

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

МАХАМАДАЛИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУХРИДИНОВНА

**МИЕЛОМ КАСАЛЛИГИНИНГ ЮҚОРИ ТЕХНОЛОГИЯЛИ
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТАШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2017.3.PhD/Tib411 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Каримов Хомид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Бабаджанова Шоира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлис залида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Ташкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Ташкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д. А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А. Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори(PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусини долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда олимларнинг барча диққат ва эътибори тиббий-ижтимоий аҳамиятга эга бўлган, мураккаб муаммолардан бири қон яратиш тизими касалликларини ўрганишга қаратилган. Бу ҳолат, аввало онкогематологик касалланишни ортиши ва уларни инсонларнинг барча ёш гуруҳлари орасида кўп тарқалганлиги билан боғлиқ. Барча қон яратиш тизими ўсмасимон хасталиклари билан биргаликда миелом касаллиги ҳам илмий ва амалий нуқтаи назардан алоҳида қизиқиш уйғотади. Миелом касаллиги яқин кунларгача кам учрайдиган патология ҳисобланиб фақат қари ва кекса ёшлиларда кузатилган. Аммо охириги 10 йил мобайнида унинг ёшлар орасида ҳам кузатилганлиги, агрессив ва оғир кечиш билан намоён бўлганлиги, кўп ҳолатларда касалликни илк йилида ўлим билан яқунланганлиги адабиётларда ёритилган¹. Барча онкогематологик патологиялар орасида миелом касаллиги бугунги кунда тарқалганлиги бўйича иккинчи ўринда бўлиб, учраш даражаси ёш ошган сари ортиши, кекса ёшлилар гуруҳида бу кўрсаткич йилига 20:100 000 ни ташкил қилганлиги аниқланган.

Жаҳонда миелом касаллигини турли хил жиҳатларини ўрганиш бўйича изланишлар фақатгина гематолог ва морфологлар эмас, иммунолог, генетик, биологлар томонидан ҳам олиб борилмоқда, уларнинг биргаликдаги ишлари натижасида касаллик ривожланишини мураккаб механизмларини аниқлаш, ташхислаш ва даволашда янги усулларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш борасида муваффақиятларга эришилган. Шу жумладан, кўплаб изланишлар натижасида плазматик ҳужайраларнинг хавфли ўсма ҳужайраларига трансформациясида генетик ва ҳамда муҳит омилларининг муҳим аҳамиятга эгаллиги аниқланган. Ушбу касалликни бошқа касалликлар билан клиник ва лаборатор жиҳатдан ўхшашлиги сабабли кўп ҳолларда ўз вақтида ташхислаш қийинчилик туғдиради. Миелом касаллигини муҳим диагностик кўрсаткичларидан бири бу қон зардобидида патологик моноклонал оқсилни мавжудлигидир. Бу оқсил миқдори бошқа диагностик кўрсаткичлар билан биргаликда касаллик кечиши ва оқибатларини, даволаш натижасини яъни касалликни тўлиқ ёки қисман ремиссияга эришилганлигини баҳолашга имкон беради. Ҳозирги кунда таргет дори воситалари, протеасома ингибиторлари ва моноклонал антитаналарни миелом касаллигини даволашда самараси ўрганилмоқда. Қатор олимларнинг изланишларида «...янги протеасома ингибиторлари билан даволаш беш йиллик соғ қолиш кўрсаткичсини икки маротаба оширган...»². Охириги йилларда миелом касаллигини даволаш схемаларида аутологик гемопоэтик ўзак ҳужайраларни трансплантациясини амалиётда татбиқ этиш натижалари самарадорлиги ёритилмоқда. Кўп марказлар иштирокида олиб борилган текширувлар

¹ Chen Y.K. et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution // Hematology. – 2016. – Vol. 21. №7. – P. 392-398.

² Bhatnagar V. et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy // Oncologist. – 2017. – Vol. 22. №11. – P. 1347-1353.

натижаларига кўра, юқори дозали поликимётерапийадан сўнг аутологик гемопоэтик ўзак хужайралар трансплантацияси (ауто ГЎХТ) миелом касаллигини рецидив ва резистент кечиши кузатилган беморларда юқори самарадор эканлиги аниқланган. Шундан келиб чиққан ҳолда аутологик гемопоэтик ўзак хужайралар трансплантациясини ўтказиш бугунги кунда миелом касаллигини даволашда устивор йўналишларимиздан бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз томонидан тиббиёт соҳасини ривожлантириш, турли хил касалликларни, жумладан онкогематологик касалликларни келиб чиқишини олдини олиш, уларни ривожланиш механизмларини бартараф этиш, тўғри ташхислаш ва самарали даволашга қаратилган чора тадбирларни амалга ошириш каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида миелом касаллигини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайтириш имконини беради.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва Фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Миелом касаллиги барча онкологик касалликларнинг 1% ва гемабластозларнинг эса 10-15% ташкил қилади (ЕНА, 2018). Европада касалланиш кўрсаткичи 2000 йилда 1,31, Россияда эса 100 000 аҳолига нисбатан бир йилда 1,2 ни ташкил қилган. Миелом касаллиги кўпинча 40 ёшдан катта беморларда кузатилиб, касалланиш кўрсаткичи медианаси 68 ёшни ташкил қилади (Катин Е.А. ва хз., 2018). Ҳозирги вақтгача миелом касаллиги тузалмас касаллик ҳисоблангани сабабли, барча изланишлар бу касалликни даволашни янги технологик методларини ўрганишга қаратилган.

Адабиётлардан маълумки, миелом касаллигини диагностикаси ва даволашда охириги эришилган ютуқлар, касалликни ремиссиясини узоқ давом этишига имкон беради. Америка хавфли ўсма касалликларини қайд этиш SEER (2017), маълумотларига кўра беморлар сони охириги беш йил ичида 50,2% га ошган. Аммо бу кўрсаткич ўтказилаётган кимётерапийани стандарт усулларини самарасизлигидан ҳам дарак беради. Миелом касалликли

беморларнинг кўпчилигида касалликни ремиссиясига эришилганлигига қарамасдан, кейинчалик ушбу беморларда яна касаллик қайталаниши аниқланган. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, миелом касаллиги қайталанганида кўпинча даволашга нисбатан касалликни резистентлиги ривожланиши оқибатида беморлар аҳволи оғирлашади. Ўтган асрнинг охирида медикаментоз даволаш протоколларига таргет протеосома ингибиторлари киритилди. Даволашни ушбу усулларини қўллаш юқори самарали натижалар кўрсатди ва ўтказилаётган кимётерапияни ножўя таъсирларини ҳам камайишига олиб келди. Attal M. et al. (2017) маълумотларига кўра таргет препаратлар юқори селектив таъсирга эга бўлиб, даволашнинг барча босқичларида ижобий таъсир кўрсатади.

Сўнги ўн йилликда периферик қонда ўзак хужайраларини концентрациясини ошишига олиб келувчи гемопозтик ўсиш омилларидан фойдаланиш трансплантация учун гемопозтик ўзак хужайраларни манбаи сифатида периферик қондан фойдаланиш имкониятини яратди. Кўплаб изланишларга қарамай, гемопозтик хужайраларни трансплантация қилиш самарадорлиги кенг муҳокама қилинаётган масала бўлиб қолмоқда. (Chakraborty R. et al., 2017, Gay F. et al., 2017, Koharazawa H. et al., 2015).

Ўзбекистонда гемопозтик ўзак хужайраларни трансплантациясини миелом касаллигида ўтказилишига оид тадқиқотлар илк бор олиб борилди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлиги Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ ПЗ-20170928560 рақамли “Миелом касалликли беморларни даволашда касалликни кечишини баҳоловчи молекуляр-биологик кўрсаткичларни эътиборга олган ҳолда янгича ёндошишни такомиллаштириш” (2018-2020й.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади юқори технологияли усулларни қўллаш орқали миелом касаллигини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш, касаллик кечишини тахмин қилиш мезонларини ва даволаш курси самарадорлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юқори технологияли ташхислаш усулларини қўллаш орқали Ўзбекистонда миелом касаллигини иммунокимёвий турларини учрашини ва уларни касалликнинг бирламчи ташхислашдаги аҳамиятини баҳолаш;

миелом касаллигини клиник, морфологик ва биокимёвий хусусиятлари асосида касалликни прогностик омилларини аниқлаш;

миелом касаллигини даволашда VCD протоколин ва VCD + аутологик гемопозтик ўзак хужайралар трансплантацияси натижалари самарадорлигини киёсий таҳлил қилиш;

миелом касаллигида қўлланилган даволаш протоколларининг беморлар ҳаёти давомийлиги билан боғлиқлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида миелом касаллиги билан хасталанган 22 ёшдан 80 ёшгача бўлган 124 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети асосий клиник ва лаборатория кўрсаткичларини аниқлаш учун беморлардан суяк кўмиги аспирати, сийдик, периферик ва веноз қони олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш учун диссертацияда клиник, биокимёвий, иммунологик, морфологик, инструментал ва статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротоба Ўзбекистонда беморларда муҳим ташхислаш ва прогностик аҳамиятга эга бўлган миелом касаллигининг иммунокимёвий турлари асосланган;

илк бор миелом касаллигининг хавfli кечишини баҳолаб берувчи муҳим клиник-диагностик омиллар исботланган;

миелом касаллигида фақат поликимётерапия ва поликимётерапия + аутологик гемопоэтик ўзак хужайралар трансплантацияси ўтказилган беморлар билан қиёсий солиштирилганда даволаш самарадорлигини 3.6 марта ($p < 0,01$) ошишига олиб келиши исботланган;

Ўзбекистонда илк маротоба миелом касаллигида аутологик гемопоэтик ўзак хужайралар трансплантацияси ёрдамида кенг қамровли даволашни амалиётга татбиқ этиш, уларда умумий соғ қолиш ва касаллик рецидивсиз соғ қолиш кўрсаткичини ошириш имконини берганлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касалликнинг клиник кечишининг салбий натижаларини келиб чиқишида миелом касаллигини иммунокимёвий турларини прогностик аҳамияти асосланган;

миелом касаллигини даволашда қўлланиладиган кимётерапия усуллари самарадорлиги қиёсий баҳоланган;

Миелом касаллигини диагностикаси, даволаш ва кечишини баҳолаш усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли миқдордаги текширилган беморлар сони, клиник ва замонавий усулда статистик таҳлил қилинган аниқ лаборатор текширув натижалари ва ушбу натижаларни халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосалар билан биргаликда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот ишининг илмий аҳамияти Ўзбекистонда миелом касаллигининг иммунокимёвий турларини учраш даражаси, уларни касаллик кечишини баҳоловчи салбий омиллар, касалликнинг клиник лаборатор хусусиятлари билан боғлиқлиги ва ушбу беморларда аутологик гемопоэтик ўзак хужайралар трансплантациясини қўллаш самарадорлигини аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти миелом касаллигининг салбий кечишида муҳим прогностик аҳамиятга эга булган иммунокимёвий турларини аниқлаш зарурати ва даволаш самарадорлигини ошириш учун аутологик гемопозитик ўзак ҳужайралар трансплантациясини тавсия қилинганлиги, миелом касаллигини ташхислаш ва даволашни замонавий усулларида фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги, клиник ва гематологик самарадорлиги маълумотларини гематология амалиётига тадбиқ қилиниши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Миелом касаллигининг юқори технологияли диагностикаси ва даволаш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Миелом касаллигининг диагностикаси ва даволаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 сентябрдаги 8н-р/362-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома беморларда миелом касаллигини даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

Ўзбекистонда миелом касаллигини замонавий прогностик ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар республиканинг амалий соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Қашқадарё ва Андижон вилоятлари кўп тармоқли шифохона гематология бўлими амалий фаолиятига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 ноябрдаги 8н-з/189-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши миелом касалликли беморлар давлат бюджетини йилига улар умумий сонига нисбатан иқтисодий фойдаси 28% ни ташкил этишига олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 4 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.

Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар: 7 та мақола (2- хорижий, 5 та маҳаллий журналларда) ва 8 та тезис нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва технологияларининг устивор йуналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган,

тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миелом касаллигини келиб чиқиш механизмлари, ташхислаш ва даволаш муаммолари ҳақида замонавий фикрлар**» деб номланган биринчи боби уч қисмдан иборат бўлиб, унда Миелом касаллиги муаммоларининг ҳолати ҳақида умумий фикр, тарқалганлиги ва таснифини ўрганиш туғрисидаги маълумотлар, миелом касаллигини (МК) ривожланиш механизмлари ҳақидаги замонавий ғоялар, шунингдек касалликнинг ташхиси ва даволаш ҳақида батавсил адабиётлар шарҳи келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар маълумотлари таҳлили ўтказилган. Хусусан МК ни ташхислаш (иммунокимёвий вариантини аниқлаш) ва даволашда (мақсадли-таргет дори воситаларини аутологик ГЎХТ билан биргаликда қўллаш) ушбу соҳада эришилган ютуқлар ва янги техноло-гияларнинг тадбиқ қилиниши касалликнинг ўз вақтида ташхис қўйилишига ёрдам беришига, унинг прогнозини аниқлашга ва мақсадли даволашни тайинлашга қаратилган. Бундан мақсад беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва ўртача соғ қолиш кўрсаткичи даражасини оширишдир.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Тадқиқот материали ва текширув усуллари**», тадқиқот материали бўлган беморларнинг клиник хусусиятлари тафсифланган ва ушбу иш жараёнида қўлланилган тадқиқот усуллари ҳақида батавсил маълумот берилган.

Диссертация ишининг қўйилган вазифаларига мувофиқ ЎзРес.ССВ Г ва ҚҚИТИ клиникасида кузатувда бўлган ва касалхонада даволанган 124 нафар миелом касалликли беморнинг (ўртача ёши $55,3 \pm 2,3$ ёш) кенг қамровли текшируви ўтказилди. Беморлар мурожаатига кўра тасодикий усулда танланган. Кузатув даври ўртача $45,5 \pm 2,9$ ойни ташкил қилди (4 ойдан 90 ойгача). Ташхис ЖССТ (2008) тавсиялари асосида тасдиқланган. Назорат гуруҳи 80 нафар соғлом инсонлардан иборат бўлиб, анамнезида қон тизими касалликлари йўқ, улар жинси ва ёши бўйича текширилган гуруҳдаги беморлар сонига мос келади.

Барча текширилаётган беморлар иккита катта гуруҳга бўлинди: 1чи асосий гуруҳ VCD протоколи бўйича поликимётерапия (ПКТ) олган беморлар тадқиқот вазифалари ва даволаш усулига нисбатан иккита кичик гуруҳга ажратилган.

"А" – гуруҳ ($n = 87$). VCD протоколи бўйича 4 курс ПКТ олган беморлар ва "В" –гуруҳ ($n = 20$) VCD протоколи бўйича 4 курс ПКТ ва аутологик гемопозетик ўзак ҳужайралар трансплантацияси (аутоГЎХТ) ўтказилган беморлардан ташкил топган .

2 чи назорат гуруҳи ($n=80$).

Тадқиқот усуллари клиник (анамнез йиғиш, тиббий кўрик), лаборатор (клиник таҳлил, суяк кўмиги аспирати периферик ёймаси, биокимёвий усуллар) ва статистик усулларни ўз ичига олади.

Клиник усуллар беморни шикоят, анамнезини йиғиш ва объектив кўрувдан иборат. Қон таҳлилини клиник баҳолаш учун гемоглобин

миқдорини, эритроцитлар, тромбоцитлар, лейкоцитлар лейкоформула элементлари ва ЭЧТ миқдорини аниқланди. Суяк кўмиги аспириати морфологик текширилди (плазмоцитлар сонини ҳисобга олган ҳолда).

Тадқиқотнинг биокимёвий усуллари қуйидагилардан иборат: веноз қон зардобидида оксил, албумин, β_2 ва γ микроглобулин, креатинин, қолдиқ азот, мочевина) миқдорини аниқлаш; сийдикдаги протеин миқдори, Бенс Джонс оксили; қон зардобидида оғир (Ig G, A ва кам учрайдиган), енгил занжирли (κ , λ) ва эркин занжирли (κ , λ) моноклонал иммуноглобулинни иммунофиксация ва электрофорез ёрдамида аниқлаш "Interlab Pretty" автоматлаштирилган тизими ёрдамида ушбу фирма реактивларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. (Interlab, Italiya).

Даволаш усулига кўра беморлар иккита кичик гуруҳларга бўлинди:

"А" гуруҳи (n = 87, 38 эркак ва 49 аёл) VCD (bortezomib (PS-341)) протоколи бўйича 4 курс ПКТ 1, 4, 8 ва 11-кунларда томир ичига 1,3 мг / м² дозада қабул қилган;

циклофосфамид 300 мг/м² томир ичига 1,4, 8,11 кунлари ва дексаметазон 20 мг оғиз орқали ёки вена ичига 1-2, 4-5, 8-9, 11-12чи кунлари);

«Б» гуруҳи (n=20, 14 эркак ва 6 аёл), VCD (bortezomib (PS-341)) протоколи бўйича 4 курс ПКТ 1, 4, 8 ва 11-кунларда томир ичига 1,3 мг / м² дозада қабул қилган;

циклофосфамид 300 мг/м² вена ичига 1,4, 8,11 кунлари ва дексаметазон 20 мг оғиз орқали ёки вена ичига 1-2, 4-5, 8-9, 11-12чи кунлари) ва Аутологик ГЎХТ ўтказилган;

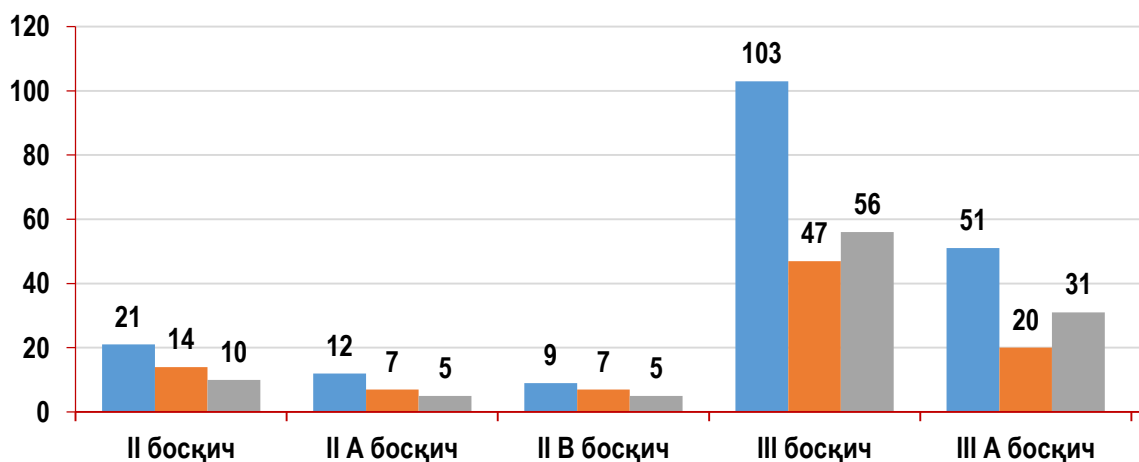
Маълумотларнинг статистик таҳлили Excell дастурий таъминот пакетларидан (Statistica 5.0 Windows учун) фойдаланиб, вариацион статистика усули билан амалга оширилди. Статистик таҳлилда ҳар бир белгини асосий хусусиятлари ҳисоблаб чиқилган: ўртача, ўртача квадрат оғиш, ўртача статистик ишончлилик. Гуруҳлар орасидаги натижаларнинг ишончлилигини баҳолаш учун Студент мезонларидан фойдаланган ҳолда Фишер усули ишлатилган. Windows учун Статистика 5.0 дастурида маълумотлар қайта ишланди. Натижалар $p < 0.05$ да ишончли деб ҳисобланган.

Диссертацияни учинчи бобида «Ўзбекистонда миелом касаллигини клиник лаборатор хусусиятлари» МКнинг клиник ва лаборатор кўринишларини ўрганиш натижалари келтирилган. Клиник тадқиқот давомида, текширилган миелом касалликли беморларининг умумий сонининг энг катта фоизини аёллар (53,2%) ташкил этганлиги, эркаклар ва аёллар нисбати 1: 1.14 бўлганлиги аниқланган, аммо адабиётлар бўйича касаллик эркаклар. орасида кўпроқ учраши қайд этилган. Бизнинг тадқиқотимиздаги ушбу тафовут, эҳтимол беморларимизнинг тасодифий танлаб олиниши билан боғлиқдир.

Натижалар келтирилган: Беморларнинг ёш ўзгариши 28 дан 80 ёшгача (ўртача $55,3 \pm 2,3$ ёш). Жинслар фарқига кўра эркакларнинг ўртача ёши $52,7 \pm 3,5$ ёшни, аёллар учун - $54,9 \pm 3,03$ ёшни ташкил этган. Шундай қилиб, ўрганилган параметрлар орасида аниқландики, миелом касаллиги билан

катталар популяциясининг барча ёш гуруҳлари касалланади ва 50 ёшдан кейин аёллар касалланиши устунлиги кузатилган.

Миелом касаллиги мавжуд беморларда ташхислаш босқичида G.M. Durie ва S.E. Salmon (1975) таснифига кўра касаллик босқичи аниқланган (1-расмга қаранг).



1-расм. Миелом касалликли беморларнинг босқичлар бўйича тақсимлаш (G.M.Durie ва S.E. Salmonga кўра, 1975 й)

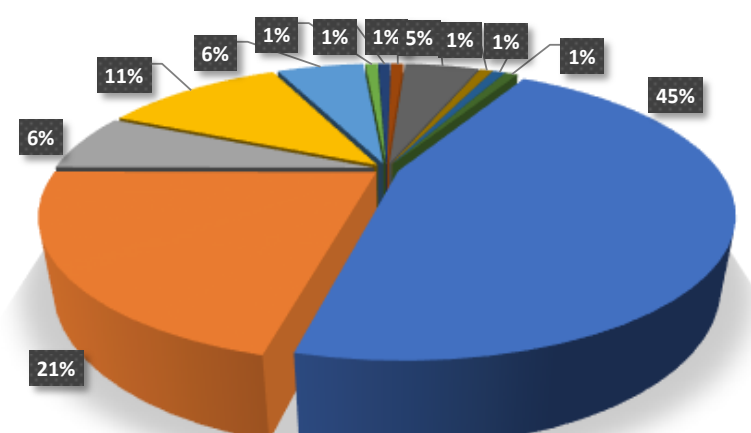
Миелом касаллиги босқичларини аниқлаш натижаларини таҳлил қилиб, II босқичли беморлар сони 16,8%ни ташкил қилганлиги аниқланди, улар орасида II "А" билан - 9,8% ва II "В" билан - 7,3%. Миелом касаллиги билан хасталанган беморларнинг умумий сони эса III босқичда 83,2% ни ташкил қилди, шундан III "А" билан - 41,1% ва III "В" билан- 42,1%. Бундан кўришиб турибдики, III босқичли Миелом касаллиги билан хасталанган беморлар сони II босқич билан солиштирилганда 4,9 баробар юқоридир. Бу ҳолат беморларнинг катта қисми оғир аҳволдалигидан далолат беради.

