

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

**М.М. АБДУХАЛИЛОВ, Ж.А. ЮЛДОШЕВ**

**“**ЁШИ КЕКСА БЕМОРЛАРДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМА  
КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА УЛАРНИ  
ДАВОЛАШНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ





616-006  
A 150

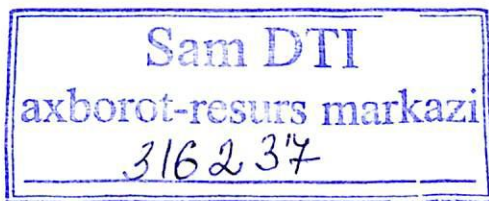
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

М.М. Абдухалилов, Ж.А. Юлдошев

ЁШИ КЕКСА БЕМОРЛАРДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМА  
КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА УЛАРНИ  
ДАВОЛАШНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Монография

*Монография Самарқанд давлат тиббиёт институти илмий  
кенгашининг 2020 йил 24 июндаги 9 сонли қарорига биноан чоп этишга  
тавсия этилган.*



Самарқанд 2020

УДК: 616-006.441-053.9

**Ёши кекса беморларда ноходжкин лимфома касаллигининг клиник кечиши ва уларни даволашнинг хусусиятлари. Монография.**  
– Самарқанд: СамТИ, 2020. - 124 бет.

**Тузувчилар:**

**Абдухалилов М.М.** Самарқанд давлат тиббиёт институти онкология кафедраси мудир т.ф.н. доц.

**Ж.А. Юлдошев Ж.А.** Самарқанд давлат тиббиёт институти онкология кафедраси ассистенти.

**Тақризчилар:**

**Жураев М.Д.** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази самарқанд филиали директори т.ф.д. профессор.

**Ибрагимов Ш.Н.** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази радиотерапияси булими илмий рахбари т.ф.д.

*Монографияда ноходжкин лимфома касаллиги мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволаш самарадорлиги ва башорат қилинишига таъсир қилувчи клиник-ташхисий омилларни таҳлил қилиш орқали қўшимча равишда лимфоманинг ёмон сифатлилиги, бемор эинси, ёндош касалликлар ва интоксикация даражаси каби клиник хусусиятлари ёритилган. Клиник-ташхисий омилларни интеграцияланган тарзда баҳолаш негизда ноходжкин лимфома касаллиги мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини башоратлаш амалга оширилганлик натижалари келтирилган. Ноходжкин лимфома касаллиги мавжуд кекса ёшдаги беморларда олиб борилаётган терапияга ўсма таъсирчанлигини аниқлаб берувчи гомеостазнинг жуда муҳим молекуляр-метаболик тизимлари бўлган липидларнинг перекисли оксидланиши ва глутатион тизими кўрсаткичлари алоҳида мисоллар орқали келтирилган.*

*Монография онколог мутахасисликдаги шифокорлар ҳамда клиник ординаторларга мўлжалланган.*

УДК: 616-006.441-053.9

ISBN 978-9943-5374-7-7

© М.М. Абдухалилов, Ж.А. Юлдошев, 2020

© Самарқанд давлат тиббиёт институти, 2020

## КИРИШ

Охирги йилларда популяцияда кекса одамлар улуши ошиши (“аҳоли қариши”), шунингдек кекса ёшдагилар орасида онкологик патологиянинг устун келишига боғлиқ; ҳолда кекса ёшдаги шахсларда ёмон сифатли ўсмаларни ташхислаш ва даволаш муаммолари, уларни реабилитация қилиш масалалари тадқиқотчиларнинг эътиборини ўзига қаратмоқда [8, 12, 53].

Ҳозирги кунда иқтисодий ривожланган мамлакатларда кекса ёшдаги одамлар аҳолининг 20% ни ташкил қилмоқда, 2050 йилнинг якунига келиб улар улуши тахминан 33% га ортади, кам даромадли мамлакатларда эса кексалар улуши 8% дан 20% гача кўпаяди [59, 120].

Ноходжкин лимфомасида терапевтик тактикани танлашнинг кўпгина масалалари ўз ечимидан йироқда. Шу қаторда кам ижобий башоратга эга кекса ёшдаги инсонларда ҳам.

Муаммонинг ечилганлик даражаси. В.М. Мерабишвили маълумотларига (2003) биноан, ўрта ёшдаги эркак ва аёлларда учрайдиган ўлим ҳолатлари сабаблари ичида ёмон сифатли ўсмалар улуши тахминан 10% ни, кекса ёшдаги эркакларда 24,6% ни, аёлларда 29,1% ни ташкил этади. СТХД фикрига кўра, ёмон сифатли ўсмаларга эга беморларнинг 46% и 65 ёшдан катта, 2050 йилга келиб бу кўрсаткич 57% гача ортиши кутилмоқда [24, 56].

Ҳозирги кунда “ёшга оид” канцерогенезда соматик мутациялар тўпланиши асосий ўринга эга. Беморларнинг гериаτρик тоифасида ёмон сифатли патологиянинг юқори учраш тезлиги, шунингдек қариш ва канцерогенез механизмларининг умумийлиги ўсмаларни “қаришга доир меъёрий касаллик” лар қаторига киритиш имконини берди [6, 15, 31, 110].

Ўзбекистонда 2005 йилда НХЛ 731 беморда аниқланган бўлиб, у онкологик касалликлар структурасида 4,2% ни ташкил қилади. Эркаклар орасида ушбу кўрсаткич 5,1% ни, аёллар ичида 3,4% ни ташкил этади. Россияда НХЛ га чалинган 6118 нафар бемор аниқланган, бу онкологик касалликлар структурасида 1,3% ни, эркаклар орасида 1,4%, аёллар ичида 1,2% ни ташкил қилади. Бунинг устига ушбу кўрсаткичнинг қатъий ошишига мойиллик қайд қилинмоқда [10].

Европа ҳамжамиятида НХЛ билан касалланиш йилига 100 минг аҳолига 3-4 ҳолатни ташкил этади. Ёш ўтиши билан ўлим билан тугаш ҳолати 0,3 дан (35-40 ёшда) 26,6 гача (80-84 ёшда) кўпаймоқда [26, 115, 135].

НХЛ нинг В-хужайрали варианты кўп учрайдиган беморларнинг тахминан ярми 60 ёшдан катта ёшда бўлиб, салбий даволаниш башоратига эга. Ўзбекистон Республикасида 2006 йили қайд қилинган ёмон сифатли лимфома мавжуд 1032 нафар беморларнинг 699 таси (65%) ни НХЛ ташкил этди, шулардан 137 таси (20,5%) кекса ёшдаги беморлардир. Масалан, агар 60 ёшдан кичик беморларнинг 5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги 77 ва 58% ни ташкил қилса, бу кўрсаткич кекса беморларда, мос равишда 51 ва 27% га тенг бўлди. 60 ёшдан кичик беморларда объектив жавоблар учраш тезлиги 80-87% ни ташкил қилса, кексаларда 60-70% га тенг. Ушбу ҳақиқатни кимёвий резистентлик ривожланиши, рецидивланишнинг юқори тезлиги, шунингдек ўсма хужайралари билан корин бўшлиғининг яширин зарарланиш хавфи билан боғлашади [41, 59]. Бироқ, босқичларга ажратишни мос ҳолда бажариш ва тўғри даволаш сабабли касалликнинг эрта босқичларига эга кекса беморлар ёш беморлар яшовчанлигига яқин яшовчанлик кўрсаткичларига эга бўлишади, яъни кексаларда касалликнинг клиник кечиши хусусиятларини ҳисобга олиш лозим [82, 122].

Кексаларга таълуқли оптимал даволаш тактикасини ишлаб чиқишда қуйидагиларни инобатга олиш керак: ёмон сифатли тузилмалар беморлар умри давомийлигига ва хаёт сифатига таъсир қиладими, ва махсус даволаш усулларини қўллаш оғир асоратлар ривожланишига ҳамда ўлимга олиб келмайдими? Шунга боғлиқ ҳолда номакбул самараларни пасайтиришга қаратилган йуналиш ишлаб чиқилмоқда: фармакокинетик услублар (препаратлар дозасини, кимёвий терапия тартибини коррекциялаш); асоратларни олдини олиш (гемопоззни стимуллаш, антибактериал ва замбургга қарши терапия); антидотларни қўллаш (кардиоксан, амифостин ва бошқ.) [44, 61, 110].

Кекса ёшда жуда муҳим ва махсус назорат ҳамда фармакокинетик коррекциялашга мухтож хусусиятларга I босқич (фаоллашиш ва дезактивация) фаоллигини камайтириш, буйрак экскрециясини пасайтириш, тарқатиш ҳажмини ўзгартириш ҳисобланади, бу оқсиллар ва эритроцитлар билан боғланувчи ҳамда буйраклар томонидан чиқариб ташланувчи препаратлар токсиклиги ошишига олиб келиши мумкин [10, 72].

Ўсманинг кимёвий резистентлиги глутатцион тизим ҳолатига боғлиқлиги ҳақидаги хабарларни ҳисобга олган ҳолда унинг фаоллигини ўрганиш кимёвий терапиянинг самарадорлигини башоратлаш, глутатцион детоксикацияси компонентларига таъсир қилиш орқали ўсманинг даволашга таъсирчанлигини ошириш имконини беради [3, 7, 55].

Глутоксим препаратининг кимёвий структурасида дисульфид (S-S) боғланиш мавжудлигини ҳисобга олиб, унинг глутатцион даражаси ва глутатцион тизим ферментлари фаоллигига, бинобарин, ўсманинг кимёвий резистентлигига таъсирини ўрганиш ўринли ҳисобланади [19].

Кекса ёшдаги беморлар учун оптимал даво тактикасини танлаш кўпгина турли параметрларни баҳолашни тақоза

этади. Кекса ёшнинг физиологик ўзига хос хусусиятлари бўйича маълумотлар ва ҳозирги кунда мавжуд унча кўп бўлмаган илмий тадқиқотлар маълумотлари кекса ёшдаги шахслардаги кимёвий терапия муаммолари ечимини анъанавий даволаш йуналишларини такомиллаштириш ва янгиларини ишлаб чиқишга асосланган клиник тадқиқотларни ташкиллаштириш учун негиз бўлиб ҳисобланиши мумкин.



## І БОБ.

### НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИ.

#### ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ УСЛУБЛАРИ

##### 1.1. Муаммонинг замонавий ҳолат

Ҳозирги вақтда НХЛ дунёда энг кўп учрайдиган онкогематологик касалликларнинг бири ҳисобланади. НХЛ ёмон сифатли лимфопролифератив зарарланиш барча хрлатларининг деярли ярмини ташкил этади. НХЛ билан касалланишнинг турғун ўсиш мойиллигини қайд қилиш ушбу ўсма тўрининг янги тарихини ўрганиш натижаси бўлди [1, 4, 42].

АҚШ Саратон Миллий институтининг SEER дастури бўйича узоқ; муддатли популяцион текширувлар натижасида ўтган юз йилликнинг охириги 28 йили ичида Қўшма Штатларда барча жинс ва ёш гуруҳлари учун лимфома билан касалланишнинг деярли икки марта (1973 йилда йилига 100.000 учун 10,2 дан 2000 йилдаги йилига 100.000 учун 19,0 гача) ортганлиги аниқланди. Касалланиш ўсишининг анча шиддатли бўлиши катта ёш гуруҳларида учради [78,92]. Эпидемиологик маълумотлар бўйича Ғарбий Европа мамлакатларида касалланиш 100.000/й га нисбатан 12-15 ҳолатни ташкил этади. Францияда 1980-1989 йиллари НХЛ билан касалланишнинг хар йиллик ўсиши 10,9% га тенг бўлди [53]. Европада НХЛ билан касалланишнинг энг кўп бўлиши Нидерландия ва Скандинавия давлатларида қайд этилган [64]. Европа ҳамжамияти мамлакатларида НХЛ тарқалиши хар йиллик касалланиш тахминан 70.000 га тенг бўлган ҳолда тахминан 230.000 га тенг. Ҳозирги вақтда Европада касалланиш йилига 4% га ортмоқда [30,81]. Россия учун НХЛ билан касалланиш йилига 18.000 ҳолатни ташкил қилади. Ёмон сифатли лимфомалар билан касалланиш Ўзбекистонда 100.000 аҳолига нисбатан йилига 3,1 ни ташкил этади [10].

НХЛ билан касалланишнинг ўсиш суръатини дифференциал баҳолаш жинс ва ирки бўйича фарқни аниқлади, ўсиш суръати лимфоманинг турли морфологик вариантлари мавжуд гуруҳларда ҳам фарқ қилади. НХЛ нинг кўпгина типлари болаларда жуда кам учрайди. НХЛ билан касалланган беморларнинг ўртача ёши 53-57 ёшни ташкил қилади. Эркаклар орасида касалланиш аёлларга қараганда 1,2-2,2 марта юқори.

Ноходжин лимфомаларда 12 - 20% ҳолатда бирламчи экстралимфатик зарарланиш кузатилади [3,36,128]. НХЛ билан касалланиш ортишига хаёт давомийлигининг ўсиши, лимфомаларни ташхислаш сифатининг яхшиланиши, ОИТС эпидемияси аниқ ҳиссасини қушди [139, 140].

НХЛ лимфопозэнинг Т- ва В-қаторига нисбатан етук ўтмишдошларидан ривожланувчи иммун тизимнинг ёмон сифатли ўсмаларини ифодалайди. НХЛ нинг тахминан 90% В-хужайрали фенотипга эга, яъни В-лимфоцитлар ривожланишининг турли босқичларига мос келувчи хужайралардан ривожланади. В-хужайрали НХЛ ўсма Хужайраларининг морфологик тузилиши, клиник кечиши ва башорати бўйича фарқланадиган касалликларнинг гетероген гуруҳларига тааллуқли. Уларни шартли равишда икки гуруҳга - юқори ва паст ёмон сифатли НХЛ га ажратиш мумкин [2,17,86].

Етук Т- ва НК-хужайрали иммунофенотипли лимфомалар кўпрок Осиёда учраши ҳақида турғун фикр мавжуд [97]. Лекин, НХЛ билан касалланиш “жануб”га солиштирганда “ғарб”да (йилига 100.000 аҳолига янги ҳолатлар сони) юқорилигини ҳисобга олсак, унда Т-хужайрали лимфома билан касалланиш турли географик минтакаларда кучли фарқларга эга эмас, Шимолий Америка ва Европада В-хужайралар ҳисобига В-хужайрали ўсмалар - НХЛ билан касалланиш эса жиддий тарзда фарқ қилади. Бундай тафовутларнинг сабаблари номаълумлигича қолмоқда [131].

НХЛ суяк илиги ва марказий нерв тизими патологияга кўпайиши билан кечувчи тезда генерализацияланиши билан хусусиятланади. НХЛ юқори пролифератив потенциалига, тез ўсиши ва поликимёвий терапияга юқори таъсирчанлигига, шунингдек юқори учраш тезлигига эга экстранодал локализацияли патологиядир [21]. НХЛ да беш йиллик яшовчанлик ўсманинг морфологик вариантыга боғлиқ ҳолда кенг ўзгариб туради: В-хужайрали маргинал минтақа лимфомалари, MALT, фолликуляр лимфомаларда у 70% дан ошади, бу жуда яхши башорат сифатида талқин этилади, Т-лимфобластли, периферик Т-хужайрали НХЛ ларда бу кўрсаткич 30% дан паст [109,127].

НХЛ якка ўсма тугуни пайдо бўлиши билан бошланади ва лимфоген ҳамда гематоген метастазланиш йули билан тарқалади. Бирламчи ўсма ўчоғи лимфатик тугунларда (нодал зарарланиш) ёки бошқа аъзо ва тўқималарда (экстранодал зарарланиш) жойлашиши мумкин [129].

Клиник кўринишлар ўсма ўчоклари жойлашишига боғлиқ. Турли аъзо ва тўқималарнинг зарарланиши учраш тезлигида аниқ фарқ қайд қилинади: медиастинал лимфа тугунлари -15-25% (Ходжкин лимфомасига солиштирганда камроқ), ўпкалар - 3-6%, талоқ - 30-40%, жигар - 15-50%, суяклар - 5-15%, ошқозон-ичак тракти - 10-24%, суяк илиги - 30-40% ҳолатларда шикастланади [22]. Дастлаб аъзо ва тўқималарнинг экстранодал локал зарарланиши билан кечувчи клиник варианты бирламчи экстранодал НХЛ сифатида аниқланади. Турли аъзо ва тўқималарнинг зарарланиш тезлиги бунда бир хил эмас: алохида тарзда энг кўп ошқозон-ичак тракти (24,3%), Пирогов-Вальдейер халқаси (19,4%), бош мия (10%), етарлича камроқ сут беzi (2,0%), ўпкалар, плевра (1,1%) кўшилади [26,73].

Лимфома сабабли организмда руй берадиган келгуси патогенетик ўзгаришлар ўсманинг ўсиши ва метаболизи

билан боғлиқ. Кўпчилик ҳолларда ўсма ҳужайралари аналогик нормал ҳужайралар ривожланишини босади ва иммунтанкислик ҳолатини чақиради. Бундан ташқари, ўз тўқималари антигенларига қарши йуналган антитаначалар ишлаб чиқилиши билан боғлиқ иммун реакциялар ривожланиши мумкин. Лимфомада суяк илигининг зарарланиши (лейкемизация) периферик қонда цитопения ривожланиши билан кечувчи суяк илиги қон яратиш етишмовчилиги ривожланишига олиб келади. Ўсма тугунларининг ўсиши яқинда жойлашган аъзолар функциясини бузиши ва уларнинг дисфункциясини чақиритиши мумкин. Ўсма массасининг тўпланиши организмнинг умумий ишдан чиқиши - кахексияга олиб келади [16,57].

60 ёшдан катта беморларда НХЛ кўпчилик ҳолларда хаётий муҳим аъзолар ва йирик қон томирларни сиқиб қуйувчи ёки уларга ўсиб кирувчи лимфа тугунларининг йирик қонгломератлари пайдо бўлиши, жигар ва талоққа метастаз бериши билан жуда тез ва етарлича агрессив кечади, бу бундай беморларда жиддий азобларга (ифодаланган оғриқлар, ичак туттилиши, механик сариклик, қийновчи тери қичишиши, сийдик чиқиши кийинлашиши, оёқлар ва ташқи жинсий аъзолар шиши ва бошқ.) сабабчи бўлади. НХЛ билан касалланган кекса беморларда касаллик башорати ёшроқ беморларга солиштирганда камроқ ижобий, асосан касалликнинг рефрактер ёки рецидив шаклларида. Олиб борилаётган тизимли поликимётерапияга қарамасдан беморлар хаёт сифати даражаси етарлича паст бўлиб қолмоқда, биринчи навбатда олиб борилаётган терапиянинг кучли токсик самараси ҳисобига. Ушбу тоифадаги беморларда ўсма жараёнининг кенглиги ва умумий аҳволи оғирлиги сабабли нур терапиясини олиб бориш мураккабдир. Кекса ёшдаги беморларнинг кўпчилигида, даволаш бошида амалга

оширилган поликимётерапия самарасига қарамасдан НХЛ барибир рецидивланади ва кучаяди [94,118].

НХЛ мавжуд кекса беморларни даволашнинг мураккаблиги уларда ўсмага қарши резистентликнинг иммунологик механизмлари пасайиши, ички аъзоларнинг ёндош сурункали касалликлари, реактивлик захираларининг пасайиши, организмнинг психологик ва биологик адаптацияси, шунингдек фармакологик резистентлик билан тушунтирилиши тахмин қилинмоқда. Аммо ушбу омиллар ўрганишни тақоза этади [129].

Ҳозирги вақтда НХЛ нинг 8 тадан кам бўлмаган таснифи мавжуд, улар аслини олганда, иммунология, цитогенетика ва молекуляр биология сохаларидаги прогрессга нисбатан ўсма субстратини ташкил қилувчи хужайралар табиатини изохлашнинг ўзгаришини акс эттиради. НХЛ нинг босқичлар бўйича тақсимланиши Ходжкин лимфомаси учун ишлаб чиқилган Ann Arbor таснифи (1971) бўйича амалга оширилади. Бир нечта таснифлар - БЖССТ таснифи, Раппопорт, Кильская таснифлари, Ишчи формулировка Қўлланилади ва улар узаро рақобатлашади, аммо уларнинг клиник аҳамияти амалда бир хил [129]. Иммунофенотиплашни кенг қўллаш учун шароитлар йўқлиги боис МДХ давлатларида амалиётда Working Formulation таснифи (1994) энг мақбул, ушбу тасниф морфологик тамойилларга асосланган ва касаллик клиникасининг ҳамда башоратининг ўзига хос хусусиятларига тегишли маълумотларни ўз ичига тутди [21].

Азалдан ўсманинг морфологик хусусиятларига таянган НХЛ нинг турли вариантларини ажратиш, ҳозирги вақтда ўсма хужайраларининг иммунофенотипик хусусиятларига асосланган ва клиник манзара ҳамда биологик хусусиятларини ҳисобга олувчи комплекс ҳисобланади. Ҳозирги вақтда жаҳонда НХЛ нинг ушбу барча хусусиятларини ҳисобга олувчи REAL номини олган тасниф қўлланилади (лимфоид тўқималар

ўсмаларини Европа- Америка кайта кўриб чиқилиши). Барча параметрлар кийматини интеграл баҳолаш асосида НХЛ нинг ҳамма вариантлари келиб чиқишига қараб икки гуруҳга - В- ва Т-хужайрали вариантларга ва башоратига қараб юқори ҳамда паст ёмон сифатли ўсмаларга ажратилган [71,98].

Иммунология, цитогенетика ва молекуляр биология ютуқлари клиник кечиши, терапияга жавоби ва башорати билан фарқданадиган лимфомаларнинг специфик субтирларини ажратишга имкон беради. Масалан, лимфома субтирига боғлиқ равишда башорат ижобийдан (яшовчалик 10-20 йил) жуда ҳам салбий гача (яшовчанлик 1 йилдан кам) ўзгариши мумкин. Ўсмалар башорати жуда ҳам хилма-хил: ижобий вариантларига (5 йиллик яшовчанлик 60% дан катта) ошкозон-ичак тракти, Пирогов-Вальдейер халкаси, куз олмаси, сулак безлари, ўпкалар бирламчи НХЛ киради, бунга қарама-қарши тарзда мойак ва тухумдонлар, суяк, сут бези бирламчи лимфомалари юқори ёмон сифатлилиги билан ажралиб туради [22]. НХЛ нинг барча кўринишларини пухта ўрганиш асосида салбий башоратнинг энг аҳамиятли омиллари бўлиб 60 ёшдан катта ёш, лактодегидрогеназа (ЛДГ) даражасининг ортиши (2 марта ва ундан кўп), 2-4 даражага мос беморнинг умумий аҳволи (ECOG), касалликнинг III-IVбосқичлари, биттадан кўп экстранодал зарарланиш ўчоғи, суяк илигининг кўшилиши ҳисобланиши тасдиқланган. Бу Халқаро башорат индекси - ЧХБИ негизи деб тан олинди. ХБИ га мос ҳолда беморларда турли хавф даражалари аниқланади [2,21].

Икки ва ундан ортиқ омиллар мавжудлиги ўсманинг морфологик вариантдан қатъий назар касаллик башоратида салбий таъсирини ўтказди Айнан мана шу маълум даражада НХЛ ни ёмон сифатлилиги даражаси бўйича ажратишнинг шартлилигини тушунтиради, сабаби хавф омилига боғлиқ ҳолда ўсманинг маълум бир варианты ичида башорат жиддий тарзда ўзгаради (масалан, диффуз йирик В-хужайрали НХЛ да 5

йиллик яшовчанлик хавфнинг паст даражасида 72; га тенг, юқори даражасида эса 22% га тенг бўлиб ўртача кўрсаткич - 45% дан жиддий равишда фарқ қилади [131].

## **1.2. Ноходжин лимфомаларни даволашнинг асосий услублари**

Нозологик ташхис ва касалликнинг босқичларига боғлиқ ҳолда НХЛ ни даволаш поликимётерапия ва нур терапиялари дастураларини қўллашдан келиб чиқади. Цитостатик агентлар сифатида кўпинча циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон (СНОРдастури) ва баъзи бошқа препаратлар қўлланилади [5,123].

**Паст даражали ёмон сифатли НХЛ.** Паст даражали ёмон сифатли НХЛ нинг кўпроқ тарқалган варианты бўлиб фолликуляр ўсмалар ҳисобланади (I, II даражали). Турли терапевтик таъсирларнинг (монокимётерапия, поликимётерапия, моноклонал антитаначалар ва альфа-интерферон, ўсмага қарши вакциналар, аллоген суяк илиги трансплантацияси - СИТ) қўлланилиши ва уларнинг ўртамиёна самараси энг яхши терапевтик услуб топилмаганлигидан далолат беради. Терапиянинг турли модификацияларига қарамасдан, охириги 40 йил ичида даволашнинг натижасини принципиал ўзгартириш имкони бўлмади [97]. Энг кўп тарқалган схемалар қаторига LVPP ва COP киради; бошланғич тромбоцитопенияда COP схемаси афзал [21,62].

Паст даражадаги ёмон сифатли НХЛ нинг асосий фарқ қилувчи хусусиятларига паст пролифератив фаоллик, ўсишнинг секинлиги, ҳозирги кундаги цитостатик препаратларга кучсиз ёки ўртамиёна таъсирчанлиги киради. Паст даражали ёмон сифатли НХЛ мавжуд беморларнинг кўпчилигида (85-90%) ташхис қўйилган вақтнинг ўзидаёқ тарқоқ ўсма жараёни бор бўлади, ва фақат 10-15% касаллик эрта босқичларда ташхисланади. Эса тўтиш лозимки, паст

даражали ёмон сифатли НХЛ кимётерапевтик агентларга бўлган кучсиз таъсирчанлигига карама-қарши тарзда нур терапиясига жуда ҳам таъсирчан бўлади. Шунинг учун эрта (I ва II босқичлар) ва тарқалган (III ва IV босқичлар) жараёнларда терапевтик ёндашиш аслини олганда фарқ қилади [119].

### **I-II босқичдаги паст даражали ёмон сифатли НХЛ ни даволаш.**

Юқори радиотаъсирчанлик хусусиятини инobatга олган ҳолда паст даражали ёмон сифатли НХЛ нинг эрта босқичларини даволашнинг танлов усули бўлиб нур терапияси ҳисобланади. Нурлантиришни режалаштиришда ўсма жараёнининг I ва II босқичларига эга беморлар нур терапияси ёрдамида даво олиши мумкин деган тушунчадан келиб чиқиш керак. Шунинг учун зарарланиш минтаҳаларидан ташқари нурланишнинг йирик тўлали техникаси қулланган ҳолда нур терапияси хушни соҳаларга ҳам ишлатилади [6,54].

Касалликнинг I ва II босқичларида эга, башоратнинг салбий омили бўлган Th5,6 умуртқалари сатхида кўкрак қафаси диаметрининг  $>1/3$  ўлчамига тенг кўкс оралиғи ўсмасига эга беморларни даволашни кимётерапийадан (COP ёки СНОРнинг 6 та курси) бошлаш керак, кейин зарарланиш соҳасида нур терапияси олиб борилади [116].

### **I-II босқичдаги паст даражали ёмон сифатли НХЛ ни даволаш.**

Паст даражали ёмон сифатли НХЛ нинг тарқалган босқичларида терапевтик стратегия ҳозирги вақтгача мунозаралар мавзуси бўлиб қолмоқда, сабаби ўсманинг ушбу вариантлари цитостатик препаратларга паст таъсирчанлиги оқибатида беморларнинг кўпчилик қисмида паллиатив хусусиятга эга. Ўсманинг секин ривожланиши ва касалликнинг узоқ вақт симптомсиз кечиши, шунингдек даволашни эрта бошлаш беморлар яшовчанлигини яхшилаши ҳақидаги



ишонarli маълумотлар йўқлиги кўпчилик вазиятларда кузатиш тактикасига риоя қилишга асос бўлади [112, 141].

Терапевтик аралашувни бошлашга кўрсатма бўлиб қуйидаги мезонларнинг бирон бири мавжудлиги ҳисобланади: В-симптомлар; лимфомага боғлиқ цитопения; периферик қонда гранулоцитлар сони  $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитлар сони тромбоцитов  $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$  ва гемоглобиннинг миқдорининг  $< 90 \text{ г/л}$ ; ўсманинг объектив тасдиқланган тез ўсиши: ярим йил мобайнида 50% ва ундан ортик катталашиши; катта ўлчамлардаги ўсма: алохида лимфатик тугунлар  $> 5 \text{ см}$ , кўкс оралиғи средостение  $> 7,5 \text{ см}$ . [21]

СНОР-терапия паст даражали ёмон сифатли лимфомаларни даволашнинг самарали услуби ҳисобланади. Кимётерапия максимал самарага етгунча олиб борилади ва кейин 2 та кўшимча курс бажарилади. Касалликнинг III босқичи мавжуд беморларда даволашнинг яқунловчи босқичи нур терапияси ҳисобланади. Зарарланишнинг барча нодал ўчоқдари 36 Гр суммар дозадаги нурланишга олинади. Касалликнинг IV босқичида нур терапияси даволашнинг мажбурий компонента ҳисобланмайди, лекин уни амалга ошириш истисно қилинмайди. НХЛ нинг III-IV босқичлари мавжуд беморларда кимёнур даво натижасидаги тўлиқ ремиссияда интерферон а-2р билан тўтиб турувчи терапия қўлланиши мақсадга мувофиқ [79,122].

