлена на рис. 3.2.1. При этом В-клеточный вариант ОЛЛ преобладал и определялся в 78 случаях (90,7%). Т-клеточный ОЛЛ был обнаружен в 7 случаях или 8,1%. В одном случае был выявлен бифенотипический вариант ОЛЛ, который также был пролечен как ОЛЛ МБ-2008.

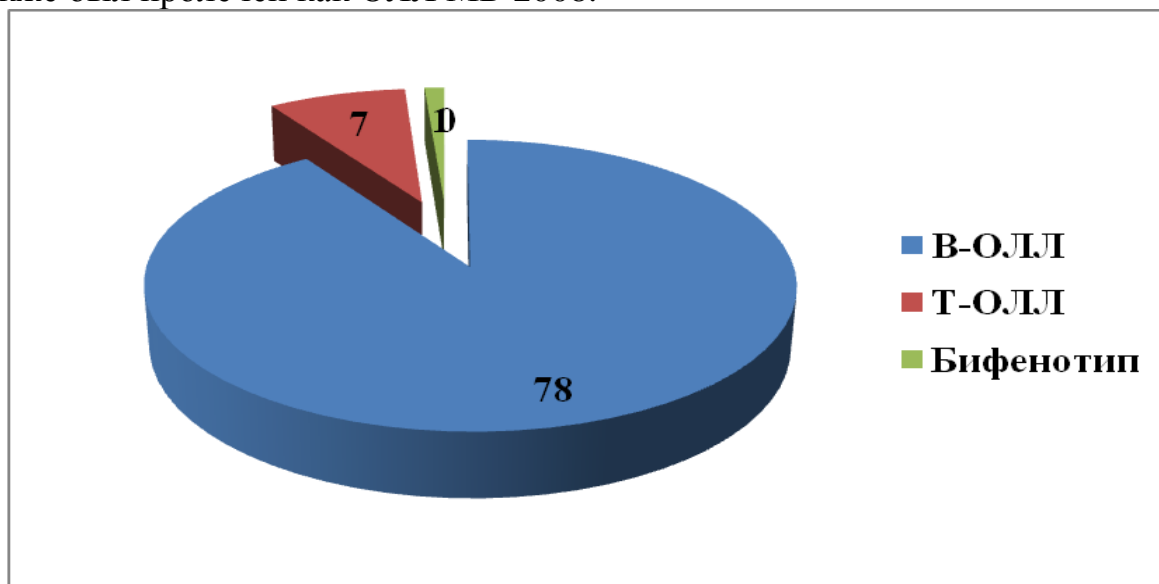


Рис. 3.2.1. Иммунофенотипическая картина у детей с ОЛЛ

В свою очередь В и Т – клеточные варианты иммунофенотипически подразделяются на следующие подтипы: преобладал В-2 подтип ОЛЛ, который обнаруживался у 71 ребенка (82,5%) из 86. Этот вариант называют еще и “обычным” типом или по английски “common”. Вариант В-1 (пре-пре-В-клеточный ОЛЛ, сегодня его чаще всего называют про-В ОЛЛ; также этот вариант могут обозначать как про-В-клеточный ОЛЛ, или нуль-клеточный ОЛЛ) был выявлен у 2 детей (2,3%), вариант В-3 определялся у 4 пациентов (4,6%). Из Т-клеточных форм ОЛЛ вариант Т-3 был выявлен в 7 случаях (8,1%) и Т-4 – у одного пациента (1,1%).

Из табл. 3.2.1 видно, что цитогенетический анализ был возможен только у 36 детей с ОЛЛ, что составило менее 50%. Исследование проводилось на платной основе и большинство родителей не могли оплатить дорогостоящий анализ. Амплификация RUNX1 была выявлена в 11,1% случаев из числа обследованных. Транслокация t(7;12,q3;p13) является относительно редкой формой цитогенетических аномалий и выявлялась в 2 случаях (5,6%). При ОЛЛ имеется относительно благоприятная цитогенетическая хромосомная аномалия или форма ОЛЛ - t(12;21), которая была обнаружена 5 случаях (13,9%). Следующая транслокация, как t(11;14) (p15;q11) была выявлена в 2 случаях. Относительно неблагоприятными в прогностическом плане являлись транслокации t(8;21, q22;22) в 4 случаях и t(9;22) в одном случае. Рearанжировка гена TC Kalpha (дельта) была определена у одного пациента. К сожалению, в 5 случаях не было возможности интерпретации анализа. Примерно у трети обследованных

пациентов с ОЛЛ хромосомных нарушений или транслокаций не было выявлено.

Таблица 3.2.1. Цитогенетические изменения при ОЛЛ

Параметры	N	%
Амплификация RUNX1	4	11,1
t(7;12,q3;p13)	2	5,6
t(12;21)	5	13,9
t(11;14) (p15;q11)	2	5,6
t(8;21, q22;22)	4	11,1
t(9;22) Ph+	1	2,8
Реанжировка гена TC Kalpha (дельта)	1	2,8
Не было возможности интерпретации	5	13,9
Нет патологических изменений, нет транслокаций	12	33,3
Всего	36	100,0

3.3. Клиническая картина у детей, больных с острым лимфобластным лейкозом

В нашем наблюдении 79 детей из 86, что составило 92%, поступили в детское онкогематологическое отделение из других больниц и медицинских учреждений, таких как Национальный центр охраны материнства и детства, Больница Скорой Медицинской Помощи (г. Бишкек), областных детских и инфекционных больниц. Только 7 пациентов поступили напрямую в НЦОГ или детское онкологическое отделение г. Оша после сдачи анализов крови или вызова скорой медицинской помощи в связи с носовыми кровотечениями или повышенной температурой. В следующей табл. 3.3.1. представлены общие симптомы ОЛЛ, которые были обнаружены при первичном поступлении.