Миелом касалликли беморларни ташхислашда юқори технологияли усуллардан фойдаланиш, яъни касалликнинг иммунокимёвий турларини иммуноглобулин типларига ажратиш орқали аниқлаш шуни кўрсатдики, текширилган беморларнинг 45,2% ни IgG κ варианты, 21,0%ни - IgG λ, 6,5%ни - IgA κ, 11,3%ни - IgA λ, ва шу билан биргаликда 16,0%да – нодир вариантларини аниқлашга имкон берди: IgGκ + IgAλ (5,6%), IgGλ + IgMκ (0,8%) ва Gλ + Mκ (0,8%) комбинацияси, Gκ + Aλ + эркин енгил занжир 2 λ (0,8%), IgGκ ва эркин енгил занжири λ (1,6%), IgAκ ва эркин енгил занжир λ (0,8%) комбинацияси, эркин енгил занжирли вариантлари λ (4,8%) ва κ (0,8%). Шундай қилиб, Миелом касаллигини IgGκ билан касалланиш даражаси бошқа вариантларга қараганда IgGλ - 2,2: 1, IgAκ - 7: 1, IgAλ - 4: 1 ва кам учрайдиган вариантлар билан - 2,8:1 нисбатда ошганлиги кузатилди. (2-расмга қаранг).

Адабиёт маълумотларига кўра, G-ва А-миелома билан касалланиш учраш даражаси 55-65% ва 20-25% ни ташкил қилади, холбуки бизнинг маълумотларга кўра эса G - миелома 66,1%, А – миелома эса - 17,7% ни ташкил этган. Ушбу маълумотлардан кўришиб турибдики, Ўзбекистонда А-

миелома билан касалланиш адабиётларда қайд этилганларга нисбатан 1,13 марта кам учрайди.

Текширилган миелом касалликли беморларда клиник кўринишлар 100% ҳолларда суяклардаги оғриқлар (оссалгия) мавжудлиги, 81,5% ҳолларда – скелет суякларининг патологик синиши (кўпинча IgAλ - 92,9% ва IgAκ - 87,5%) билан, 33,1% да юқумли касалликлар билан асоратланиши (кўпинча IgGλ, IgAκ ва IgAλ - 50,0%, ва кам ҳолларда IgGκ - 21,4%), 46,7% беморларда эса – сурункали буйрак етишмовчилиги (кўпинча IgGκ - 51,8% ва IgAλ - 50,0%) ва 12,1% ҳолатларда- экстрамедуляр плазмоцитома кўринишлари (IgGκ -19,6% ва IgGλ -15,4% да аниқланиб, IgAκ ва IgAλ вариантларида аниқланмаслиги) билан намоён бўлган.



2-расм. Миелом касаллигининг иммунокимёвий вариантларини учраш даражаси

Миелом касаллиги билан хасталаган беморларда турли даражадаги камқонлик ҳам қайд этилди. Шунингдек таъкидлаш керакки, оғир даражали камқонлик беморларда кўпинча IgGλ (50.0%), IgAλ (42.9%) ва иммуноглобулинларнинг кам учрайдиган турларида (40.0%) кузатилган. Ушбу ҳолат шундан далолат берадики, "λ" энгил занжири ва иммуноглобулинларнинг кам учрайдиган турлари мавжуд булган иммунокимёвий вариантлар, "κ" энгил занжирли турларига нисбатан оғирроқ кечади.

Беморда сурункали буйрак етишмовчилиги ва камқонликни мавжудлиги, шунингдек экстрамедуляр асоратлар борлиги касалликнинг клиник кечиши, даволашга жавоб реакцияси, касалликсиз (КСҚ) ва беморларнинг умумий соғ қолиш кўрсаткичи (УСК) нуктаи назаридан миелом касаллигининг оғир даражаси ва салбий прогностик мезондир.

Қон зардоби ва суяк кўмиги аспиратини клиник таҳлилини текшириш касалликни ташхислашда катта аҳамиятга эга. Ушбу тадқиқот усулларини ўтказиш миелом касаллигини мавжудлигини аниқлаш, касалликнинг босқичи ва кечишини прогностик жиҳатдан аниқлаш имконини беради. Барча текширилган беморларнинг (n=124) 90,2% да дастлабки ташхис қўйилган вақтда гемоглобин (Hb) ва эритроцитлар миқдорини пасайганлиги аниқланди.

Миелом касалликнини иммунокимёвий вариантга кўра Hb ва эритроцитлар миқдорини таҳлил қилинганда, ушбу кўрсаткичларнинг энг

катта пасайиши «λ» занжир бўлган беморларда, «κ» енгил занжири бўлган беморларга нисбатан солиштирганда 1,1 ва 1,2 марталиги ($p>0,05$) аниқланди. Худди шундай ҳолат тромбоцитлар сони таҳлилида ҳам кузатилди, унинг даражаси "κ" енгил занжирли беморларга нисбатан "λ" енгил занжирли беморларда 1,2 барабар юқорилиги аниқланди. Лейкоцитлар ўртача миқдори меъерий кўрсаткичлардан фарқ қилмади. Аммо шуни таъкидлаш керакки, беморларнинг 32,3%да лейкоцитлар сони $4,0 \times 10^9$ дан кам булган лейкопения, нейтропения $1,0 \times 10^9$ дан кам - 2,4% да қайд қилинди. Патологик оқсилларни ошиши натижасида келиб чиққан эритроцитлар чўкиш тезлигини (ЭЧТ) ошиши барча беморларда ($n=124$) аниқланиб, бунда энг юқори натижа А –миеломада кузатилди ва G – миелома ва кам учрайдиган вариантларга нисбатан 1,22 ва 1,63 марта ошди.

Беморларда суяк кўмиги морфологиясини ўрганиш натижалари IgAλ да энг кўп аниқланган плазмоцитлар ($53,4 \pm 7,9\%$) билан тавсифланди, бу IgGκ га нисбатан 1,4, IgGλ га нисбатан 1,5; IgAκ га нисбатан- деярли 1,5; кам учровчи вариантларга нисбатан 1,6 марта ошди. Шундай қилиб, периферик қон кўрсаткичлари ва суяк кўмигидаги плазмоцитлар миқдорига кўра, А – миелома вариантыни, хусусан «λ». енгил занжири мавжудлиги касалликнинг янада агрессив кечиши ва салбий прогностик омилни билдиради.

Дастлабки ташхис қўйиш пайтида қоннинг биокимёвий параметрларини ўрганиб, умумий оксил, γ – ва $\beta 2$ – микроглобулинлар, креатинин ва мочевина миқдори кўпайиши билан характерланувчи натижалар олинди. Умумий оксилни энг юқори даражаси IgAκ ($116,7 \pm 8,9$ г/л) вариантыда аниқланиб, IgG κ га нисбатан 1,12; IgGλ га нисбатан 1,1; IgA λ га нисбатан 1,3 ва кам учровчи вариантларга нисбатан 1,35 марта ташкил қилди. γ - микроглобулин миқдори А-миелома беморларида, G – миелома ва кам учровчи вариантларга нисбатан мос равишда 1,35 ва 1,6 марта ошди, бунда $\beta 2$ - микроглобулин миқдори МК ни кам учровчи вариантларида энг юқори курсаткичга эга ($19,3 \pm 3,5\%$), энг кам кўрсаткич эса А- миеломада ($11,8 \pm 3,9\%$) қайд қилинди.

Барча текширилган беморларда қонда креатинин миқдорини ошганлиги аниқланиб, энг кўп даражаси Ig ларнинг кам учровчи турларида ($164,6 \pm 41,3$; $p<0,05$) ва IgGλ ($148,7 \pm 35,0$; $p<0,05$), энг кам миқдори IgG κ ($98,6 \pm 4,8$; $p<0,001$) да қайд қилинди. МК вариантыга кўра мочевина миқдорини баҳолашда аниқландики, энг кўп IgGλ да ($12,6 \pm 1,6$; $p<0,001$) кузатилиб, IgGκ га нисбатан 1,4, IgAκ нисбатан 1,3, IgAλ га нисбатан 1,2 ва Ig кам учровчи турларига нисбатан 1,3 марта ошганлиги кузатилди. Аниқланган ўзгаришларни, қонда мочевина ва креатинин кўрсаткичларини ошганлигини сарҳисоб қилганда шуни таъкидлаш керакки, уларнинг ошишини асосий сабаби буйрак нефронининг найчаларида патологик оқсилнинг тикилиб қолиши натижасида юзага келган миелом нефропатиясидир. Ўз навбатида беморларда буйрак етишмовчилиги ривожланиб боради ва бу беморнинг умумий ҳаётига таъсир қилиб, соғ қолиш кўрсаткичини пасайишига олиб келади.

Сийдикни биокимёвий таҳлилида 24 (19,4%) беморда Бенс –Джонс оқили бўлган миелом касаллигини тури аниқланди, бу ҳам даволаш, ҳамда касаллик ривожланишини тахминлаш нуқтаи назаридан касалликнинг оғир кечишидан

дарак беради. Умумий сийдик таҳлилида касалликни барча иммунокимёвий турларида протеинурия борлигини кўрсатди. Энг кўп аниқланган протеинурия IgAk (1,2±0,46), IgAλ (1,1±0,39) ва кам учровчи вариантларда (1,8±0,35) қайд қилинди.

Юқоридаги маълумотларни умумлаштирганимизда маълум бўлишича, салбий прогноз омиллари: бемор ёши ≥ 60 ёшдан катталиги, касалликни IgA иммунокимёвий варианты, «λ» энгил занжирини мавжудлиги, гемоглобин миқдорини 100 г/лдан камлиги, умумий оксил миқдорини ≥ 100 г/л дан баландлиги, γ ва $\beta 2$ микроглобулинлар ≥ 6 мг/л ($p < 0,05$), креатинин миқдорини қон зардобиди ≥ 177 мкмоль/л дан баландлигидир ($p < 0,001$).

Диссертациянинг «**Даволаш самарадорлигини баҳолаш, прогностик омиллар ва МК ли беморларни умумий соғ қолиш кўрсаткичи**» деб номланган тўртинчи бобиди беморларни даволашдан кейинги натижалар ёритилган.

Даволаш самарадорлигини баҳолаш учун барча тадқиқот усуллари билан беморларни динамик мониторинг кузатуви олиб борилган. Даво курсларидан сўнг бир ой ўтгач, иккала гуруҳ беморларини клиник текшириш оссалгия, юқумли асоратлар ва экстремедуляр плазмоцитомалар сони ва интенсив ўсишини сезиларли пасайганлигини кўрсатди. Беморларда янги патологик синишлар кузатилмади. Шу билан биргаликда миелом касалликли беморларда буйраклар функциясини яхшиланганлиги ҳам аниқланди. "А" гуруҳида беморларнинг 36,7% да оссалгия кузатилган (IgGκ варианты - 6,9%, IgGλ - 10,3%; IgAk - 1,2%; IgAλ - 9,2% ва кам учрайдиган турларида 9,2%).

Бронхит ва пневмония кўринишидаги инфекция асоратлар миелом касаллиги билан хасталанган беморларнинг 8,0% да, буйраклар функцияси бузилиши (СБЕ) 21,8% беморда аниқланган. Касалликнинг экстремедуляр кўринишлари фақат 6,9% да юзда, бош терисининг юмшоқ тўқималарига зарар етказган шакллари (IgG M (2,3%) ва IgGλ (4,6%)) бўлган беморларда даволанишдан кейин деярли 2 баробар камайди.