**Агрессив НХЛ лар.** Клиник кечиши ва даволашга бўлган жавоб хусусияти бўйича агрессив НХЛ ларга Working Formulation да оралиқ ва юқори ёмон сифатли деб таърифланадиган ўсмалар варианты киради. Уларнинг ўзига хос хусусияти қуйидагилардан иборат: юқори пролифератив фаоллик; даволанмаса тезда ўлим ҳолатига олиб келувчи агрессив кечиши; цитостатик препаратларга юқори таъсирчанлик. Юқори даражали ёмон сифатли НХЛ нинг клиник хусусиятлари ўсмали тузилмаларнинг тез ўсиши ва

эрта прогрессилашишга мойиллигидир. III-IV босқичларда асосий даволаш ёндашуви поликимётерапия ҳисобланади. Агрессив диффуз йирик хужайрали В-хужайрали НХЛ ларда кўп дори воситаларига турғунлик гени экспрессиясининг юқори даражаси қайд қилинган, у бирламчи беморларнинг 10-20% да ва рецидив ривожланишида 50-70% ҳолларда аниқланади [44, 83].

Шунга асосланиб даволашни режалаштирганда агрессив НХЛ мавжуд беморлар касаллик босқичларига боғлиқ бўлмаган ҳолда потенциал даволанишга муқаррар деган тушунчадан келиб чиқиш лозим. Башорат эса касаллик гистологик тури, босқичи ва хавф омиллари мавжудлигига боғлиқ. Барча агрессив НХЛ ларни даволашда асосий аҳамият кимётерапияга тегишли. Оралиқ ёмон сифатли ва иммунобласт вариантли ўсмаларнинг ҳаммаси учун стандарт терапия бўлиб СНОР схемаси ҳисобланади [90, 112].

III-IV босқичлардаги беморларда ўсманинг катта массаси мавжуд бўлса биринчи курс давосигача винкрестин ва преднизолон билан дастлабки даво олиб борилади [7, 15, 22].

Агрессив НХЛ ларда кимётерапия ўтказишда тўлиқ ремиссияга эришишга ҳаракат қилиш керак. Цитостатик препаратлар дозасини пасайтириш ва курслар орасидаги интервални узайтириш лозим эмас. Нейтропения мойиллик бўлганда профилактик мақсадда гемопозтик ўсиш омилларини тайинлаш ўзини оқлаган [11,19,128].

Агрессив НХЛ мавжуд беморларни даволашнинг мажбурий компоненти касалликнинг I-III босқичларидаги нур терапияси ҳисобланади.

Нурланиш бирламчи зарарланиш минтақаларида олиб борилади: кимё терапиясидан кейин ўсманинг тўлиқ регрессияси содир бўлган минтақага СД - 36 Гр, қисман регрессияда - 40 Гр. IV босқичли беморларда нур терапиясини

олиб бориш шарт эмас, аммо дастлабки ўсма массаси бор ўчокларни нурлантириш мақсадга мувофиқдир [35,94].

**Кекса ёшдагиларда НХЛ ни даволаш.** Келишилган кекса ёш таснифи тиббий адабиётда йук, бу мезон давлат ва тадқиқот ўтказилган вақтга боғлиқ, аммо кўпчилик манбаларда кекса ёш деб 60 ёшдан катта ёш келтирилган. НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда асосий масала бўлиб ПХТ токсиклигини оширмасдан рецидивлар частотасини пасайтириш ҳисобланади. НХЛ ли кекса ёшдаги беморларни даволашнинг узоқ натижаларини ўрганишда шу нарса аён бўлдики, ўлим ҳолатларининг кўпчилиги лимфома ва уни даволаш билан боғлиқ бўлмасдан, лимфома ташхисланган вақтга келиб аниқланган ёки кейинроқ юзага чиққан ёндош касалликлар (масалан, иккиламчи жиддий ўсмалар) сабабли юзага келган [21,51,99].

НХЛ нинг энг кўп тарқалган тури - диффуз В-йирик хужайрали лимфома (В-ЙХ, Л) янги аниқланган лимфомаларнинг тахминан 40% ни ташкил қилади. Бу кекса ёшдагилар касаллиги: беморларнинг 50% 60 ёшда ва бундай беморларни даволаш жиддий қийинчиликлар туғдиради. Ушбу касалликни даволашда тахминан 25 йил СНОР курси олтин стандарт ҳисобланди. Бироқ, кекса одамларда тўлиқ ремиссия касалликнинг 40-50% ҳолатларидагина қайд қилинади. 3 йиллик ҳодисасиз яшовчанлик ва умумий яшовчанлик, мос равишда 30 ва 35 дан 40% гачани ташкил этади [76,117].

СНОР даволаш схемасинининг самарадорлигини бошқа цитостатик агентларни қўшиш орқали кўтариш ўринишлари фойда бермади, бу балким қўшимча препаратлар циклофосфамид ва доксорубицин дозаларини СНОР схемасида кузда тутилган даражадан камайтириш талаб қилиниши билан боғлиқдир. Кимётерапиянинг анча интенсив схемалари ёмон башоратга эга ёш беморлар учун охириг натижани яхшилаши мумкин, лекин кекса ёшдагиларга оғир ҳисобланади; бундан

axborot-resurs markazi

316237

ташқари СНОР схемасининг ўзи кексалар учун жуда токсик бўлиши мумкин. Ушбу ёш тоифаларидаги беморлар учун анча энгил схемалар ишлаб чиқарилган эди, аммо улар СНОР га қараганда камроқ самарага эга бўлди [97,133,142].

Кимёвий таъсирчан В-ЙҲЛ мавжуд беморларда танлов терапияси бўлиб суяк илигини аутотрансплантацияси билан бирга юқори дозали терапия ҳисобланади. СНОР-симон тартиблар дозасини интенсификациялаш, аутологик трансплантация билан бирга юқори дозали терапияни қўллаш ёмон башоратга эга беморларда яшовчанликни оширади, лекин бу даволаш бемор ёши ва ёндош касалликлар ҳисобига кексалар учун жуда ҳам токсикдир. Шунга боғлиқ ҳолда токсик таъсирни кучайтирмайдиган, лекин жавобларнинг оқилона частотасини таъминлайдиган кимётерапевтик тартиб юқори дозали терапияга нисбатан жуда яхши альтернатива бўлиши мумкин [51,99,138].

Эсда тўтиш лозимки, салбий башоратга эга кекса ёшдаги одамларни даволашда муаммолар юзага келади, бу шунга боғлиқки беморларга ўзида антрациклинли антибиотиклар, жумладан доксорубицинни тўлақонли дозаларда ўз ичига олган кимётерапия тартибини тайинлаш керак бўлади. Лекин бундай даволаш тезда дилатацион миокардиопатия ривожланиши билан кечувчи юрак асоратларига, кейинчалик декомпенсацияланган сурункали етишмовчиликка олиб келиши мумкин. Доксорубицинли схемани қўллаганда, GELA тадқиқоти маълумотларига биноан, СНОР схемасида кекса беморларда кардиотоксиклик 35% ҳолатда учрайди (бунда 8% ни III-IV даражали кардиотоксиклик ташкил қилади) [42]. Доксорубицинни СНОР схемасида идарубицинга алмаштириш (СЮР схемаси) яхши натижалар берди, 1995 йили яқунланган рандомирланган тадқиқот натижаларига кўра, тўлақонли самарадорлик ва умумий яшовчанликда токсиклик профилининг ишонарли яхшиланиши хужжатлаштирилган.

СЮР билан даволаганда алопециянинг анча паст частотаси ва чап қоринча чиқариш фракцияси камайишининг анча паст даражаси қайд қилинган [85,119].

Кекса ёшларда паст даражали ёмон сифатли лимфомаларда охирги вақтларда поликимётерапия схемаларида митоксантрон ва флюдарабин кенг ишлатилмоқда. Ижобий башоратга эга беморларда терапиянинг I қатори сифатида МСР комбинацияси (митоксантрон - 14 мг/м<sup>2</sup> биринчи куни бир марта, лейкокеран - 6 мг/м<sup>2</sup> 1-кундан 10-кунгача ва преднизолон - 25 мг/м<sup>2</sup> 1- кундан 10-кунгача) кенг тарқалган бўлиб, у кўп ҳолларда СОР схемасини ўрнини босмоқда. Башоратнинг салбий омиллари мавжуд бўлганда индукцион терапиянинг биринчи босқичида МАР (митоксантрон, цитарабин, преднизолон), ОРЕН (винкристин, преднизолон, этопозид, новантрон), НОРР (новантрон, винкристин, натулан, преднизолон), MVLP (митоксантрон, тенипозид, лейкокеран, преднизолон) комбинациялари қўлланилади [11,18,98].

СНОР схемаси жорий қилинишидан сўнг 1975 йили таклиф этилган иккинчи авлод тартиби- m-BACOD (лейковорин, блеомицин, адраиамицин, циклофосфамид, онковин, дексаметозон билан бирга метотраксатнинг юқори дозалари), ва учинчи авлод - proMACE-MOPP, proMACE-сyтаBOM и MACOP-B ни қўллаш тажрибаси пайдо бўлди [114,127].

Метотрексатнинг юқори дозалари (3000 мг/м<sup>2</sup>) хисобига m-BACOD нинг биринчи модификациялари юқори токсиклиги уни ўрта дозаларда (200 мг/м<sup>2</sup>) қўллашга ўтишни талаб қилди. m-BACOD қўлланилиши 61% беморларда тўлиқ ремиссия (ТР)га олиб келди, 76% беморларда рецидивсиз кечиш медианаси 3,6 йил ни ташкил этди. Режалаштирилган 1, 3 ва 5 йиллик яшовчанлик, мос равишда 80%, 63% ва 60% га тенг [71,136]. ТР га эришилганда рецидивсиз 5 йиллик давр кўпчилик беморларда (74%) қайд қилинган. Юқори умумий

токсиклик (97%) ҳолатида токсикликнинг асосий кўринишлари мукозитлар (44%) ва пулмонитлар (18%) бўлди (97%). Фатал токсиклик 8% ни ташкил қилди ва узоқ вақтли нейтропениядаги прогрессиранувчи блеомицинли пулмонал фиброз ва сепсис билан боғлиқ бўлди [123].

Бошқа йуналишда Goldie-Coldmannнинг ўсмага қарши агентлар сони оширилганда резистентликни енгиш гипотезасини ривожлантиришга асосланган ҳолда pro-MACE (циклофосфан, адриамицин, этопозид, преднизолон, метотрексатнинг юқори дозаси) комбинациясининг MORP схемасини ёки cyta-BOM (цитарабин, блеомицин, винкрестин, метотрексат) компонентини қўшиш орқали такомиллаштирилган. MORP бир нечта (3 ёки 4) ой даволашдан кейин қонсолидация сифатида қўлланилди. proMACE- cytaBOM катта интенсивлик (proMACE-MORP дан 25% усутун) ва ишланмалар: ПР частотаси 65% дан 80% гача ўзгариб турди, беморларнинг 50% уч йил давомида касаллик белгиларига эга бўлмади [132,140].

Канада тадқиқотчилари MACOP-B комбинациясини - доксорубицин, циклофосфан, винкрестин, блеомицин ва фолий кислотаси билан бирга метотрексатнинг ўртамиёна дозаларини уз ичига олган узлуксиз 12 хафталик даволашни тавсия қилишди: ТР 84% ҳолатда қайд қилинди, 3 йиллик яшовчанлик - 67%, 8 йиллик яшовчанлик - 62%, 8 йиллик рецидивсиз яшовчанлик эса 52% ни ташкил этди. Лекин терапиянинг асосий мураккаблиги мукозитлар учраш тезлигининг юқорилиги (50-75%) бўлди; оғир инфекцион асоратлар 11% беморларда учради, токсик леталлик эса 6- 7% беморларда юзага келди [114, 133].

Шундай қилиб, иккинчи ва учинчи авлод схемаларини яратиш ва қўллаш бир вақтнинг ўзида токсиклик ошиши шароитида даво самардорлигини кўтариш имконияти мавжудлигини намоён қилди. Бу мақсадга йўналтирилган

тадқиқотларда иккинчи ва учинчи авлод схемалари самардорлигини СНОР схемаси билан қиёсий таққослаш ишларини олиб боришни тақоза қилди, бунинг натижаси бўлиб диффуз йирик хужайрали ва иммунобласт НХЛ ларда I терапия қатори сифатида СНОР схемасини (самардорлиги бўйича бир нархли ва кам токсиклиги) ва даволашнинг II ҳамда кейинги босқичларида кўп компонентли иккинчи ва учинчи авлод тартибларини ишлатиш ҳақидаги хулоса бўлди [21,31,45]. Кайта даволаш учун поликимётерапиянинг катор схемалари ҳам такдим этилган, улар даволашнинг биринчи босқичларида камдан-кам ҳолларда қўлланиладиган дори препаратларини уз ичига олади: цитозар НОАР-Bleo, MAP, PAC), цисплатин (СЕМР, МЕРD, РЕВ), ифосфамид (VIM, MIV), метил-гаг (MIME, VIMMM), этопозид ва митоксантрон (СЕРР[B], OPEN, VEMP, BACOD-E). Бу комбинациялар юқори ва урта-юқори дозаларда (ASAP, ESAP, DНАР) қўлланилиши мумкин. Аспарагиназа кўлаган схемалар - LOP, LOAP ҳам самарали. Улар суяк илигининг ОЛЛ типидagi лейкомик трансформациясида шубҳасиз перспективдир, лекин, бундан ташқари тарқалган диффуз йирик хужайрали НХЛ рецидивларида сезиларли ижобий таъсир кўрсатишади [2,97].

НХЛ да юқори дозали кимётерапия. Суяк илиги трансплантацияси (СИТ) - даволаш курсидан сўнг аутоген ёки HLA бўйича танланган суяк илигини инфузия қилиш резистент ёки рецидивланган касалликда анча интенсив кимётерапия қўлланилишига имконият беради. Иммунотерапиянинг таъсири ва ўсиш омилларини қўллаш ўрганилмоқда [63].

Ҳозирги вақтда рецидивларни даволашда турли юқори дозали кимётерапевтик тартиблар АуТКМ билан бирга қўлланилади. Биринчи марта такдим этилган ВАСТ тартиби (кармустин, цитарабин, циклофосфамид, тиогуанин) кейинчалик кармустин дозасини кўпайтириш орқали идентификация қилинган эди. ВЕАМ тартиби (этопозид, мелфалан) ВАСТ нинг токсик тартибини пасайтириш

мақсадида ишлаб чиқилган эди. Лекин, имкони бор барча ўринишларга қарамасдан, рецидивларни даволашда қўлланиладиган ҳамма тартиблар юқори токсик бўлиб қолмоқда ва узоқлашган асоратлар, иккиламчи ўсмалар ривожланиши юқори хавфи билан бирга кечади. [36,72,131].

**НХЛ да нур терапиясини қўллаш.** Ёмон сифатли НХЛ лар трансформацияланган лимфоид хужайраларнинг юқори радио таъсирчанлиги боис ионлантирувчи радиация билан потенциал даволанадиган ўсмалар ҳисобланади. Бундан ташқари, лимфоид ўсмалар нисбатан тез ўсиши билан хусусиятланади. НХЛ учун ҳажмнинг икки баробар катталаниши 20-40 кун доирасида туради (медиана 15 кун). Буларнинг барчаси ионлантирувчи радиациянинг ўсмага қарши бевосита яхши самарасига боғлиқ, аммо яшаб қолган ёмон сифатли хужайраларнинг тезлашган репопуляцияси хавфи имкони бор, биринчи навбатда салбий башорат омиллари мавжуд беморларда, бу бирламчи резистентлик ва эрта рецидивланишга, асосан юқори даражали ёмон сифатли НХЛ ларда кузатилади. Шунга боғлиқ ҳолда радиация дозасини тезлашган мултифракциялаш ёрдамида нур давосининг идентификацияси тасдиқланган ҳисобланади [5,27,120].

Америка олимлари маълумотларига биноан [76] НХЛ да зарарланган лимфа тугунларининг 3,5см гача ўлчамида одатий фракциялаш усулида 29,1- 39,1 Гр дозада нурлантириш 100% локал ўсма назоратини беради ва ПХТ СНОР нинг 3-6 циклига эквивалентдир. Лимфа тугунлари диаметри 10 см дан катта бўлганда 40 Гр фақат 70% локал назоратни таъминлайди; бунда ПХТ СНОР нинг 6 цикли маҳаллий ўсма жараёнини тўла назорат қилади [22, 83].

Йирик радикал нур терапияси ва “ тизимли нур терапияси ” (ТНТ) паст ва ўрта даражадаги ёмон сифатли НХЛ ларни даволашдаги муҳим мустақил услублари ҳисобланади. Анча кўп учрайдиган фолликуляр НХЛ ионлантирувчи радиацияга



юқори таъсирчандир ва нурланган минтақада рецидивлар жуда ҳам кам учрайди. I-II босқич фолликуляр НХЛ мавжуд беморларнинг ярми даволашнинг ягона услуги сифатида нур терапияси қўлланилгандан кейин 10-15 йил мобайнида рецидивларга эга булмади [44, 127], яъни эрта босқичлардаги фолликуляр НХЛ га эга беморлар фақат йирик тўлали нурланиш қўлланилгандагина даволаниши мумкин.

Ёмон сифатли ўсмаларда СЛТ ни текшириш ушбу йуналишнинг истиқболлигидан далолат беради, асосан аутологик ТКМ билан бирга. Олдиндан ёмон башоратга эга беморларда даволашнинг ишонarli натижалари, ва бунда ремиссияга олиб келиш ҳолатларининг тезлашиши қайд қилинади [8]. НХЛ га чалинган беморларда танани турли тартибларда субтотал нурлантириш қўлланилганда ПКТ цикли билан солиштириладиган ўсмага қарши шубҳасиз самара аниқланган.

Лекин схемаларни пухта таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, лимфомаларда кўтара олишлик ва ўсмага қарши таъсири бўйича РОД ни 1 Гр дан кунига ёки кунора 5 сеансдан СД 5 гр гача қўллаш оптимал ҳисобланади [1, 47, 93, 122].

Нур терапияси зарарланган аъзо ёки тўқиманинг локал ўсмага қарши назоратини таъминлаган ҳолда экстранодал НХЛ ларни даволашда муҳим аҳамият касб этади. Нур терапиясининг рецидивларни даволашдаги аҳамияти муҳим: нурланиш майдонида ёки унинг чети бўйлаб юзага келадиган ҳақиқий ва маргинал рецидивларда, нурланмайдиган минтақалардаги рецидивларни нурлантиришда. Тарқалган ва диссеминарланган рецидивларда тизимли ўсмага қарши терапиянинг компоненти сифатида танани субтотал ва сегментар нурлантириш борган сари ошиб борувчи рол ўйнайди [116,134,138].

Шундай қилиб, нур терапияси ижобий башорат белгиларига эга ёмон сифатли ўсмаларнинг эрта ва оралик

босқичларини даволашнинг ягона самарали услубидир ва бирламчи комбинирланган даволашнинг муҳим компонентидир. Нур терапияси фақат ПКТ олган беморларда юзага келган локал ва тарқоқ рецидивларда катта рол ўйнайди; бундан ташқари, ионлантирувчи радиация рецидивларда қайта нурлантиришда ҳам қўлланилади. СЛТ танани субтотал нурлантириш кўринишида тарқоқ ёмон сифатли лимфома ва рецидивларда тизимли ўсмага қарши даволашнинг янги компонента ҳисобланади [1,9,115].

**Комбинирланган кимёну терапияси.** Ёмон сифатли лимфомаларнинг комбинирланган давосига келсак, нур компонентининг суммар ўчоқли дозаси даражаси ва уни пасайтириш зарурлиги масаласи ўрганилмаган. Маълум бир марказлар дозани ўзгартирмасликни, бошқалари дозани 25-30 Гр гача пасайтиришни маъқул кўришади [92,114].

Комбинирланган кимёну терапияси I-II босқичлардаги НХЛ ни даволашнинг стандарт услуби ҳисобланади [116]. ПКТ ва нур терапиясидан кейин рецидивларни даволаш натижалари алоҳида етарлича тўла ўрганилган ва кўп сонли хабарномаларда чоп этилган, аммо уларнинг биргаликда, комбинацияда қўлланилиши адабиётларда деярли акс эттирилмаган. Айрим ишлар бўйича аниқлаш имкони бўлдики, юқори дозали терапия қўлланилганда комбинирланган даводан сўнг рецидивлардаги ремиссияларга 56-76% ва хатто 86% ҳамда 100% беморларда эришиш мумкин. Г.В.Круглова ва И.А.Финогенова маълумотларига кўра (1997), НХЛ нинг бошланғич (I- PA) босқичларида кимёну терапиясини қўллаш унинг НХЛ нинг хар қандай морфологик турида юқори самарадорлиги кўрсатилган: ТР учраш тезлиги 90% ни, рецидивсиз 5-7 йиллик яшовчанлик 63-82% ни ташкил этади. I босқичда ва паст даражали ёмон сифатли ўсмаларда натижалар биров яхшироқ. Лекин келтирилган маълумотлар башорат белгилари бўйича ажратилмаган ва олдин олиб борилган

кимётерапиядан кейинги рецидивлар билан бир гуруҳда кўриб чиқилган. TP учраш тезлиги ёки аниқлаштирилмаган, ёки кенг доирада (14-52%) ўзгариб туради [1,8].

### 1.3. НХЛ ни даволашда янги дори препаратларини қўллаш

Фолликуляр лимфома ва паст даражали ёмон сифатли бошқа НХЛ ларда индукцион терапиянинг I чизиғи босқичида терапевтик имкониятларни яхшилаш йуналишларининг бири бўлиб флюдорабин монофосфатни (Флюдар, «Schering» фирмаси) қўллаш ҳисобланади. Флюдарнинг устунлиги статистик ишонарли тарзда ( $p < 0,01$ ) тасдиқланган: умумий самарадорлик юқори (CVP даги 53% га солиштирганда 69%) бўлди, тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 2 маротаба кўпроқ кузатилди (CVPдаги 17% га нсибатан 39%) [81]. Ушбу беморларда бирламчи терапияни яхшилаш ҳожиши асосланган тадқиқотлар бажарилишига асос бўлди (GOELAMSGroup) ва у дори препаратининг самарадорлигини тасдиқлади [9,77,81].

Идарубицин ва циклоспориннинг аналоги - PSC-833 кўп сонли дори турғунлиги модулятори ҳисобланади, ва уларнинг таъсири бирламчи- рефрактер ва юқори ёмон сифатли лимфосаркомалар рецидив шаклларида ўрганилган. Идарубициннинг цитарабин ёки этопозид ва ифоофамид билан бирга (стандарт ва юқори дозаларда) қўллаш тажрибаси рефрактер ва рецидив НХЛ ларда 50% дан ортик самарадорликни намоиш қилиш имконини берди; дастлабки терапияга жавоб самарадорлигига боғлиқлик йўқлиги ушбу маълумотларни алоҳида аҳамиятлилигини тасдиқлайди [18,70]. Мабтера (ритуксимаб) - нормал ва ёмон сифатли В-лимфоцитларнинг CD20 трансмембран антигени билан специфик боғланиш хоссасига эга химик моноклонал антитанчалар (MA) антитаначали цитотоксикликни индуцирлаб апоптозни бошлаб беради [21,43,51,127]. Ушбу

препарат олдин олиб борилган кимётерапияга таъсирчан бўлмаган (резистент кечиш, рецидивли) ўсмалар мавжуд беморларда самарали деб ҳисобланган. Бундай салбий беморлар гуруҳида 62% ремиссияга эришиш имкони бўлди, бунда 32% тўлиқ ремиссияга эришилган. Прогрессирланиш медиана вақти бир йилдан кўпроқ (13,2 ой) ни ташкил қилди [8].

Тоситумомаб - бу сичқон МКА си, у нормал ва ёмон сифатли В- хужайралар юзасида жойлашади ва CD20 антигенларига таъсир қилади. Веххаг - тоситумомаб ва 131J тоситумомаб асосидаги препарат (ишлаб чиқарувчи - Cogix/GSK), 2003 йили FDA томонидан ритуксимабга резистент, кимётерапиядан кейинги рецидивлар ҳолатларида CD20 мусбат фолликуляр НХЛ га эга беморларни даволаш учун маъқулланган. Веххаг CD20 мусбат фолликуляр НХЛ га эга беморларни даволаш учун трансформация мавжудлиги ёки йўқлигида, яъни касаллик ритуксимаб таъсирига турғун бўлишида ёки ритуксимабли кимётерапиядан кейин рецидивлар кузатилганда кўрсатилгани тасдиқланган [4,128].

Алемптузумаб (Кампат, Campath) - CD52 билан боғланувчи гумонизированное МКА. Ушбу антиген нормал (В- и Т- лимфоцитлар, НК- хужайралар, моноцитлар ва макрофаглар) ва ёмон сифатли хужайраларда экспрессияланган. Резистент сурункали лимолейкоз мавжуд 93 беморларда тўлиқ ёки қисман ремиссия 33% ҳолатларда эришилган (прогрессирланишгача бўлган вақт 9 ойдан кўпни ташкил қилди). Лекин дори препарати юқори токсикликка эга [112,139].

НХЛ ташхисланган беморларни даволашнинг янги имкониятлари Епратузумабани - нормал ва ёмон сифатли В- хужайраларда экспрессияланган CD22 антигенига қарши инсонга яқинлаштирилган МКА ни ўрганишга боғлиқ. Клиник текширувларнинг I босқичи натижаларига биноан препарат

паст токсиклиги билан фарқ қилади (камдан-кам ҳолларда I даражали инфузион реакциялар ўрин олди). Фолликуляр лимфоманинг рецидивларида тўлиқ ёки қисман ремиссия 13 та беморнинг 6 тасида олинган. Резистент диффуз йирик хужайрали лимфомада самарадорлик частотаси 23% ни ташкил қилди [118].

В-хужайрали лимфомаларда ўрганилаётган бошқа препарат Аполизумб (Apolizumab, Remitogen, Hu1D10), яъни HLA-DRга боғлиқ инсонга яқинлаштирилган МКА ҳисобланади. Соғлом одамларда II синф гистомослик антигени экспрессияси В-хужайраларда, периферик қон моноцитларида ва дендрит хужайраларда учрайди. HLA-DRнинг 1D10 антигени 33-70% В-хужайрали лимфомаларда ва тахминан 60-80% сурункали лимфолейкозхужайраларида экспрессияланган [129,134].

**Иммунтерапия. НХЛ да а-интерферонларни қўллаш.** Интерферон альфа-2а - юқори тозаланган оқсил, 165 та аминокислотани сақлайди, молекуляр массаси чамаси 19000 дальтон. Уни E.coli нинг ген-инженер штаммини қўллаган ҳолда рекомбинант ДНК технологияси бўйича олишади, E.coli ДНК си одамнинг ушбу оқсили синтезини кодлайди. Роферон А табиий одам альфа-интерферонларининг кўпчилик хоссаларига эга. Роферон-А нинг ўсмага қарши таъсири асосий механизми хозирча маълум эмас. Роферон-А билан кайта ишланган одам ўсма хужайраларида (HT29 хужайраларида) ДНК, РНК ва оқсил синтези ишонарли камаяди. Кимётерапияга (нур терапияси ёки усиз) қўшимча тарзда Роферон-А ни тайинлаш рецидивсиз яшовчанликни ва прогрессирланишсиз яшовчанликни узайтиради, стандарт кимётерапиядан кейин тўтиб турувчи терапия сифатида тавсия этилади (нур терапияси ёки усиз) [119,137].

Интрон-А препарати парентерал юборишга мўлжалланган юқори тозаланган рекомбинант интерферон альфа-2b. E.coli клонидан бактерияларнинг плазмидаларини интерферон

синтезини кодловчи одам лейкоцитлари гени билан гибридизациялаш йули орқали олинган. Интрон-А Ўсма хужайраларига пролиферацияга қарши таъсир кўрсатади, шунингдек вирусга қарши ва иммунмодулловчи таъсирларига ҳам эга. НХЛ да Интрон-А кимётерапияга қўшимча тарзда тайинланади [137]. Европадаги 136 та марказлар томонидан альфа-интерферонни (а-ИФН) қўллаш натижаларининг мета-таҳлили олиб борилиши (1998) ишонарли тарзда шуни кўрсатдики, паст даражали ёмон сифатли НХЛ да уни қўллаш тўтиб турувчи терапиянинг стандарт услуби бўлиши керак, натижаларга кўра, препарат ПР шароитида қўллашдан кўра ишонарли яхши. а-ИФН ни қўллаш 5 йиллик яшовчанликни 20% га кўпайтиради (а-ИФН тўтиб турувчи терапияси бўлмаган 50% га қарши 70%) [121,135].