Таблица 3.3.1. Общие симптомы ОЛЛ у детей при первичном поступлении

Симптомы	Абс.	%
Лихорадка	80	93,0
Бледность кожных покровов и слизистых	81	94,2
Геморрагические высыпания	46	53,5
Потеря в весе	12	13,9
Тошнота	34	39,5
Рвота	13	15,1
Увеличение периферических (шейных, подмышечных или паховых) лимфоузлов	30	34,9

Наиболее частым из общих симптомов были лихорадка и бледность кожных покровов и слизистых, которые встречались в 93,0% и 94,2% случаев, соответственно. Примерно у половины пациентов с ОЛЛ (53,5%) встречались геморрагические высыпания на теле, в основном в области нижних конечностей, реже на плечах и передней области живота. Довольно часто (34,9%) встречалась лимфаденопатия с увеличением периферических лимфоузлов локализованных в области шеи, надключичного, подмышечного

и паховых регионов. Лимфоузлы в большинстве своем были мягко-эластичной консистенции, умеренно болезненные, подвижные, не спаянные с окружающими тканями. Некоторые лимфоузлы имели плотную консистенцию, а иногда в виде единого или нескольких конгломератов, в основном в шейной, надключичной областях. У одного ребенка диагноз ОЛЛ был выставлен после биопсии лимфатического узла, расположенного в паховой области, так как другие группы лимфоузлы не были увеличены и других симптомов, кроме повышения температуры не было. Эти лимфатические узлы были плотноватой консистенции, в виде спаянных между собой лимфоузлов от 2,0 до 3,0 см в диаметре. Анализ крови (общий) был в норме, бластов или лейкемических клеток в периферической крови не было обнаружено. Нами был заподозрен другой тип опухоли – лимфома Ходжкина или неходжкинская болезнь. Однако гистологическое исследование исключило лимфому и был заподозрен острый лейкоз. Дальнейшее исследование костного мозга (миелограмма) обнаружило ОЛЛ.

Увеличение печени и селезенки было продемонстрировано у 35% детей, то есть более чем у трети пациентов. У остальных пациентов также были увеличены размеры печени и селезенки, по консистенции они были плотными. Однако, мы учитывали только гепатоспленомегалию превышающую более 2 см., так как увеличение до 2 см. в принципе считается нормой у детей.

Следующая табл. № 3.3.2. демонстрирует относительно специфичные симптомы, характерные для ОЛЛ у детей. Наиболее часто встречались частые и не проходящие инфекции (76,7%), которые наблюдались за последние 1-2 месяца. Практически у всех детей, по мнению родителей, была повышенная слабость, вялость и усталость. Примерно у половины детей (51,2%) у детей наблюдался геморрагический синдром в виде носовых или десневых кровотечений. Довольно специфичным симптомом у детей являются боли в костях, которые у некоторых беспокоили часто по ночам (67,4%). Из-за увеличения лимфоузлов средостения, которые наблюдаются в основном при Т-клеточных ОЛЛ, часть детей страдали симптомами затрудненного дыхания. Они поступали с явлениями одышки (12,8%).

Таблица 3.3.2. Относительно специфичные симптомы ОЛЛ у детей при первичном поступлении

Симптомы	Абс.	%
Увеличение печени и селезенки	30	34,9
Затрудненное дыхание	11	12,8
Боли в костях	58	67,4
Припухлость в яичке у мальчиков	2	2,3
Носовые или десневые кровотечения	44	51,2
Выраженная слабость	79	91,9
Частые и не проходящие инфекции	66	76,7

У двух детей наблюдались изменения в области яичек в виде припухлости.

Геморрагический синдром наблюдался примерно у около 50% больных и проявлялся носовыми, десневыми кровотечениями. На коже тела отмечались также геморрагические высыпания в виде экхимозов или патехий. Из 44 детей носовые кровотечения отмечались у 30, десневые кровотечения у 7, кишечные кровотечения у 3, маточные кровотечения у 2 и у одного ребенка наблюдалось кровотечение из мочевых путей.

Интоксикационный синдром проявлялся повышением температуры тела, общей слабостью, потливостью, отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой.

Нормальная температура при первичном поступлении определялась у 19 детей из 86. Жалобы на субфебрильную температуру выявлялись у 26 детей (30,2%). На уровне 38 градусов температура держалась у 20 пациентов с ОЛЛ (23,2%). Высокая температура (пиретическая) держалась у 21 ребенка (24,4%). Таким образом, почти 80% детей при первичном обращении в специализированное учреждение имели аномальную температуру.

Важным критерием для стратификации пациентов по группам риска является первичный статус определения количества лейкоцитов. При поступлении детей с ОЛЛ были выявлены следующие показатели лейкоцитов. Содержание лейкоцитов в периферической крови до 30 тысяч в 1 мкл. было обнаружено у большинства пациентов (51 случаев или 59,3%). Количество лейкоцитов от 30 тысяч до 100 тысяч было выявлено у 27 детей (31,4%). Гиперлейкоцитоз (более 100 тысяч) был выявлен у 8 детей (9,3%). Наглядно содержание лейкоцитов в периферической крови представлено на следующей диаграмме.