Трансплантациядан кейинги даврнинг дастлабки кунларида "В" гуруҳидаги клиник таҳлил беморларнинг 5,0% да ангина ва сурункали бронхитнинг авж олиши, 5,0% беморларда эса тромбофлебит ривожланиши, 10,0% беморларда эса бронхопневмония билан асоратлангани маълум бўлди. Хаёт учун хавfli юқумли асоратлар ауто ГЎХТ дан 1 ой ўтгач кузатилмади. Камқонлик синдромининг оғирлиги ва учраш даражасига нисбатан ижобий динамика кузатилди.

“А” гуруҳда анемик синдромнинг оғир даражаси 13,7% беморларда, ўрта даража 21,8% ва энгил даража 42,5% беморларда қайд қилинди. «Б» гуруҳда оғир даражали камқонлик аниқланмади, ўрта даража 25% ва энгил даража 55% беморда аниқланди (1-жадвалга қаранг).

Миелом касаллигининг турли хил иммунокимёвий вариантларини даволашдан сўнг тромбоцитлар сонини ўрганиш бизга ушбу кўрсаткични даволашдан олдинги миқдорларга нисбатан ижобий динамик ўзгаришларни қайд этиш имконини берди. Даволаш усулларидадан кейин “А” ва “Б” гуруҳларда тромбоцитлар сонини қиёсий баҳолашда сезиларли фарқ кузатилмади. Лейкоцитлар сони бўйича ўртача кўрсаткичлар даволанишдан олдин ҳам,

даволанишдан кейин ҳам меъёрий кўрсаткичлар доирасида бўлди. Текширилган беморларда ЭЧТ миқдорини қиёсий таҳлилида даволанишдан олдинги дастлабки маълумотларга нисбатан ижобий ўзгариш –пасайиши аниқланди. ЭЧТ миқдорини пасайиши иккала гуруҳ беморларида ўсма клонини камайиши, патологик оқсиллар ишлаб чиқишини камайиши билан боғлиқ бўлиб, ўз навбатида бу маълумотлар даволаш самарадорлигини таъкидлайди. Даволашдан сўнг суяк кўмигида плазматик хужайралар сонини пасайиши иккала гуруҳда кузатилди, аммо янада купроқ ижобий натижа “Б” гуруҳда аниқланди.

1-жадвал

Миелом касалликли беморларнинг иммунокимёвий турига боғлиқ ҳолда периферик қондаги кўрсаткичларининг динамик ўзгариши (M±m)

Ig типи		Гемоглобин, г/л	Эритроцит, X10 ¹² /л	Тромбоцит, X10 ⁹ /л	Лейкоцит, X10 ⁹ /л	ЭЧТ, мм/с
«А» гуруҳ, (n=87)						
G	κ	99,7±3,3**	3,3±0,11*	169,3±13,2	6,1±0,60	20,0±2,0***
	λ	98,9±6,4**	3,5±0,16**	201,3±22,1*	5,5±0,62	23,8 ±5,5**
A	κ	96,6±11,2	3,6±0,25	198,5±7,1*	4,1±0,49	56,0±12,8
	λ	92,7±8,3	3,3±0,25*	193,5±24,4*	6,56±1,2	39,1±9,2
Кам учровчи вариантлар		105,9±6,6*	3,5±0,21	164,2±18,8	4,5±0,57	22,1±5,1*
«Б» гуруҳ, (n=20)						
G	κ	111,1±4,2***	3,9±0,08***	217,1±16,3*	8,2±2,02	11,7±1,2***
	λ	95,9±3,3**	3,30,11*	164,6±15,5	4,6±0,5	33,0 ±5,8*
A	κ	113,0±3,7**	3,8±0,12	144,0± 12,4	9,5±2,3**	48,0±4,1
	λ	112,5±3,6***	4,1±0,03	187,0±33,8*	2,7±0,09	12,5±0,8***
Кам учровчи вариантлар		106,5±3,0**	3,63±0,14	185,5±37,8	7,45±1,2	36,5±3,6

Даволанишдан кейин қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари натижаларини таҳлили даволанишдан олдин ушбу кўрсаткич натижаларига кўра ижобий ўзгаришларни кўрсатди. Иккала гуруҳда «А» ва «Б» бу ўзгаришлар умумий оқсил миқдорини, γ – ва β2 – микроглобулинлар, креатинин ва мочевина миқдорини камайиши билан тавсифланди, аммо «А» гуруҳда ушбу курсаткичлар меъёрга нисбатан юқорилиги кузатилди.

Мочевина миқдорини «А» гуруҳда IgAκ, IgAλ ва кам учровчи вариантларда даволашдан сўнг ҳам баландлиги аниқланди, бу эса ўтказилган даво усулига нисбатан нотўлиқ самарадан дарак беради.

Креатинин миқдорини таҳлил қилинганда барча текширилаётган гуруҳларда даводан сўнгра камайганлиги қайд қилинганлигига қарамай, «А» гуруҳда IgGλ, IgAλ ва кам учровчи вариантларда меъёрга нисбатан 1,2; 1,04 ва 1,18 марта ошганлиги кузатилди. Ушбу маълумотлар даволаш самарасини баҳолашда салбий омил ҳисобланади. Сийдик биокимёвий таҳлили натижаларида «А» ва «Б» гуруҳ ўртасида фарқлар аниқланди. «А» даводан сўнг Бенс-Джонс оқсили 9,2% беморларда аниқланган бўлса, «Б» гуруҳда даводан сўнг Бенс-Джонс оқсили аниқланмади.

Шундай қилиб, қон зардоби ва сийдикни биокимёвий текширув натижалари даводан сўнг иккала гуруҳда камайганлиги, айниқса “Б” гуруҳда

умумий оксил, микроглобулинлар, мочеви́на ва креатинин миқдорини сезиларли камайганлиги қайд қилинган.

Статистик таҳлил натижасида прогностик омиллар орасида корреляцион боғлиқлик: қон зардобида умумий оксил ва микроглобулинлар миқдорини, мочеви́на ва креатинин миқдори билан, периферик қонда гемоглобин, эритроцитлар, тромбоцитлар, ЭЧТ, суяк кўмигида плазматик хужайралар миқдори, сийдикда умумий оксил ва Бенс-Джонс оксиди билан аниқланди.

Диссертация ишининг асосий этапларидан бири миелом касалликли беморларнинг «А» ва «Б» гуруҳида ўтказилган даво усулига кўра иммунокимёвий турларини соғ қолиш кўрсаткичини аниқлашдан иборат.

Ўртача 60 ой давомида кузатув натижасида (1–96 ой) ўтказилган даво усулига кўра касалликсиз соғ қолиш (КСҚ) ва умумий (УСК) соғ қолиш кўрсаткичида сезиларли фарқлар аниқланди (2-жадвалга қаранг).

«А» и «Б» гуруҳлари беморларининг умумий соғ қолиш кўрсаткичини киёсий баҳолаш шуни кўрсатдики, «Б» гуруҳи беморларида «А» гуруҳига нисбатан 12, 36 ва 60 ой ва хз. да УСК кўрсаткичи 1,06; 1,42 ва 2,8 марта ошганлиги аниқланди (3-жадвалга қаранг).

2-жадвал

VCD + ауто ГЎХТ схемаси буйича ПКТ олган миелом касалликли беморларни орасида КСҚ таҳлили

Ig Варианти		Миелом касалликли беморларнинг КСҚ					
		КСҚ					
		12 ойгача		36 ойгача		60 ойгача	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
G	κ, (n=7)	7	35,0	5	31,3	2	28,6
	λ, (n=8)	8	40,0	7	43,8	2	28,6
A	κ, (n=1)	1	5,0	0	0	0	0
	λ, (n=2)	2	10,0	2	12,5	1	14,3
Кам учровчи вариантлар (n=2)		2	10,0	2	12,5	2	28,6
Жами (n=20)		20	46,5	16	37,2	7	16,3

Шундай қилиб, олинган натижалар «А» гуруҳ беморларига нисбатан «Б» гуруҳ беморларида УСК, КСҚ кўрсаткичи юқорилигидан дарак беради. Бу ўз навбатида Ауто ГЎХТ амалиётда қўллашни юқори самарадорлигини тасдиқлайди. Бу самарадорлик ушбу беморларнинг «Б» гуруҳида хаёт сифатини ошганлиги, КСҚ ва УСК даврининг узайганлиги билан намоён бўлади.

Юқоридагилар асосида хулоса қилиш мумкинки, МК бу полиморф килиник кўринишга эга касалликдир, салбий прогностик омиллар: бемор ёши ≥ 60 ёши ($p < 0,001$), МК ни IgA иммунокимёвий варианти ($p < 0,001$), «λ» энгил занжирнинг мавжудлиги, гемоглобин миқдорини 100 г/лдан пастлиги ($p < 0,05$), суяк кўмигида 5% ва ундан кўп плазматик хужайралар аниқланиши, умумий оксил миқдори ≥ 100 г/л, γ ва $\beta 2$ микроглобулинлар $\geq 19\%$ ва 10% ($p < 0,05$), қон зардобида креатинин миқдорини ≥ 177 мкмоль/л ($p < 0,001$).

VCD схемаси буйича ПКТ+Ауто ГЎХТ олган миелом касалликли беморларда УСҚ кўрсаткичи таҳлили

Ig варианты		МК беморларнинг соғ қолиш кўрсаткичи					
		УСҚ					
		12 ойгача		36 ойгача		60 ойгача	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
G	κ, (n=7)	7	35,0	6	37,5	4	28,6
	λ, (n=8)	8	40,0	6	37,5	6	42,9
A	κ, (n=1)	1	5,0	0	0	0	0
	λ, (n=2)	2	10,0	2	12,5	2	14,3
Кам учровчи вариантлар (n=2)		2	10,0	2	12,5	2	14,3
Жами (n=20)		20	40,0	16	32,0	14	28,0

Бемор қабул қилган даво чоралари самарадорлиги баҳолашда, УСҚ ва КСҚ кўрсаткичларини давомийлиги муҳим аҳамиятга эга мезондир. Шу сабабли, миелом касаллигини ташхислаш (касаллик турларини иммунокимёвий усулда аниқлаш) ва даволашда (ауто ГЎХТ) юқори технологик усулларни қўллаш ишончли ва истиқболлидир.

ХУЛОСАЛАР

«Миелом касаллигининг юқори технологияли диагностикаси ва даволаш усуллари» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. Ўзбекистонда миелом касаллиги билан хасталанган беморларда дастлабки ташхис қуйилганда кўпинча G - миелома (66,1%), кам ҳолатда А - миелома (17,7%) қайд этилади. А – миелома чуқур клиник-лаборатор ўзгаришлар ва нисбатан касалликнинг агрессив кечиши билан фарқланади.

2. Миелом касаллигини прогнозини белгиловчи омиллар қуйидагилар: ёши 60 ёшдан катта беморлар, касалликнинг IgA иммунокимёвий варианты, "λ" эркин энгил занжири мавжудлиги, гемоглобин миқдорини 100 g / l дан камлиги, умумий оқсил миқдори 100 g / l, γ ва β2 микроглобулинларнинг $\geq 19\%$ ва 10%, зардобда креатинин миқдорини $\geq 177 \text{ mkmol / l}$ дан баландлигидир.

3. Миелом касаллигини даволашда юқори технологияли усуллардан фойдаланиш (ауто ГЎХТ) унинг самарадорлигини фақат поликимётерапия ўтказилган беморлар гуруҳи натижалари билан солиштирилганда 3.6 марта ($p < 0,01$) ошишига олиб келади.