**Ўсиш омиллари.** НХЛ да **интерлейкинлар қўлланилиши.** Интерлейкин-2 (IL-2) ни киритиш Т- ва В-лимфоцитлар пролиферацияси тезлашишини, Т-боғлиқ антигенга нисбатан иммун жавоб ошишини, макрофагларнинг функционал захираси тикланишини таъминлайди. Бунда CD19 га қарши моноклонал антитаначалар билан бирга рекомбинант IL-2 нинг узоқ вақтли инфузияси қўлланилади. IL-2 ўткир миелоид лейкоз (УМЛ) нинг давомли ремиссиясини чақариши мумкин [Anderson]. R. et al., 1998; Jaffe E.S. et al., 2001]. Интерлейкин-14 (IL-14) В-лимфоцитлар ўсиш омили ҳисобланади. Ушбу интерлейкин гиперпродукцияси В-хужайрали НХЛ нинг прогрессирланишига сабабчи бўлади. Яқиндаги тадқиқотларда IL-14 га таъсир қилувчи антитаначалар В-хужайрали НХЛ ўсишини секинлаштириши кўрсатилган [116,129].

### **Боб бўйича резюме**

Ҳозирги вақтда НХЛ жахонда энг кўп учрайдиган онкогематологик касалликларнинг бири ҳисобланади ва ёмон

сифатли лимфопролифератив зарарланишлар ҳолатларининг ярмини ташкил қилади. НХЛ билан касалланиш ўсишига ҳаёт давомийлиги, лимфомаларни ташхислаш сифатининг яхшиланиши, ОИТС эпидемияси етарли даражада ўз ҳиссасини қушди.

60 ёшдан катта ёшдаги беморларда НХЛ кўпчилик ҳолларда ҳаётий муҳим аъзолар ва йирик қон томирларга ўсиб кирувчи ёки уларни сиқиб қуювчи лимфа тугунларининг йирик қонгломератлари ҳосил бўлиши, жигар ва талоққа метастаз бериши билан жуда тез ва етарлича агрессив кечади. НХЛ мавжуд кекса беморларда анча ёш беморларга солиштирганда касаллик башорати яхши эмас, асосан касалликнинг рефрактер ёки рецидивли шаклларида. Кекса ёшдаги беморлар ҳаёт сифати даражаси, тизимли поликимётерапия олиб борилишига қарамасдан, етарлича паст қолмоқда, биринчи навбатда, олиб борилаётган даволашнинг токсик самараси ҳисобига. Нур терапиясини амалга ошириш ушбу тоифадаги беморларда ўсма жараёнининг кенглиги ва умумий ҳолатининг оғирлиги сабабли мураккаб.

НХЛ га чалинган кекса ёшдаги беморларни даволашнинг мураккаблиги уларда ўсмага қарши резистентликнинг иммунологик механизмлари пасайиши, ёндош сурункали касалликлар, реактивлик захирасининг камайиши, организмнинг психологик ва биологик мослашиши пасайиши, фармакологик резистентлик, шунингдек эрта рецидивланиш ва прогрессирланишга мойиллиги билан тушунтирилади.

Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда поликимётерапиянинг токсиклигини оширмасдан рецидивлар учраш тезлигини пасайтириш асосий масала ҳисобланади, аммо ҳозирги кунга келиб бу муаммо ўзининг ечимидан йирокдир.

## II БОБ.

### ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ

#### 2.1. Текширилган беморларнинг умумий тавсифи

Ўзбекистан Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика онкологик илмий маркази кимётерапия бўлими ва Самарканд вилоят онокология диспансерида 2005-2009 йиллари НХЛ II-III босқичлари мавжуд 106 нафар беморларда ташхислаш ва даволаш натижалари ўрганилди. Тадқиқот ўтказиш учун 60 ёшдан катта НХЛ билан касалланган 2 гуруҳ беморлар ва 20-44 ёшдаги НХЛ ташхисланган 1 гуруҳ беморлар шакллантирилди (Жадвал 1).

Жадвал 1

Ноходжкин лимфомалари бор беморларнинг тадқиқот гуруҳлари бўйича тақсимланиши, n=106

Ёши	Беморлар гуруҳи	ПКТ схемаси	НХЛ мавжуд беморлар					
			Жами		Эркак		Аёл	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
60 ёшдан катта	I гуруҳ, n=34	СОР	18	52,9	10	29,4	8	23,5
		СНОР	16	47,1	8	23,5	8	23,5
	II гуруҳ, (+Глутоксим), n =23	СОР	11	47,8	6	26,1	5	21,7
		СНОР	12	52,2	7	30,4	5	21,7
20-44 ёш	III назорат гуруҳи, n=49	СОР	18	36,7	10	20,4	8	16,3
		СНОР	31	63,3	16	32,7	15	30,6

I гуруҳни 60 ёшдан катта 34 та бемор ташкил этди, шулардан 18 тасида (52,9%) ПКТ нинг 4-6 курси СОР схемаси бўйича (циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> 1-5 кунлар, винкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1-5 кунлар) амалга оширилди. 16 та (47,1%) беморлар СНОР схемаси бўйича ПКТнинг 4- 6 курсини олишти (циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, винкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1-



куни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1-5 кунлар). I гуруҳнинг 6 (17,6%) беморида шунингдек СД 36-40 Гр доирасида нур терапияси амалга оширилди. Резистент ёки қисман регрессияланган ўсмаларнинг локал нурланиши олиб борилди, ПКТ дан сўнг тўлиқ ремиссия мавжуд бўлган беморларда даставвал массив зарарланган минтакалар, экстралимфатик ўчоқлар нурлантирилиши бажарилди. Бир марталик ўчоқли дозалар 2 Гр ни ташкил этди, нурлантириш мароми - ҳафтада 5 фракцияга тенг бўлди.

II гуруҳни 60 ёшдан катта 23 та бемор ташкил этди, улардан 11 таси (47,8%) да СОР схемаси бўйича ПКТ ва 12 таси (52,2%) да СНОР схемаси бўйича ПКТ бажарилди. Ушбу гуруҳда ПКТ Глутоксим препарати билан биргаликда олиб борилди, бунда Глутоксим 60 мг/кун дозада м/о ПКТ бажаришдан 4 кун олдин, 90 мг/кун дозада ПКТ бажарилган кунлари ва 60 мг/кун дозада ПКТ курси тугагандан кейин 4 кун ўтиб берилди (Горбунова В.А. ва бошқ., 2003). 4 та (17,4%) беморга 36-40 Гр суммар дозада (СД) нур терапияси ҳам амалга оширилди.

Кексаларда НХЛ нинг клиник кўринишлари хусусиятларини ва даволашнинг самарадорлигини ўрганиш учун 20-44 ёшлардаги 49 нафар бемордан иборат назорат - III гуруҳ шакллантирилди. Шулардан 18 бемор (36,7%) СОР схемаси бўйича, 31 таси (63,3%) СНОР схемаси бўйича ПКТ олишти. Ушбу гуруҳда 36-40 Гр СД нур терапиясини 9 (18,4%) бемор олди.

Гуруҳларда эркак жинсидагилар 31 тани (54,4%), аёллар 26 тани (45,6%) ташкил қилди, беморларнинг ўртача ёши 68,2±3,6 йилга тенг бўлди (жадвал 2). Эркаклар ва аёллар нисбати 1,19:1 ни ташкил этди.

III назорат гуруҳида 20-44 ёшдаги эркак жинсидаги беморлар 26 (53,1%), аёллар 23 (46,9%) нафарга тенг бўлиб, ўртача ёш 34,4±2,3 ни ташкил қилди. Эркаклар ва аёллар нисбати 1,13:1 га тенг бўлди.

НХЛ билан касалланган беморлар анамнези маълумотларини ўрганиш шуни кўрсатдики, кекса ёшдаги беморларнинг 8 тасида (14,0%) касаллик давомийлиги 1 ойгача, 18 тасида (31,6%) - 2 ойгача, II тасида (19,3%) - ~3 ойгача, 8 тасида (14,0%) - 6 ойгача, 7 тасида (12,3%) - 1 йилгача ва 5 тасида (8,8%) - 2 йилгача бўлган муддатни ташкил қилди (жадвал 3). Терапия ўтказилишигача касалликнинг ўртача давомийлиги  $4,3 \pm 0,4$  ойни ташкил қилди.

**Жадвал 2.**

**Ноходжинли лимфомалар мавжуд беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимланиши**

Ёш (йил)	НХЛ мавжуд кекса беморлар (60 ёшдан катта), n=57						НХЛ мавжуд назорат гуруҳидаги беморлар (20-44 ёш), n=49					
	Жами		Э		А		Жами		Э		А	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29	-	-	-	-	-	-	18	36,7	7	14,3	11	22,4
30-39	-	-	-	-	-	-	20	40,8	14	28,6	6	12,2
40-49	-	-	-	-	-	-	11	22,4	5	10,2	6	12,2
50-59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60-69	44	77,2	25	43,9	20	35,1	-	-	-	-	-	-
70-79	13	22,8	6	10,5	6	10,5	-	-	-	-	-	-
Жами:	57	100	31	54,4	26	45,6	49	100	26	53,1	23	46,9

**Жадвал 3**

**Ноходжинли лимфомалар мавжуд беморларнинг анамнез маълумотлари**

Касаллик анамнези	НХЛ мавжуд кекса беморлар (60 ёшдан катта), n=57		Назорат гуруҳидаги НХЛ мавжуд беморлар (20-44 ш), n=49	
	Абс.	%	Абс.	%
1 ойгача	8	14,0	7	14,3

2 ойгача	18	31,6	17	34,7
3 ойгача	11	19,3	10	20,4
6 ойгача	8	14,0	7	14,3
1 йилгача	7	12,3	5	10,2
2 йилгача	5	8,8	3	6,1
Жами	57	100	49	100

III назорат гурувдаги беморларнинг 7 нафарида (14,3%) касаллик давомийлиги 1 ойгача бўлган муддат 17 тасида (34,7%) 2 ойгача, 10 тасида (20,4%) 3 ойгача, 7 тасида (14,3%) 6 ойгача, 5 тасида (10,2%) 1 йилгача ва 3 тасида (6,1%) 2 йилгача бўлган муддат аниқланди, касалликнинг ўртача давомийлиги  $3,7 \pm 0,3$  ойга тенг бўлиб чиқди.

4-жадвалда AnnArbor (1971) бўйича НХЛ мавжуд беморларни клиник жихатдан босқичлаш келтирилган.

#### Жадвал 4

**Ноходжинли лимфомалар ташхисланган беморларда касаллик клиник босқичлари (Ann Arbor, 1971)**

НХЛ варианти	НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан катта), n=57		НХЛ мавжуд назорат гуруҳи беморлари (20-44 ёш), n=49	
	Абс.	%	Абс.	%
ПА	1	1,8	3	6,1
ПВ	2	1,8	4	8,2
П <sub>Е</sub> А	4	7,0	3	6,1
П <sub>Е</sub> В	7	12,3	5	10,2
ША	6	10,5	5	10,2
ШВ	12	21,1	9	18,4
Ш <sub>Е</sub> А	6	10,5	8	16,3
Ш <sub>Е</sub> В	13	22,8	7	14,3
III <sub>С</sub> А	-	-	1	2,0
III <sub>С</sub> В	3	5,3	-	-
III <sub>В+С</sub> А	1	1,8	-	-
IП <sub>Е+С</sub> В	2	3,5	4	8,2
Жами:	57	100	49	100

## 2.2. Текшириш услублари

Даво бошлангунча НХЛ мавжуд барча беморларда қуйидагиларни ўз ичига олган текширувлар олиб борилди:

1. Интоксикация симптомлари ва лимфатик тугунлар ўсиш суръати мавжудлигига алоҳида эътибор қаратган ҳолда синчковлик билан анамнез йиғиш.

2. Ҳамма периферик лимфа тугунлари (жаҳ ости, бўйин-ўмров усти, ўмров ости, қўлтиқ ости, ёнбош, чов, сон, тирсак, энса) гуруҳларини, жигар ва талоқни пухталиқ билан пайпаслаб текшириш.

3. ЛОР-шифокор кўриги (танглай ва бурун-халқум мўртаклари ҳолати).

4. Эксцизион биопсия. Текшириш учун энг эрта пайдо бўлган лимфатик тугун танланди, у тўла олиб ташланди.

5. Ультратовуш текшируви (УТИ): а) барча периферик лимфа тугунлар гуруҳларида, бўйин, ўмров усти ва ўмров ости, қўлтиқ ости, сон, чов соҳаси тугунлари қўшилган ҳолда олиб борилди; б) жигар, талоқ, парааортал, ёнбош лимфа тугунларини текширган ҳолда корин бўшлиғини текшириш. УТИ 106 та (100%) беморларнинг ҳаммасида «Sonoscor-30» (Германия) аппаратида амалга оширилди. Текширувлар УзР ССВ РОИМ ультратовуш бўлимида ва Самарканд ВОД да олиб борилди. Юза структураларнинг етарлича равшанлашиш қобилиятларига эришиш учун юқори частотали датчик (5 МГц) қўлланилди.

6. Кўкрак қафаси ва корин бўшлиғи, кичик тос аъзоларининг компьютер томографияси (КТ). КТ беморларда ўсма тарқалганлигини, ўсма инвазиясининг чуқурлигини, регионар лимфа тугунлари, атрофдаги клетчатка ва яқинда жойлашган анатомик тузилмаларнинг ҳолатини аниқлаш мақсадида олиб борилди. Текширувлар Siemens фирмаси «Somaton» компьютер томографида (Германия) УзР ССВ РОИМ да олиб борилди.

7. Беморда оғриққа шикоят бўлганда, шунингдек лимфатик тугунлар қўшилган тарқоқ ўсма жараёни мавжудлигида суяклар рентгенографияси белгиланди.

8. Қоннинг клиник таҳлили: эритроцитлар, гемоглобин, тромбоцитлар миқдори, лейкоцитар формула, ЭЧТ ни аниқлаш бажарилди.

9. Қоннинг биокимёвий таҳлили: креатинин, мочевино, билирубин, умумий оқсил, трансаминазалар (УЗР ССВ РОИМ), ЛДГ (ТТА МИТЛ) миқдорлари текширилди.

10. Қонни ОИТС га таҳлил қилиш.

#### Жадвал 5.

#### Ноходжкинли лимфомалар мавжуд беморларни назорат текшириш натижалари

Текшириш услуби	Даволашдан кейинги муддатлар		
	1 - ва 2-йиллар	3-, 4- ва 5-йиллар	5 йилдан кейин
Физикал	хар 3 ойда	хар 6 ойда	йилига бир марта
Лейкоцитар формула ҳисобланиши билан қоннинг умумий таҳлили	Хар 3 ойда	хар 6 ойда	йилига бир марта
ЛДГ даражасини аниқлаш	3, 6, 12 ва 24-ойларда	-	-
Кўкрак қафаси рентгенографияси	хар 6 ойда	хар 6 ойда	йилига бир марта
Кўкс оралиғи бошланғич массив зарарланишида кўкрак қафаси аъзолари КТ	хар 6 ойда	йилига бир марта	кўрсатмалар бўйича
Корин парда бўшлиғи ва корин парда орти бўшлиғи аъзоларининг УТТ	хар 6 ойда	хар 6 ойда	йилига бир марта

Даволаш тугатилгандан сўнг 5-жадвалда келтирилган муддатларда назорат текширувлари бажарилди.

**Морфологик текширувлар** УзР ССВ РОИМ патоморфология бўлимида амалга оширилди. Ҳамма 106 та беморлардан олинган гистологик препаратлар таҳлил қилинди. Гистологик ва гистокимёвий текширишларни унификациялаш қўлланмасига биноан биопсия ва операцион материал қайта ишланди: 10% ли нейтрал формалинда фосфат буфери иштирокида (рН=7.4) 24 соатдан кам бўлмаган вақтда фиксацияланди, қонцентрацияси ортиб борувчи спиртда сувсизлантирилгач, материал парафинга қўйилди. Тайёрланган блоклардан серияли кесимлар олинди. Морфологик манзара гематоқсиллин ва эозинда бўялган препаратларда ўрганилди, нордон ва нейтрал мукополисахаридлар (гликозаминг-ликанлар) Шифф реактиви ва алциан кўкида комбинирланган бўяш йули билан аниқланди. Гистологик кесимлар «МБИ-6», «Leica» светооптик микроскоплари остида ўрганилди.

**Липидларнинг перекисли оксидланишини** ўрганиш Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) нинг Марказий илмий-тадқиқот лабораториясида (МИТЛ) да олиб борилди. Қон оч коринга тирсак венасидан 5 мл микдорда олинди ва 1500 айланиш/дақ тезликда 10 дақиқа мобайнида центрифугаланди. Таҳлилни амалга ошириш учун қон зардобини тезда ишлатиш зарур ёки  $t = -20^{\circ}\text{C}$  да музлатган ҳолда сақлаш керак.

Қон зардобида липидларнинг перекисли оксидланиш (ЛПС) маҳсулотлари ошиши, шунингдек детоксикация ферментлари фаоллигининг кўтарилиши эндоген интоксикацияси (ЭИ) нинг носпецифик тестлари ҳисобланади. Зардоб супероксиддисмутаза (СОД) фаоллигини НАДИ ва феназинметасулфат иштирокида нитрокук тетразолий тикланиш тезлиги пасайиши услуги бўйича аниқладик. Ген қонюгатлар (ДК) даражаси тўлқин узунлиги 215, 220 ва 232 нм бўлганда изопропанол экстрактлари сингиши жадаллигига нисбатан баҳоланди. Тўлқин узунлиги 215 нм бўлганда

оксидланмаган липидлар, 232 нм бўлганда эса линол, линолен ва араҳидин кислоталари оксидланишида ҳосил бўладиган ген қонюгатлар сингиши содир бўлади [12, 26].

ЛПО интенсивлиги ҳақида ЛПО нинг иккиламчи маҳсулоти - малон диалдегиди (МДА) даражаси ўзгаришига қараб хулоса қилдик. Услуб шунга асоланганки, юқори ҳароратда нордон муҳитда МДА 2-тиобарбитурат кислота (2-ТБК) билан реакциялашади ва 535 нм да максимум сингиш хоссасига эга пушти рангли триметинли комплекс ҳосил қилади [26].

Эритроцитларда антиоксидант ферментларни аниқлаш учун эритроцитлар совук физиологик эритмада 10 маротаба суюлтириш орқали 3 марта зардобдан ювилди ва 40С° ҳароратда 2000 айланиш/дак тезлигида центрифугаланди. Ферментларни аниқлашга ҳалақит берувчи гемоглобин спирт ва хлороформ аралашмаси билан чўктирилди.

Водород перекисининг молибден тузлари билан турғун бўялган комплекс ҳосил қилиш хоссасига асосланган услуб ёрдамида каталаза аниқланди. Глутатцион редуктаза фаоллиги К.Ном, F.Bruns услуби билан текширилди. Глутатцион -8-трансфераза (ГТ) фаоллиги тикланган глутатцион (GSH) нинг 1-хлор-2,4 динитробензол (ДНХБ) билан 340 тўлқин узунлигидаги вақт бирлигида тўпланишига қараб таҳлил қилинди [12,26]. Оптик зичликни аниқлаш СФ-34 спектрофотометрида олиб борилди.

**Иммунологик текширув услублари.** Иммуно статус кўрсаткичларини ўрганиш беморлар қон зардобиди (гепарин 10 бирл/мл) олиб борилди. Иммуно статус кўрсаткичларини текшириш Ўзбекистан Республикаси Фанлар Академияси Иммунология институту ва Россия Федерацияси Иммунология институту услубий қўлланмаларига биноан амалга оширилди.

**Лимфоцит ва лейкоцитлар микдорини санаш.** Лабораторияга келиб тушган қондан 10 мкл олиниб

С.И.Задорожний ва И.М.Дозморова (1987 й.) буёклари ёрдамида лейкоцитлар ва лимфоцитлар саналди. Лейкоцит ва лимфоцитларни санаш учун яхлит қон ва бу ёкни 1:10 нисбатда аралаштирдик, Горяев камерасига киритдик ва 20 сонли объектив остида лимфоцитлар камда лейкоцитларнинг умумий сони аникланди. Гепаризацияланган қоннинг қолган ҳажмидан 0,5-1,0 мл ажратилиб эритроцитлар миграция рекцияси тормозланиши аникланди.

**Лейкоцитар суспензиясини ажратиш.** Қолган қонга Хенкс муҳитада тайёрланган 2% ли желатиннинг 1 мл ҳажми қўшилди ва 30 дақиқага 37°C да термостатга қўйилди. Ўзида лейкоцитларни тутувчи чўкма усти қавати ажратиб олинди ва центрифуга пробиркасига солиниб 200 айлана/дақ тезликда 10 дақиқа мобайнида центрифугаланди, чўкма усти суюклиги тўқиб ташланди. Лейкоцитлар чўкмасига 0,5 мл Хенкс муҳити қўшилди ва пухталик билан аралаштирилди, шундан сўнг лейкоцитар суспензия реакция қўйиш учун тайёр бўлди.

**Т-лимфоцитлар сонини аниқлаш.** Т-лимфоцитларни аниқлаш учун думалоқ тубли планшет катакчасига 50 мкл ҳужайрали суспензия ва Хенкс муҳитида тайёрланган 50 мкл 0,5% ли куй эритроцитлари суспензияси солинди. Дақиқасига 200 айлана тезликда 5 дақиқа ичида центрифугалашдан кейин 1 соатга 4°C да музлатгичга қўйилди. Сўнги физиологик эритмада 1% ли глутаралдегид эритмаси билан 20 дақиқа фиксация қилинди ва фиксация тўхташи учун 50 мкл дистилланган сув 10 дақиқага қўшилди. Глутралдегид эритмаси жадал силкитиш йули билан олиб ташланди, чўкмага С.И.Задорожний ва И.М.Дозморов бўёги қўшилди. Чўкма ресуспензацияланди, предмет ва копов ойналари ёрдамида “эзилган томчи” препарати тайёрланди ва оддий нур микроскопида 40x объекти ёрдамида кўриб чиқилди. 100 та ва ундан кўп лимфоцитларга нисбатан уч ва ундан кўп эритроцталарни бириктириб олган лимфоцитлар сони, Е-



розетка ҳосил қилиш фоизи, яъни Т-лимфоцитлар саналди. Лейкоцитлар сони ва лимфоцитлар фоизидан келиб чиққан ҳолда 1 мкл да Т-хужайраларнинг мутлоқ сони аниқланди.

**В-лимфоцитлар микдорини аниқлаш.** Қонда циркуляция қилувчи В- лимфоцитлар микдори комплементар розетка ҳосил қилиш услуги билан аниқланди. Услуг комплемент (С) билан юкланган антиэритроцитар зардоб амборецепторлари (А) билан сенсibiliзацияланган одам 0 (1) гуруҳи эритроцитларининг комплементга рецептори бор В-хужайралар мембранаси билан, шунингдек МАК CD19 ёрдамида розетка ҳосил қилиш орқали боғланишига асосланган.

**Иммункомпонент хужайралар субпопуляциясини аниқлаш.** Т- лимфоцитларнинг иммунбошқарувчи субпопуляциялари нисбий микдори 0 (1) гуруҳ қонидаги мос моноклонал антитаначалар орқали *in vitro* сенсibiliзацияланган одам эритроцитлари билан розетка ҳосил қилиш услуги ёрдамида РФ ССВ Иммунология институтида ишлаб чиқарилган CD4, CD8, ва CD 16 ҳамда CD95 (APO-1/Fas) моноклонал антитаначалари ёрдамида аниқланди. Лимфоцитлар суспензияси сенсibiliзацияланган одам эритроцитлари билан бирикканидан, инкубация ва фиксациясидан сўнг оддий нур микроскопида Е-РОК ни аниқлагандек розетка ҳосил қилувчи хужайралар фоизини аниқлаш амалга оширилди [2,25].

### **Ноходжкин лимфомаларининг нур терапияси**

Паст ва оралик ёмон сифатли даражага эга НХЛ мавжуд баъзи кекса беморларда нур терапияси (НТ) ушбу даволашга қарши кўрсатмалар бўлмаганда олиб борилди. ПКТ нинг 2-3 курси амалга оширилганидан кейин лимфатик коллекторларга 36-40 Гр СД НТ курси ўтказилди ва кейинчалик 2- 3 курс ПКТ бажарилди. Бир марталик ўчоқли дозалар (БУД) 2 Гр ни, нурлантириш тартиби эса хафтасига беш фракцияни ташкил қилди. НТ УзР ССВ РОИМ радиология бўлимида «MDS-Nordion»

(Канада) фирмаси «Тератрон-780-Е» (манба  $Co^{60}$ , қуввати 1,25 MeV) ускунасида амалга оширилди.

НХЛ да НТ ўтказилишида 9 та функционал лимфатик регионларнинг зарарланган ўчоқлари ўсма жараёнининг локализациясига боғлиқ ҳолда нурлантирилди. Кўрсатилган регионларни нурлантириш майдонлари чегаралари қуйидагича:

**Бўйин региони.** Юқори чегараси - сургичсимон ўсимтан асосидан 1-2 см тепароқда; пастки чегараси - ўмровдан 2 см куйироқда; латерал чегараси ўмров суягининг  $2/3$  - унинг медиал ва ўрта қисмларини ўз ичига олди; медиал чегараси - умуртқанинг кўндаланг ўсимтаси ташқи чегараси, агар ўмров усти тугунлари патологияга қўшилмаган бўлса. Бўйиннинг медиал тугунлари зарарланган ва умуртқалар таналарига яқин бўлса (бўйин КТ маълумотларига биноан), унда нурлантириш майдонига умуртқалар ҳам қўшилди. Ўмров усти тугунлари жараёнга қўшилганида, унда чегара умуртқанинг қонтрлатерал кўндаланг ўсимтаси бўйлаб аникланди. Агар медиал бўйин лимфатик тугунлари жараёнга қўшилмаган бўлса, ҳиқилдоқ ва умуртқалар таналари кўрғошинли блок билан ҳимояланди. Орка мия орка томондан фақат 40 Гр дозада ҳимояланди. Агар бу жойда лимфатик тугунлар бўлмаса 20 Гр дан бошлаб блок ҳиқилдоққа олдиндан қўйилди.

**Кўкс оралиғи региони.** ПКТ нинг биринчи курсларидан кейин КТ маълумотларига асосан режалаштирилди. Ўз ичига кўкс оралиғи ва(ёки) ўпка (ўпкалар) илдизи лимфатик тугунлари зарарланишини олади: юқори чегараси CV ва CV1 орасидаги сатҳ; пастки чегараси - кўкс оралиғининг бирламчи зарарланишидан 2 см куйида; латерал чегараси - ПКТ дан кейин мавжуд бўлган зарарланиш чегарасидан 1,5 см узоқ роқда. Ўпкалар дарвозаси соҳаси латерал томонга 1-1,5 см чиққан ҳолда қўшилди.

**Кўлтиқ ости региони.** Ўмров усти лимфатик тугунлари билан бирга (ёки уларсиз) кўлтиқ ости лимфатик тугунларининг бир томонлама зарарланиши. Кўл яқинлаштирилган ёки юқорига кўтарилган ҳолатда бўлди. Юқори чегара - CV ва CV1 орасидаги сатх; пастки чегара - кўрак суягининг пастки чети ёки кўлтиқ остидаги энг пастки лимфатик тугундан, 2 см куйирокда; медиал чегара - зарарланган томондаги бўйин умуртқаси кўндаланг ўсимтаси; латерал чегараси - кўлтиқ ости соҳасининг чети. Агар ўмров усти лимфа тугунлари зарарланган бўлса умуртқа таналари нурланиш майдонига кўшилди.

**Талоқ регион.** ПКТ дан кейинги ўлчамларига мос ҳолда талоқ чети дан 1,5 см ўтиб (КТ бўйича) аникланди. Чап буйрак нурланиш майдонидан ташкарида бўлди (блок).

**Парааортал регион.** Юқори чегараси - Th<sub>x1</sub> ёки ПКТ дан кейинги лимфатик тугунлар зарарланиши ҳажмидан 2 см юқорида; пастки чегараси - LVI нинг пасти; латерал чегара - умуртқанинг кўндаланг ўсимтаси чети. Буйраклар нурланиш майдонидан ташкарида (блок). Агар КТ маълумотларида жигар дарвозаси лимфатик тугунлари зарарланиши аникланган бўлса бунда улар ҳам нурланиш майдонига кўшилди.

**Ёнбош-чов-сон региони.** Юқори чегараси - L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>, ёки бирламчи зарарланган лимфатик томирлардан 2 см юқорида; пастки чегараси - сон суяги кичик кўстидан 5 см пастда; латерал чегараси - сон суягининг катта кўстидан ёки бирламчи зарарланган лимфатик тугунлардан 2 см ташкарироқда; медиал чегараси - ёпқич тешигининг медиал чегараси ёки, ҳеч бўлмаганда, зарарланган лимфатик тугунлардан 2 см медиалроқда.