Далее при изучении содержания гемоглобина было выявлено, что у большинства пациентов (64 или 74,4%) с ОЛЛ отмечалась анемия 3-й степени тяжести (выраженная анемия или гемоглобин менее 70 г/л). Содержание гемоглобина от 70 до 90 г/л наблюдалось у 14 детей (16,3%), что свидетельствовало об анемии средней степени выраженности. Легкая степень анемии была обнаружена у 8 детей (9,3%).

У большинства детей при первичном поступлении количество тромбоцитов было критически низким – у 69 детей из 86 их содержание было менее 50 тысяч. Содержание тромбоцитов от 50 до 100 тысяч было отмечено у 9 детей (10,5%). Количество тромбоцитов от 100 до 170 тысяч в 1 мкл. было выявлено у 4 детей (4,6%). Только у одного пациента при первичном анализе крови содержание тромбоцитов было в нормальных пределах или более 180 тысяч.

Больных с инициальной нейрорлейкемией (ЦНС III) было 3 пациента, что составило 3,48%.

Относительно костно-суставного синдрома, дети с ОЛЛ часто страдают болями в костях и суставах. Чаще всего дети жаловались на боли в области позвоночника (4 случая), нижних конечностей и суставах в области коленей. В двух случаях при поражении позвоночника потребовалась консультация детского ортопеда, так как рентгенологически был выявлен компрессионный

перелом. Специалистом было рекомендовано соответствующее сопутствующее лечение, которое заключалось в ношении корсета и назначении препаратов кальция.

Из других показателей нами были также изучены биохимические анализы крови, в частности печеночные и почечные тесты. Тщательный анализ полученных результатов не выявил значительной патологии, также как и общего анализа мочи, микроэлементов крови. Лишь у небольшого числа пациентов (11 случаев или 12,7%) были выявлены признаки гипопроотеинемии.

В плане обследования всем детям проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов и периферических лимфоузлов. В большинстве случаев у детей выявлялась гепатомегалия (в 75% случаев) и спленомегалия (79%). При этом отмечалось увеличение эхогенности паренхиматозных структур. Это могло быть следствием лейкозной инфильтрации органов. У незначительной части пациентов с ОЛЛ были выявлены хронического панкреатита – 12 случаев (13,9%), что также могло быть вызвано лейкемической инфильтрацией. В двух случаях у детей с ОЛЛ было выявлено изменение почек в виде диффузной инфильтрации почек.

3.4. Причины поздней диагностики детей с острым лимфобластным лейкозом

Важным критерием прогноза и успеха или неудач в лечении ОЛЛ является срок до госпитализации и начала специального лечения. Дети чаще всего поступали не вовремя, то есть при развитии явных признаков лейкемии и в очень тяжелом состоянии. Многочисленные исследования подтверждают, что задержка в постановке диагноза значительно повышает частоту неблагоприятных факторов (повышается лейкоцитоз, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, присоединение интерконкуррентных инфекций, тотального бластоза, вовлечение центральной нервной системы), что сильно затрудняет лечение и прогноз. В нашем исследовании ситуация с поздней госпитализацией и установкой первичного диагноза складывалась следующим образом (таб. 3.4.1).

Таблица 3.4.1. Распределение детей, больных ОЛЛ в зависимости от сроков (в неделях) от начала первых симптомов до госпитализации в специализированный стационар.

Сроки (недели)	Абс.	%
От 0 до 1 недели	8	9,3
От 2 до 3 недель	58	67,4
От 4 до 6 недель	17	19,7
От 7 до 9 недель	2	2,3
Более 9 недель	1	1,1

В сроки до 1 недели от начала симптомов заболевания поступило лишь 8 детей с ОЛЛ, что составило 9,3%. В сроки от 2 до 3 недель поступило наибольшее количество пациентов – 58 или 67,4%. Это очень негативная ситуация, что свидетельствует о недостаточной квалификации врачей в

регионах и областях или слабой онкологической настороженностью самих родителей. Анализ причин позднего обращения представлен ниже. В сроки от 4 до 6 недель поступило также относительно большая часть пациентов с ОЛЛ – 17 или 19,7%. То есть практически в течение 1,5 месяцев дети находились или дома или в неспециализированных стационарах. Практически 2 месяца и более находились вне специализированного стационара 3 детей с ОЛЛ. Все они были без установленного четкого диагноза, некоторые были также на стадии обследования в неспециализированных лечебных учреждениях общего профиля. Так, в двух случаях дети находились в ревматологическом отделении НЦОМид с подозрением на ревматизм. В плане лечения и уменьшения симптомов интоксикации и болезненности суставов детям неадекватно были назначены гормональные препараты – дексаметазон или преднизолон. Это способствовало тому, что в миелограмме врачи детские онкологи не могли обнаружить достаточное количество бластных клеток необходимых для установления четкого диагноза острого лейкоза. Следовательно, из 86 обследованных детей 78 детей (90,7%) поступили не во время, которое было упущено для адекватной диагностики и начала специального лечения (рис.3.4.1).