4. Юқори технологияли даволаш усуллари (ауто ГЎХТ) қўллаган ҳолда миелом касалликли беморлар даволанганда, фақат поликимётерапия билан даволанган гуруҳга нисбатан таққосланганда, 5 йиллик соғ қолиш ва касалликсиз соғ қолиш кўрсаткичи 7,6 марта (4,6% га нисбатан 35,5%) ва 2,8 марта (70,0% га нисбатан 25,3%) ошганлиги мос равишда аниқланди. Аутологик гемопозитик ўзак хужайралар трансплантацияси билан даволаш миелом касаллигини даволашда устивор йўналиш ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02.
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

МАХАМАДАЛИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУХРИДИНОВНА

**ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib411.

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Научно – исследовательском институте Гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Каримов Хомид Якубович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бабаджанова Шоира Агзамовна**
доктор медицинских наук, профессор
Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании разового Научного совета DSc27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №___). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2019 года)

А.Г.Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л.Аляви
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время все большее внимание ученых задействовано в изучении опухолевых заболеваний системы крови, которые представляют собой сложную проблему, медико-социальной значимости. Это связано, прежде всего, с ростом уровня онкогематологической заболеваемости и высокой распространенностью среди всей возрастной категории людей. Наряду со всеми опухолевыми заболеваниями системы крови особый интерес приобретает множественная миелома, которая не так давно считалась довольно редкой патологией, которая встречалась только среди лиц пожилого и старческого возраста. Однако, за последнее десятилетие множественная миелома стала наблюдаться и среди молодой возрастной категории, отличаясь агрессивным и тяжелым течением, зачастую приводя в течение уже первых лет к летальному исходу¹. На сегодня множественная миелома занимает 2-е место по своей распространенности среди всей онкогематологической патологии, частота встречаемости которой увеличивается с возрастом, достигая 20 на 100 000 человек в год в пожилой возрастной группе.

В мире проводятся исследования по изучению различных аспектов множественной миеломы, в которых задействованы не только клиницисты и морфологи, но и биологи, иммунологи, генетики и другие специалисты, благодаря совместной работе которых достигнуты значительные успехи в плане понимания сложных механизмов развития, способствовавшие усовершенствованию и разработке новых методов диагностики и лечения. В частности, результатами множества исследований показано, что в трансформации плазматических клеток в злокачественные играют важную роль как генетические, так и средовые факторы. Диагностика и лечение множественной миеломы зачастую сопровождается трудностями, что связано схожестью ее клинических и лабораторных проявлений с другими состояниями и заболеваниями. Одним из важных диагностических критериев множественной миеломы, позволяющим определить течение и прогноз заболевания является наличие патологического моноклонального белка в сыворотке крови, в зависимости от содержания которого в сочетании с рядом других диагностических показателей можно оценивать результаты лечения заболевания, определяя частичную или полную ремиссию заболевания.

В настоящее время эффективность таргетных препаратов, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител в лечении миеломной болезни до конца не изучена. По мнению специалистов «лечение новыми ингибиторами протеасомы увеличивает пятилетнюю выживаемость больных множественной миеломой в два раза...»². За последние годы накапливаются и

¹Chen Y.K. et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution // Hematology. – 2016. – Vol. 21. №7. – P. 392-398.

² Bhatnagar V. et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy // Oncologist. – 2017. – Vol. 22. №11. – P. 1347-1353.

результаты лечения с внедрением в схемы лечения множественной миеломы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в частности аутоТГСК. По данным многоцентровых исследований применение высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК показали высокую их эффективность среди больных с рецидивирующими и резистентными формами множественной миеломы. Следовательно, проведение аутоТГСК на сегодняшний день является приоритетным направлением лечения множественной миеломы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-№4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлению Президента от 20 июня 2017 года ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данной деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Множественная миелома (ММ) составляет 10-15% гематологических опухолей человека и 1% всех онкологических заболеваний (ЕНА, 2018). Заболеваемость в Европе в 2000 г. составила 1,31, в России – 1,2 на 100 000 населения в год. Заболевают ММ преимущественно лица в возрасте старше 40 лет, медиана заболеваемости составляет 68 лет (Катин Е.А. и др., 2018). В связи с тем, что ММ до настоящего времени является неизлечимым заболеванием всё больше исследований направлены на изучение и поиск новых технологических методов лечения этого заболевания. Известные из литературы последние прорывы и достижения, как в диагностике, так и лечении ММ позволяют достигать более длительных ремиссий. Так по данным американского регистра злокачественных заболеваний SEER (2017), выживаемость больных за пять лет за последние годы увеличилась до 50,2%. Однако эти значения свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимых стандартных методов химиотерапии. Несмотря на улучшение и достижение ремиссии у большинства пациентов ММ, в дальнейшем у больных вновь проявляется рецидив заболевания. При этом необходимо отметить, что очередной рецидив ММ часто протекает с развитием резистентностью заболевания к лечению, усугубляется тяжесть состояния больных. В конце прошлого века в протоколы медикаментозной терапии включены таргетные ингибиторы протеасом. Применение этих методов лечения показали высокую эффективность, а также снижение степени побочных эффектов проводимого

лечения. По данным Attal M. et al. (2017) таргетные препараты обладая высокой селективностью, обеспечивает положительный эффект на различной стадии лечения Attal M. et al. (2017).

В последние десятилетия применение гемопоэтических факторов роста, способствующие увеличению концентрации клеток-предшественниц в крови, определило возможность применения периферической крови как источника гемопоэтических клеток для трансплантации. Несмотря на многочисленные исследования, эффективность трансплантации кроветворных клеток остается широко обсуждаемой проблемой. (Chakraborty R. et al., 2017, Gay F. et al., 2017, Koharazawa H. et al., 2015).

В Узбекистане впервые проведено исследования по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови по грантовому проекту ПЗ-20170928560 на тему: «Разработка нового подхода лечения больных с множественной миеломой с учетом молекулярно-биологических маркеров прогнозирующих течение заболевания» (2018-2020гг).

Цель исследования: усовершенствовать диагностику и лечение множественной миеломы на основе применения высокотехнологичных методов, определить критерии прогноза течения и эффективность проводимой терапии заболевания.

Задачи исследования:

оценить частоту встречаемости иммунохимических вариантов множественной миеломы в Узбекистане и их роль в первичной диагностике заболевания путем применения высокотехнологичных методов диагностики;

Определить факторы прогноза заболевания на основе изучения клинико-морфологических и биохимических особенностей множественной миеломы;

провести сравнительный анализ эффективности методов лечения в применении протоколов VCD и VCD+аутоТГСК при множественной миеломе;

оценить выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от проводимого лечения.

Объектом исследования явились 124 больных с множественной миеломой в возрасте от 22 до 80 лет, находящихся на диспансерном учете НИИГ и ПК МЗ РУз.

Предметом исследования являлись периферическая, венозная кровь, миелограмма, моча для определения основных клинико-лабораторных показателей.

Методы исследования. В диссертации использованы клинические, биохимические, иммунологические, морфологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в Узбекистане у больных ММ установлены иммунохимические варианты, которые имеют существенное как диагностическое, так и прогностическое значение ММ;

впервые выявлены значимые клиничко-диагностические факторы, определяющие неблагоприятное течение ММ;

доказано, что эффективность лечения увеличилась в 3.6 раза ($p < 0,01$) в группе пациентов с применением полихимиотерапия + трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, по сравнению с пациентами которые, применяли только полихимиотерапию при миеломной болезни;

обосновано, что впервые внедренное ауто-ТГСК в Узбекистане позволит повысить показатели без рецидивной и общей выживаемости.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована прогностическая значимость иммунохимических вариантов множественной миеломы в формировании неблагоприятных исходов клинического течения заболевания;

дана сравнительная оценка эффективности применяемых протоколов лечения множественной миеломы;

усовершенствованы методы диагностики, прогнозирования течения и лечения множественной миеломы.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных, современных, взаимодополняющих клинических и лабораторных методов исследования, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы заключается в том, что установлена частота встречаемости иммунохимических вариантов множественной миеломы в Узбекистане, выявлены особенности клинических и лабораторных проявлений множественной миеломы в зависимости от иммунохимического варианта заболевания; определены клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного течения множественной миеломы; установлена эффективность применения ауто-ТГСК у больных множественной миеломой.

Практическая значимость исследования заключается в том, что доказана и обоснована необходимость определения иммунохимических вариантов множественной миеломы, имеющие важное прогностическое значение в развитии неблагоприятного течения заболевания. Для повышения эффективности лечения больных множественной миеломой рекомендовано

применение аутологическая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению высокотехнологичных методов диагностики и лечения множественной миеломы:

Утверждены методические рекомендации «Лечебно-диагностический алгоритм множественной миеломы» (утверждено в Министерстве здравоохранения за 8н-д/190 от 21 сентября 2019 года). Данные рекомендации позволили оценить высокотехнологичных методов диагностики и лечения ММ;

Научные результаты по высокотехнологичным методам диагностики и лечения множественной миеломы внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику Кашкадарьинского и Андижанского областных многопрофильных медицинских центров (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 12 ноября 2019 года за №8н-з/189). Разработаны методические рекомендации по методам диагностики и лечения способствует улучшению качества жизни и снижению потребности в медикаментах, с экономической выгодой государственных бюджетных средств на 28% от общего количества больных множественной миеломы за год.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научных конференциях, в том числе 4 зарубежных и 4 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научные работы, из них 7 статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 115 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Современные представления о механизмах развития, состоянии проблемы диагностики и лечения множественной миеломы**» состоящей из трех

разделов, приведены общее представление о состоянии проблемы ММ, сведения по изучению распространенности и классификации, современные представления об механизмах развития ММ, а также подробно освещены вопросы диагностики и лечения заболевания. В частности, достижения и внедрения новых технологий в области диагностики (определение иммунохимического варианта) и лечения ММ (применение таргетных препаратов в комбинации с аутоТГСК) способствуют своевременно диагностировать заболевание, определить его прогноз и назначить направленное лечение, целью которого является повышение качества жизни больных за счет увеличения медианы выживаемости больных ММ.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**», описаны клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, и подробно приведены сведения о методах исследования, использованных в ходе настоящей работы. В соответствии с поставленными задачами диссертации проведено комплексное обследование 124 больных (медиана возраста $55,3 \pm 2,3$ лет) с ММ, находившихся на наблюдении и стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз. Отбор больных производился методом случайной выборки по мере обращения. Срок наблюдения составил в среднем $45,5 \pm 2,9$ месяца (от 4 до 90 месяцев). Диагноз верифицирован с учетом рекомендаций ВОЗ (2008). Контрольную группу составило 80 условно-здоровых лиц, не имевших в анамнезе системные заболевания крови, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе больных ММ.

Все обследуемые распределены на две большие группы: 1-я основная группа больных ММ, которая в соответствии с задачами исследования в отношении метода лечения подразделена на две подгруппы («А» - больные ($n=87$) – получавшие полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу VCD 4 курса и «Б» - больные ($n=20$) – получавшие полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу VCD 4 курса и аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)) и 2-я - контрольная группа ($n=80$).

Методы исследования включали проведение клинических (сбор анамнеза, осмотр), лабораторных (клинический анализ крови, исследование мазка костного мозга, биохимические методы) и статистических методов.