### **Даволаш натижаларини баҳолаш**

Биз даволаш натижаларини баҳолашда Бутун жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) (Брюссел, 1979 й.) ва

1999 йилда АҚШ Саратон миллий институтга ҳамда Европа етакчи экспертлари иштирокидаги International Working Group to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma тавсияномаларини қўлладик [40,41,42].

Олиб борилган терапия самарадорлиги даволаш тугатилганидан кейин бир ой ўтиб БЖССТ тавсияномаларига мувофиқ [20] нур ва кимётерапевтик даволашларда амалга оширилди: 1) тўлиқ регрессия - барча зарарланишларнинг йуколиши; 2) қисман регрессия - бошқа ўчоқларнинг прогрессириланишида барча ёки алоҳида ўсмаларнинг кўпрок ёки 50% га тенг камайиши; 3) барқарор бўлиш (ўзгаришларсиз) - янги зарарланишлар бўлмаганида 50% дан пастроқка камайиши ёки 25% дан кўп бўлмаган катталаниши; 4) прогрессириланиш - битта ёки кўпрок ўсмалар ўлчамларининг 25% га тенг ёки кўпрок катталаниши ёхуд янги зарарланишларнинг пайдо бўлиши.

Беморлар яшовчанлигини колган умр жадвалларини тузиш йули билан Каплан-Мейер кузатиш кўрсаткичи услубида ўргандик.

### **Олинган натижаларни статистик кайта ишлаш услублар**

Олинган натижаларни таҳлил қилиш ва математик кайта ишлаш WindowsXP тизимидаги персонал компютерда «STATISTICA 6,0» (Copyright©StatSoft, Inc., 2001, USA) дастури ёрдамида вариацион статистика услублари ва Студентнинг t-мезони қўлланилган ҳолда олиб борилди. Назоратдан  $P < 0,05$  кийматида фарқ қилган кўрсаткичлар ишонарли деб қабул қилинди.

### III БОБ.

## КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОЛЛАРДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАР КЛИНИК КЕЧИШИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

### 3.1. Турли ёш гуруҳларида касаллик кўринишларини қиёсий таҳлил қилиш

НХЛ билан касалланганларда касаллик кечиши кўринишларини баҳолаш кекса ёшдаги беморларда, ёш беморларга қараганда, нодал зарарланишлар кўпроқ; учрашини кўрсатди. Умуман, кўп сонли шикастланишлар ҳодисаларини ҳисобга олганда, нодал зарарланишлар кекса ёшдаги беморларда 74 (129,8%) ҳолатларда, назорат гуруҳида эса 55 (112,2%) ҳолатларда учради (6-жадвал). Бунда кекса ёшдаги беморларда, ёш беморларга солиштирганда (6 - 12,2%), қўлтиқ ости лимфатик тугунлари зарарланиши кўпроқ - 12 (21,1%) ҳолатда учради. Шунингдек кекса ёшдаги беморларда бўйин-ўмров усти лимфатик тугунлари ва кўкс оралиғи лимфатик тугунлари кўпроқ шикастланган бўлиб чиқди.

#### Жадвал 6.

### Ноходжкинли лимфомалар мавжуд беморларнинг клиник тавсифи

Белги	НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан катта), n=57		Назорат гуруҳидаги беморлар (20-44 ёш), n=49	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Нодал шикастланишлар (лимфатик тугунлар) р (лимфатик тугунлар):</b>				
бўйин-ўмров усти	21	36,8	15	30,6
қўлтиқ ости	12	21,1	6	12,2
кўкс оралиғи	9	15,8	6	12,2
қорин парда бўшлиғи	25	43,9	21	44,9

ва қорин парда орти бўшлиғи				
чов	7	12,3	7	14,3
<b>Жами</b>	<b>74</b>	<b>129,8</b>	<b>55</b>	<b>112,2</b>
<b>Экстранодал шикастланишлар:</b>				
ўпка тўқимаси	6	10,5	5	10,2
плевра	2	3,5	2	4,1
жигар	-	-	1	2,0
талоқ	6	10,5	5	10,2
елка суяғи	-	-	2	4,1
ошкозон ва 12 бармок ичак	-	-	2	4,1
бурун-халкум	1	1,8	1	2,0
куз олмаси	1	1,8	-	-
<b>Жами</b>	<b>16</b>	<b>28,1</b>	<b>18</b>	<b>36,7</b>
<b>Ўсмасимон тузилмалар:</b>				
10 см гача (МТИ 0,33 дан кичикрок)	25	43,9	23	46,9
10 см дан катта (МТИ 0,33 кўпрок)	32	56,1	26	53,1
<b>Интоксикация симптомлари (В-симптомлар):</b>				
В - бор	38	66,7	30	61,2
А-йух	19	33,3	19	38,8
<b>ЛДГ</b>				
450Б/л дан кичикрок	14	24,6	15	30,6
450Б/л дан кўпрок	22	38,6	17	34,7
номаълум	21	36,8	17	34,7
<b>Беморнинг умумий аҳволи (ECOG-WHO), баллар</b>				
0-1	39	68,4	40	
2	14		8	16,3
3-4	4	7,0	1	2,0

Бунда экстранодал зарарланишлар, аксинча, кексаларга солиштирганда ёш беморларда кўпрок учради. Масалан, ёш

беморларда экстранодал шикастланиш 18 (36,7%), кекса ёшдагиларда эса 16 (28,1%) ҳолатларда қайд қилинган. Бунда ёш беморларда жигар, елка суяги, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичакнинг ўсма билан зарарланиши учраган бўлса, кекса ёшдагиларда улар аниқланмади. Кекса ёшдаги беморларда 1 (1,8%) ҳолатда кўз олмаси шикастланиши қайд қилинди. Иккала ёш тоифалари учун ўпка тўқимаси, плевра, талоқ ва бурун-ҳалқум зарарланишлари умумий бўлди.

10 см дан катта ўсма тузилмалари кексаларда кўпрок - 32 (56,1%), ёш беморларда эса 26 (53,1%) ҳолатда кузатилди.

Интоксикация симптомлари ҳам кекса ёшдагиларда анча ифодаланган бўлиб чиқди, яъни кексаларда 38 (66,7%), ёшларда эса 30 (61,2%) ҳолатда.

ЛДГ нинг 450 Б/л дан кўп даражаси ҳам кексаларда қайд қилинди - 22 (38,6%) ҳолатда, ёш беморларда эса у 17 (34,7%)га тенг бўлиб чиқди.

Беморлар умумий аҳволини ECOG-WHO шкаласи бўйича баҳолаш ҳам кекса беморлар гуруҳида ёш беморлар гуруҳига солиштириганда анча ёмон ҳолатни аниқлаш имконини берди.

НХЛ нинг гистологик вариантларини баҳолаш кўрсатдики, кекса ёшдаги беморларда лимфомаларнинг агрессив шаклига қараганда (39 ҳолат - 68,4%) индолент шакллари кўпчилик ҳолларда учради - 18 (31,6%) (жадвал 3.2). Шу билан бир вақтда ёш беморларда тескари манзара: лимфомаларнинг агрессив шакллари 35 (71,4%) беморларда, индолент шакллари - 14 (28,6%) ҳолатда кузатилди.

Бунда кекса ёшдаги беморларда кўпинча фолликуляр йирик хужайрали лимфома - 12 (21,1%) ва диффуз йирик хужайрали лимфома - 18 (31,6%) учраган бўлса, ёш беморларда лимфомаларнинг ушбу гистологик вариантлари, мос равишда 10 (20,4%) ва 15 (30,6%) ҳолатда учради. Бунда ангиоиммунобласт лимфома кўпрок ёш беморлар орасида -10

(20,4%) ҳолатда аниқланган бўлса, кекса ёшдаги беморларда эса 9 (15,8%) ҳолатда кузатилди.

НХЛ нинг башорат омиллари халқаро лойихаси (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project) томонидан ишлаб чиқилган агрессив НХЛ оқибатининг башорат моделига биноан беморлар хавф омиллари даражасига боғлиқ ҳолда тўртта тоифага тақсимланди (жадвал 7)

Жадвал 7.

**Ноходжин лимфомаларнинг гистологик вариантлари**

НХ варианты	НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан катта), n=57		НХЛ мавжуд назорат гуруҳи беморлари (20-44 ёш), n=49	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Индолент</b>				
Фолликуляр, майда хужайралардан	18	31,6	14	28,6
<b>Агрессив</b>				
Фолликуляр, йирик хужайрали	12	21,1	10	20,4
Диффуз йирик хужайрали	18	31,6	15	30,6
Ангиоиммунобластли	9	15,8	10	20,4
Жами:	39	68,4	35	71,4

Бунинг учун терапия бошланишигача бирламчи беморларда бешта тавсиф қўлланди: ёши >60 ёш; касалликнинг III ёки IV босқичлари (прогрессирланувчи); патологик жараёнга биттадан кўп экстранодал минтаканинг қўшилиши; умумсоматик статус ECOG>2; ЛДГ даражасининг ошиши (Shipp M.A. et al., 1993).

Жадвал 8 дан кўриниб тўрганидек, 60 ёшдан кейин ёшнинг салбий хусусияти йукдигига боғлиқ ҳолда кекса ёшдаги гуруҳ, беморларига нисбатан 20-44 ёшдаги беморлар орасида хавфнинг I ва II тоифаларига алоқодар беморлар жиддий тарзда кўп бул ди.



**Жадвал 8.****Хавф даражасига боғлиқ ҳолда ноходжин лимфомали беморлар тоифаси**

Хавф даражаси	НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан катта), n=57	НХЛ мавжуд назорат гуруҳи беморлар (20-44 ёш), n=49		
		Абс.	%	Абс.
I тоифа - 0-1 салбий белгиларига эга паст хавfli беморлар	10	17,5	15	30,6
II тоифа - 2 та салбий белгиларига эга паст-оралик хавfli беморлар	16	28,1	18	36,7
III тоифа - 3 та салбий белгиларига эга юқори-оралик хавfli беморлар	17	29,8	9	18,4
IV тоифа - 4 ёки 5 та салбий белгиларига эга юқори хавfli беморлар	14	24,6	7	14,3
Жами:	57	100	49	100

**3.2. Турли ёш гуруҳларида ёндош патологияларни баҳолаш**

3.4-жадвалда кўриниб тўрганидек, ёш беморларга солиштириганда, кекса ёшдагиларда ёндош касалликлар энг кўп учради. Юрак ишемик касаллиги кекса ёшдаги беморларда энг кўп учрайдиган патология бўлиб, 45 (78,9%) беморда кузатилди, ёш беморларда у 10 (20,4%) ҳолатда аникланди. Кекса ёшдаги беморларда гипертония касаллиги 24 (42,1%) ҳолатда, ёш беморларда эса 4 (8,2%) ҳолатда ташхисланди. Шунингдек НХЛ га чалинган кексаларда сурункали гепатохолецистит 23 (40,4%) беморда, нейроциркулятор дистония 14 (24,6%) беморда ва ўт-тош касаллиги 12 (21,1%)

беморда аниқланди. Ёшроқ беморларда ўт-тош касаллиги 2 (4.1%) ҳолатда, нейроциркўлятор дистония эса 1 (2,0%) беморда ташхисланди.

### Жадвал 9.

#### Ноходжин лимфамалари мавжуд беморларда ёндош касалликлар

Ёндош касалликлар	НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан катта), n=57		НХЛ мавжуд назорат гуруҳи беморлари (20-44 ёш), n=49	
	Абс.	%	Абс.	%
Юрак ишемик касаллиги	45	78,9	10	20,4
Гипертония касаллиги	24	42,1	4	8,2
Сурункали гепатохолецистит	23	40,4	-	-
Нейроциркўлятор дистония	13	22,8	1	2,0
Ўт-тош касаллиги	12	21,1	2	4,1
Сурункали гастродуоденит	11	19,3	3	6,1
Сурункали пиелонефрит	10	17,5	-	-
Умумий атеросклероз	10	17,5	-	-
Сурункали панкреатит	9	15,8	-	-
Бод касаллиги	9	15,8	-	-
Сурункали бронхит	7	12,3	-	-
Сийдик-тош касаллиги	7	12,3	-	-
12 бармоқ ичак яра касаллиги	5	8,8	-	-
Тухумдон кистаси	4	7,0	1	2,0
Қандли диабет	3	5,3	-	-

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда сурункали гастродуоденит - 11(19,3%), сурункали пиелонефрит - 10 (17,5%), умумий атеросклероз -10 (17,5%), ревматизм - 9 (15,8%), сурункали бронхит - 7 (12,3%), сийдик-тош касаллиги - 7 (12,3%), 12 бармоқ ичак яраси - 5 (8,8%), тухумдон кистаси - 4 (7,0%), қандли диабет - 3 (5,3%) ҳолатда аниқланди. Ёшроқ беморларда сурункали гастродуоденит - 3 (6,1%) ва тухумдон кистаси - 1 (2,0%) вазиятда ташхисланди.

## Боб бўйича резюме

НХЛ мавжуд беморларда касаллик кўринишларини баҳолаш шуни кўрсатдики, кўпчилик беморларда лимфатик тугунларнинг кўп сонли зарарланиши ҳисобга олинганда кекса беморларда нодал зарарланишлар кўпрок, яъни 74 (129,8%) ҳолатда учради, ёшроқ беморларда у 55 (112,2%) ни ташкил қилди. Бунда экстранодал зарарланишлар кўпрок ҳолларда ёш беморларда учради - 18 (36,7%), кекса беморларда бу кўрсаткич 16 (28,1%) га тенг бўлди.

Кекса ёшдаги беморларда 10 см дан катта ўсма тузилмалари 32 (56,1%), ёш беморларда эса 26 (53,1%) ҳолатда учради. Интоксикация симптомлари ҳам кекса ёшдаги беморларда анча ифодаланган бўлиб чиқди - 38 (66,7%), ёшроқ беморларда эса бу кўрсаткич 30 (61,2%) га тенг. ЛДГ нинг 450 Б/л дан юқори даражаси 22 (38,6%) беморда қайд қилинган бўлса, ёшларда у 17 (34,7%) ни ташкил этди. Беморларнинг ECOG-WHO шкаласи бўйича умумий аҳволи ҳам ёшроқ беморлардагига солиштирганда кекса ёшдаги беморлар гуруҳида ёмон бўлди.

Кекса ёшдагиларда кўпинча лимфоцитар ва диффуз йирик ҳужайрали лимфомалар аниқланиб, улар, мос равишда, 16 (28,1%) ва 12 (21,1%) беморларда учради, ёшларда лимфомаларнинг ушбу шакллари, мос равишда, 11 (22,4%) ва 8 (16,3%) беморларда кузатилди.

Назорат гуруҳидаги беморларда МПИ бўйича I ва II тоифадаги хавф гуруҳига кирувчи беморлар сони, кекса ёшдаги беморлар гуруҳига нисбатан жиддий тарзда кўп бўлди, бу 60 ёшдан кейин ёшнинг салбий хусусияти йўқлигига боғлиқ.

Ёндош касалликлар энг тез НХЛ билан касалланган кекса ёшдаги беморларда аниқланди, бу ёшга оид ўзгаришлар билан боғлиқ, ушбу ўзгаришлар турли патологиялар ривожланишига сабаб бўлади.

#### IV БОБ.

### НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИ МАВЖУД КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА ЛИПИДЛАР ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРИ ВА ГЛУТАКСИОН ТИЗИМИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

#### 4.1. Липидлар перекисли оксидланиш ва глутатцион тизими ферментлари кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш

СОР ва СНОР схемалари бўйича ПКТ олган I гуруҳ кекса ёшдаги беморлар қон зардобида липидлар перекисли оксидланиш (ЛПО) ва антиоксидант ҳимоя (АОХ) кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш олиб борилди. НХЛ мавжуд беморларда организмнинг антиоксидант статусини текшириш натижалари оксидланиш-антиоксидланиш тизими мувозанатида жиддий бузилишлар борлигидан далолат беради (жадвал 10).

#### Жадвал 10.

Ноходжкин лимфомалари мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларнинг қон зардобида липидлар перекисли оксидланиш ва антиоксидант ҳимоя тизимлари кўрсаткичлари, n=16

Тизим	Кўрсаткич	Соғлом шахслар, n=35	НХЛ мавжуд кекса беморлар		
			Даволашгач а	ПКТ даврида	Ремиссия
ЛПО	ДК, мкмоль/л	4,90±0,30	7,23±0,41	8,61±0,45**	8,40±0,43*
	МДА, мкмоль/л	2,10±0,18	3,56±0,23	4,20±0,28**	4,12±0,24
АОХ	СОД, нисб.бир.	3,90±0,33	2,63±0,19	2,80±0,17*	2,74±0,18
	Каталаза ММ/Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> , дак.	31,24±2,30	18,26±1,27	25,17±1,56*	23,10±1,43*
	GST, мкМ/ 1,2 ДНХБ. GSH, дак.	15,86±1,15	11,22±0,83	12,64±0,97*	12,39±1,12

	GP, мМ/ GSH, дак	4,75±0,45	3,60±0,38	3,85±0,41*	3,76±0,39*
	GR, мкМ/ НАДФ. Н, дак.	531,10±23, 64	256,7±11,81	280,4±12,54 **	320,1±16,1 2**

Эслатма: \* - P<0,05; \*\* - P<0,01.

НХЛ ли кекса ёшдаги беморларда даволаш тадбирлари бошлангунга қадар эркин кислород радикаллари томонидан рағбатлантирилган ЛПО жараёнлари фаоллашиши кузатилди. Эркин кислород радикаллари ЛПО нинг бирламчи - ген қонъюгатаси (ДК) ва иккиламчи - малон диалдегид (МДА) маҳсулотлари даражасига қараб аниқланди. Масалан, соғлом шахсларга солиштирганда НХЛ мавжуд кекса беморларда оксидант тизим фаоллиги азалдан юқори бўлди - ДК ва МДА даражалари, мос равишда  $7,23 \pm 0,41$  ва  $3,56 \pm 0,23$  мкмоль/л ни ташкил қилди, бу назорат гуруҳидаги соғлом шахслар кўрсаткичларидан ( $4,90 \pm 0,30$  ва  $2,10 \pm 0,18$  мкмоль/л) баланд ( $P < 0,05$ ). ПКТ таъсири натижасида НХЛ мавжуд беморларда ДК ва МДА даражаларининг  $8,61 \pm 0,45$  ( $P < 0,01$ ) ва  $4,20 \pm 0,28$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ) гача ошиши кузатилди. Ремиссия даврида ушбу кўрсаткичларнинг унча ифодаланмаган пасайиши кайд этилди, лекин меъёр кўрсаткичлар кийматларига етиб бормади ва ДК учун  $8,40 \pm 0,43$  мкмоль/л, МДА учун  $4,12 \pm 0,24$  мкмоль/л ни ташкил қилди ( $P < 0,05$ ).

Специфик ферментлар - супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатцион -8-трансфераза(GST), глутатцион - пероксидаза(GP) ва глутатцион - редуктаза(GR) даражаларига қараб АОХ, тизими ҳолати ҳам ўрганилди. ЛПО тизимидан фарқли, НХЛ ли кекса ёшдаги беморларда соғлом шахсларга нисбатан азалдан барча ўрганилган ферментлар бўйича антиоксидловчи тизим фаоллиги пасайиши кузатилди. Масалан, НХЛ ли беморларда даволашгача СОД даражаси  $2,63 \pm 0,19$  нисб.бирл. (соғломларда -  $3,90 \pm 0,33$  нисб.бир.), каталаза -  $18,26 \pm 1,27$  ммоль/дак. (соғломларда -  $31,24 \pm 2,30$  ммоль/дак.), GST-  $11,22 \pm 0,83$  мкмоль/дак. (соғломларда -  $15,86 \pm 1,15$  мкмоль/дак.), GP-  $3,60 \pm 0,38$  ммоль/дак.

(соғломларда -  $4,75 \pm 0,45$  ммоль/дак.) ва GR-  $256,7 \pm 11,81$  мкмоль/дак. (соғломларда -  $531,10 \pm 23,64$  мкмоль/дак.) га тенг бўлди.

ПКТ амалга оширилиши НХЛ ли кекса ёшдаги беморларда АОХ, тизими фаоллашишига олиб келди, бунда каталазанинг даражаси энг кучли ошди  $25,17 \pm 1,56$  ммоль/дак.гача ( $P < 0,01$ ). Ремиссия даврида ушбу тоифадаги беморларда АОХ, да иштирок этувчи ферментлар даражаси бироз пасайди ва меъёр кийматлардан пастлигича колди.

Ўсма касалликларининг ҳам патогенезида, ҳам уларни даволаш асоратларида хужайра мембранасининг токсик шикстланишига ва эндоген интоксикация синдроми чуқурлашишига олиб келувчи организмнинг антиоксидант статуси бузилишлари муҳим роль ўйнайди. Ўсма тўқимаси табиий антиоксидантларни тўплаш қобилиятига эга эканлиги тасдиқланган, бунинг натижасида ўсманинг ўзида ЛПО босилади, нормал тўқималарда эса АОХ, пасаяди. Бундай бузилишлар оксидланиш-антиоксидланиш мувозанати шароитида соғлом тўқималар шикастланишини чақиради ва эндоген интоксикация синдроми прогрессирланишига сабабчи бўлади, бир вақтнинг ўзида ўсма хужайралари пролиферациясини жадаллаштиради. Демак, кўпгина ўсма типлари учун эркин радикалли оксидланиш жараёнлари фаоллашиши муҳим патогенетик омил ҳисобланади ва даволаш самарадорлиги ҳамда касаллик башоратига салбий таъсир қилади.

Шундай қилиб, ПКТ бошланиши, ремиссия индукцияси даври ва ПКТ курслари тўхтатилишидан кейин НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда организм антиоксидант статусида чуқур бузилишлар аникланди. "Оксидловчи стресс" термини билан аник тавсифланган ушбу вазият ўсма жараёнлари учун етарлича типикдир ва эндоген интоксикация синдроми кўриниши сифатида қаралади, унинг ривожланишига ҳам

ўсманинг узи, ҳам уни даволаш услублари (кимётерапия, нур терапияси) ҳиссасини қўшади. ПКТ ўсма массасининг пасайишини ва неопластик жараён билан боғлиқ интоксикация симптомларини камайишини чакириб, АОХ, кўрсаткичларини яхшиламайди, сабаби кўпгина препаратлар таъсир механизми негизида эркин радикаллар ҳосил бўлиши ётади.

#### **4.2. Глутоксим препаратининг липидлар перекисли оксидланиш ва глутатцион тизими ферментлари кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш**

Бевосита даволаш курси мобайнида ривожланадиган ПКТ асоратлари унинг самарадорлигини пасайтиради, энг оғир ҳолатларда эса летал оқибатга олиб келиши мумкин. Дори асоратлари учраш тезлиги ва оғирлиги ортишига эндоген интоксикация синдроми сабаб бўлади, унинг шаклланишида хужайраларнинг антиоксидант ҳимояси пасайиши ва ўсма ўсиши ҳамда кимёвий препаратларнинг токсик таъсири натижасида ривожланадиган тўқима ва гемик гипоксия сабабли ЛПО интенсификацияси аҳамиятли ўринни эгаллайди.

Бундай шароитларда ремиссия индукцияси даврида қўлланилганда антибластом терапия самарадорлигини пасайтирмасдан нормал тўқималарда антиоксидант статусни яхшилайдиган препаратларни излаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Даволаш жараёнида ЛПО ва АОХ, тизимидаги бузилишлар даражасини аниқлаш ва оксидловчи-антиоксидловчи мувозанатни коррекция қилиш услуги сифатида Глутоксим препаратини қўллаш имкониятларини асослаш учун НХЛ мавжуд кекса ёшли беморларда организмнинг антиоксидант статуси ҳолати ўрганилди. Шу мақсадда ПКТ билан бир каторда Глутоксим препарати қўлланилган НХЛ мавжуд III гуруҳ беморларининг қон зардобиди ЛПО ва АОХ кўрсаткичларининг динамикасини ўргандик. Глутоксим 60 мг/кун дозада м/о ПКТ амалга оширилишидан 4 кун олдин, 90 мг/кун дозада м/о ПКТ

ўтказилаётган кунларда ва 60 мг/кун дозада м/о ПКТ курси тугаганидан кейин 4 кун мобайнида тайинланди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда Глутоксим препаратини қўллаш ПКТ сабабли чақирилган оксидловчи стресс оқибатларини пасайтириш имконини берди. 11-жадвалда келтирилганидек, ДК ва МДА кўрсаткичларининг ортиши II гуруҳ беморларида Глутоксим қўлланилмаган гуруҳларга нисбатан камрок даражада кузатилди. Шу билан бирга препарат қўлланилиши ПКТ олиб бориш даврида АОХ тизими кучайишига олиб келди. Кейинчалик, Глутоксим ишлатилган гуруҳидаги беморларда ремиссия даврида Глутоксимнинг ЛПО ва АОХ тизими кўрсаткичларига коррекцияловчи таъсири топилди.

#### Жадвал 11.

**Ноходжкин лимфомалари мавжуд II гуруҳ беморларида Глутоксим қўлланилганда липидлар перекисли оксидланиш ва антиоксидант ҳимоя тизимлари кўрсаткичлари, n=17**

Тизи м	Кўрсаткич	Соғлом шахслар n=35	НХЛ мавжуд кекса беморлар		
			даволашгач а	ПКТ даврида	ремиссия
ЛПО	ДК, мкмоль/л	4,90±0,30	7,18±0,40	7,43±0,46*	6,15±0,38**
	МДА, мкмоль/л	2,10±0,18	3,64±0,25	3,72±0,24	3,41±0,21*
АОХ	СОД, нисб.бир.	3,90±0,33	2,57±0,24	3,12±0,29**	3,34±0,30**
	Каталаза ММ/Н <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , дак.	31,24±2,30	17,90±1,18	29,42±1,62*	27,90±1,43**
	GST, мкМ/1,2 ДНХБ. GSH, дак.	15,86±1,15	11,34±0,45	14,55±0,73*	14,62±0,65*
	G P, мМ/ GSH, дак.	4,75±0,45	3,56±0,39	4,27±0,42**	4,31±0,45**
	GR, мкМ/НАДФ.Н, дак.	531,10±23,64	261,3±11,70	328,8±16,45 **	357,2±11,90 **

Эслатма: \* -P<0,05; \*\* -P<0,01.



Масалан, ЛПО тизими кўрсаткичлари, Глутоксим қўлланилмаган гуруҳга қараганда жиддий паст бўлиб чиқди, бу беморлар организмида эркин радикалли жараёнларнинг камайганлигидан далолат беради. Шу билан бир вақтда, Глутоксим қўлланилиши ремиссия даврида АОХ, тизими кучайишига олиб келди.

Глутоксим - бис (g-L-глутамил) -L-цистеинил-бис-глицин динатрийли туз (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>) - тиосульфид алмашинув жараёнларини бошқарувчи типозинларга, яъни янги синф дори препаратлари жумласига киради. Глутоксим оксидланган глутатцион аналоги ҳисобланади, ундаги дисульфид боғланиш алохида тарзда турғунлашган. Бу шуни англатадики, препарат биологик муҳитга киритилганда унинг НАДН-Н<sup>+</sup>-глутатцион редуктаза билан тикланиш жараёни етарлича тарзда сусаяди. Шунинг учун Глутоксимнинг фармакологик самараси оксидланган глутатционга солиштирганда кўп маротаба кучайтирилган.

Глутоксим препарати қўлланилишининг экспериментал ва клиник натижалари трансформацияланган ҳужайраларда редокс-қонтур ва тиол-дисульфид алмашинув бошқарилиши орқали амалга ошириладиган ўсмага қарши фаоллигини аниқлаш имконини берди (Кожемякин Л.А. ва бошқ., 2004).

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Глутоксим ўсма ҳужайрасида кимёвий препаратнинг "нейтралланиши" га жавоб берувчи специфик оқсиллар, жумладан глутатцион -S-трансфераза экспрессиясини кучайтира олади.

Глутоксим шароитида АОХ кўрсаткичлари соғлом одамлар даражасига етиб бормаганлигига қарамасдан, қон зардобидаги ЛПО ва АОХ динамикасига оид маълумотлар, ушбу препарат таъсири остида НХЛ мавжуд беморларда ҳимоянинг антиоксидант механизми стимуляцияси юзага келганидан аниқ далолат беради. Организмда прооксидант ва антиоксидант жараёнлар нисбатининг яхшиланиши қон

яратилиши цитостатик депрессияси ва диспепсик синдром каби тез-тез учрайдиган ПКТ асоратларининг оғирлик даражаси ва сони камайиши билан бирга кечди.

### Боб бўйича резюме

Тадқиқот натижалари НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда оксидловчи-антиоксидловчи тизим мувозанатининг жиддий бузилишлари хаки да далолат берди. НХЛ ли кекса ёшдаги беморларда даволаш бошланишидан олдин бирламчи - ген қонъюгатлари (ДК) ва иккиламчи - киччик диальдегиди (МДА) маҳсулотлари даражаси бўйича аниқланган эркин кислород радикаллари томонидан рағбатлантирилган ЛПО жараёнлари фаоллашиши кузатилди. ПКТ таъсири остида НХЛ ли беморларда ДК ва МДА даражаси ортиши кузатилди, ремиссия даврида эса бироз камайиши қайд қилинди, лекин улар меъёр кўрсаткичлар даражасига етиб бормади.