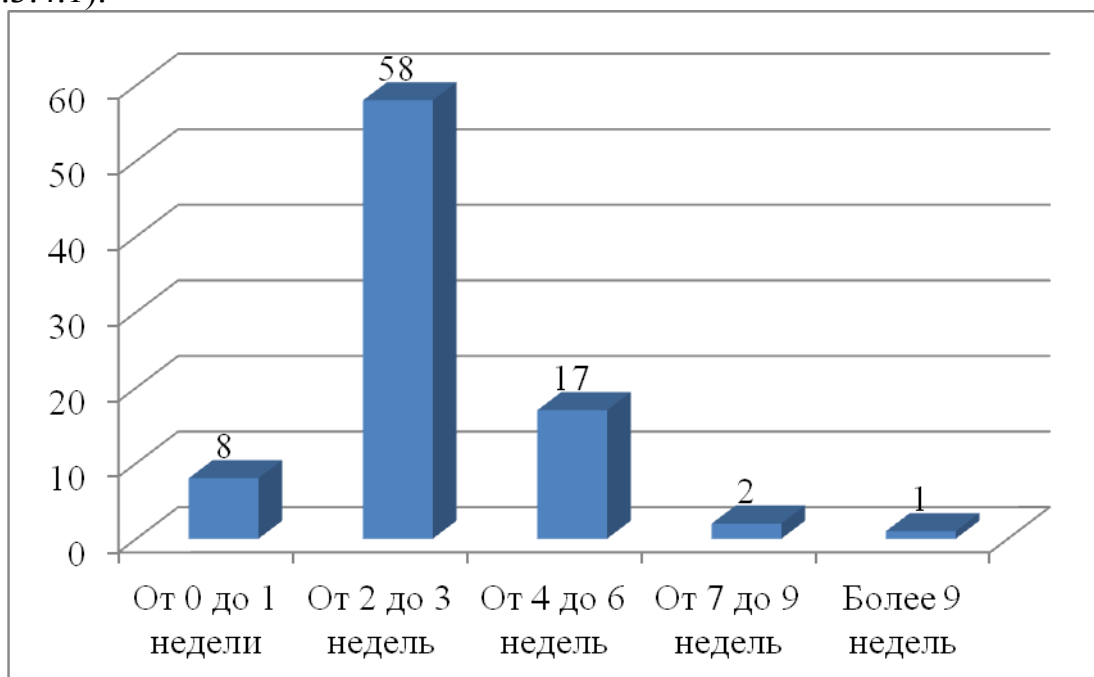


Рис. 3.4.1. Число госпитализированных детей в зависимости сроков от начала заболевания до госпитализации в специализированный стационар

Причины поздней диагностики были следующие. Эти причины поздней диагностики мы подразделили на три группы. На первом месте по частоте причин поздней диагностики было скрытое течение основного заболевания или ОЛЛ – 40 случаев (46,5%). В этих случаях пациенты долго лечились от различных заболеваний (ОРВИ, грипп, тонзиллит, ревматизм и др.) На втором месте по частоте находилась недостаточная онкологическая настороженность врачей при первичном обращении родителей и родственников в лечебные учреждения по месту жительства – 35 случаев и

на третьем – недостаточная онкологическая настороженность самих родителей – 3 случая (рис.3.4.2).

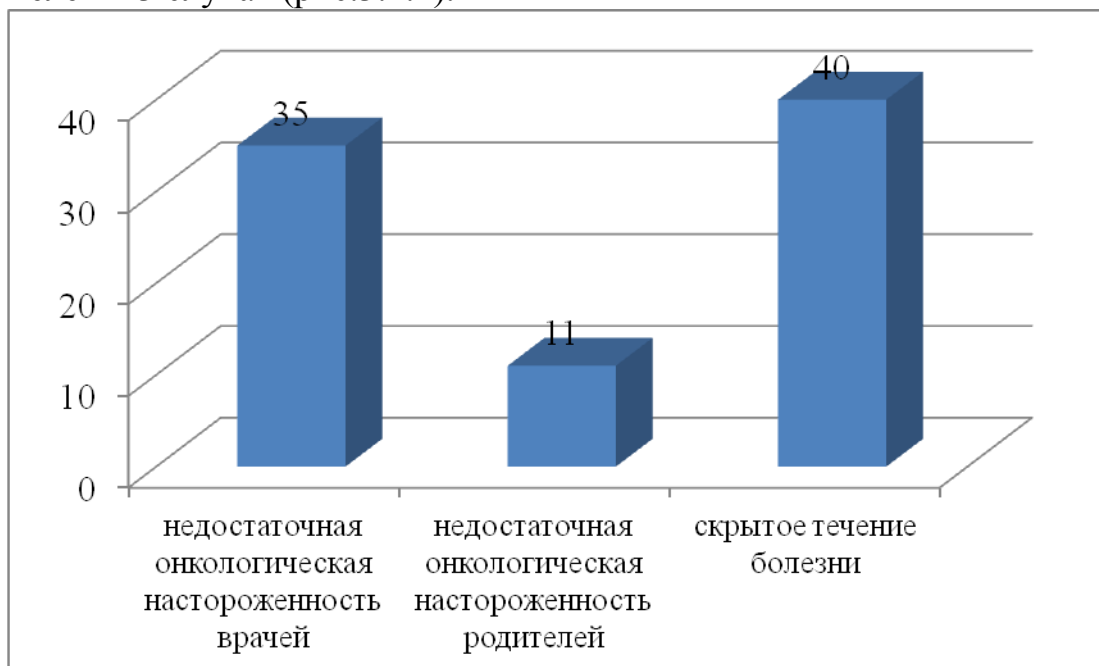


Рис. 3.4.2. Причины поздней диагностики детей с острым лимфобластным лейкозом

Глава 4. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом

4.1. Лечение детей во время префазы и индукции терапии

Схема префазы протокола ОЛЛ МБ-2008 представлена на рис. 11. Показано, дексаметазон назначался постепенно, с медленным повышением разовой и суточной дозы. Дексаметазон начинали с 0,5 мг в сутки и постепенно доводили до максимальной суточной дозы (6 мг/м²). Данная полная терапевтическая доза обычно достигалась к 5-му дню или ранее к 3-му дню. Все зависело от клинико-лабораторных данных (показателей функционирования дыхательной, почечной и сердечно-сосудистой систем). Гормональный препарат вводили 2 раза в сутки или в два приема. Затем дексаметазон с 8-го по 29-й дни дети получали по этой же дозе и постепенно в течение 7-10 дней препарат снижали, до полной отмены.