Клинические методы включали сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр больного. Для оценки клинического анализа крови производили определение уровня гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, элементов лейкоформулы, определение СОЭ. Проведено морфологическое изучение мазка костного мозга (подсчет количества плазмоцитов). Биохимические методы исследования включали: в сыворотке венозной крови количественное определение концентрации содержания общего белка, альбумина, β_2 - и γ микроглобулина, креатинина, остаточного азота, мочевины; в моче содержание белка, белок Бенс-Джонса; обнаружение моноклонального иммуноглобулина тяжелых (Ig G, A и редких

типов) и легких цепей (κ , λ) и free цепей (κ , λ) в сыворотке крови методом иммунофиксации и электрофореза определялось с помощью автоматизированной системы «Interlab Pretty» (Interlab, Italy) с использованием реактивов этой же фирмы.

Больные ММ в зависимости от метода лечения подразделены на две подгруппы:

«А» подгруппа (n=87, 38 мужчин и 49 женщин), получали 4 курса ПХТ по VCD (бортезомиб (PS-341) по 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни; циклофосфамид по 300 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15 дни и дексаметазон по 20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12);

«Б» подгруппа (n=20, 14 мужчин и 6 женщин), получали 4 курса ПХТ по VCD (бортезомиб (PS-341) по 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни; циклофосфамид по 300 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15 дни и дексаметазон по 20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12) с последующей аутоТГСК.

Статистический анализ данных проводился методом вариационной статистики с помощью пакетов прикладных программ Excell (Statistica 5.0 for Windows). При статическом анализе каждого признака были вычислены основные характеристики: среднее, среднее квадратическое отклонение, средняя статистическая достоверность. Для оценки между группами достоверности результатов использовался метод Фишера, с применением критериев Стьюдента. Данные обрабатывались в программе Statistica 5.0 for Windows. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности множественной миеломы в Узбекистане»** представлены результаты изучения клинических и лабораторных проявлений ММ. В ходе клинического исследования определено, что из общего числа обследованных больных ММ наибольший процент составили больные женского пола (53,2%), при этом соотношение мужчин и женщин имело значение 1:1,14, тогда как по данным литературы заболевание чаще регистрируется среди мужчин. Данное расхождение соотношения в нашем исследовании возможно связано с методом случайной выборкой больных ММ.

Вариация возраста больных составила от 28 до 80 лет (медиана 55,3 ± 2,3 лет). В соответствие с половым различием средний возраст мужчин составил 52,7 ± 3,5 лет, у женщин – 54,9 ± 3,03 лет. Таким образом, среди изученных параметров выявлено, что ММ заболевают лица всех возрастных групп взрослого населения с преобладанием лиц женского пола в возрасте после 50 лет.

На этапе верификации диагноза у больных ММ в соответствие со стадийной классификацией G.M. Durie и S.E. Salmon (1975) определялась стадия заболевания. Анализируя результаты определения стадии ММ выявлено, что количество больных со II стадией составило – 16,8%, среди которых со II «А» - 9,8% и со II «В» - 7,3%, тогда как общее количество больных ММ с III стадией составило - 83,2%, из них с III «А» - 41,1% и III «В» - 42,1%. Из этого очевидно, что количество больных ММ с III стадией

заболевания превышало в 4,9 раз такое со II стадией, что свидетельствует об обращении большего процента больных в тяжелом состоянии (смотрите рисунок 1).

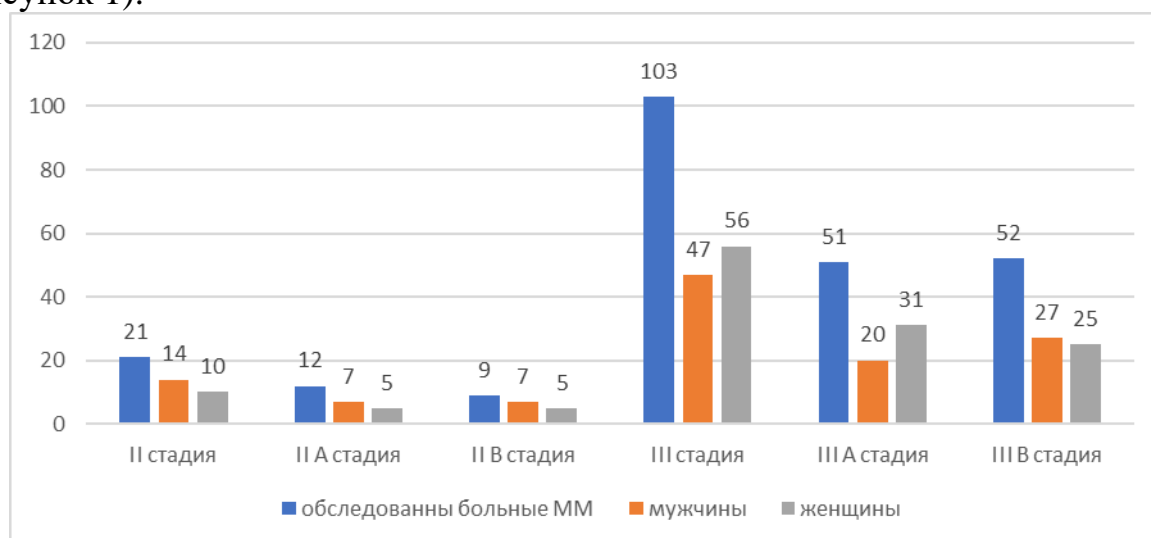


Рис.1. Распределение больных ММ по стадиям (по G.M. Durie и S.E. Salmon (1975)).

Применение высокотехнологичных методов в диагностике больных ММ, а именно определение иммунохимического варианта заболевания, посредством проведения типирования на иммуноглобулины позволило определить среди обследованных больных у 45,2% вариант IgG κ, у 21,0% - IgG λ, у 6,5% - IgA κ, у 11,3% - IgA λ, а также у 16,0% - редкие варианты: сочетание IgGκ + IgAλ (5,6%), IgGλ+IgMκ (0,8%) и Gλ+Mκ (0,8%), сочетание Gκ+Aλ+ свободной легкой цепи 2 λ (0,8%), IgGκ и свободной легкой цепи λ (1,6%) - IgAκ и свободной легкой цепи λ (0,8%), варианты со свободными легкими цепями λ (4,8%) и κ (0,8%). Таким образом, встречаемость ММ IgGκ превышала таковую среди других вариантов, в соотношении с IgGλ - 2,2:1, IgAκ - 7:1, IgAλ - 4:1 и с редкими вариантами - 2,8:1 (смотрите рисунок 2).

По литературным данным частота встречаемости G- и A - миеломы составляют 55-65% и 20-25%, соответственно. Тогда как по нашим данным встречаемость G - миеломы составила 66,1%, а A - миеломы -17,7%. Из этих данных очевидно, что встречаемость A-миеломы в Узбекистане в 1,13 раз меньше в сравнение с таковой приведенной в литературе.

Клинические проявления у обследованных больных ММ характеризовались в 100,0% случаев наличием болей в костях (оссалгии), в 81,5% случаев - патологических переломов костей скелета (чаще при IgAλ - 92,9% и IgAκ - 87,5%), в 33,1% случаев -инфекционных осложнений (чаще при IgGλ, IgAκ и IgAλ - 50,0%, а реже всего при IgGκ -21,4%), в 46,7% случаев - хронической почечной недостаточностью (чаще при IgGκ - 51,8% и IgAλ - 50,0%) и в 12,1% случаев - экстрамедулярными проявлениями плазмоцитомы (чаще при IgGκ -19,6% и IgGλ -15,4%, и не выявлялись при IgAκ и IgAλ). У больных ММ также отмечался и анемический синдром различной степени тяжести. Следует отметить тяжелая степень анемии чаще наблюдалась у больных ММ с иммунохимическим вариантом IgGλ (50,0%),

IgA λ (42,9%) и редких типах иммуноглобулина (40,0%). Данный факт свидетельствует, что иммунохимический вариант с наличием легкой цепи « λ » и редких типов иммуноглобулина имеют наиболее тяжелое течение в сравнении с вариантами с наличием « κ ». Наличие у больных ХПН и анемии, а также очагов экстрамедулярного поражения является критерием тяжелого течения и плохого прогноза ММ в плане клинического течения, ответа на проводимую терапию, безрецидивной (БР) и общей выживаемости больных (ОВБ).

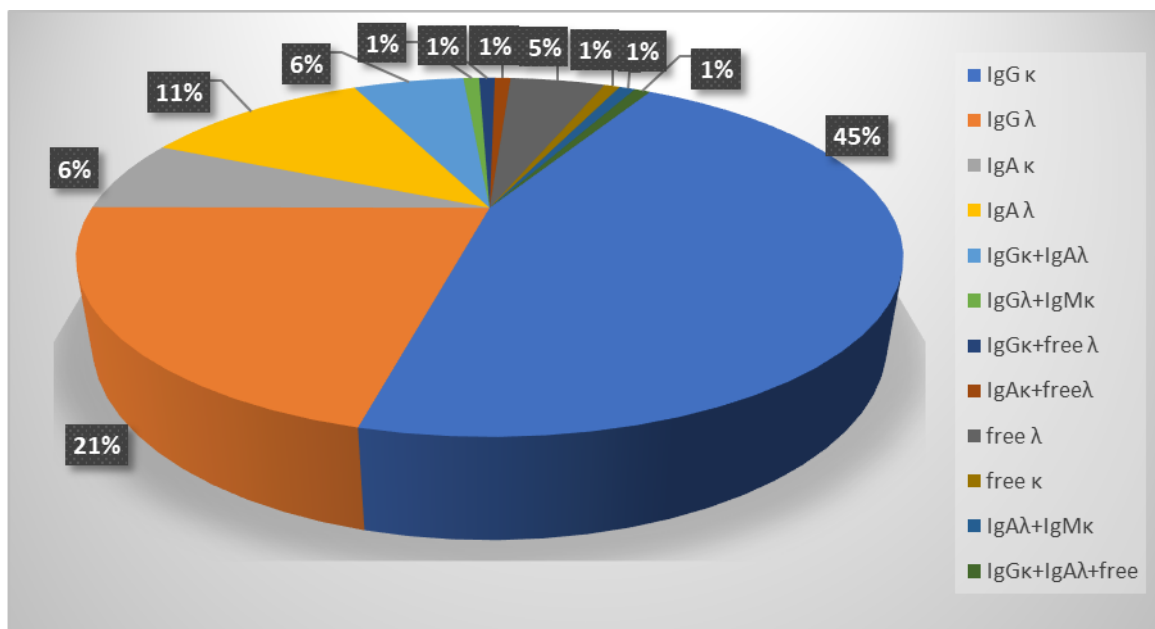


Рис. 2. Частота встречаемости иммунохимических вариантов ММ

Изучение общего клинического анализ крови и состояния костного мозга имеют весомое значение в диагностике ММ. Проведение этих методов исследования позволяют выявить наличие ММ, определить стадию и прогноз течения заболевания. Среди всех (n=124) обследованных больных у 90,2% пациентов на момент первичного установления диагноза отмечалось снижение уровня гемоглобина (Hb) и эритроцитов. Анализируя данные значений Hb и эритроцитов в зависимости от иммунохимического варианта ММ выявлено наибольшее снижение этих показателей среди больных с наличием легкой « λ » цепью, в сравнении с наличием легкой цепи « κ » в 1,1 и 1,2 раза, соответственно ($p>0,05$). Такая же тенденция отмечалась и в отношении количества тромбоцитов, уровень которых у больных с легкой цепью « κ » в среднем в 1,2 раза превышал в отношении к таковым с легкой цепью « λ ».

Средний уровень лейкоцитов не отличался от показателей в норме. Однако необходимо отметить, что у 32,3% больных отмечалась лейкопения с уровнем лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ – у 2,4%.