НХЛ мавжуд беморларда, соғлом шахслар билан солиштирганда, ЛПО дан фарқли равишда супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатцион -S-трансфераза (GST), глутатцион -пероксидаза (GP) ва глутатцион -редуктаза (GR) каби специфик ферментлар даражалари бўйича АОХ, фаоллиги сусайиши кузатилди.

ПКТ амалга оширилиши НХЛ ли кекса ёшдаги беморларда АОХ тизими фаоллашишига олиб келди, бунда каталаза даражаси энг ифодаланган тарзда ошди. Ушбу тоифадаги беморларда ремиссия даврида АОХ ферментлари даражаси бироз камайди, лекин меъёр кўрсаткичлар кийматларига қараганда пастлигича колди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда Глутоксим препаратини қўллаш орқали амалга оширилган ПКТ чакирилган оксидланиш стресси оқибатларини пасайтириш имконини берди. Масалан, Глутоксим қўлланилмаган гуруҳга солиштирганда ЛПО кўрсаткичлари етарли даражада паст

бўлди, бу беморлар организмида эркин-радикалли жараёнлар камайганлигидан далолат беради. Шу билан бир вақтда, ПКТ ўтказиш даврида препарат қўлланилиши АОХ тизими кучайишига олиб келди. Кейинчалик, Глутоксим қўлланилган беморлар ремиссия даврида Глутоксимнинг ЛПО ва АОХ тизими кўрсаткичларига коррекцияловчи таъсири кузатилди.

**НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАР МАВЖУД КЕКСА ЁШДАГИ  
БЕМОРЛАРДА ПОЛИКИМЁТЕРАПИЯГА “ҲАМРОХ  
ТЕРАПИЯ” СИФАТИДА ГЛУТОКСИМ ПРЕПАРАТИНИНГ  
САМАРАДОРЛИГИ**

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда стандарт ПКТ нинг токсик самаралари ёшрок беморларга қараганда кўпроқ ифодаланган. Шу билан бир вақтда, Халқаро башорат индексига биноан, 60 ёшдан катта ёш ва беморнинг умумий аҳволи НХЛ даги салбий башоратнинг энг жиддий омилларидан бири ҳисобланади. Ушбу омиллар мавжудлиги ўсманинг морфологик вариантыдан катъий назар касаллик башоратига салбий таъсир қилади.

Шу сабабдан ПКТ қўлланилиши билан боғлиқ токсик кўринишларни пасайтиришга мўлжалланган, шунингдек НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда иммунреабилитация, хаёт сифатини ошириш ва ўсмага оид прогрессирланиш динамикасини пасайтиришга қаратилган терапевтик воситаларни излаш муҳим масалалардан бири ҳисобланади.

Глутатцион нинг оксидланган структур аналоги бўлмиш Глутоксим препарати иммунстимулловчи хусусиятга эга ва нур терапия ҳамда ПКТ амалга оширилишида жигар, буйраклар ва суяк илиги хужайраларига нисбатан цитопротектор таъсир кўрсатади. Глутоксим метаболик иммунмодулятор сифатида антибактериал, антивирус ва ўсмага қарши кимётерапиянинг иммунологик ҳамроҳи кўринишида янги жиддий сифат юзага келтириш имконини беради.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда ПКТ нинг «ҳамрох терапия» сифатида Глутоксим препаратининг самарадорлигини қиёсий баҳолашни олиб бордик. СОР ва СНОР схемалари бўйича ПКТ билан бирга Глутоксим препарати

қўлланилган II гуруҳ беморларига солиштирган ҳолда юқоридаги схемалар бўйича ПКТ олган I гуруҳ беморларида қон зардоби лаборатор ва биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини ўргандик. Глутоксим 60 мг/кун дозада м/о ПКТ дан 4 кун олдин, 90 мг/кун дозада м/о ПКТ ўтказилган кунларда ва 60 мг/кун м/о ПКТ курсидан кейин 4 кун мобайнида тайинланди.

### 5.1. Глутоксим препаратининг поликимётерапия токсик кўринишларини пасайтирувчи таъсир

НХЛ мавжуд II гуруҳ беморларида Глутоксим препаратининг қандайдир ноҳужа таъсири қайд қилинмади. 3 та ҳолатда инъекциядан сўнг 15-20 дақиқа ўтиб субфебрил ҳарорат (37,4-37,6 С°) кузатилди ва у 4-5 соат ичида уз-ўзидан бартараф бўлди. Қоннинг асосий ва биокимёвий кўрсаткичлари (билирубин, АлАТ, АсАТ, мочевина, креатинин) текширилди, натижалар 12-жадвалда келтирилган.

#### Жадвал 12.

#### Ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларда даволаш жараёнидаги лаборатор кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	НХЛ мавжуд II гуруҳ беморлари, n=23		НХЛ мавжуд I гуруҳ беморлари, n=34	
	даволашгача	ПКТ дан 14 кун кейин	даволашгача	ПКТ дан 14 кун кейин
Эритроцитлар	3,89±0,14	3,78±0,11*	3,88±0,33	3,52±0,20
Гемоглобин	121,23±3,4*	122,01±2,98**	125,61±6,13	117,63±6,07
Тромбоцитлар	228,01±13,7*	218,50±11,04*	221,40±15,51	213,93±12,93
Лейкоцитлар	7,81±0,36	5,47±0,45**	7,08±0,22	3,67±0,21
Нейтрофиллар, т/я	6,38±0,25*	5,84±0,30*	6,17±0,38	6,05±0,34
Нейтрофиллар, с/я	67,37±3,76	59,42±2,67*	67,92±3,20	54,93±2,68
Эозинофиллар	3,85±0,28*	1,24±0,04*	3,20±0,26	4,71±0,35
Моноцитлар	2,63±0,18*	9,53±0,41**	1,50±0,14	2,82±0,08

Лимфоцитлар	19,00±1,52	24,01±1,28*	21,20±1,34	31,54±2,17
ЭЧТ	39,58±2,07	10,76±0,46**	40,76±2,72 1	38,17±2,32
Билирубин	18,32±1,14	10,41±0,35**	19,09±1,20	28,97±1,78
АлАТ	35,79±2,14*	20,32±1,34**	24,92±2,11	52,68±2,48
АсАТ	35,32±2,23*	21,95±1,19**	24,80±1,01	49,71 ±2,06
Мочевина	6,39±0,34	5,91±0,41**	6,13±0,56	9,40±0,41
Креатинин	85,70±3,45	69,50±2,77**	84,5±3,65	124,93±5,27

Эслатма: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ .

Гематологик кўрсаткичлар тахлил қилинганда, II гуруҳда ПКТ тугатилганидан кейин 14 кун ўтиб эритроцитлар ва гемоглобин кўрсаткичлари I гуруҳлардагидан статистик ишонарли тарзда фарқ қилди, бу гуруҳда камқонлик кўринишлари ортиб борди.

Худди шунга ўхшаш ҳолда тромбоцитлар сони ҳам ўзгарди - уларнинг камайиш даражаси II гуруҳда ишонарли тарзда паст бўлди ва ушбу кўрсаткичнинг кузатув якунига келиб меъёрлашиши қайд этил ди.

НХЛ мавжуд кеска ёшдаги II гуруҳ беморларида даволаш тугашидан сўнг 14 кундан кейин лейкоцитлар умумий сони меъёр чегараларида бўлди, бундай ҳолат I гуруҳ кеска ёшдагиларда кузатилмади. I гуруҳда II гуруҳда солиштирганда лимфоцитлар сонининг анча ифодаланган ошиши қайд қилинди.

Шундай қилиб, Глутоксим НХЛ мавжуд кеска ёшдаги беморларда гемопозэ кўрсаткичларининг позиттив динамикасини ва уларнинг ПКТ дан кейин меъёр даражаларига тезда тикланишини таъминлади.

Қон зардоби биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини тахлил қилиш II гуруҳ беморларида Глутоксим препарати билан даволаш шароитида метаболик бузилишлар йўқлигини кўрсатди. Бундан ташқари, ушбу гуруҳ беморларида, I гуруҳ ва дастлабки маълумотларга солиштирганда, жигар ва

буйрақларнинг муҳим биокимёвий параметрлари меъёрлашиши аниқланди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда ПКТ нинг токсик кўринишларини таҳлил қилиш, Глутоксим қўлланилиши турли ногематологик асоратлар сонини ҳам сезиларли даражада камайтиришини кўрсатди (жадвал 13).

**Жадвал 13.**

**Ноходжкин лимфомалар мавжуд кекса ёшдаги беморларда поликимётерапиянинг ногематологик токсиклиги.**

Кўрсаткич	НХЛ мавжуд II гуруҳ беморлари, n=23		НХЛ мавжуд I гуруҳ беморлари, n=34	
	Абс.	%	Абс.	%
Иситма	6	28,6	12	36,4
Инфекциялар	7	33,3	16	48,5
Мукозитлар	4	19,0	10	30,3
Жигар токсиклиги	8	38,1	14	42,4
Кардиотоксиклик	7	33,3	12	36,4
Нейротоксиклик	10	47,6	17	51,5
Нефротоксиклик	2	9,5	4	12,1
Ўпка токсиклиги	6	28,6	10	30,3
Кунгил айниш/кўсиш	8	38,1	16	48,5
Ич қотиши (қабзият)	7	33,3	12	36,4
Алопеция	18	85,7	30	90,9

Беморлар умумий аҳволи Карновский индексига биноан ўрганилди. Ушбу кўрсаткич даволаш бошланиши даврида барча беморларда деярли бир хил бўлди ( $44,86 \pm 3,54$  - II гуруҳда ва  $42,96 \pm 3,35$  - I гуруҳда), ПКТ ўтказилганидан кейин 14 кун ўтиб II гуруҳ беморларида ишонарли тарзда ижобий томонга ўзгариш қайд цилинди, бунда кўрсаткичлар  $78,36 \pm 4,47$  га тенг бўлди, шу вақтнинг ўзида I гуруҳ беморларида у дастлабки даражада -  $44,78 \pm 2,93$  ( $P < 0,05$ ) қолди. Олинган

маълумотлар Глутоксимнинг НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар хаёт сифатига ижобий таъсир қилиши ҳақида далолат беради.

## 5.2. Глутоксим препаратининг беморлар иммунологик статусига таъсири

Иккала гуруҳдаги беморлар қонида азалги иммунологик кўрсаткичларни баҳолаш босқичида иммунтанкисликнинг маълум бир даражаси ташхисланди (14-жадвал).

### Жадвал 14.

#### Ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларнинг даволаш жараёнидаги иммунологик кўрсаткичлари

Иммунитет кўрсаткичлари, %	Меъёр (N) My,56	НХЛ мавжуд II гуруҳ беморлари, n=17		НХЛ мавжуд I гуруҳ беморлари, n=16	
		даволашга ча	ПКТ дан 14 кун кейин	даволашга ча	ПКТ дан 14 кун кейин
Лимфоцитлар	25-40	35,1±2,1	37,2±2,3**	34,2±2,4	31,2±1,8
T-лимфоцитлар	55-70	57,4±2,6	65,7±3,2**	58,3±2,8	45,8±2,5
CD4	20-44	30,7±1,8*	36,0±2,4**	31,1±2,8	28,3±2,6
CD8	14-22	26,7±1,3	19,8±0,8*	26,3±1,4	25,8±1,3
CD4\CD8	1,7-2,1	1,15±0,1*	1,82±0,2**	1,18±0,1	1,10±0,1
B-лимфоцитлар	12-25	44,6±2,6	24,7±1,2**	45,0±2,3	58,1±2,7
CD16	8-16	24,3±1,2	19,5±0,7**	23,7±1,1	26,5±1,5
CD95	23-28	28,7±1,5	38,6±2,3*	29,4±1,4	34,0±2,3

Эслатма : \* - P < 0,05; \*\* - P < 0,01

Маълумки, ўсма ўсиши лимфоцитлар юзасида рецепторлар экспрессиясининг қайта тақсимланиши билан



кечади. НХЛ ли кекса ёшдаги беморлар учун хос умумий бузилишлар қаторига жуда муҳим бўлган иммун бошқарувчи индекс (ИБИ) CD4/CD8 каби кўрсаткични киритиш мумкин. Асосан ИБИ пасайиши Т-супрессор-киллерлар (CD/8) ортиши ҳисобига содир бўлди. Умумий лимфоцитлар ўртача фоиз микдори даражасидан CD4 ва CD8 субпопуляциялари суммар фоизининг ортиши периферик қонда етилмаган Т-хужайралар шакллари мавжудлигига боғлиқ, бу иммундепрессив ҳолат учун хос.

Шунингдек кекса ёшдаги беморларда В- лимфоцитлар сони ошиши содир бўлди, буни иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилиши кучайиши билан тушунтириш мумкин. Табиий киллерлик фаолликка хос CD16 лимфоцитлар микдорида энг сезиларли фарқ аникланди. Табиий киллерлар даражаси ПКТ ўтказилганидан сўнг I гуруҳ беморларида меъёрга солиштирганда жиддий тарзда ортди, бу қон лимфоцитлари спонтан цитотоксиклиги даражасининг кўтарилишидан далолат беради.

Келтирилган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда, ПКТ амалга оширилгандан кейин 2 хафта ўтиб I гуруҳ беморларида иммунологик бузилишлар кучайиши кузатилди, бу ҳақида пасайган ИБИ, В-лимфоцитлар сонининг давом этувчи катталашishi ва Т-лимфоцитлар даражасининг камайишидан далолат беради.

ПКТ га ҳамроқ тарикасида Глутоксим қўлланилган III гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткичлар меъёралашиши кузатилди. Бунда III гуруҳда CD95 даражаси анча ифодаланган тарзда ортди, бу дастурлаштирилган хужайра ўлими жараёнининг кучайишидан билвосита далолат беради. Шундай қилиб, Глутоксим препарати ПКТ га ҳамроҳ сифатида, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар иммунитетини жиддий оширувчи, ноҳужа таъсирига эга бўлмаган самарали дори воситаси ҳисобланади.

## Боб бўйича резюме

Глутоксим препаратининг НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда ПКТ га «ҳамроҳ терапия» сифатида самарадорлигини қиёсий таҳлил қилдик, бунда препаратнинг қандайдир ножўя таъсири қайд қилинмади.

Гематологик кўрсаткичлар таҳлил қилинганда шу нарса аниқландики, Глутоксим НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлардаги гемопоз кўрсаткичларининг позитив динамикасини ва ПКТ ўтказилганидан сўнг уларнинг тезда меъёр хизматларга тикланишини таъминлади.

Глутоксим қўлланилиши ПКТ нинг турли ногематологик асоратларини ҳам сезиларли даражада камайтириш ва кекса ёшдаги беморлар хаёт сифатини ошириш имконини берди. Масалан, Карновский индекси Глутоксим билан бирга ПКТ ўтказилганидан кейин  $44,86 \pm 3,54$  дан  $78,36 \pm 4,47$  гача ( $P < 0,05$ ) кўтарилди (Глутоксим қўлланилмаган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар жиддий ўзгармади—мос равишда  $42,96 \pm 3,35$  ва  $44,78 \pm 2,93$ ).

Амалда барча икки гуруҳ беморларида қоннинг дастлабки иммунологик кўрсаткичларини баҳолаш босқичида иммунтанқисликнинг маълум даражаси ташхисланди. НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлардан ташкил топган I гуруҳда (уларда Глутоксим қўлланилмади) иммунологик бузилишлар кучайиши кузатилди, буни ИБИ нинг пасайганлиги, В-лимфоцитлар сонининг катталашини ва Т-лимфоцитлар даражасининг пасайиши яққол намоён этиди. II гуруҳ беморларида Глутоксим қўллаш шароитида ушбу кўрсаткичларнинг меъёрлашуви кузатилди.

Шундай қилиб, Глутоксим препарати ПКТ га ҳамроҳ бўлиб НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда гематологик ва иммунологик кўрсаткичларни яхшиловчи ва ножўя таъсирларига эга бўлмаган самарали дори воситаси ҳисобланади.

## VI БОБ.

### КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДАН ОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ

#### 6.1. Даволашнинг яқин натижаларини ва хавф омилларини баҳолаш

Кекса ёшдаги беморларда НХЛ ни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш СНОР схемасининг СОР га нисбатан катта самарали эканлигини аниқлашга имкон берди (15-жадвал). Масалан, СНОР схемаси қўлланилганда, ТР учраш тезлиги 37,5% ни, рецидивлар 6,2% ни ташкил этади, СОР схемасида эса ушбу кўрсаткичлар, мое равишда 27,8% ва 16,7% га тенг.

#### Жадвал 15.

**Ноходжкин лимфомалар мавжуд беморларни даволашнинг яқин натижаларини олиб борилган терапия турига боғлиқ ҳолда баҳолаш, n=106**

Беморлар гуруҳи	ПКТ схемаси	n	ТР (CR)		КР (PR)		Барқарор бўлиш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирланиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I, n=34	СОР	18	5	27,8	6	33,3	2	11,1	3	16,7	2	11,1
	СНОР	16	6	37,5	5	31,2	2	12,5	1	6,2	2	12,5
II (+ Глутоксим)	СОР	11	5	45,5	5	45,5	1	9,1	-	-	-	-
	СНОР	1	6	50,	6	50,	-	-	-	-	-	-

, n-23		2		0		0						
III назорат, n=49	СОР	1 8	6	33, 3	6	33, 3	2	11, 1	2	11, 1.	2	11,1
	СНОР	3 1	11	35, 5	12	38, 7	2	6,4	2	6,4	4	12,9

20-44 ёшдаги беморларда худди шунга ўхшаш манзара кузатилди. СНОР схемасида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 35,5% ни ташкил этди, рецидивлар 6,4% беморларда қайд қилинди, СОР схемасида эса ушбу рақамлар, мос равишда 33,3% ва 11,1% га тенг бўлди.

Қўшимча тарзда Глутоксим тайинланган II гуруҳ беморларида ижобий самара жиддий тарзда юқори бўлди - СОР схемасида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 45,5% ни, СНОР схемаси бўйича 50,0% ни ташкил этди. Бунда СНОР схемаси шароитида Глутоксим тайинланган беморларда ўсма жараёнининг рецидивлари ва погрессирлашиш ҳолатлари қайд қилинмади, СОР схемасида эса рецидивлар 9,1 % беморда учради.

Кейинчалик, даволаш услублари бўйича таққослаш имкониятига эга икки, яъни I ва III назорат гуруҳларида даволашнинг яқин натижаларини баҳолашни олиб бордик. II гуруҳдаги кекса ёшдаги беморларни биз тадқиқодга қўшмадик, сабаби ушбу гуруҳда қўшимча тарзда Глутоксим қўлланилган, бу даволаш натижаларига таъсир қилади.

Турли омиллар, ҳам стандарт, улар МПИ да хавф гуруҳлари (ёш; касаллик босқичи; экстранодал минтақалар ҳолати; ECOG бўйича умумсоматик статус; лактатдегидрогеназа даражаси), ҳам қўшимча омиллар - беморлар жинси, интоксикация даражаси, лимфомаларнинг ёмон сифатлилиги даражаси ва ёндош касалликларни аниқлаш учун қўлланилади. НХЛ билан касалланган беморларни даволашнинг яқин натижаларини касаллик босқичлари бўйича иккала ёш гуруҳида баҳолаш ўсма

жараёнининг III босқичига солиштирганда II босқичида анча юқори самарадорликни кўрсатди (16 ва 17 жадваллар).

**Жадвал 16.**

**Ноходжкин лимфомалар мавжуд I гуруҳ беморларини даволашнинг яқин натижаларини касаллик босқичларига боғлиқ ҳолда баҳолаш, n=34**

Касаллик босқичи	n	TP (CP)		ҚР (PR)		Барқарор бўлиш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлашиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
II	8	4	50,0	2	25,0	1	12,5	1	12,5	-	-
III	26	7	27,0	8	30,7	4	15,4	3	11,5	4	15,4

**Жадвал 17.**

**Касаллик босқичларига боғлиқ ҳолда даволашнинг яқин натижаларини III гуруҳда баҳолаш, n=49**

Касаллик босқичи	n	TP (CR)		ҚР (PR)		Барқарорлашиш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлашиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
II	15	8	53,3	6	40,0	1	6,7	-	-	-	-
III	34	6	17,6	9	26,5	9	26,5	4	11,8	6	17,6

ECOG-WHO шкаласи бўйича ҳам кексалар, ҳам ёшлар умумий аҳволи терапиянинг яқин натижаларига жиддий таъсир кўрсатди (18 ва 19- жадваллар). Даставвал қониқарсиз умумий аҳволи аниқланган беморларда, умумий аҳволи қониқарли бўлган беморларга солиштирганда, тўлиқ ва қисман ремиссиялар сони сезиларли даражада пасайган. Бунда ёмон умумий аҳволи аниқланган беморларда рецидивларнинг ва

Ўсма жараёнининг прогрессирашишининг юқори фоизлари қайд қилинди.

Жадвал 18.

Беморлар умумий аҳволига боғлиқ ҳолда (ECOG-WHO) ноходжин лимфомалари мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларда даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=34

Беморлар умумий аҳволи (ECOG-WHO), баллар	n	TP (CR)		K? (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессираш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0-1	2, 4	10	41,7	9	37,5	1	4,2	2	8,3	2	8,3
2	8	1	12,5	2	25,0	2	25,0	2	25,0	1	12,5
3-4	2	-	-	-	-	1	50,0	-	-	1	50,0

Жадвал 19.

Беморлар умумий аҳволига боғлиқ ҳолда ноходжин лимфомалари мавжуд III гуруҳ беморларида даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49

Беморлар умумий аҳволи (ECOG-WHO), баллар	n	TP (CR)		KP (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессираш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0-1	40	16	40,0	17	42,5	3	7,5	2	5,0	2	5,0
2	8	1	12,5	1	12,5	1	12,5	2	25,0	3	37,5
3-4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100

Кекса ва ёшроқ беморларда даволашнинг яқин натижаларига ЛДГ даражаси ҳам таъсир қилди. ЛДГ 450б/л дан юқори бўлганда, олиб борилаётган терапия натижалари ЛДГ

450Б/л дан кичик бўлган беморларга қараганда анча ёмон бўлиб чиқди (20, 21-жадваллар).

**Жадвал 20.**

**Лактатдегидрогеназа даражасига боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалари мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларда даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=34.**

ЛДГ даражаси	n	ТР (CR)		ҚР (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлаш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
450 Б/л дан кам	7	4	57,	2	28,6			1	14,3		
450Б/Лдан кўп	13	2	15,4	2	15,4	3	23,1	2	15,4	4	30,8
Номаълум	14	5	35,7	7	50,0	1	7,1	1	7,1		

**Жадвал 21.**

**Лактатдегидрогеназа даражасига боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалари мавжуд III назорат гуруҳи 20-44 ёшдаги беморларида даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49**

ЛДГ даражаси	n	ТР (CR)		қр (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлаш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
450Б/л дан кам	15	8	53,3	6	40,0	1	6,7	-	-	-	-
450Б/л дан кўп	17	3	17,6	5	29,4	2	11,8	3	17,6	4	23,5
Номаълум	17	6	35,3	7	41,2	1	5,9	1	5,9	2	11,8

Сўнгра биз, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволаш натижаларига таъсир қилувчи кўшимча клиник-ташхисий омилларни кўриб чиқдик.

Жинсга боғлиқ ҳолда НХЛ мавжуд беморларни даволаш натижаларини таҳлил қилиш ёшроқ беморлардан фарқли равишда кексалар гуруҳидаги беморларда даволашнинг энг яхши натижалари кузатилишини кўрсатди (22 ва 23 жадваллар).

Бунда кекса ёшдаги беморлар гуруҳидаги эркакларда аёлларга қараганда ТР учраш тезлиги 2,2 маротаба паст, касаллик рецидив эса 2,3 маротаба юқори бўлди, бу ушбу тоифадаги эркак жинсидаги беморларда касаллик башорати анча салбийлигидан далолат беради.

#### Жадвал 22.

**Жинсга боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалари мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=34.**

Жинс	n	ТР(CR)		к;р (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлаш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эркаклар	19	4	21,0	7	36,8	2	10,5	3		3	15,8
Аёллар	15	7	46,7	4	26,7	2	13,3	1	6,7	1	6,7

#### Жадвал 23.

**Жинсга боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалари мавжуд III назорат гуруҳидаги 20-44 ёшли беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49.**

Жинс	n	ТР (CR)		КР (PR)		Барқарорлаш иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлаш иш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эркаклар	26	10	38,5	10	38,5	2	7,7	1	3,8	3	11,5
Аёллар	23	7	34,4	8	34,8	2	8,7	3	13,0	3	13,0



Интоксикация даражаси иккала гуруҳда ҳам тахминан бир хил таъсир кўрсатди - терапевтик тадбирларнинг энг самарали бўлиши А даражада кайд этилди (24, 25 -жадваллар).

Ўсманинг гистологик хусусиятлари таъсирини ўрганганда, биз Саратов миллий институти томонидан (АКШ) 1982 йили тавсия қилинган Ишчи Формулировкакани қўлладик. Ишчи Формулировкакада барча лимфомалар учта катта тоифага ажратилган: паст, оралик ва юқори ёмон сифатли.

#### Жадвал 24.

Интоксикация даражасига боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалар мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларда даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=34

Интоксикация даражаси	n	ТР (CR)		ҚР (PR)		Барқарор иш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирлашиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
		А	11	5	45,5	3	27,2	1	9,1	1	9,1
В	23	6	26,	8	34,8	3	13,0	3	13,0	3	13,0

#### Жадвал 25.

Интоксикация даражасига боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалар мавжуд назорат гуруҳидаги кекса ёшдаги беморларда даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49

Интоксикация	n	ТР (CR)	ҚР (PR)	Барқарорлаш иш (SD)	Рецидив (CRs)	Прогрессирлашиш (PRs, жавоб иш)
--------------	---	---------	---------	---------------------	---------------	---------------------------------

даражаси									йўқлиги)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
A	19	8	42,1	7	36,8	2	10,5	1	5,3	1	5,3
B	30	9	30,0	11	36,	2	6,7	3	10,0	5	16,7

Лимфомаларнинг гистологик вариантларига боғлиқ ҳолда НХЛ мавжуд беморларни даволашнинг натижалари 26 ва 27 жадвалларда келтирилган.

#### Жадвал 26.

**Лимфомаларнинг гистологик вариантларига боғлиқ ҳолда ноходжкин лимфомалари мавжуд I гуруҳ кекса ёшдаги беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=34**

Ёмон сифатлилик даражаси	n	TP (CR)		KP (PR)		Барқарорлашиш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессирашиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс. с.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс. с.	%	Абс.	%
Индолент	10	2	20,0	3	30,0	3	30,0	1	10,0	1	10,0
Агрессив	24	4	16,7	6	25,0	8	33,3	4	16,7	2	8,3

#### Жадвал 27.

**Лимфомаларнинг гистологик вариантларига боғлиқ ҳолда III назорат гуруҳи 20-44 ёшдаги беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49**

Интотоксикация	n	TP (CR)	KP (PR)	Барқарорлашиш (SD)	Рецидив (CRs)	Прогрессирашиш (PRs, жавоб
----------------	---	---------	---------	--------------------	---------------	----------------------------

даражаси	йўқлиги)										
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Индолент	14	3	21,4	4	28,6	3	21,4	2	14,3	2	14,3
Агрессив	35	6	17,1	7	20,0	9	25,7	7	20,0	6	17,1

Кўпчилик клиницистлар принципиал тарзда иккита тоифадаги лимфомалар мавжуд деб ҳисоблашади: секин кечадиган, уларни даволаш мураккаб, ва агрессив кечувчи лимфомалар, буларда турғун давога эришиш мумкин. Умуман, Ишчи Формулировкага биноан, биринчи тоифага паст ва оралик ёмон сифатли лимфомалар, иккинчисига эса - юқори ёмон сифатли лимфомалар киради.

Келтирилган маълумотлардан келиб чиқадики, иккала гуруҳда ҳам энг яхши бевосита натижалар агрессив лимфомаларда, ёмон натижалар эса " индолент лимфомаларда кузатилди. Масалан, кекса ёшдаги беморларда тўлиқ ремиссиянинг энг юқори учраш тезлиги (33,3%) агрессив лимфомаларда қайд қилинди, ушбу гистологик вариантда рецидивлар сони 12,5% ни ташкил этди, ўсма жараёнининг прогрессирлашиши 8,3% га тенг бўлди. Индолент лимфомаларда тўлиқ ремиссия учраш тезлиги кексаларда 20,0% ни, рецидивлар ва прогрессирлашиш 20,0% ни ташкил этди.