Одному пациенту в группе обследованных больных детей был назначен препарат ПЭГ- Аспарагиназа на 3-й день индукции. Однако, остальные пациенты получили ветвь протокола без ПЭГ-аспарагиназы. Даунорубицин в схеме лечения был заменен на доксорубицин. Доксорубицин вводили в разовой дозе 45 мг/ м² на 8-й и 22-й дни. Доксорубицин не вводился больному, если использовался ПЭГ-аспарагиназа на 3-й день терапии. Также препарат доксорубицин не вводили, если процент бластных клеток в костном мозге на 22-й день был менее 10%. В случае, если процент бластов в костном мозге превышал более 10% на 15-й день, то доксорубицин вводили.

Винкристин вводили в разовой дозе 1,5 мг/ м² на 8-й, 15-й, 22-й, 29-й и 36-й дни, т.е. всего 5 раз.

Необходимым условием лечения в современных протоколах является профилактика нейролейкемии (нейролейкоза) или поражения ЦНС. С этой

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2008. СТАНДАРТНАЯ ГРУППА РИСКА ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: ВЕТВЬ - PEG+DNR+

PEG 1000 U/m²: _____

DNR 45 mg/m²: _____

VCR 1,5 mg/m²: _____

DEXA 6 mg/m²: _____

TIT

ASP_LEV

BMP

День

1 3 8 10 15 17 22 29 36 43

если больше 10%
бластов в КМ на 15-й день

В фазе индукции практически ежедневно проводился подсчет и анализ основных параметров периферической крови – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и других клеток.

4.2. Лечение детей в фазе консолидации и реиндукции ремиссии

Другой препарат метотрексат вводили еженедельно внутримышечно. Это входило в схему лечения на первом этапе консолидации. Такой же режим был и на следующих двух этапах лечения.

Реиндукции дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации. Перед началом реиндукции должны быть соблюдены

следующие требования. Так, для этого было необходимым достаточное количество лейкоцитов (более двух тысяч), гранулоцитов (более пятисот), тромбоцитов (более пятидесяти тысяч) и билирубина (менее 40 мг/л), а также отсутствие тяжелой инфекции и отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез).

При тяжелой нейропатии, которая наблюдалась у одного пациента, наблюдались боли в конечностях, запоры, мы сокращали дозы винкристина на 50%. Через 3 недели симптомы нейропатии прошли.

4.3 Лечение детей с ОЛЛ с помощью поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином и метотрексатом, с последующей 2-х недельной реиндукцией дексаметазон+винкристин+1 интратекальное введение 3-мя препаратами (интратекальная терапия проводится только на 1-м году терапии по протоколу). Общая схема поддерживающей терапии представлена на рис. 4.3.1. Для больных высокой группы риска поддерживающая терапия состоит только из ежедневного приема меркаптопурина и еженедельной терапии метотрексатом.