Как результат повышения патологического белка у больных ММ выявлено СОЭ среди всех больных (n=124) ММ, при этом наиболее высокие

значения выявлены А -миеломе, превышавшие таковые при G – миеломе и редких вариантах в 1,22 и 1,63 раза.

Результаты морфологического изучения мазка костного мозга у больных характеризовались повышением уровня плазмоцитов наиболее выраженным при IgA λ (53,4 \pm 7,9%), что превысило количество плазмоцитов у больных с IgG κ в 1,4; с IgG λ в 1,5; с IgA κ – почти в 1,5; с редкими вариантами в 1,6 раз.

Таким образом, по уровню показателей периферической крови и содержания плазмоцитов в костном можно судить о более агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе варианта А – миеломы, в частности с наличием легкой цепи « λ ».

Изучая биохимические показатели крови на момент первичной постановки диагноза, мы получили результаты, характеризующиеся наличием повышенного количества общего белка, γ – и β 2 – микроглобулинов, уровня креатинина и мочевины. Самый высокий уровень общего белка в крови выявлен при варианте IgA κ (116,7 \pm 8,9 г/л), который превышал таковой при варианте IgG κ в 1,12; IgG λ в 1,1; IgA λ в 1,3 и при редких вариантах в 1,35 раз.

Уровень γ - микроглобулина у больных с А-миеломой превысил уровень при G - миеломе и редких вариантах в 1,35 и 1,6 раза соответственно, тогда как количество β 2- микроглобулина имело самые высокие значения при редких вариантах ММ (19,3 \pm 3,5%), а наименьшие А- миеломе (11,8 \pm 3,9 %).

Практически у всех обследованных больных ММ в крови выявлен повышенный уровень креатинина, наибольшее его повышение зарегистрировано у больных редкими типами Ig (164,6 \pm 41,3; $p < 0,05$) и IgG λ (148,7 \pm 35,0; $p < 0,05$), а наименьшее значение определялось при IgG κ (98,6 \pm 4,8; $p < 0,001$). Оценка уровня мочевины в зависимости от иммунохимического варианта ММ показало наибольшее его повышение у больных IgG λ (12,6 \pm 1,6; $p < 0,001$), который превышал таковой показатель при IgG κ в 1,4, при IgA κ в 1,3, при IgA λ в 1,2 и при редких вариантах Ig 1,3 раза.

Обобщая выявленные изменения со стороны уровня показателей креатинина и мочевины, следует отметить, что основной причиной их повышения является миеломная нефропатия у больных ММ, которая формируется как следствие результата отложения патологического белка в канальцах нефрона почек. В свою очередь у больных развивается почечная недостаточность, что оказывает влияние на их общую выживаемость непосредственно приводя к ее снижению.

Проведение биохимического анализа мочи позволило выявить форму ММ с белком Бенс-Джонса у 24 (19,4%) больных, которая является неблагоприятной формой заболевания как в плане течения, прогноза и лечения больных.

Анализ исследования мочи показал наличие протеинурии практически при всех иммунохимических вариантах ММ. Наиболее выраженная протеинурия зарегистрирована у больных с вариантом IgA κ (1,2 \pm 0,46), IgA λ (1,1 \pm 0,39) и редких вариантах (1,8 \pm 0,35).

Обобщая вышеприведенные данные мы определили, что неблагоприятными факторами прогноза является возраст больных ≥ 60 лет, IgA иммунохимический вариант ММ, наличие легкой цепи « λ », уровень гемоглобина менее 100 г/л, количество общего белка ≥ 100 г/л, γ и $\beta 2$ микроглобулинов ≥ 6 мг/л ($p < 0,05$), креатинина в сыворотке крови ≥ 177 мкмоль/л ($p < 0,001$).

В четвертой главе диссертации «**Оценка эффективности лечения, прогностические факторы и выживаемость у больных множественной миеломой**» представлены результаты после проведенного лечения.

С целью оценки эффективности лечения проводилось динамическое наблюдение за больными с проведением всех методов исследования.

Через 1 месяц после проведенной терапии клиническое обследование больных в обеих подгруппах показало значительное снижение процента и интенсивности оссалгии, инфекционных осложнений и экстрамедулярных проявлений. Новых патологических переломов среди больных не наблюдалось. Вместе с тем отмечалось улучшение почечной функции у больных ММ.

В «А» подгруппе оссалгия наблюдалась у 36,7% больных (при варианте IgG κ у 6,9%; IgG λ –10,3%; IgA κ - 1,2%; IgA λ -9,2% и редких типах у 9,2%. Инфекционные осложнения в виде бронхита и пневмонии наблюдались у 8,0% больных ММ, выраженное нарушение почечной функции (ХПН) среди больных сохранялось у 21,8%. Экстрамедулярные проявления ММ значительно снизились почти в 2 раза в сравнение с проявлениями до лечения, и сохранялись лишь у 6,9% в виде поражения мягких тканей лица, волосистой части головы (у пациентов с вариантом ММ IgG κ (2,3%) и IgG λ (4,6%).

Клинический анализ в «Б» подгруппе в первые дни посттрансплантационного периода показал развитие ангины и обострение хронического бронхита у 5,0% больного, развитие тромбоза у 5,0% больного, бронхопневмония у 10,0% больных. Описанные инфекционные осложнения через 1 мес после проведения аутоТГСК не наблюдались.

Положительная динамика наблюдалась также и в отношении выраженности и частоты анемического синдрома. Так в «А» подгруппе тяжелая степень анемического синдрома регистрировалась у 13,7%, средняя у 21,8% и легкая степень у 42,5% больных. В подгруппе «Б» тяжелая степень анемического синдрома не регистрировалась, средняя степень отмечена у 5 25% и легкая у 55% (смотрите таблицу 1).

Изучение уровня тромбоцитов после лечения при различных иммунохимических вариантах ММ позволило отметить положительную динамику этого показателя по отношению к значениям до лечения. Сравнительная оценка уровня тромбоцитов в зависимости от метода после лечения в «А» и «Б» подгруппах не выявила значительной разницы.

Со стороны количества лейкоцитов средние значения сохранялись в пределах нормальных параметров, как до лечения, так и после лечения.

Сравнительный анализ результатов уровня СОЭ у больных ММ в динамике определил довольно положительную тенденцию к ее снижению после лечения по отношению к исходным данным зарегистрированных до лечения. Снижение уровня СОЭ у больных после лечения в обеих подгруппах прежде всего связано со снижением опухолевого клона и снижением им продукции патологического белка, в свою очередь эти данные подчеркивают эффективность проведенного лечения.

Таблица 1.

Динамика показателей периферической крови после лечения у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта (M±m)

Тип Ig		Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
«А» подгруппа, (n=87)						
G	κ	99,7±3,3**	3,3±0,11*	169,3±13,2	6,1±0,60	20,0±2,0***
	λ	98,9±6,4**	3,5±0,16**	201,3±22,1*	5,5±0,62	23,8 ±5,5**
A	κ	96,6±11,2	3,6±0,25	198,5±7,1*	4,1±0,49	56,0±12,8
	λ	92,7±8,3	3,3±0,25*	193,5±24,4*	6,56±1,2	39,1±9,2
Редкие варианты		105,9±6,6*	3,5±0,21	164,2±18,8	4,5±0,57	22,1±5,1*
«Б» подгруппа, (n=20)						
G	κ	111,1±4,2***	3,9±0,08** *	217,1±16,3*	8,2±2,02	11,7±1,2***
	λ	95,9±3,3**	3,30,11*	164,6±15,5	4,6±0,5	33,0 ±5,8*
A	κ	113,0±3,7**	3,8±0,12	144,0± 12,4	9,5±2,3**	48,0±4,1
	λ	112,5±3,6***	4,1±0,03	187,0±33,8*	2,7±0,09	12,5±0,8***
Редкие варианты		106,5±3,0**	3,63±0,14	185,5±37,8	7,45±1,2	36,5±3,6

Уровень плазматических клеток в костном мозге после лечения существенно снижался в обеих группах, однако наибольший эффект наблюдался в “Б” подгруппе.

Анализ результатов биохимических показателей крови после лечения показал положительные динамические изменения в отношении с результатами этих показателей до лечения. В обеих подгруппах «А» и «Б» эти сдвиги характеризовались снижением уровня общего белка, γ – и β_2 – микроглобулинов, уровня креатинина, и мочевины.

В «А» и «Б» подгруппах больных уровень общего белка после лечения снизился до нормальных значений. Сравнивая, значения этого показателя после лечения в обеих изученных подгруппах выявлено, что между уровнем общего белка в “А” и “Б” подгруппах имеются отличия. Так разница в его снижении в подгруппе “Б” по отношению к “А” подгруппе при варианте IgGκ составила 1,02 (p<0,01), при IgAκ – в 1,2 (p>0,05), при IgAλ - 1,03 (p>0,05), при редких вариантах - 1,0 (p<0,05).

Анализ результатов изучения уровней γ – и β 2-микроглобулинов в сыворотке крови больных после лечения показал их снижение в обеих подгруппах, однако в «А» подгруппе их значения все же находились выше нормы.

Подобные результаты отмечены и в отношении уровня мочевины: в «А» подгруппе уровень мочевины при вариантах IgAk, IgAl и редких вариантах после лечения остается повышенным, что свидетельствует о неполном ответе на проведенную терапию.

Анализ уровня креатинина позволил отметить положительную динамику после лечения практически у всех больных в исследуемых подгруппах, характеризующуюся снижением его уровня. Несмотря на снижение креатинина у всех больных, все же в «А» подгруппе IgGl, IgAl и редких вариантах его значения превышали норму в 1,2; 1,04 и 1,18 раза. Эти данные являются неблагоприятным критерием оценки эффективности лечения.

Результаты биохимического анализа мочи у больных ММ в подгруппе «А» и «Б» также показали различия значений между подгруппами. В частности, в «А» подгруппе после лечения белок Бенс-Джонса выявлялся у 9,2% больных, тогда как в «Б» подгруппе после проведенной терапии белок Бенс-Джонса не выявлялся.

Наряду с изучением наличия белка Бенс-Джонса, мы определяли у всех больных после лечения наличие протеинурии, что позволило выявить ее только среди больных «А» подгруппы.

Таким образом, анализ результатов биохимических исследований крови и мочи после лечения в обеих подгруппах больных ММ, показал, что наибольшее снижение уровня общего белка, микроглобулинов, мочевины и креатинина в крови, уровня белка в моче констатировано у пациентов «Б» подгруппы с применением аутоТГСК.

Статистический анализ позволил выявить наличие корреляционной зависимости между прогностическими факторами риска: в сыворотке крови между количеством общего белка и микроглобулинов с уровнем мочевины, креатинина, в периферической крови с уровнем гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ, в костном мозге с количеством плазматических клеток, в моче с количеством общего белка и белка Бенс-Джонса.

Важным этапом нашей работы явился анализ выживаемости больных ММ в подгруппах «А» и «Б» в зависимости от проведенной терапии с учетом иммунохимического варианта ММ.

При медиане наблюдения 60 месяцев (диапазон 1–96 месяцев) без рецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость больных ММ в зависимости от проведенного лечения имела существенные различия (смотрите таблицу 2).

В «А» подгруппе больных ММ получавшие только ПХТ по протоколу VCD (4 курса) (n=87) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 63 больных, что составило в среднем $72,4 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$), до 36 месяцев - у 15 ($17,2 \pm 4,1\%$; $p < 0,01$) и до 60 месяцев и более – у 4 ($4,6 \pm 2,3\%$; $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Сравнительная оценка БРВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что в среднем БРВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до 60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превысила в 1,38; в 4,7 и 7,6 раз соответственно. В зависимости от иммунохимического варианта БРВ в подгруппе «Б» превысила таковую в подгруппе «А» до 12 месяцев: при IgGκ в 1,25, при варианте IgGλ в 1,5, при IgAκ в 1,25, при IgAλ в 2,0, при редких формах в 1,4 раза; до 36 месяцев: при IgGκ в 2,3, при варианте IgGλ в 2,04, при IgAλ в 2; при редких формах в 4,7 раза; до 60 месяцев и более: при IgGκ в 1,7; при варианте IgGλ в 7,0 раз.