Ёндош касалликларга боғлиқ ҳолда НХЛ ли беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолашда кекса ёшдаги беморларда бевосита натижалар ёмон бўлиб чиқиши кўрсатилди (28 ва 29 жадваллар). Жиддий салбий таъсирни гепатодуоденал ва юрак-қон томир тизимлари касалликлари кўрсатди. Ёшроқ беморларда даволаш натижаларига бўлган энг катта салбий таъсир юрак-қон томир касалликлари томонидан юзага чиқди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда турли ёндош касалликлар омилининг юқори аҳамиятли бўлиши шу билан боғлиқки, улар одатда юрак- қон томир тизими,

гептаодуоденал тизим касалликлари, ёки комплекс тарздаги шароитларида кузатилди.

Жадвал 28.

Ёндош патологияларга боғлиқ ҳолда ноходжин лимфомалари мавжуд йгурух кекса ёшдаги беморларни даволашнинг яқин натижаларинитаҳлил қилиш, n=34

Ёндош касалликлар	n	ТР (CR)		КР (PR)		Барқарор-лашиш (SD)		Рецидив (CRs)		Прогрессир-лапиш (PRs, жавоб йўқлиги)	
		Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс	%	Абс.	%
Юрак-қон томир тизими касалликлари	26	7	26,9	9	34,6	3	11,5	4	15,4	3	11,5
Юрак-қон томир тизими касалликлари йўқ	8	4	50,0	2	25,	1	12,5	-	-	1	
Гепатодуоденал тизим касалликлари	21	3	14,3	9	42,8	3	14,3	3	14,3	3	14,3
Гепатодуоденал тизим касалликлари йўқ	73	8	61,5	2	15,4	7	7,7	7	7,7	1	7,7
Бошқа касалликлар	17	4	23,5	5	29,4	3	17,6	2	11,8	3	17,6
Бошқа касалликлар	77	7	2	6	35,3	7	5,9	2	5,9	7	5,9

Масалан, юрак-қон томир тизими касалликлари 34 бемордан 26 нафариди (76,5%), гепатодуоденал тизим касалликлари эса 21 та (61,8%), бошқа барчалари 17 та (50,0%) беморларда учради, яъни битта беморда турли ёндош

касалликларнинг бирга келиши кузатилди, бу даволаш башоратини жиддий тарзда ёмонлаштирди ва қўшимча НТ ўтказиш имкониятини бермади, асосан кўкс оралиғи соҳасига. Бунда кекса ёшдаги беморларда олдинрок мавжуд бўлган юрак-қон томир ёки гепатодуоденал тизимлари патологиялари шароитида ҳам ёндош касалликлар турли тоифалари йўқлиги ижобий омил бўлди

### Жадвал 29.

Ёндош касалликларга боғлиқ ҳолда 20-44 ёшдаги ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларни даволашнинг яқин натижаларини баҳолаш, n=49

Ёндош касалликлар	n	ТР (CR)		КJP (PR)		Барқарорлаши in (SD)		Рецидив (CRs)	Прогрессирлашиш (PRs, жавоб йўқлиги)			
		Абс	%	Абс	%	Абс.	%		Абс	%	Абс.	%
Юрак-қон томир тизими касалликлари	12	4	33,3	4	33,3	-	-	1	8,3	3	25,0	
<i>Юрак-қон томир тизими касалликлари йўқ</i>	37	13	35,1	14	37,8	4	10,8	3	8,1	3	8,1	
Гепатодуоденал тизим касалликлари	7	1	14,3	2	28,6	1	14,3	1	14,3	2	28,6	
<i>Гепатодуоденал тизим касалликлари йўқ</i>	42	16	35,	16	38,1	3	7,7	3	7,7	4	9,5	
Бошқа касалликлар	8	1	12,5	3	37,5	2	25,0	1	12,5	1	12,5	
<i>Бошқа касалликлар йўқ</i>	41	16	39,0	75	36.6	2	4,9	3	7,3	5	12 2	

## 6.2. Даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини башоратлаш

Шундай қилиб, МПИ да ҳисобга олинадиган омиллар (касаллик босқичи, экстранодал минтакалар ҳолати, ECG бўйича умумсоматик статус, ЛДГ даражаси) кўриб чиқиладиган иккала ёш гуруҳларида ҳам даволашнинг яқин натижаларига таъсири бўйича бир-бирига ўхшаш бўлди. Шу билан бир вақтда, кекса ва ёшроқ беморларда қушимча тарзда кўриб чиқилган клиник-ташхисий омиллар ахамияти бир хил бўлмади.

НХЛ билан касалланган ёшроқ беморларда, кекса ёшдагиларга солиштирганда, салбий омил бўлиб аёл жинси ҳисобланди, аммо бу унчалик ифодаланмаган эди.

Интоксикация даражаси иккала гуруҳ беморларида даволаш натижаларига тахминан бир хил таъсир этди - терапевтик тадбирларнинг энг яхши самараси А даражада кайд қилинди.

Ёшроқ беморлар гуруҳида лимфома ёмон сифатлигининг даражаси худди кекса ёшдагилардагидек ахамиятли бўлиб чиқди.

НХЛ мавжуд ёшроқ беморларда ёндош патологиялардан юрак-қон томир тизими касалликлари кўпроқ бўлди, лекин кузатувларнинг кичик сони сабабли ушбу омилнинг ишонарлилиги ҳақида гапириш мумкин эмас. Кекса ёшдаги беморларда ёндошпатологиялар қаторига турли касалликлар, гепатодуоденал тизими касалликлари, шунингдек юрак-қон томир касалликлари кирди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш натижаларига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини интеграллашган баҳолашга асосланган башорат амалга оширилди. Бунинг учун биз ҳақиқатга яқин нисбат услубини қўлладик, у омил таъсири натижасида

оқибатлар юзага келиш имкон даражасини ҳисобга олиш, хавф омилларининг энг аҳамиятлиларини ажратишга шароит яратади [23]. Ушбу услуб ёрдамида биз олиб борилаётган терапия ижобий жавоб (тўлиқ ремиссия, қисман ремиссия, барқарорлик) кайд қилинган кекса ёшдаги беморларни даволашга бўлган салбий жавоблар (рецидив, прогрессия) билан солиштирдик (30 ва 31 жадваллар).

### Жадвал 30.

Ноходжин лимфомалари мавжуд кекса ёшдаги беморларда хавф омилларининг (МПИ да қўллвниладиган) башорат жадвали (даволаш самарадорлиги бўйича), n=34

Омиллар	Омиллар Градацияла- ри	Даволашга салбий жавобли беморлар (CRs+ PRs)		Даволашга ижобий жавобли беморлар (CR+ PR+ SD)		Хақиқатга яқин нисбат  R=P <sub>1</sub> /P <sub>2</sub>
		n=8, Абс.	P <sub>1</sub> P <sub>1</sub> =P <sub>1</sub> /n	n=26, Абс.	p <sub>2</sub> P <sub>2</sub> = p <sub>1</sub> /n	
		Касаллик босқичи	II	1	0,12	
	III	7	0,88	19	0,73	1,21
Умумий аҳволи	0-1	4	0,50	20	0,77	0,65
	2	3	0,38	5	0,19	2,00
ECOG-WHO	3-4	1	0,12	1	0,04	3,00
ЛДГ	450Б/л дан	1	0,12	6	0,23	0,52
	кичик					
даражаси	450Б/л дан катта	6	0,75	7	0,27	2,78
	номаълум	1	0,12	13	0,50	0,24
Жинс	эркак	6	0,75	13	0,50	1,50
	аёл	2	0,25	13	0,50	0,50

Хавф омилларини интеграцияланган тарзда баҳолаш учун хавфнинг умумий диапазонный ҳисобладик:

минимал хавф ( $R_{\min}$ ) = 0,44 + 0,65 + 0,24 + 0,50 + 0,71 + 0,81 + 0,44 + 0,59 + 0,70 = 5,08

максимал хавф ( $R_{\max}$ ) = 1,21 + 3,00 + 2,78 + 1,50 + 1,15 + 1,09 + 1,20 +

1,29 + 1,37 = 14,59

Барча диапазон: 5,08 - 14,59

### Жадвал 31.

Ноходжин лимфомалари мавжуд беморларда қўшимча хавф омилларининг башорат жадвали (даволаш самарадорлиги бўйича баҳолаш  $n=34$ )

Омиллар	Омиллар градациялари	Даволашга салбий жавобли беморлар (CRs+ PRs)		Даволашга ижобий жавобли беморлар (CR+ PR+ SD)		Хақиқатга яқин нисбат $R=P_1/P_2$
		n=8, Абс.	$P_1$ $P_1=P_1/n$	n=26, Абс.	$p_2$ $P_2=p_2/n$	
		Интоксикация даражаси	A	2?	0,25	
	B	6	0,75	17	0,65	1,15
Лимфоманинг ёмон сифатлилик даражаси	индолент	2	0,25	8	0,31	0,81
	агрессив	6	0,75	18	0,69	1,09
Ёндош касалликлар						
Юрак-қон томир тизими	бор	7	0,88	19	0,73	1,20
	йўқ	1	0,12	7	0,27	0,44
Гепатодуоденал тизим	бор	6	0,75	15	0,58	1,29
	йук	2	0,25	11	0,42	0,59
Бошқа касалликлар	бор	5	0,63	12	0,46	1,37
	йук	3	0,38	14	0,54	0,70

32-жадвалда НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда терапиянинг паст самарадорлиги хавф гуруҳини ҳисоблаш келтирилган.



Жадвал 32.

Даволаш самарадорлигини башоратлаш учун  
ноходжкин лимфомалари мавжуд беморлар хавф  
гурӯҳларини ҳисоблаш

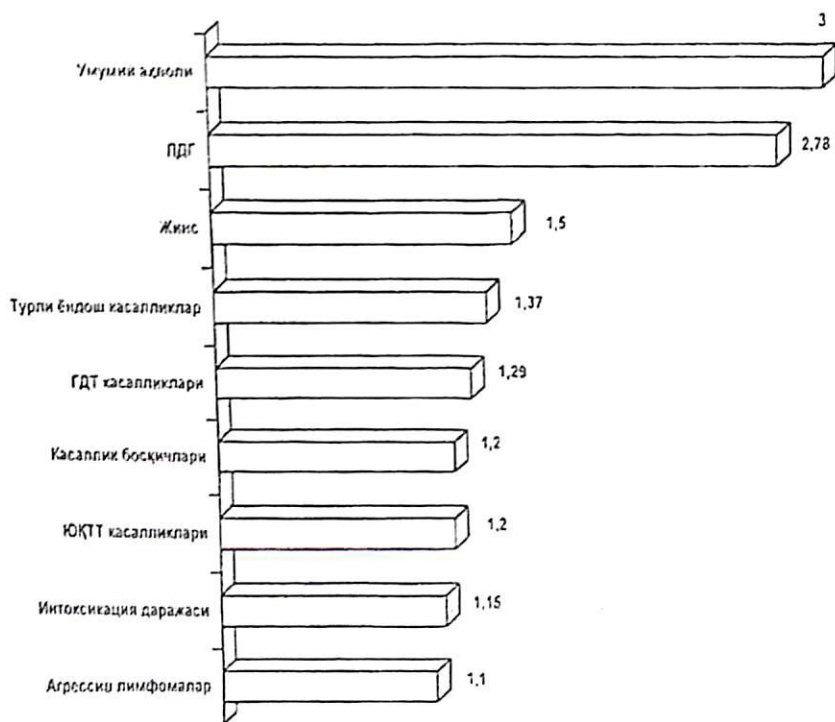
Хавф даражаси	Хавф диапазонлари		Хавф гуруҳдари (башорат)
	Диапазоннинг юқори чегарасини ҳисоблаш	Кичик диапазонлар	
Минимал	$5,1 + (14,6 - 5,1) \cdot 30 : 100 = 8,0$	5,1-8,0	Ижобий
Ўрта	$5,1 + (14,6 - 5,1) \cdot 60 : 100 = 10,8$	8,0-10,8	Диккат
Юқори	-	10,8 <sup>^</sup> 14,6	Салбий

1-расмда НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволаш самарадорлигига салбий таъсир кўрсатиши бўйича ўрганиб чиқилган хавф омиллари график тарзда келтирилган.

Клиник мисол 1. Бемор Ю., к/т 2536, аёл, 67 ёш. Самарканд ВОД кимётерапия бўлимига 2006 йили муружаат қилган. Гистологик жавоб: диффуз йирик хужайрали оралик даражадаги ёмон сифатли ноходжкин лимфомаси. Бўйин ва ўмров усти лимфатик тугунларининг зарарланиши, касалликнинг IIA босқичи. УТТ: талоқ, жигар, буйраклар патологиясиз. Ёндош касалликлар: юрак ишемик касаллиги. ЛДГ 386 Б/л. Умумий аҳволи қоникарли. Хавф бахоланиши (6.16 ва 6.17 жадваллар бўйича): 0,50 (аёл жинси) + 1,09 (агрессив лимфома) + 0,44 (касаллик II босқичи) + 0,59 (гепатодуоденал тизим касаллиги йук) + 1,20 (юрак-қон томир касаллиги) + 0,70 (бошқа касалликлар йук) + 0,52 (ЛДГ даражаси 450Б/л дан кам) + 0,65 (умумий аҳволи қоникарли) + 0,71 (интоксикация кўринишлари йук) = 6,4 (32- жадвалга мувофиқ башорат ижобий).

Хулоса: даволаш самарасизлиги хавфи минимал, башорат ижобий. Беморда СНОР схемаси бўйича ПКТ амалга оширилди. Бу ҳолатда паст ёмон сифатли лимфома бўлганлигига

қарамасдан, беморда олиб борилган даволашдан сўнг ўсма жараёнининг тўлиқ ремиссияси кузатилди.



**Расм 1.** Ноходжкин лимфомалари мавжуд кекса ёшдаги беморларда юқори салбий хавф омиллари.

**Клиник мисол 2.** Бемор И., к/т 5347, эркак., 65 ёш. РОИМ нинг кимётерапия бўлимига 2007 йили мурожаат қилди. Гистологик жавоб: фолликуляр йирик ҳужайрали лимфома, корин парда бўшлиғи ва корин парда орти бўшлиғи лимфатик тугунларининг зарарланиши билан, касалликнинг IIIВ босқичи. УТТ: жигар, талоқ патологиясиз. ЛДГ 635 Б/л.

Ёндош касалликлар: юрак ишемик касаллиги, сурункали гастродуоденит, бод касаллиги. Умумий аҳволи қоникарсиз.

Хавф баҳоси:  $1,50 + 1,09 + 1,21 + 2,78 + 1,20 + 1,29 + 1,37 + 3,00 + 1,15 = 14,59$ .

Хулоса: даво самарасизлиги юқори хавфи, башорат салбий. Беморга COP схемаси бўйича ПКТ нинг 3 курси амалга оширилди, даволаш жараёнида салбий динамика қайд қилинди. Қорин бўшлиғидаги ўсма массасининг катта ҳажмли бўлиши сабабли НТ олиб бориш имкони бўлмади. Даволаш охирига келиб беморда қорин ўлчамлари жиддий катталашди (суммар ўлчами 25x15 см га етадиган зич, силжимайдиган лимфа тугунлари қонгломератлари ҳисобига), сийдик пуфаги компрессияси белгилари (оғирлик ва нотўлиқ бўшашиш хисси, тез-тез сийиш, никтурия), қориндаги ва бел соҳасидаги ифодаланган оғриқлар, 38,5°C гача гипертермия ва кучли терлаш пайдо бўлди; Карновский бўйича индекс 50% ни ташкил қилди, ECOG бўйича умумсоматик статус - 3 балл, МПИ - 4 балл (юқори даражали хавф); иммунограмма кўрсаткичлари: CD4+ - 15%, CD8+ - 13%, CD16+ - 10%, CD4+/CD8+ - 1,15, Р спонт. - 12, ФГА - 25, Кона - 17, ЛПС - 30, БГЛ- 1.

Дори терапиясининг самарасизлиги боис учта курсдан сўнг Глутоксим препарати 60 мг/кун дозада м/о ПКТ ўтказишидан 4 кун олдин, 90 мг/кун м/о ПКТ амалга оширилиши кунларида ва 60 мг/кун дозада м/о ПКТ тугагандан кейин 4 кун ўтиб тайинланди. Глутоксим препарати шароитида бемор даволаш жараёнларини етарлича қоникарли кўтарди. Хар бир дори воситаси киритилганидан кейин 39°C гача кайтар гипертермия кузатилди.

Глутоксим препарати билан COP схемаси бўйича ПКТ нинг 3 та курси бажарилганлиги сабабли беморнинг клиник

аҳволи жиддий яхшиланди. Корин бўшлиғидаги пайпасланадиган қонгломератлар 14x10 см гача кичиклашди, анча юмшок ва силжийдиган бўлди. Бел ва кориндаги оғриқлар жадаллиги камайди. Сийдик чиқариш меъёрлашди, никтурия ва сийдик пуфаги соҳасидаги оғирлик хисси йуқолди. Ўсмага оид интоксикация белгилари ҳам регрессияга учради: тана харорати меъёрлашди, терлаш камайди.

Бемор соматик ва локал статусидаги ушбу позитив ўзгаришлар хаёт сифати, ECOG бўйича умумсоматик статус (2 баллгача) ва Карновский индекси (60-70% гача) яхшиланиши билан бирга кечди. Таъкидлаш жоизки, Глутоксим қўллаш динамикасида ижобий иммунмодулловчи самара кайд қилинди, у кўпинча иммунитетнинг хужайра бўғини ўзгариши билан намоён бўлди: CD4+ - 28%, CD8+ - 20%, CD16+ - 21%, CD4+/CD8+ - 1,4, P спонт. - 13, ФГА - 30, Қона - 18, ЛПС - 23, БГЛ - 2.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда қўшимча клиник-ташхисий хавф омилларининг аҳамиятини намоёиш қилиш мақсадида қуйидаги клиник мисолни келтирамиз.

Клиник мисол 3. Бемор У., к/т 3651, эркак., 65 ёш. РОИМ кимётерапия бўлимига 2005 йили мурожаат қилган. Гистологик жавоб: фолликуляр майда хужайрали лимфома, корин парда бўшлиғи ва корин парда орти бўшлиғи лимфатик тугунларининг зарарланиши билан, касалликнинг IIВ босқичи. УТТ: жигар, талоқ патологиясиз. Ўпкалар рентгенографияси - ўзгаришсиз. Ёндош касалликлар: юрак ишемик касаллиги, сурункали гастродуоденит, қандли диабет. ЛДГ 364 Б/л. Умумий аҳволи қоникарли.

МПИ га кўра, бу бемор I тоифага киради - 1 та салбий белгига (ёш) эга паст хавфли беморлар.

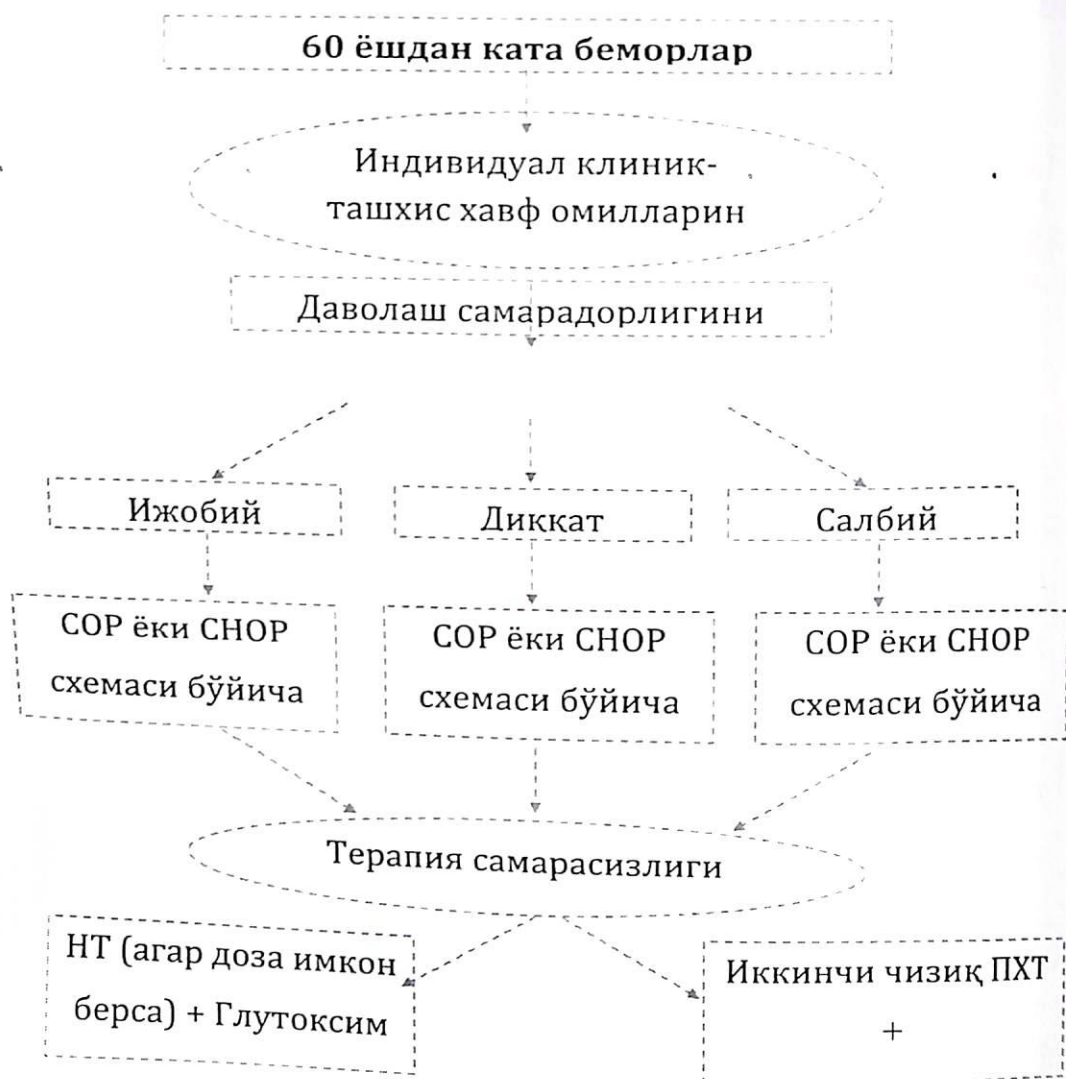
Хавф баҳоси:  $1,50 + 0,81 + 0,44 + 1,20 + 1,29 + 1,37 + 0,52 + 0,65 + 0,71 = 8,49$

Хулоса: даволаш самарасизлиги хавфи ўртача, башорат эътиборга молик.

Беморда даволаш жараёнида салбий динамика мавжуд бўлган СОР схемаси бўйича ПКТ нинг 2 курси амалга оширилди. Шундан кейин беморга СД36 Гр дозада НТ амалга оширилди. Резистент ўсмаларнинг локал нурлантирилиши олиб борилди. РОД 2 Гр, нурлантириш мароми – хафтасига 5 та фракция. Ўсма жараёнининг барқарорлашиши билан бирга ижобий динамика кузатилди. СНОР схемаси бўйича Глутоксим билан бирга ПКТ нинг 3 курси стандарт схемада амалга оширилиши ўсма жараёнининг қисман ремиссиясига эришишга имкон берди.

Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда қўшимча клиник-ташхисий хавф омилларини ҳисобга олиб амалга оширилаётган терапиянинг самарадорлик башоратини адекват баҳолашга ва даволашга индивидуал ёндашиш мумкин.

Амалга оширилган тадқиқотлар негизида НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда индивидуал даволаш тадбирлари режасининг алгоритми ишлаб чиқилди (2-расм). Авваламбор, 6.16 ва 6.17 жадвалларга асосланган ҳолда турли омилларни интеграцияланган баҳолаш асосида НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини ҳисоблаш амалга оширилади. Кейин 6.18 жадвал бўйича даволаш самарадорлигини башорат қилиш учун НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар хавф гуруҳлари аниқланади. Башоратлашга боғлиқ ҳолда беморларга индивидуал даволаш схемаси тайинланади.



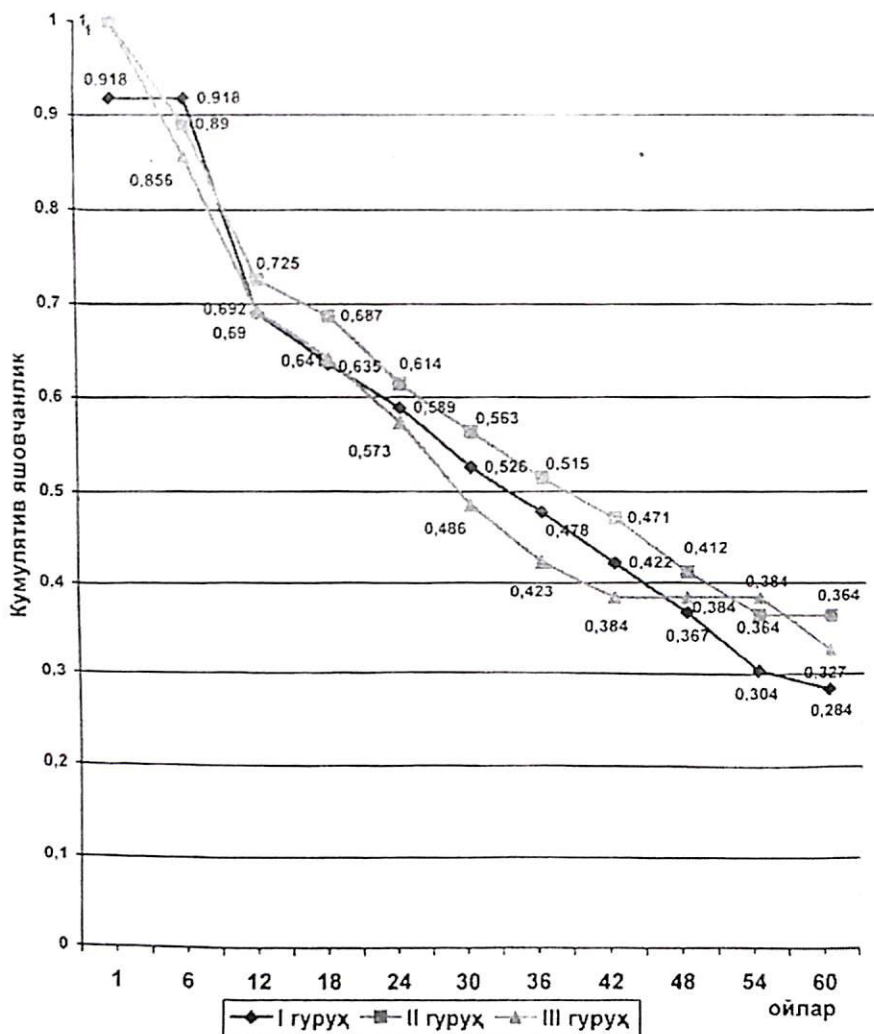
**Расм 2.** Ноходжкин лимфомалари мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш тадбирларининг индивидуал режаси алгоритми. Благоприятном башоратда (хавф кичик диапазони 5,1-8,0) СОР ёки СНОР схемаси бўйича ПХТ амалга оширилади, даволашнинг паст самарадорлиги вазиятларида беморларга қўшимча НТ ва Глутоксим препарати тайинланади. “Дикқат”

деб аниқланган башоратда (кичик диапазон хавфи 8,0-10,8) беморларга СНОР схемаси бўйича ПКТ тайинланади, ва имкони бўлгунча НТ ўтказилади. Терапиянинг паст самарадорлиги вазиятларида беморларга қўшимча Глутоксим тайинланади. Даволашнинг салбий башорати ҳолатларида (кичик диапазон хавфи 10,8- 14,6) беморларда СНОР схемаси бўйича Глутоксим препарати билан биргаликда ПКТ амалга оширилди.

### **6.3. Даволашнинг узоқ натижаларини ўрганиш**

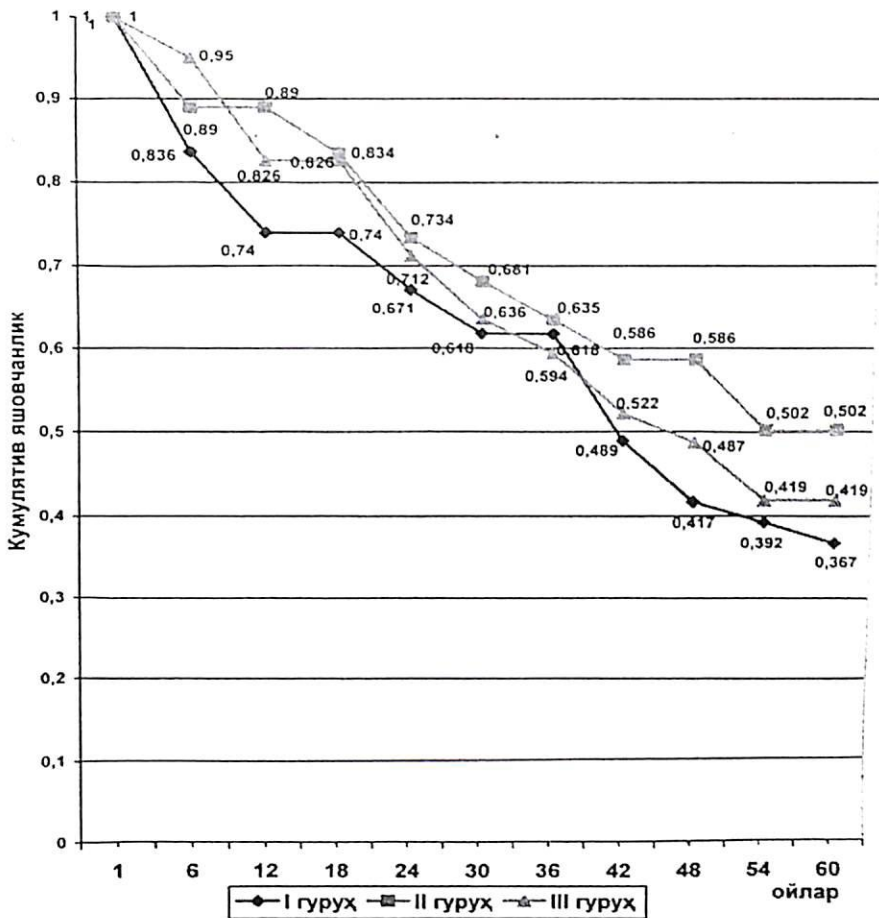
Каплан-Мейер услуби ёрдамида олиб борилган даволаш натижаларини ўрганиш,НХЛ билан касалланган беморларнинг 5 йиллик умумий кумулятив яшовчанлиги беморларнинг ҳам ёш гуруҳлари, ҳам амалга оширилган ПКТ схемасига боғлиқлигини кўрсатди. СОР схемаси бўйича бажарилган ПКТ нинг узоқ натижаларини ўрганишда I гуруҳ кекса беморларда ушбу кўрсаткич 28,4% ни, даволаш жараёнида Глутоксим препарати қўлланилган II гуруҳ кекса ёшдаги беморларда 36,4% ни, ёшроқ беморларда эса 32,7% ни ташкил қилиши аниқланди (3-расм).

СНОР схемаси бўйича ПКТ нинг узоқ натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, I гуруҳ кекса ёшдаги беморларда 5 йиллик умумий кумулятив яшовчанлик 36,7% ни, қўшимча тарзда Глутоксим препарати қўлланилаган II гуруҳ кекса ёшдаги беморларда 50,2% ни, ёшроқ беморларда эса 41,9% ни ташкил этади (4-расм).



**Расм 6.3.** COP схемаси бўйича ПКТ ўтказилганидан кейин  
 ноходжин лимфомалари мавжуд беморларда умумий 5  
 йиллик кумулятив яшовчанлик (60 ёшдан катта I гуруҳ  
 беморлар - COP схемаси бўйича ПКТ; 60 ёшдан катта II гуруҳ  
 беморлар - COP+Глутоксим схемаси бўйича ПКТ; 20-44 ёшдаги  
 III гуруҳ беморлар - COP схемаси бўйича ПКТ).





**Расм 4.** COP схемаси бўйича ПКТ ўтказилганидан кейин ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларда умумий 5 йиллик кумулятив яшовчанлик (60 ёшдан катта I гуруҳ беморлар - COP схемаси бўйича ПКТ; 60 ёшдан катта II гуруҳ беморлар - COP+Глутоксим схемаси бўйича ПКТ; 20-44 ёшдаги III гуруҳ беморлар - COP схемаси бўйича ПКТ).

Кузатувнинг ўртача 5 йиллик муддатида салбий ҳодисалар сони НХЛ билан касалланганларда барча кўриб чиқиладиган гуруҳларда COP схемасига солиштирганда COP

схемаси бўйича амалга оширилган ПКТ да юқори бўлди. Масалан, СОР схемасини I гуруҳ кекса беморларда қўллаганимизда салбий ҳодисалар 16 (88,9%) беморда, қўшимча тарзда Глутоксим қўлланилаган II гуруҳ кекса ёшдаги беморларда салбий ҳодисалар 8 (72,7%) нафариди, III назорат гуруҳидаги ёш беморларда эса 13 (72,2%) тасида учради. СНОР схемаси бўйича ПКТ ўтказилган беморларни кузатиш кўрсатишича, I гуруҳда салбий ҳодисалар 11 (68,8%) беморда, II гуруҳда - 8 (66,7%), III гуруҳда - 20 (64,5%) беморда кузатилди.

Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда СНОР схемаси бўйича бажарилган ПКТ, СОР схемасига қараганда анча самарали эканлигини кўрсатди. Глутоксим препарати ушбу тоифадаги беморларни даволашнинг яқин ва узоқ натижаларини яхшилаш имконини берди.

### Жадвал 33.

**Ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларда СОР схемаси бўйича ПКТ ўтказилгандан кейин 5 йил кузатув муддатида ҳодисалар сони ва характери**

Ҳодисалар	НХЛ мавжуд кекса беморлар (60 ёшдан катта)				НХЛ мавжуд III назорат гуруҳ(20- 44ёш)	
	I гуруҳ		II гуруҳ (+ Глутоксим)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Барқарорлашишдан кейинги прогрессия	3	16,7	1	9,1	2	11,1
КР дан кейин прогрессия	4	22,2	2	18,2	4	22,2
Рецидив	5	27,8	3	27,3	5	27,8
Даволаш вақтида ўлим ҳодисаси	2	11,1	1	9,1	2	11,1
ТР да ўлим ҳодисаси	2	11,1	1	9,1	-	-
Барча ҳодисалар	16	88,9	8	72,7	13	72,2
Ҳодисаларсиз	2	11,1	3	27,3	5	27,8
Жами беморлар	18	100	11	100	18	100

**Жадвал 34.**

**Ноходжкин лимфомалари мавжуд беморларда СНОР схемаси бўйича ПКТ ўтказилгандан кейин 5 йил кузатув муддатида ҳодисалар сони ва характери**

Ҳодисалар	НХЛ мавжуд кекса беморлар (60 ёшдан катта)				НХЛ мавжуд III назорат гуруҳи (20-44 ёш)	
	I гуруҳ		II гуруҳ (+ Глутоксим)			
	Абс.	%		Абс.	%	
Барқарорлашиш- дан кейинги прогрессия	2	12,5	-	-	2	6,5
ҚР дан кейин прогрессия	3	18,8	2	16,7	6	19,4
Рецидив	4	25,0	4	33,3	9	29,0
Даволаш вақтида ўлим ҳодисаси	1	6,3	1	8,3	3	9,7
ТР да ўлим ҳодисаси		6,3	1	8,3	-	-
Барча ҳодисалар	11	68,8	8	66,7	20	64,5
Ҳодисаларсиз	5	31,2	4	33,3	11	35,5'
Жами беморлар	16	100	12	100	31	100

НХЛ билан касалланган кекса ёшдаги беморларда ўлимга олиб келувчи сабаблар қаторига НХЛ рецидиви, ўпка саратони, инсулт шароитидаги инфекция, юрак етишмовчилиги, инфекция, икки томонлама зотилжам, миокард инфаркта кирди. Вафот этиш вақтига келиб ўртача ёш 71,3 ёшни ташкил қилди. Даволаш бошланишидан ўртача яшовчанлик 2,8 йилга тенг бўлди.

НХЛ мавжуд ёшроқ; беморларда ўлимга олиб келувчи сабаблар бўлиб НХЛ рецидиви, юрак етишмовчилиги, икки томонлама зотилжам, инфекция, ўткир миелобласт лейкоз, жигар етишмовчилиги ҳисобланди. Вафот этиш вақтига келиб

ўртача ёш 37 ёшга тенг бўлди. Даволаш бошланишидан ўртача яшовчанлик 3,1 йилни ташкил қилди.

### Боб бўйича хулоса

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволашнинг бевосита натижаларини баҳолаш СОР схемасига қараганда СНОР схемасининг катта самарали эканлигини аниқлаш имконини берди. Масалан, СНОР схемаси қўлланилганида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 37,5% ни, рецидивлар эса 6,2% ни, СОР схемасида бўлса ушбу кўрсаткичлар, мос равишда 27,8% ва 16,7% ни ташкил этди. 20-44 ёшдаги беморларда СНОР схемасида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 35,5% ни, рецидивлар - 6,4% ни, СОР схемасида эса бу ракамлар, мос равишда 33,3% ва 11,1% ни ташкил қилди.

II гуруҳ, кекса ёшдаги беморларда (қўшимча тарзда Глутоксим препарати қўлланилаган) СОР схемаси натижасида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 45,5% ни, рецидивлар - 9,1% ни ташкил этди. СНОР схемасида тўлиқ ремиссия учраш тезлиги 50,0% га тенг бўлиб, рецидивлар ва ўсма жараёнининг прогрессируваниши кузатилмади.

Даволашнинг яқин натижаларини ўрганиш негизида даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини башорат қилиш олиб борилди. Ўрганилган хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш тадбирларининг индивидуал режаси алгоритми ишлаб чиқилди.

НХЛ билан касалланган беморларнинг умумий кумулятив 5 йиллик яшовчанлиги ҳам ёш гуруҳлари, ҳам ПКТ тартибига боғлиқ бўлди. СОР схемасида I гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткич 28,4% ни, қўшимча тарзда Глутоксим препарати ишлатилган II гуруҳда - 36,4% ни ва ёшроқ беморларда - 32,7% ни ташкил этди.

СНОР схемаси тайинланганда I гуруҳ беморларида 5 йиллик яшовчанлик 36,7% ни, Глутоксим препарати қўлланилаган II гуруҳ беморларида - 50,2% ни, ёшроқ беморларда эса - 41,9% ни ташкил қилди. Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда СНОР схемаси бўйича олиб борилган ПКТ СОР схемасидагига солиштирганда анча самарали бўлиб чиқди. Глутоксим препарати ушбу тоифадаги беморларни даволашнинг бевосита яқин ва узоқ натижаларини яхшилаш имконини беради.

## ХОТИМА

Ҳозирги вақтда ноходжкин лимфомалари (НХЛ) бутун дунёда энг кўп учрайдиган онкогематологик касалликлардан бири ҳисобланади ва ёмон сифатли лимфопрوليфератив зарарланишлар ҳолатларининг деярли ярмини ташкил этади. 60 ёшдан катта беморларда НХЛ кўпчилик ҳолларда жуда ҳам тез ва етарлича агрессив кечади. Анча ёшроқ беморларга солиштирганда кекса ёшдагиларда касаллик башорати, асосан касалликнинг рефрактер ёки рецидив шаклларида камроқ ижобийдир. Беморлар хаёт сифати даражаси, амалга оширилган тизимли поликимётерапияга қарамасдан етарлича паст бўлиб қолмокдаки, бу олиб борилаётган даволашнинг токсик самараси ҳисобига ифодаланади. Ушбу тоифадаги беморларда нур терапиясини бажариш ўсма жараёнининг кенглиги ва умумий аҳволнинг оғирлиги ҳисобига кийинлашади.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволаш мураккаблиги уларда ўсмага қарши резистентликнинг иммунологик механизмлари пасайиши, ёндош сурункали касалликлар, реактивлик захиралари пасайиши, организмнинг психологик ва биологик адаптацияси сусайиши, шунингдек эрта рецидивланиш ва прогрессия билан тушунтирилади.

Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда асосий масала ПКТ токсиклигини оширмасдан рецидивлар учраш тезлигини камайтириш ҳисобланади, лекин ҳозирги кунда бу муаммо ўз ечимидан йироқда.

УзР ССВ РОИМ кимётерапия бўлимида ва Самарканд ВОД да 2005- 2009 йиллари НХЛ нинг П-Ш босқичларига 106 нафар беморларни даволаш натижалари ўрганилди. Тадқиқотни олиб бориш учун НХЛ мавжуд 60 ёшдан катта ёшдаги беморлардан 3 та гуруҳ ва 16-44 ёшдаги НХЛ билан касалланган беморлардан 1 гуруҳ тузилди.

I гуруҳни 60 ёшдан катта 18 нафар бемор ташкил қилди, уларга СОР схемаси бўйича 4-6 курс ПКТ (циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> 1-5-кунлари, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1-5-кунлари) амалга оширилди.

II гуруҳга 60 ёшдан катта 16 та бемор киритилди, улар СНОР схемаси бўйича 4-6 курс ПКТ (циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1-куни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1-5- кунлари) ва СД 36-40 Гр нур терапиясини олишди. Резистент ёки қисман регрессияланган ўсмаларнинг локал нурлантирилиши амалга оширили, ПКТ дан кейин тўлиқ ремиссия юзага келган беморларда дастлаб массив зарарланган минтакалар, экстралимфатик ўчоқлар нурлантирилди. Бир марталик ўчоқди дозалар 2 Гр ни, нурлантириш мароми haftасига 5 фракцияни ташкил қилди. НТ ни «MDS-Nordion» фирмаси (Канада) «Тератрон-780-Е» (манба Co<sup>60</sup>, қувват 1,25 MeV) ускунасида УзР ССВ РОИМ радиология бўлимида бажарилди.

III гуруҳни 60 ёшдан катта 23 нафар бемор ташкил қилди, уларда ПКТ (11 та бемор СОР схемаси, 12 та беморда СНОР схемаси бўйича) Глутоксим препаратини 60 мг/кун м/о ПКТ ўтказилишидан 4 кун олдин, 90 мг/кун дозада м/о ПКТ ўтказилиши кунларида ва 60мг/кун м/о ПКТ тугатилганидан кейинги 4-куни бирга қўллаш орқали амалга оширилди (Горбунова В.А. ва бошқ., 2003). СНОР бўйича ПКТ олган беморларда ҳам нур терапияси СД 36- 40 Гр бажарилди

Кекса ёшдагиларда НХЛ нинг клиник кўринишлари хусусиятларини ва даволаш самарасини ўрганиш учун 20-44 ёшдаги 49 та бемордан IV гуруҳ ташкил этилди, улардан 18 таси СОР схемаси бўйича ПКТ, 31 таси СНОР схемаси бўйича ПКТ олишди. Бу гуруҳда ҳам СНОР схемаси бўйича ПКТ олган беморларга нур терапияси СД 36-40 Гр тартибда тайинланди.

Кекса ёшдаги беморлар гуруҳида эркаклар сони 31 (54,4%) та, аёллар сони эса 26 та (45,6%) бўлди, беморлар

ўртача ёши  $68,2 \pm 3,6$  йилга тенг бўлди. Эркаклар ва аёллар нисбати - 1,19:1. IV назорат гуруҳидаги 20-44 ёшли беморларнинг 26 таси (53,1%) эркак, 23 таси (46,9%) аёл жинсига тааллуқли бўлиб, уларнинг ўртача ёши  $34,4 \pm 2,3$  йилни ташкил этди. Эркаклар ва аёллар нисбати - 1,13:1.

НХЛ билан касалланган беморлар анамнези маълумотларини ўрганиш шуни кўрсатдики, кекса ёшдаги беморларнинг 8 тасида (14,0%) касаллик давомийлиги 1 ойгача, 18 тасида (31,6%) - 2 ойгача, 11 тасида (19,3%) - 3 ой, 8 тасида (14,0%) - 6 ойгача, 7 тасида (12,3%) - 1 йилгача ва 5 тасида (8,8%) - 2 йилгача бўлди (жадвал 2.3). Терапия бошланиш вақтига келиб касаллик давомийлиги ўртача  $4,3 \pm 0,4$  ойни ташкил қилди. IV назорат гуруҳидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 ойгача бўлган муддати 7 (14,3%) беморда, 2 ойгача - 17 (34,7%) тасида, 3 ойгача-10 (20,4%) беморда, 6 ойгача 7 тасида (14,3%), 1 йилгача - 5 (10,2%) ва 3 йилгача бўлган муддат 3 (6,1%) беморда аниқланди. Касалликнинг ўртача давомийлиги бу гуруҳда  $3,7 \pm 0,3$  ойга тенг бўлди.

Касалликни клиник стандартлаш AnnArbor (1971) бўйича олиб бордик. Даволаш бошлангунига қадар НХЛ мавжуд барча беморларда қуйидаги текширув тадбирларини ўтказдик: 1. Интоксикация симптомлари ва лимфатик тугунлар ўсиш суръатига алоҳида эътибор қаратган ҳолда синчковлик билан анамнез йиғиш. 2. Периферик лимфа тугунларининг барчасини, жигар, талоқни пухта пайпаслаш билан текшириш. 3. ЛОР шифокор кўриги (танглай мўртаклари ва бурун-халқум ҳолати) 4. Эксцизион биопсия. 5. УТТ: а) периферик лимфа тугунларининг ҳамма гуруҳларини; б) жигар, талон; ва лимфатик тугунларни текшириш орқали корин парда бўшлиғи. УТТ УзР ССВ РОИМ ултратовуш ташхисоти бўлимида ва Самарканд ВОД да «Sonoscor-30» (Германия) аппаратида барча 106 беморда амалга оширилди. Юза структураларнинг



етарлича шимиш қобилиятини олиш учун юқори частотали датчикни (5 МГц) қўлладик. 6. Кўкрак дафаси ва қорин бўшлиғи, кичик тос аъзолари компьютер томографияси (КТ). КТ ўсма тарқалганлиги, ўсмали инвазиянинг чуқурлиги, регионар лимфатик тугунларнинг, атроф тўқималарнинг ва яқин жойлашган анатомик тузилмаларнинг ҳолатини аниқлаш учун қўлланилди.

Текширувлар Siemens "Somaton" фирмаси (Германия) компьютер томографида олиб борилди. 7. Суяклар рентгенографияси - беморда оғриқларга шикоят бўлганда, шунингдек лимфатик тугунлар қўшилган тарқоқ ўсма жараёни аниқланганда бажарилди. 8. Қоннинг клиник таҳлили эритроцитлар, гемоглобин, тромбоцитлар миқдори, лейкоцитар формула, ЭЧТ аниқлаш билан бирга амалга оширилди. 9. Қоннинг биокимёвий таҳлили креатинин, мочевино, билирубин, умумий оқсил, трансаминазалар (Узр ССВ РОИМ), ЛДГ (ТТА МИТ Л) қўшилган ҳолда бажарилди. 10. Қонни ОИТС га текшириш.

НХЛ ни даволаш яқунланганидан сўнг барча беморлар турли муддатларда назорат текширувларидан ўтишди.

Морфологик текширувлар УзР ССВ РОИМ патоморфология бўлимида олиб борилди. Ҳамма 106 та бемордан олинган гистологик препаратлар таҳлил қилинди. Материал биопсия ва операцион материалларни гистологик ва гистокимёвий текшириш услубларини унификациялаш инструкциясига мос ҳолда қайта ишланди.

ЛПО ўрганишни ТТА МИТЛ да олиб бордик. Қон тирсак венасидан оч қоринга 5 мл дан кам бўлмаган миқдорда олинди. Бирламчи (ДК) ва иккиламчи (МДА) маҳсулотлар миқдорига қараб ЛПО маҳсулотларини ўргандик. Шунингдек АОХ, тизимини специфик ферментлар - СОД, каталаза, GST, GPва GR фаоллиги бўйича ўргандик.

Иммун статус кўрсаткичлари беморлар қон зардобини текшириш орқали амалга оширилди. Иммун статус кўрсаткичларини ўрганиш УзР ФА ИИ ва РФ Иммунология инстиуту тавсияномаларига биноан олиб борилди.

Даволаш натижаларини баҳолашда International Working Group to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (1999 г.) тавсияномалар қўлланилди [Cheson B.D. et al., 1999; Cheson B.D., 2000].

Олинган натижалар таҳлили ва математик қайта ишлаш Windows XP тизимида «STATISTICA 6,0» (Copyright OStatSoft, Inc., 2001, USA) дастурида вариацион статистика ва Стюдентнинг-т-мезони қўлланилган ҳолда персонал компьютерда амалга оширилди.

Кўрсаткичлар назоратдан  $P < 0,05$  киймат билан фарқ қилганда ишонарли деб ҳисобланди. Беморлар яшовчанлиги умр узоқ лиги жадвалларини тузиш орқали Каплан-Мейернинг кузатиладиган кўрсаткичи услуги билан ўрганилди (Мерабишвили В.М., Старинский В.В., 2005). 10 см дан катта ўсма тузилмалари кекса беморларнинг 32 тасида (56,1%), ёш беморларнинг 26 тасида (53,1%) аникланди. Интоксикация симптомлари ҳам кекса ёшдаги беморларда ифодаланган бўлди - 38 (66,7%) ҳолатда, ёшрок беморларда эса 30 (61,2%) ҳолатда. 450Б/л дан ортик ЛДГ даражаси кўпинча кекса беморларда кайд этилди - 22 (38,6%) ҳолат, ёш беморларда 17 (34,7%) ҳолатда. ECOG-WHO шкаласи бўйича беморларнинг умумий аҳволи ҳам кекса ёшдаги беморларда ёмон бўлиб чиқди.

НХЛ нинг гистологик вариантларини баҳолаш, кекса ёшдаги беморларда лимфомаларнинг агрессив шаклига солиштирганда индолент шакллари кўпроқ учрашини кўрсатди, улар, мос равишда 18 (31,6%) ва 39 (68,4%) ни ташкил қилди. Шу билан бир вақтда ёшрок беморларда тескари манзара кузатилди: лимфоманинг агрессив шакли 35 (71,4%), индолент шакли 14 (28,6%) беморда аникланди.

Назорат гуруҳидаги 20-44 ёшдаги беморларда МПИ нинг I ва II хавф тоифаларига кирувчи беморлар сони, кекса ёшдаги беморлар (60 ёшдан кейин ёшнинг салбий хусусияти йўқлиги) гуруҳига солиштирганда жиддий тарзда кўп бўлди. Ёндош касалликлар НХЛ мавжуд кекса беморларда ёшроқ беморларга қараганда анча кўпроқ аниқланди. Тадқиқот натижалари НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда оксидланиш-антиоксидланиш тизимининг балансидаги жиддий бузилишлар ҳақида далолат беради.

НХЛ мавжуд беморларда даволаш бошланиши вақтига келиб, ДК ва МДА даражаларига қараб аниқланган эркин кислород радикаллари томонидан инициацияланувчи ЛПО жараёнлари фаоллашиши кузатилди.

ПКТ таъсири остида НХЛ мавжуд кекса беморларда ДК ва МДА даражалари ортиши кузатилди, ремиссия даврида уларнинг жузъий пасайиши кузатилди, аммо бу кўрсаткичлар меъёр кўрсаткичлар даражасига етиб бормади.

ЛПО тизимидан фарқли ўларок, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда специфик ферментлар - СОД, каталаза, GST, GPва GR даражаларига қараб бошланғич АОХ фаоллигининг соғлом одамлар кўрсаткичларига солиштирганда пасайиши кузатилди. ПКТ амалга оширилиши НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморлар АОХ тизими фаоллашишига олиб келди, бунда каталаза даражаси энг кучли тарзда фаоллашади. Ремиссия даврида ушбу тоифадаги беморларда АОХ, ферментлари даражаси бироз пасайди ва меъёр кўрсаткичлардан пастлигича колди. Глутоксим препаратининг НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда қўлланилиши ПКТ сабабли чакирилган оксидловчи стресс оқибатларини камайтириш имконини берди. Масалан, Глутоксим қўлланилмаган гуруҳга нисбатан ЛПО кўрсаткичлари анча паст бўлди, бу беморлар организмида эркин-радикалли жараёнлар камайганлигидан далолат беради. Шу билан бир вақтда, препарат қўлланилиши ПКТ ўтказиш

даврида АОХ, тизими кучайишига олиб келди. Кейинчалик, Глутоксим қўлланилган беморлардаги ремиссия даврида Глутоксимнинг ЛПО ва АОХ тизимларига коррекцияловчи таъсири аниқланди.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда ПКТ га “ҳамроҳ терапия” сифатида Глутоксим препарати самарадорлигини қиёсий баҳолашни олиб бордик, бунда препаратнинг қандайдир бир ножўя таъсири қайд қилинмади.

Гематологик кўрсаткичларни таҳлил қилганимизда шу нарса аниқландики, Глутоксим НХЛ мавжуд кекса беморларда гемопоз кўрсаткичлари позитив динамикасини ва ПКТ дан кейин меъёр хизматларгача тезда тикланишини таъминлади.

Глутоксим қўлланилиши, шунингдек ПКТ нинг турли ногематологик асоратлари сонини сезиларли камайтиришга ва кекса ёшдаги беморлар хаёт сифатини кўтаришга имкон берди. Масалан, Карновский индекси Глутоксим билан бирга бажарилган ПКТ дан кейин  $44,86 \pm 3,54$  дан  $78,36 \pm 4,47$  гача ( $P < 0,05$ ) кўтарилди. (Глутоксимсиз беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар жиддий ўзгармади, мос равишда  $42,96 \pm 3,35$  ва  $44,78 \pm 2,93$ ). Иккала гуруҳдаги барча беморларда хоннинг иммунологик кўрсаткичлари бошланғич даражаларини баҳолаш босқичида иммунтанхисликнинг маълум бир даражаси қайд қилинди. ПКТ ўтказилганидан 2 хафта ўтиб I гуруҳ НХЛ мавжуд, лекин Глутоксим хулланилмаган кекса беморларда иммунологик бузилишларнинг кучайиши қайд қилинди, бу паст ПРИ, В-лимфоцитлар сонининг давом этувчи ошиши ва Т-лимфоцитлар даражасининг пасайишидан далоалт беради. Глутоксим қўлланилган II гуруҳ беморларида ИРИ нинг бошланғичига қараганда  $1,15 \pm 0,1$  дан  $1,82 \pm 0,2\%$  гача меъёрлашиши (Глутоксимсиз назорат гуруҳида мос равишда  $1,18 \pm 0,1$  ва  $1,10 \pm 0,1\%$ ), В-лимфоцитлар сонининг  $44,6 \pm 2,6$  дан  $24,7 \pm 1,2\%$  гача камайиши ( $45,0 \pm 2,3$  ва  $58,1 \pm 2,7\%$  - назорат гуруҳида) ва Т- лимфоцитлар даражасининг  $57,4 \pm 2,6$  дан

65,7±3,2 гача камайиши (назоратда - мос равишда 58,3±2,8 ва 45,8±2,5%) ( $P < 0,01$ ) кузатилди.

Шундай қилиб, Глутоксим ПКТ учун сопрождение сифатида самарали ҳисобланади ва НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда гематологик ҳамда иммунологик кўрсаткичларни сезиларли даражада яхшилайдиган ва ножўя таъсирларига эга бўлмаган препарат ҳисобланади.

НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларни даволашнинг бевосита натижаларини баҳолаш СОР схемасига солиштирганда СНОР схемасининг катта самарали эканлигини аниқлашга имкон берди. Масалан, СНОР схемаси қўлланилганда тўлиқ ремиссиялар учраш тезлиги 37,5% ни, рецидивлар 6,2% ни, СОР схемасида эса ушбу кўрсаткичлар, мос равишда 27,8% ва 16,7% ни ташкил қилди. 20-44 ёшдаги беморларда тўлиқ ремиссия учраш тезлиги, СНОР схемасида 35,5% ни, рецидивлар 6,4% ни, СОР схемасида эса 33,3 ва 11,1% ни ташкил этди.

Кўшимча равишда Глутоксим препарати қўлланилган II гуруҳ беморларида тўлиқ ремиссия СОР схемасида 45,5% ни, рецидивлар 9,1% ни, СНОР схемасида эса тўлиқ ремиссия 50,0% ни ташкил қилди, рецидивлар ва ўсма жараёнининг прогрессирлашиши кузатилмади. Даволашнинг яқин натижаларини ўрганиш негизида НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омиллари башорати олиб борилди. Ўрганиб чиқилган хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда даволаш тадбирларининг индивидуал режаси алгоритми ишлаб чиқилди.

НХЛ билан касалланган беморларнинг умумий кумулятив 5 йиллик яшовчанлиги ҳам беморларнинг ёшга оид гуруҳига, ҳам ПКТ тартабига боғлиқ бўлди. СОР схемасида I гуруҳ кекса ёшдаги беморларда ушбу курсаткич 28,4%ни,

Глутоксим қўлланилган II гуруҳда 36,4% ни, ёшроқ тбеморларда эса 32,7% ни ташкил этди. СНОР схемаси тайинланганда I гуруҳ кекса беморларида 5 йиллик яшовчанлик 36,7% ни, II гуруҳда - 50,2% ни, ёш беморларда - 41,9% ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, НХЛ мавжуд кекса ёшдаги беморларда СНОР схемаси бўйича ўтказилган ПКТ СОР схемасидаги ПКТ га нисбатан анча самарали бўлиб чиқди. Глутоксим препарати ушбу тоифадаги беморларни даволашнинг бевосита ва узоқ натижаларини сезиларли яхшилаш имконини берди.

## АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдулкадыров К.М., Самускевич И.Г., Бессмельцев С.С. и др. Диагностика и медицинское лечение больных неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности. Пособие для врачей, СПб., 2000.
2. Атанова И. А. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы //Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2019. – Т. 2. – №. 4 (27).
3. Афримзон Е.А., Чердынцева Н.В., Дизер Л.А. Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител методом иммуно-флюоресценции. Метод, реком. -Томск, 1996. - С.7-12.
4. Бады А. С. О. и др. Изменения состояния сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии //Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – №. 2. – С. 73-79.
5. Бегалиева Б. А. Заболеваемость и распространенность неходжкинской лимфомы в Республике Казахстан //Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №. 5. – С. 8-9.
6. Беликова Л.Ю., Карачунский А.И., Самочетова Е.В. Пособие для врачей-гематологов. Москва.-2002.-С.51.
7. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Возможности применения производных нитрозометилмочевины и вепезида в химиотерапии множественной миеломы и злокачественных лимфом // Современная онкология. 2002. №1. С. 2529.

8. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. СПб., 1997. - 176 с.
9. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Самускевич И.Г. и др. Опыт использования флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 70летию Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, СанктПетербург, 1820 июня 2002 года). СанктПетербург, 2002. С. 9899.
10. Волкова М.А. Флударабин новая эра в терапии хронического лимфолейкоза // Новое в онкологии: Сб. научных трудов/Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова, Воронеж (Воронежский Университет). 1998. вып. 3. С. 611.
11. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Лорие Ю.Ю., Харaziшвили Д.В., Шкловский-Корди Н.Е. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы. Тер архив 2000; 7: 9-13. 100
12. Виноградова Е. В. и др. Исследование противоопухолевой активности анти-CD19 CAR-T на модели диссеминированной неходжкинской лимфомы с помощью неинвазивной биолюминесцентной визуализации //Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. - 2019. - С. 50-53.
13. Гершанович М.Л., Зарицкий А.Ю., Медведева Н.В., Абдулкадыров К.М., Самускевич И.Г., Берсенева И.А. Флударабина фосфат (флудара) в лечении резистентных к стандартной химиотерапии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом и



- неходжкинскими лимфомами // Вопросы онкологии. - 1998. - Т 44. - NNº 6. - С. 696-700.
14. Гривачевский А. С. и др. Случай экстранодальной неходжкинской лимфомы с поражением поджелудочной железы. - 2019.
  15. Гусейнова М. Н., Заславский Л. Г., Скорнякова Е. А. Паранеопластический миелит у пациентки с неходжкинской лимфомой //Клиницист. - 2019. - Т. 13. - №. 3-4.
  16. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2008 г. - М., 2009.
  17. Дворецкий Л. И. и др. Редкое экстранодальное поражение при неходжкинской лимфоме //Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. - Т. 15. - №. 1.
  18. Ильин Н.В. Современная лучевая терапия злокачественных лимфом. Радиология 2002. Материалы 3-его Росс, научного форума. М. 2002.
  19. Кислов М. А., Максимов А. В. Клинико-морфологический анализ недиагностированной при жизни т-клеточной неходжкинской лимфомы у ребенка //Внезапная смерть в молодом возрасте: факторы риска. - 2019. - С. 45-46.
  20. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А.Волковой. - М.: Медицина, 2001. - 576 с.
  21. Кондратьева Н.Е. Особенности течения I-II стадий лимфогранулематоза с поражением средостения. Дисс. канд. мед. наук. М., 2001.
  22. Котляров П. М., Павлов А. Ю., Гваришвили А. А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография

- при неходжкинской лимфоме периренальной локализации //Урология. – 2019. – №. 5. – С. 105-108.
23. Козлов А. В. и др. Роль иммунотерапии в преодолении резистентности неходжкинской лимфомы у детей при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – №. S1. – С. 163-164.
24. Ленманн Е.Е., Афанасьев Б.В., Пожарисский К.М. О роли вируса Эпштейна-Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно - биологическое (гибридизация *in situ*) исследования. Архив патологии 1999; 1: 15-22.
25. Лорие Ю.Ю. Опухолевая прогрессия и вопросы биологии лимфогранулематоза. Тер архив 2000; 7: 76-80.
26. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр онк 2000; 46(2): 121-128.
27. Мирзаева М. В. Роль молекулярно-генетических исследований при проведении персонифицированной терапии у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой //Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №. S. – С. 83-83.
28. Михалева М. А. и др. Клинический случай развития неходжкинской лимфомы у пациентки с эссенциальной тромбоцитемией //Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15. – №. 4.
29. Михайлова Е. А. и др. Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – №. 3.

30. Насибов О.М. Фиброз легких, кардиопатии и вторичные опухоли у лица длительной ремиссии лимфогранулематоза. Автореф. канд. дисс, М, 2000.
31. Новик А. А., Мельниченко В. Я., Колюбаева С. Н., Мясникова Л.В., Абиссова Н. А., Позднякова О. В. Характеристика некоторых цитогенетических показателей при неходжкинских лимфомах. Вопр онк 2002; 46(2): 121-128.
32. Одинцов С.В., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре // VIII Росс.Нац. Конгр. «Человек и лекарство». -М., 2-6 апреля,2001. -С.45-46.  
101
33. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. -М., 2000. -389 с.
34. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001. - С. 336-375.
35. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современная онкология. 2002. №1. С. 37.
36. Пономарева Л.А., Маматкулов Б.М. Использование принципов доказательной медицины при организации и проведении исследований: Метод, рекомендации. - Ташкент, 2004. -26 с.
37. Птушкин В.В. Трансплантация костного мозга в современной химиотерапии злокачественных новообразований // Российский медицинский журнал.- 2001.том 9. №22. С.84-89.
38. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. -М.: Мир. 2000. - С.1-16, 237-247.
39. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 1. Под ред. А.И.Воробьева. - М.: Нью диамед, 2002, - 280с.

40. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
41. Соловьева А. В. и др. Клинические маски неходжкинской лимфомы (клинический случай) // Медицинский альманах. – 2019. – №. 1 (58).
42. Шмаков Р. М. Клинический случай геморрагического васкулита в дебюте неходжкинской лимфомы // Справочник врача общей практики. – 2019. – №. 12. – С. 70-77.
43. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Функциональная онкогеномика - новое направление в молекулярной онкологии // Молекул, медицина. - 2004. - №1. - С.3-9.
44. Aisenberg A. C. Historical review of lymphomas. Br J Haematol 2000; 109 (3): 466-476.
45. Alas S., Bonavida B., Emmanouilides C. Potentiation of fludarabine cytotoxicity on nonHodgkins lymphoma by pentoxifylline and rituximab // Anticancer Res. 2000. Vol. 20, N 5A. P. 29612966. 102
46. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. et al. Distinct types of diffuse large Bcell lymphoma identified by gene expression profiling // Nature. - 2000. Vol. 403.-P. 503 511.
47. Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. J Clin Oncol 2001; 19(18 suppl) 41-44.
48. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2007; 25: 1-6.
49. Brauniger A., Yang W., Wacker H. H., Rajewsky K., Kuppers R., Hansmann M. L. B-cell development in progressively transformed germinal centers: similarities and differences compared with classical germinal centers

- and lymphocyte - predominant Hodgkin disease. *Blood* 2001; 97(3): 714-719.
50. Bunting K.D. ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells// *Stem Cells*. - 2002. - Vol. 20. - P. 11-20.
  51. Caracciolo F., Capochiani E., Papineschi F., Petrini M. A new effective treatment for indolent lymphoma: a pilot study with fludarabine, idarubicin and prednisolone combination (FLIDA)// *Hematol. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2731.
  52. Carbonell Castellon X., et al. Efficacy and safety of 3-weekly Herceptin monotherapy in women with HER-positive metastatic breast cancer, [abstract] *Proc ASCO* 2002; 19.
  53. Cartwright R., Brincker H., Carli P. M., et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35 (4): 627-633.
  54. Cheson B.D. Standardizing Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas 11 Education design. -2000.
  55. Cheson B.D., Hosing S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas // *J Clin. Oncol*, 1 1999. - Vol.176, №4. - P.1244-1253
  56. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586. 103
  57. Chuang S. S., Lin C. N., Li C. Y. Malignant lymphoma in southern Tai-wan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 2000; 89 (7): 1586-1592.
  58. Clarke C.A., Glaser S.L. Changing incidence of non Hodgkin lymphomas in the United States // *Cancer*. - 2002. - Vol.94. - P. 2015-2023.

59. Coiffer B, Lepage E, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
60. Couderc B, Dujlos JP, Mokhtari F et al. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35 (1): 33-48.
61. Czuczman M.S., Fallon A., Mohr A. et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in lowgrade lymphoma// *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 29 (Suppl. 2). P. 3640
62. Czuczman MS., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric
63. Davis T.A., Velasquez W.S. et al. Single-Agent Monoclonal Antibody Efficacy in Bulky Non-Hodgkins Lymphoma: Results of a Phase II Trial of Rituximab *11 J. of Clinical Oncology.* - 1999. - Vol. 17. - NNº 6 (June). - P. 1851- 1857.
64. Densmore J.J., Williams ME. Mantle cell lymphoma// *Curr. Treat.*
65. *Options Oncol.* 2000. Vol. 1. P. 281285.
66. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th ed.) - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
67. Diehl V, Mauch PM., Harris NL. Chapter 45: Lymphomas, 45.6: Hodgkin's Disease in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition; ed. DeVita TD, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
68. Evans L.S., Hancock B.W. Non Hodgkin lymphoma // *Lancet.* - 2003. -Vol. 362.-P. 139 146. 104
69. Feldman E., Kalaycio M., Schulman P., et al. Humanized monoclonal anti-CD33 antibody HuM195 in the treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML):

- preliminary report of a Phase II study, [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 4a.
70. Fischer R.J. Diffuse large-cell lymphoma // Annals of oncology. -2000. - Vol. 11. - Suppl. 1. - P. 29-33.
  71. Flynn JM and Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. Curr Opin Oncol. 2000;12:574-581.
  72. Garg S., Garg M.S., Basmaji N. Multiple pulmonary nodules: an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity: case report and review of literature// Am. J. Hematol. 2002. Vol. 70. P. 241245.
  73. Gaynor ER, Fisher RI. Lymphomas - 1st ed./ Ed. G Canellos, TA Lister, JL Sclar.- Philadelphia-London: WB Sanders Comp., 1998; p. 399-413
  74. Glass A.G., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on nonHodgkins lymphoma// Cancer. 1997. Vol. 80. P. 23112315.
  75. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000 *H CA Cancer J. Clin.* - 2000. - Vol. 50. - P. 7 33.
  76. Grillo-Lopez A, et al. Pilot efficacy studies of Rituximab in combination with chemotherapy, biologicals or radioimmunotherapy. *Ann Oncol* 1999; 10(3): 179.
  77. Gunnett K., Motzer R., Amato R., et al. Phase II study of anti- epidermal growth factor receptor (EGFr) antibody (C225) alone in patients with metastatic renal cell carcinoma, [abstract] Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18, 340a.
  78. Hallek M., Schmitt B., Wilhelm M. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group// *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 114. P. 342348.
  79. Hanel M., Kroger N., Kroschinsky F. et al. Salvage chemotherapy with mitoxantrone, fludarabine, cytarabine,

- and cisplatin (MIFAP) in relapsing and refractory lymphoma// *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 127. P. 387395.
80. Harris N.L., Stein H., Coupland S.E. et al. New approaches to lymphoma diagnosis // *Hematology.* - 2001. - Vol. 1. - P. 194 220. 105
81. Hochster H.S., Oken M.M., Winter J.N. et al. Phase I study of fludarabine plus cyclophosphamide in patients with previously untreated lowgrade lymphoma: results and longterm followup a report from the Eastern Cooperative Oncology Group// *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 987994.
82. Horsman JM, Thomas J, Hough R et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Oncol* 2006; 28 (6): 1571-5.
83. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 773-777
84. Howard O, Gribben J, Neuberg D, et al. Rituxan/CHOP induction therapy in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood.* 1999; 94: 631a.
85. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press; 2001. p. 351.
86. Jelic S., Milanovic N., Tomasevic Z. et al. Comparison of two nonanthracyclinecontaining regimens for elderly patients with diffuse largecell non Hodgkins lymphomaposible pitfalls in results reporting and interpretation// *Neoplasma.* 1999. Vol. 46. P. 394399.
87. Johnson S., Smith A.G., Loffler H. et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advancedstage chronic lymphocytic leukaemia.



- The French Cooperative Group on CLL// Lancet. 1996. Vol. 347. P. 1432-1438.
88. Johnson S.A., Thomas W. Therapeutic potential of purine analogue combinations in the treatment of lymphoid malignancies// Hematol. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 141-153.
  89. Jonson P., Glennie M. Rituximab: mechanisms and applications. Br J Cancer 2001; 85(11), 1619-1623.
  90. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (<sup>131</sup>I) tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. Blood. 2000;96:1259-66. 106
  91. Keating M.J., Flinn I., Jain V. Et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study// Blood. 2002. Vol. 99. P. 3554-3561.
  92. Keating MJ, Byrd J, Rai K, et al. Multicenter study of CAMPATH- 1H in patients with chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) refractory to fludarabine. Blood. 1999; 94:705a
  93. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as secondline therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103: 3684-3688.
  94. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C. et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphomas. J Clin Oncol 2005; 23: 2240-2247.
  95. Kim C.N., Gupta S. Expression of TRAIL(APO-2L), DR4(TRAIL- receptor 1), DR5(TRAIL- receptor 2) and TRID(TRAIL-receptor 3) genes in multidrug resistant human acute leukemia cell lines that overexpress MDR-1HL

- 60/TAX) or MRP(HL 60/AR) //Int. J. Oncol. - 2000. - Vol. 16, №6. - P. 1137- 1139.
96. Ktitorova O.V., Kakpakova E.C., Vinogradova M.M., Il'ina E.N., Govorun V.M., Zabolina T.N., Stavrovskaja A.A., Shtil' A.A. Relationship between the induction of MDR1, a multidrug resistance gene in tumor cells, and apoptosis// Ontogenez. - 2001. - Vol. 32 (4). - P. 295-301.
97. Lazzarino M., Orlandi E., Baldanti F. et al. The immunosuppression and potential for EBV reactivation of fludarabine combined with cyclophosphamide and dexamethasone in patients with lymphoproliferative disorders//Br. J. Haematol. 1999. Vol. 107. P. 877882.
98. Lazzarino M., Orlandi E., Montillo M. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and dexamethasone (FluCyD) combination is effective in pretreated lowgrade nonHodgkins lymphoma// Ann. Oncol. 1999. Vol. 10. P. 5964.
99. Lee CK. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20 (2): 471-503. 107
100. Leonard, JP, Coleman, M, Chadburn A, et al. Epratuzumab (HLL2, anti-CD22 humanized monoclonal antibody) is an active and well-tolerated therapy for refractory/relapsed diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Blood. 2000;96:578a.
101. Leporrier M., Chevret S., Cazin B. et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients// Blood. 2001. Vol. 98, P. 23192325.
102. Link BK, Wang H, Byrd JC, et al. Phase I Study of HulD10 monoclonal antibody in patients with B cell lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001;20:284a. (abstr.).

103. Lossos I.S., Czerwinski D.K., Alizadeh A.A. et al. Prediction of survival in diffuse large B cell lymphoma based on the expression of six genes // *New Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 1828-1837.
104. Maloney DG., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. IDEC-C2B8: (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade lymphoma. *Blood.* 1997; 90: 2188-2195.
105. Marcus R. Fludarabine alone compared to CVP in patients with nonHodgkins lymphoma// *Leukaemia and lymphoma.* 1999. Vol. 1, Abstr. 217 (VII International Conference on Malignant Lymphoma, 25 June, 1999, Lugano Switzerland).
106. Marotta G., Bigazzi C., Lenoci M. et al. Lowdose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with Bcell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy//*Haematologica.* 2000. Vol. 85. P. 1268-1270.
107. Marthinet E., Divita G., Bemaud J., Rigal D., Baggetto L.G. Modulation of the typical multidrug resistance phenotype by targeting the MED-1 region of human MDR1 promoter// *Gene. Ther.* - 2000. - Vol. 7 (14). - P. 1224-1233.
108. Michallet M., Bilger K., Garban F. et al. Allogeneic hematopoietic stemcell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome// *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 3340-3349.
109. Misgeld E., Germing U., Aul C., Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndrome after fludarabine therapy of a lowgrade nonHodgkins lymphoma// *Leuk. Res.* 2001. Vol. 25. P. 95-108.
110. Nagler A., Slavin S., Varadi G. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabinebased low

- intensity conditioning regimen for malignant lymphoma// Bone Marrow Transplant. 2000. Vol. 25. P. 10211028.
111. Naresh K. N., Srinivas V., Soman C. S. Distribution of various subtypes of non-Hodgkin's lymphoma in India: a study of 2773 lymphomas using R.E.A.L. and WHO Classifications. *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 1): 63-67.
112. Ogura M. Recent progress in the treatment of malignant lymphoma// *Gun To Kagaku Ryoho*. 2001. Vol. 28. P. 12131235.
113. Osterman B., CavallinStahl E., Hagberg H. et al. Highgrade nonHodgkins lymphoma stage I. A retrospective study of treatment, outcome and prognostic factors in 213 patients// *Acta Oncol*. 1996. Vol. 35. P. 171177.
114. Peh S. C. Host ethnicity influences non-Hodgkin's lymphoma subtype frequency and Epstein-Barr virus association rate: the experience of a multi-ethnic patient population in Malaysia. *Histopathology* 2001; 38 (5): 458-465.
115. Pergam M. Docetaxel and Herceptin: foundation for future strategies. *Oncologist* 2001; 6 (suppl 3), 22-25.
116. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:634-641,
117. Pfreundschuh M, Kloess M, Schmotz R et al. Six, not eight cycles of
118. bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High- Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106 (abstr 13).

119. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
120. Reyes F, Lepage E, Ganem G. et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy in localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197- 1205.
121. Roepe P.D. pH and multi drug resistance // Novartis Found Symp. - 2001. - Vol. 240. - P. 232-247; discussion 247-250, 265-268.
122. Romaguera JE, Dang NH, Hagemester FB, et al. Preliminary report of rituximab with intensive chemotherapy for untreated aggressive mantle cell lymphoma (MCL) [abstract]. *Blood*. 2000; 96: 733a.
123. Ronson B, Rossi C, Johnson S et al. Locoregional Proton Radiotherapy of a Primary Cavernous Sinus Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5 (3): 281-4.
124. Rossi G., Pelizzari A., Motta M., Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy// *Br. J. Haematol.* 2001. Vol.115.P. 5862.
125. Rudiger T., Weisenburger D. D., Anderson J. R., et al. Peripheral T- cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the NonHodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002; 13 (1): 140-149.
126. Santini G., Nati S., Spriano M. et al. Fludaraine in combination with cyclophosphamide plus mitoxantrone for

- relapsed or refractory lowgrade nonHodgkins lymphoma//Haematologica. 2001. Vol. 86. P. 282286.
127. Schmitt B., Wendtner C.M., Bergmann M. et al. Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia//Clin. Lymphoma. 2002. Vol. 3. P. 2635.
128. Seidman A., Hudis C., Pierri MK., et al. Cardiac dysfunction in the Trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002; 20 (5): 1215-1221.
129. Selleri C., Maciejewski J.P., Pane F., Luciano L., Raiola A.M., Mostarda I., Salvatore F., Rotoli B. Fas-mediated modulation of Bcr/Abl in chronic myelogenous leukemia results in differential effects on apoptosis //Blood. - 1998. -Vol. 92 (3).-P. 981-989.
130. Selleri C., Sato T., Del Vecchio L., Luciano L., Barrett A.J., Rotoli B., Young N.S., Maciejewski J.P. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia// Blood. 1997. - Vol. 89 (3). - P. 957-964.
131. 15. Seropian S., Nadkarni R., Jillella A.P., Hu G.L. et al. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkins lymphoma or Hodgkins disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatments is a viable option // Bone Marrow Transplantation. - 1999. - Vol. 23. - P. 599-605.
132. 116. Seymour J.F., Grigg A.P., Szer J. et al. Cisplatin, fludarabine, and cytarabine: a novel, pharmacologically designed salvage therapy for patients with refractory, histologically aggressive or mantle cell nonHodgkins lymphoma// J Cancer. 2002. Vol. 1. P. 585-593.
133. 117. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-Her2 monoclonal antibody clinical program in HER-2-

- overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (4 suppl 12), 71-77.
134. 118. Shields D.J., Byrd J.C., Abbondanzo S.L. et al. Detection of EpsteinBarr virus in transformations of lowgrade Bcell Lymphomas after fludarabine treatment// *Mod. Patho.* 1997. Vol. 10. P. 11511159.
135. 119. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
136. 120. Shipp M.A., Abeloff M.D., Armitage J.O. et al. International Concensus Conference on High - Dose Therapy With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkins Lymphomas: Report of the Jury // *J. of Clinical Oncology.* -1999. - Vol. 17. - NN<sup>o</sup> 1.- P. 423-429..
137. 121. Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cyto-reduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic disease // *Blood.* 1998. Vol. 91. P. 756763.
138. 122. Slavina E.G., Zabolina T.N., Dzagmadze N.T., Leipunskaya I.L., Kadagidze Z.G. Enhancement of the growth inhibiting action of the human colon carcinoma cells by recombinant  $\alpha$ -interferon. 8th Intern. Congress of Anticancer Treat. 1998. - P.192. *Russian Journal of Immunology* 2000. - V. 5. - N. 4. - P. 385- 390.
139. 123. SolalCeligny P., Brice P., Brousse N. et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as firstline treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte// *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 514519.

140. 124. Sweetenham J. W., Smartt P. F., Wilkins B. S., et al. The clinical utility of the Revised European-American Lymphoma (R.E.A.L.) Classification: preliminary results of a prospective study in patients with non-Hodgkin's lymphoma from a single centre. *Ann Oncol* 1999; 10 (9): 1121-1124.
141. 125. Takahashi A., Kohri K., Ohnuki T., Hebisawa A., Nagai A. Relationship between p-53 gene mutation and MDR 1 gene expression in surgically resected non-small cell lung cancer// *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi*. - 1999. - Vol. 37 (12). - P. 964-967.
142. 126. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 2000; 50 (9): 696-702.
143. 127. Tinmouth A., Zanke B., Imrie K.R. Fludarabine in alkylatorresistant follicular nonHodgkins lymphoma// *Leuk. Lymphoma*. 2001. Vol. 41. P. 137145
144. 128. Tondini C., Balzarotti M., Rampinelli I. et al. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory lowgrade nonHodgkins lymphoma: a phase II randomized study// *Ann. Oncol*. 2000. Vol. 11. P. 231233.
145. 129. Vargo F., Demeter J. Progress in treatment of nonHodgkins lymphomas// *Magy Onkol*. 2001. Vol. 45. P. 4550.
146. 130. Vogel CL., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC). *J Clin Oncol* 2002; 3, 719-726.
147. 131. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade



- B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 2000;18:1316-23.
148. 132. Wang H, Zhang L, Hall WC, et al. Analysis of 1D10 antigen expression in human malignant tissues: Implications for clinical use of HuiD10. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:296a.
149. 133. Weisburg J.H., Roepe P.D., Dzekunov S., and Scheinberg D.A. Intracellular pH and Multidrug Resistance Regulate Complement-mediated Cytotoxicity of Nucleated Human Cells // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274, Issue 16.-P. 10877-10888.
150. 134. Weiss R., Freiman J., Kweder S.L. et al. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia.// *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P.1885-1889.
151. 135. Wiedmann E., Boehrer S., Chow K.U. et al. Treatment of aggressive, or progressing indolent peripheral T and NKcell neoplasias by combination of fludarabine, cyclofosphamide and doxorubicine// *Onkologie.* 2001. Vol. 24. P. 162-164.
152. 136. Wilder D.D., Ogden J.L., Jain V.K. Efficacy of fludarabine/mitoxantrone/dexamethasone alternating with CHOP in bulky follicular nonHodgkin;s lymphoma// *Clin. Lymphoma.* 2002. Vol. 2. P. 229-237.
153. 137. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Final results of a randomized controlled study of the Zevalin radioimmunotherapy regimen versus a standard course of rituximab immunotherapy for B-cell NHL. *Blood.* 2000;96:831a. (abstract).
154. 138. Younes A., Rodriguez M.A., McLaughlin P. et al. Phase I study of fludarabine and paclitaxel for the treatment of lowgrade nonHodgkins lymphoma//*Leuk. Lymphoma.* 1997. Vol. 26. P. 77-82.

155. 139. Zhan M., Yu D, Lang A., Li L, Pollock R.E. Wild type p-53 sensitizes soft tissue sarcoma cells to doxorubicin by down-regulating multidrug resistance-1 expression //Cancer. - 2001. - Vol. 92 (6). - P. 1556-1566.
156. 140. Zinzani P.L. Idarubicin in lowgrade nonHodgkins lymphomas// Haematologica. 1997. Vol. 82. P. 2324.
157. 141. Zinzani P.L., Magagnoli M., Moretti L. et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantlecell lymphoma// J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 773779.
158. 142. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. How do patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with third generation regimens (MACOP-B, F-MACHOP) fare in the long-term? Haematologica 1999; 84 (11): 996-1001.

## ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

- GP- глутатцион-пероксидаза
- GR- глутатцион-редуктаза
- GST- глутатцион - S - трансфераза
- ДК- ген қонъюгататалари
- ИРИ- иммунорегулятор индекс
- НХЛ- ноходжкин лимфомалари
- МДА- малон диалъдегид
- МИТЛ- Марказий илмий-тадқиқот лабораторияси
- ЛПО- Липидларнинг перекисли оксидланиш
- СД- нурланиш суммар дозаси
- СИТ- суяк илиги трансплантацияси
- СОД- супероксиддисмутаза
- ТТА- Тошкент Тиббиёт Академияси

## МУНДАРИЖА

КИРИШ .....	3
<b>I БОБ. НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИ. ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ УСЛУБЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАХРИ) .....</b>	<b>7</b>
1.1. Муаммонинг замонавий ҳолати .....	7
1.2. Ноходжкин лимфомаларини даволашнинг замонавий услублари .....	13
1.3. НХЛ ни даволашда янги дори препаратларини қўллаш.....	25
<b>II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ.....</b>	<b>30</b>
2.1. Текширилган беморларнинг умумий таснифи .....	30
2.2. Текшириш услублари .....	34
<b>III БОБ. КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАР КЛИНИК КЕЧИКИШИНING ХУСУСИЯТЛАРИ .....</b>	<b>43</b>
3.1. Турли ёш гуруҳларида касаллик кўринишларини қиёсий таҳлил қилиш .....	43
3.2. Турли ёш гуруҳларида ёндош патологияларни аниқлаш... ..	47
<b>IV БОБ. НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАР МАВЖУД КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА ЛИПИДЛАР ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРИ ВА ГЛУТАТЦИОН ТИЗИМИНИГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ .....</b>	<b>50</b>
4.1. Липидлар перекисли оксидланиш ва глутатцион тизими ферментлари кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш .....	50
4.2. Глутоксим препаратининг липидлар перекисли оксидланиш ва глутатцион тизими ферментлари кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш .....	53
<b>V БОБ. НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАР МАВЖУД КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА ПОЛИКИМЁТЕРАПИЯГА “ҲАМРОХ ТЕРАПИЯ” СИФАТИДА ГЛУТОКСИМ ПРЕПАРАТИНИГ САМАРАДОРЛИГИ .....</b>	<b>58</b>
5.1. Глутоксим препаратининг поликимётерапия токсик кўринишларини пасайтирувчи таъсири .....	59

5.2. Глутоксим препаратининг иммунологик статусига таъсири .....	62
<b>VI БОБ. КЕКСА ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДАН НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ .....</b>	<b>62</b>
6.1. Даволашнинг яқин натижаларини ва хавф омилларини баҳолаш .....	65
6.2. Даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи индивидуал клиник-ташхисий хавф омилларини башоратлаш .....	76
6.3. Даволашнинг узоқ натижаларини ўрганиш .....	85
<b>ХОТИМА .....</b>	<b>92</b>
<b>АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ .....</b>	<b>101</b>
<b>ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ .....</b>	<b>121</b>

Самарқанд давлат тиббиёт институти онкология  
кафедраси мудирлари т.ф.н. доц. М.М. АБДУХАЛИЛОВ,  
Самарқанд давлат тиббиёт институти онкология  
кафедраси ассистенти Ж.А. ЮЛДОШЕВ

**ЁШИ КЕКСА БЕМОРЛАРДА НОХОДЖКИН ЛИМФОМА  
КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА УЛАРНИ  
ДАВОЛАШНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ**

**Монография**

Муҳаррир	В.Ф.Усмонов
Бадий муҳаррир	Т. Қосимов
Техник муҳаррир	Б. Эгамбердиев

ISBN 978-9943-5374-7-7

*2008 йил 19 июнь 68-буйруқ.  
2020 йил 7-сентябрда ноширлик бўлимига қабул қилинди.  
2020 йил 12-сентябрда оригинал-макетдан босишга рухсат этилди.  
Бичими 60x84/1,8. «Times New roman» гарнитураси. Офсет қоғози.  
Шартли босма табағи 7,75. Нашриёт ҳисоб табағи 7,0.  
Адади 50 нусха. 310 - буюртма.*

**СамДУ таҳририй-нашриёт бўлимида чоп этилди.  
140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15**







ISBN 978-9943-5374-7-7



9 789943 537477