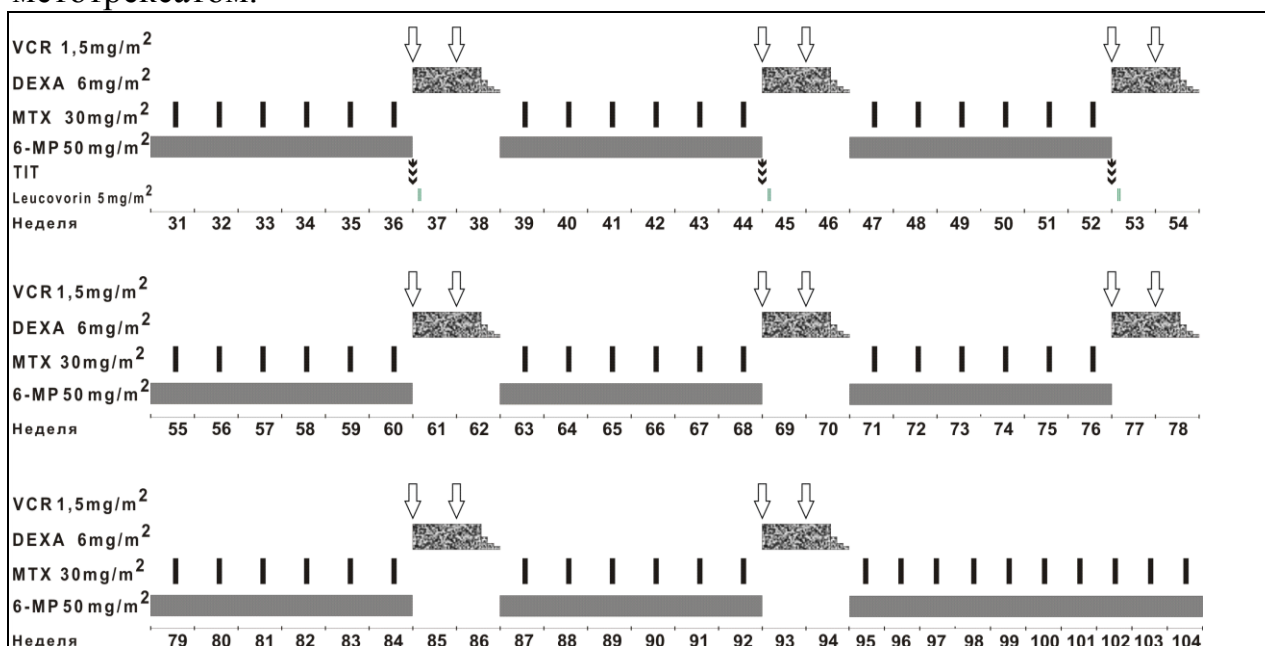


Рисунок 4.3.1. Общая схема поддерживающей терапии.

4.4 Летальность и рецидивы при остром лимфобластном лейкозе

Индукционная смертность составила 4,7%. Один ребенок умер в ремиссии, не от лейкоза (пневмония). У 22 детей, у которых развился рецидив ОЛЛ, впоследствии умерли все. Двое детей с рецидивом выехали в Индию и получили аллогенную трансплантацию костного мозга (ТКМ) – в исходе умерли.

На 31.12.2021 – 59 детей были живы (71,9%) и полностью завершили лечение, в т.ч. поддерживающую терапию. Среди 22 умерших детей в группе стандартного риска находились 7 детей, в группе промежуточного – 13 и

высокого риска – 2, соответственно (таб.4.4.1).

Таблица 4.4.1. Сравнение долей умерших пациентов в стандартной и промежуточной группах риска

Группа стандартная	ОЛЛ	Группа промежуточная	ОЛЛ
$k_a =$	7	$k_b =$	13
$n_a =$	86	$n_b =$	86
$p_a =$	0,0814	$p_b =$	0,1512
$p_a - p_b =$	0,4451		$z = 1,427$

(k_a и k_b представляют количество наблюдений в каждой выборке; p_a и p_b представляют пропорции k_a / n_a и k_b / n_b соответственно)

Из данных расчетов видно, что критерий z был равен 1,427. Это означало, что сравнение значений было статистически не достоверным. Об этом также свидетельствовали данные односледовой и двухследовой вероятности – $p_1 = 0,0768$ и $p_2 = 0,1536$. Таким образом, имеется тенденция увеличения смертности у детей промежуточной группы, по сравнению со стандартной группой детей с ОЛЛ.

Нами было изучение влияния возраста на смертность детей с ОЛЛ. Детей от 1 года до 5 лет было 15, а старше 5 лет – 7 ($z = 1,826$). Это означало, что сравнение значений было статистически достоверным. Об этом свидетельствовали данные односледовой и двухследовой вероятности – $p_1 = 0,0339$ и $p_2 = 0,0679$. Таким образом, дети до 5 лет статистически достоверно выше имели показатели смертности, по сравнению с детьми более старшего возраста.

4.5. Выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом

В табл. 4.5.1 представлена безрецидивная и общая выживаемость детей с ОЛЛ получившим протокол Москва-Берлин 2008. Безрецидивная выживаемость составила 72,8% (из 81 больных подвергнутых анализу 59 детей не имели рецидива на момент окончания даты исследования).

Таблица 4.5.1. – Безрецидивная и общая выживаемость детей с ОЛЛ получившим протокол Москва-Берлин 2008

Результаты обработанных данных				
Параметры	Всего	Число Событий	Цензурированный	
			Абс	%
безрецидивная выживаемость	81	22	59	72,8%
общая выживаемость	86	27	59	68,6%
В целом	167	49	118	70,7%

Представлено среднее для времени выживания у детей с ОЛЛ у детей, получивших лечение по протоколу ОЛЛ МБ-2008. Среднее время выживания (безрецидивная выживаемость) составила $61,5 \pm 3,05$ мес., где 95% доверительный интервал составил 55,535 - 67,494.

Среднее время выживания для общей выживаемости составила $65,9 \pm 3,99$ мес., где 95% доверительный интервал составил 62,253 - 73,195 мес.

На рис. 4.5.1. показана вероятность жизни (безрецидивная и общая выживаемость) для детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколу МБ-2008. Дети, получившие данный режим лечения (в целом, все группы риска) имеют шанс выжить 5 лет или 60 мес. в 68% случаев. Шанс прожить без рецидива составила 72% в течение 60 мес.

Показана статистически достоверная связь развития рецидивов в зависимости от количества лейкоцитов и иммунофенотипического варианта бластных клеток (В или Т) – $p < 0,001$.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость для всех групп риска при ОЛЛ составила 72% (табл.6). Общая выживаемость в стандартной группе риска составила 76%, а в промежуточной – 69%.

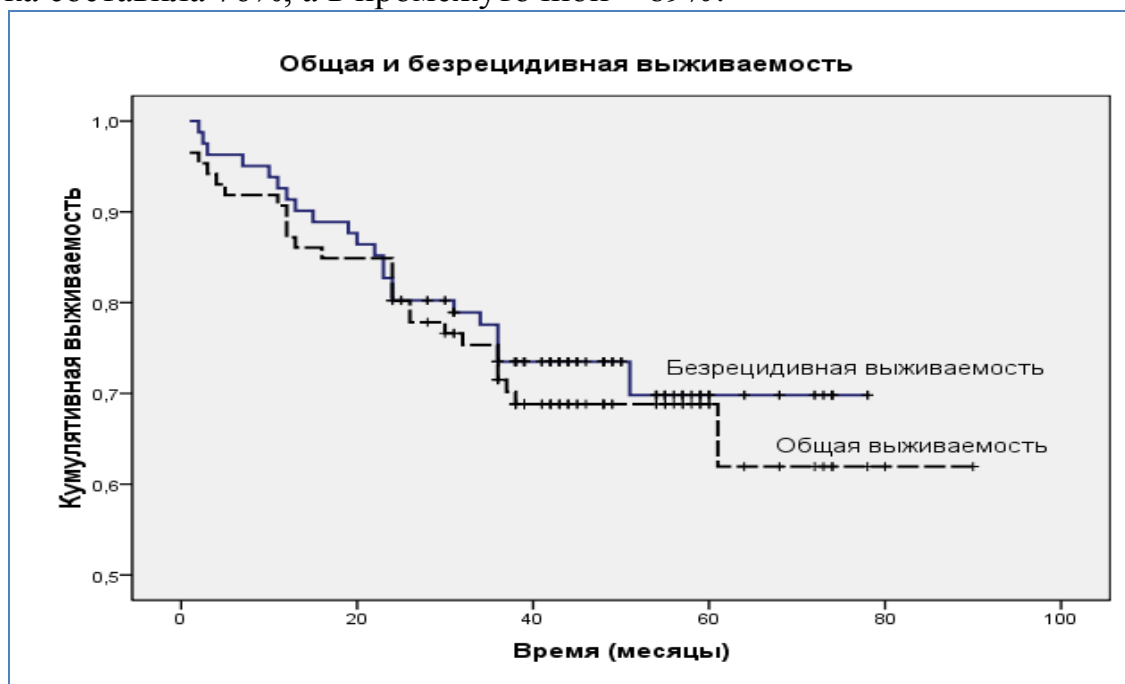


Рис. 4.5.1. Безрецидивная и общая выживаемость (вероятность жизни) для больных детей с ОЛЛ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Исход детского острого ОЛЛ в странах с низким и средним уровнем дохода отстает во многих аспектах, включая диагностику, стратификацию риска, доступ к лечению и поддерживающему уходу. Обзоры литературных источников показали некоторые особенности в результатах лечения и использованных протоколов. Большинство стран начали использовать протоколы, основанных на риске, до внедрения технологии минимальной остаточной болезни и оценке использования двойной отсроченной интенсификации у пациентов со стандартным риском. При этом среди всей когорты 10-летняя выживаемость без событий и общая выживаемость составили 78,1% и 84,3% соответственно. Пациенты с иммунофенотипом В-ОЛЛ имели значительно лучший результат, чем Т-клеточная форма иммунофенотипирования (безсобытийная выживаемость была равна 82,0%

против 58,6%, $p < 0,001$; общая выживаемость 86,9% против 69%.

Полученные нами результаты лечения детей с ОЛЛ по протоколу МБ-2008 были вполне удовлетворительными, при котором общая выживаемость составила более 70%. Рецидивы остаются большой проблемой в лечении ОЛЛ и в Кыргызстане – 27% детей имели различные рецидивы и впоследствии умерли от прогрессирования основного заболевания. Всем таким больным требовалась трансплантация костного мозга, которая, к сожалению, в республике не внедрена.

ВЫВОДЫ:

1. Заболеваемость ОЛ у мальчиков была несколько выше, чем у девочек. Иммунофенотипически преобладал В-клеточный ОЛЛ (90,7%), тогда как Т-клеточный в 8,1%. В сроки до 1 недели от начала симптомов заболевания поступило лишь 8 (9,3%) детей с ОЛЛ. В сроки от 2 до 3 недель поступило наибольшее количество пациентов – 58 (67,4%). Это влияло на общий и инфекционный статус, гематологические показатели и на начало терапии, число лейкоцитов и инфекционный статус.

2. На первом месте по частоте причин поздней диагностики было скрытое течение ОЛЛ – 40 случаев (46,5%), на втором – недостаточная онкологическая настороженность врачей при первичном обращении детей в лечебные учреждения по месту жительства – 35 случаев (40,7%) и на третьем – недостаточная онкологическая настороженность самих родителей – 3 (3,3%) случая.

3. Из 86 пациентов всего умерло 22 ребенка (25,6%), в том числе на этапе циторедукции умерли 4 (4,6%), где причиной смерти явился геморрагический синдром. Рецидивы отмечены у 18 детей (26,2%), где большинство рецидивов произошло по костному мозгу – в 14 случаев (77,7%). В 4 случаях (22,2%) рецидивы были вне костного мозга, в том числе 3 (16,6%) по центральной нервной системе и 1 в яичко (5,5%). По времени возникновения в 2 случаях (11,1%) рецидив был поздним, в 14 (77,8%) ранним и в 2 (11,1%) – очень ранним.

4. Среднее время выживания (безрецидивная выживаемость) составила 61,5 (95% ДИ 55,535; 67,494). Среднее время выживания для общей выживаемости составила 65,9 (95% ДИ 58,085; 73,761). Дети, получившие данный режим лечения (в целом, все группы риска) имеют шанс выжить 5 лет или 60 мес. в 68% случаев. Шанс прожить без рецидива составила 72% в течение 60 мес.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Протокол ОЛЛ Москва-Берлин 2008 при лечении ОЛЛ у детей показал относительно высокую эффективность: практически в 82% случаев дети выходили в ремиссию на 36-й день терапии, что позволяет внедрить его в практическое здравоохранение.

2. С 2015 года улучшилась диагностика – всем детям проводилось

иммунофенотипическое и частично цитогенетическое обследование, когда до 2015 года эти обследования не проводились, необходимо продолжить в этом направлении.

3.Очень важным является более тщательное обследование детей для установления диагноза и дальнейшего ведения пациентов.

4.Выявлены трудности в диагностике и лечении ОЛЛ (нет условий для проведения цитогенетического исследования, нет возможности для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга у детей с рецидивами ОЛЛ, необходимы адекватные условия для проведения высокодозной химиотерапии и профилактики инфекционных осложнений).

5.Необходима дальнейшая подготовка специалистов высшего и среднего медицинского звена в области детской онкогематологии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Жумагазы к. Багынур, Джунушалиева Г.С. Новые возможности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в Кыргызстане. XXIII Международная научно-практическая конференция Advances in Science and Technology. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41426034>
2. Аманкулова А.А., Э.К. Макимбетов. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей на современном этапе (обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2020. Т. 20. № 1. С. 11-15. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42448866>
3. Дулатов А.Ю., Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К. Роль химических агентов в генезе острых лейкозов у детей. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29663> (дата обращения: 09.04.2020). <https://elibrary.ru/item.asp?id=42918380>
4. Makimbetov E., Usenova A., Amankulova A. An association of p53 Arg72Pro polymorphism with survival rate in KYrgyz ethnic children with acute lymphoblastic leukemia. Poster presentation at the SIOP Congress, 2020, Vancouver, Canada.
5. Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю. Оптимизация комплексной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей в Кыргызской Республике . <https://elibrary.ru/item.asp?id=43938653>
6. Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К. Неравенства в диагностике и лечении детей с острым лимфобластным лейкозом в странах с высоким и низким экономическим развитием. НАУКА, НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИННОВАЦИИ КЫРГЫЗСТАНА. 2020. №. 2. С. 53-57. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43954342>
7. E. Makimbetov, A.Amankulova, A. Usenova. Initial results of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment on protocols ALL-MB-2008: a retrospective single-center study from Kyrgyz Republic.. Poster presentation at the SIOP Congress, 2021, Vancouver, Canada.

8. Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К. Изменчивость генотипов гена P53 ARG72PRO при остром лимфобластном лейкозе у детей. ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ. №38-4. 2018. С.79-82. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36297923>.
9. Аманкулова А.А. Перспективы применения российского протокола для лечения детей с острым лимфобластным лейкозом в Кыргызстане. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46147219> в книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина. Материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 2021. С. 403-404. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46147219>
10. Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К. Предварительные результаты лечения острого лимфолейкоза у детей в Кыргызской Республике. Онкология и радиология Казахстана. 2019. № S. С. 76-77. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42632003>

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые в Кыргызской Республике в рамках мультицентрового исследования выполнен статистически достоверный анализ результатов терапии ОЛЛ у детей. Наглядно продемонстрировано, что научные предпосылки, реализованные при создании протокола ОЛЛ МБ 2008 (замена преднизолона на дексаметазон, отказ от высоких доз метотрексата, цитозара, циклофосфана, больших доз антрациклинов и краниального облучения для большинства пациентов) подтверждены хорошей эффективностью и меньшей токсичностью. Впервые выявлены особенности и частота развития рецидивов и смертности у детей с ОЛЛ в зависимости от интенсивности отдельных

этапов терапии. Впервые в работе показана частота общей и безрецидивной выживаемости у детей с ОЛЛ.

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

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

Область применения: онкология.

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

РЕЗЮМЕСИ

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

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

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

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

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

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы. Кыргыз Республикасында биринчи жолу көп борборлуу изилдөөнүн алкагында балдарда КЛЛ терапиясынын натыйжаларына статистикалык так талдоо жүргүзүлдү. КЛЛ МБ 2008 протоколун түзүүдө ишке ашырылган илимий шарттар (преднизолонду дексаметазонго алмаштыруу, метотрексаттын, цитозардын, циклофосфандын жогорку дозаларынан, антрациклиндердин көп дозаларынан жана пациенттердин көпчүлүгү үчүн краниалдык нурлануудан баш тартуу) жакшы натыйжалуулугу жана уулуулугу төмөн экендиги ачык далилденген. Биринчи жолу терапиянын айрым этаптарынын

интенсивдүүлүгүнө жараша КЛЛ менен ооруган балдардын рецидивинин жана өлүмүнүн өзгөчөлүктөрү жана жыштыгы аныкталган. Биринчи жолу, иш жүзүндө КЛЛ бар балдардын жалпы жана рецидивсиз жашап кетүү жыштыгы көрсөтүлгөн.

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

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

Колдонуу аймагы: онкология.

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

Results obtained and their scientific novelty. For the first time in the Kyrgyz Republic, a statistically reliable analysis of the results of ALL therapy in children was performed as part of a multicenter study. It is clearly demonstrated that the scientific prerequisites implemented during the creation of the ALL MB 2008 protocol (replacement of prednisone with dexamethasone, rejection of high doses of methotrexate, cytosar, cyclophosphane, high doses of anthracyclines and cranial irradiation for most patients) are confirmed by good efficacy and lower toxicity. For the first time, the features and frequency of relapses and mortality in children with ALL were revealed, depending on the intensity of individual stages

of therapy. For the first time, the study shows the frequency of overall and relapse-free survival in children with ALL.

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

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

Scope of application: oncology.