Таблица 2.

Анализ БРВ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схеме VCD + аутоТГСК, (M±m)

Вариант Ig		Выживаемость больных ММ					
		БРВ					
		До 12 мес		До 36 мес		До 60 мес	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
G	κ, (n=7)	7	35,0±10,9	5	25,0±9,9	2	10,0±6,9*
	λ, (n=8)	8	40,0±11,2	7	35,0±10,9	2	10,0±6,9*^
A	κ, (n=1)	1	5,0±5,0&	-	-	-	-
	λ, (n=2)	2	10,0±6,9&	2	10,0±6,9&	1	5,0±5,0
Редкие варианты (n=2)		2	10,0±6,9	2	10,0±6,9	2	10,0±6,9
Всего (n=20)		20	100	16	80,0±9,2*	7	35,0±10,9***^^

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001); & - достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Сравнительная оценка ОВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что ОВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до 60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превышала в 1,06; в 1,42 и 2,8 раз соответственно (смотрите таблицу 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что процент больных ММ с БРВ и ОВ в подгруппе “Б” превышает таковые в подгруппе “А”. Это, в свою очередь, является доказательством более высокой эффективности применения аутоТГСК, что выражается в повышении качества жизни и продления как БРВ, так и их ОВ больных ММ в подгруппе “Б”.

Таблица 3.

Анализ ОБ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схеме VCD + аутоТГСК, (M±m)

Вариант Ig		Выживаемость больных ММ					
		ОБ					
		До 12 мес		До 36 мес		До 60 мес	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
G	κ, (n=7)	7	35,0±10,9	6	30,0±10,5	4	20,0±9,2
	λ, (n=8)	8	40,0±11,2	6	30,0±10,5	6	30,0±10,5
A	κ, (n=1)	1	5,0±5,0&	-	-	-	-
	λ, (n=2)	2	10,0±6,9&	2	10,0±6,9	2	10,0±6,9
Редкие варианты (n=2)		2	10,0±6,9	2	10,0±6,9	2	10,0±6,9
Всего (n=20)		20	100	16	80,0±9,2*	14	70,0±10,5*

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001); & - достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

На основании выше изложенного можно заключить, что ММ это заболевание с полиморфным клиническим проявлением, неблагоприятными факторами прогноза которой является возраст больных ≥ 60 лет ($p<0,001$), IgA иммунохимический вариант ММ ($p<0,001$), наличие легкой цепи «λ», уровень гемоглобина менее 100 г/л ($p<0,05$), в костном мозге более 5% плазматических клеток, количество общего белка ≥ 100 г/л, γ и $\beta 2$ микроглобулинов $\geq 19\%$ и 10% ($p<0,05$), креатинина в сыворотке крови ≥ 177 мкмоль/л ($p<0,001$). Оценка ответа на проведенную терапию, а также длительность БРВ и ОБ больных являются важными критериями определения эффективности метода лечения. В связи с чем, применение высокотехнологичных методов в диагностике (иммунохимические методы определения варианта заболевания) и лечения (аутоТГСК) ММ является оправданным и перспективным.

ВЫВОДЫ

1. У больных ММ в Узбекистане при первичной постановке диагноза чаще регистрируется G - миелома (66,1%), а реже A - миелома (17,7%). A - миелома отличается более глубокими клинико-лабораторными нарушениями и агрессивностью течения.

2. Факторами определяющими прогноз множественной миеломы являются: возраст больных ≥ 60 лет, IgA иммунохимический вариант ММ, наличие легкой цепи «λ», уровень гемоглобина менее 100 г/л, количество

общего белка ≥ 100 г/л, γ и $\beta 2$ микроглобулинов $\geq 19\%$ и 10% , креатинина в сыворотке крови ≥ 177 мкмоль/л.

3. Применение при множественной миеломы высокотехнологичных методов лечения (аутоТГСК) способствуют повышению его эффективности в сравнении с проведением только стандартной ПХТ, что подтверждается увеличением пятилетней ОВ больных ММ в 2,8 раз ($p < 0,001$).

4. При лечении ММ с применением высокотехнологичных методов лечения (аутоТГСК) в сравнение с проведением только ПХТ 5 - летняя без рецидивная и общая выживаемость превысила в 7,6 (35,5% против 4,6%) и 2,8 (70,0% против 25,3%) раз, соответственно. АутоТГСК является перспективным методом лечения множественной миеломы.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE
DSc.27.06.2017.Tib.30.02. AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SCIENTIFIC INSTITUTE OF GEMATOLOGY AND
TRANFUSION OF BLOOD**

MAKHAMADALIEVA GULCHEKHRA ZUKHRIDDINOVNA

**HIGH-TECH METHODS FOR DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF
MYELOMA DISEASE**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.3.PhD/Tib411.

Doctoral dissertation was carried out in Scientific institute of Hematology and transfusion of blood.

The abstract of the dissertation was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific leader:

Karimov Khomid Yakubovich

Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Babadjanova Shoiraguzmurovna

Doctor of Medicine, Professor

Ubaydullaeva Zukhra Ibragimovna

Doctor of Medicine

Leading organization:

Samarkand state medical institute

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2019, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25.

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2019.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2019)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study. Based on the use of high-tech methods, to improve the diagnosis and treatment of multiple myeloma, to determine the criteria for predicting the course and the effectiveness of the treatment of the disease.

The object of the study was 120 patients with multiple myeloma aged 22 to 80 years, who are on dispensary register of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion in of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Scientific novelty:

For the first time in Uzbekistan, patients with MM have immunochemical variants that have significant diagnostic and prognostic value of MM.

For the first time, significant clinical diagnostic factors have been identified that determine the adverse course of MM.

For the first time in Uzbekistan, a comprehensive treatment of patients with MM with the use of auto-THSC was performed, which has a significant impact on improving the quality of life of patients with multiple myeloma, by increasing them without relapse and overall survival.

The implementation of research results. The results obtained on the optimization of modern prognostic and therapeutic methods of MM in Uzbekistan are implemented in the practical healthcare of the republic:

The methodological recommendations “Treatment and diagnostic algorithm for multiple myeloma” genes were approved (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 362 dated 20/09/2019).

The research results aimed at studying the role of proinflammatory cytokine genes in the development and course of MM have been introduced into the practice of health care, the Kashkadarya and Andijan regional multidisciplinary medical center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 21/09/ 2019, No. 8n-r / 190). The introduction of the results of the study into clinical practice contributed to improving the quality of life of patients with MM.

Structure and scope of the thesis. The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion, conclusions and list of used literature. The volume of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Кузиева Г.З., Каримов Х.Я., Каюмов А.А., Ачилова А.У., Бергер И.В., Абдуллаева Ш.Д. Нефропатия при множественной миеломе. // Назарий ва клиник тиббиёт журнали, 4/2014. С.63-65. (14.00.29; №3).

2.Х.Я.Каримов, А.Б.Саидов, К.Т.Бабаев,А.А.Каюмов, А.А.Исроилов, Г.З.Кузиева, А.У.Ачилова,Махмудов, Ж.Ю,С.А. Опанасюк,Н.К.Ахрарова. Первые результаты лечения стволовыми клетками у больных с множественной миеломой в Узбекистане. //Медицинский журнал Узбекистана №2, 2015. С. 5-7. (14.00.29; №8).

3. Каримов Х.Я.,Саидов А.Б.,Исроилов А.А.,Махмудов Д.Ю.,Ачилова А.У., Кузиева Г.З, Бабаев К.Т. Забор и хранение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток для лечения миеломной болезни в Узбекистане// Инфекция, Иммуитет и фармакология. №2, 2015. С. 74-77. (14.00.29; №15).

4. Ногаева Е.А.,Каюмов А.А., Кузиева Г.З, АчиловаА.У.,Мустафина Л.К.,Ахрарова Н.К. Частота встречаемости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов у больных с множественной миеломой и оценка ответа на лечение // Инфекция, Иммуитет и фармакология №2, 2016. С. 116-121. (14.00.29; №15).

5. Кузиева Г.З., Каримов Х.Я., Каюмов А.А., Ачилова О.У., Ахрарова Н.К. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении множественной миеломы в Узбекистане. //Назарий ва клиник тиббиёт журнали.№2, 2019. С. 82-84. (14.00.29; №3).

6. G.Z. Makhamadaliyeva, K.Y.Karimov, A.A.Kayumov. Comparative Evaluation of Efficiency of Hemopoetic Stem Cells Autotransplantation at Multiple Myeloma. // American Journal of Medical Sciences, 2019. - 9(12). - P. 503-508. (14.00.29; №2).

7. Makhamadaliyeva G.Z., Karimov Kh.Y., Kayumov A.A. Clinical Features Of The Course Of Multiple Myeloma In Uzbekistan. // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology, 2019.-9(10). - P. 60-70.(Impact factor – 4.69).

II қисм (II часть; II part)

8. Ачилова О.У., Каюмов А.А., Кузиева Г.З. Система гемостаза у больных с множественной миеломой до начала индукционной терапии. // Сборник научных трудов научно-практической конференции «Нововведение в лечении и профилактике заболеваний системы крови, проблемы трансфизиологии». Ташкент, 2013. – С. 24-25.

9. Kayumov A.A., Omur Katakci, Isroilov A.A., Makhmudov J.Yu., Kuziyeva G.Z., Achilov O.U. The first successful stem cell Mobilization in Uzbekistan. 9.ULUSAL AFEREZ KONGRESI. 2014. P. 111.

10. Akhrarova N.K., Achilova O.U., Kuzieva G.Z., Isroilov A.A. Replacement therapy during treatment with stem cells. 9. ULUSAL AFEREZ KONGRESI. 2014. P 114.

11. Kayumov A.A., Emre Tekgunduz, Kuzieva G.Z., Achilova O.U., Akhrarova N.K. Infectious complications of stem cell transplantation. 9. ULUSAL AFEREZ KONGRESI. 2014. P 113.

12. Karimov Kh. Ya., Kayumov A.A., Fevzi Altuntas, Emre Tekgunduz, Kuzieva G.Z., Achilova O.U., Akhrarova N.K., Isroilov A.A. First autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma in Uzbekistan. 9. ULUSAL AFEREZ KONGRESI. 2014. P 112.

13. Каюмов А.А, Кузиева Г.З., Ачилова А.У, Ахрарова Н.К. Применение леналидомида в лечении рефрактерной множественной миеломы. // Сборник научных трудов «Совершенствование гематологии и трансфузиологии в современных условиях». Ташкент 2015. – С. 82-83.

14. Кузиева Г.З, Ачилова О, У., Каюмов А.А., Алланазарова Б.Р. Случай нарушения кариотипа у больных множественной миеломой в Узбекистане. // Вестник гематологии. Санкт-Петербург. Том XV. №2. 2019.– С. 42-43.

15. Кузиева Г.З., Каримов Х.Я., Каюмов А.А. Изучение частоты встречаемости форм иммунохимических вариантов иммуноглобулина при множественной миеломе в Узбекистане. // Вестник гематологии. Санкт-Петербург. Том XV. №3. 2019.– С. 36.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



Разрешено к печати: 12 декабря 2019 года
Объем – 2,2 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0491 -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru