

На правах рукописи

ХАЙТАЛИЕВА НАЗОКАТ РАДЖАБОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ
У ДЕТЕЙ. ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ
ЭНТЕРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Душанбе 2022

Работа выполнена на базе Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Научный
руководитель:**

Хусейнов Зафарджон Хабибуллоевич, доктор медицинских наук, директор Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Официальные
оппоненты:**

Гладков Олег Александрович, доктор медицинских наук, руководитель медицинского центра ООО «ЭВИМЕД» г. Челябинск РФ.

Ахмедова Заррина Баходуровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ООО «Пайрави Сино 2010» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Ведущее
учреждение**

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» г. Ростов на Дону, Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 73.2.009.01 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки 139.

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте и в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по электронному адресу: www.tajmedun.tj

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент**

Назаров Ш.К.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, различных по иммуноморфологическим, цитологическим и клиническим характеристикам и находятся на третьем месте в структуре детской онкологической заболеваемости после лейкоза и опухолей центральной нервной системы. На НХЛ приходится 7,4% от всех злокачественных новообразований детского населения и, по данным ряда авторов, число заболевших за последние годы возросло [Т.Т. Валиев и др., 2012; Т.Х. Мень и др., 2015]. Но, не смотря на относительно хороший прогноз лечения НХЛ у детей, главной проблемой этой группы пациентов является улучшение показателей лечения без увеличения доли осложнений химиотерапии [V.G. Polyakovet, 2017]. Лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей остается одной из актуальных проблем детской онкологии. Общее количество детей, страдающих НХЛ в РТ с 2012 по 2018 гг. составило 166 первично-выявленных случаев. Важно отметить, что основными причинами летальных исходов этой категории больных, помимо запущенных случаев, являются тяжелые инфекционные осложнения, развитие энтеральной недостаточности, миелотоксического синдрома, развившихся после проведения химиотерапии, что приводит к нарушению режима лечения и, как следствие, к прогрессированию и раннему рецидиву опухоли [В.А. Шмелев, 2012; С.Н. Cybria, 2019].

В Республике Таджикистан наблюдается высокий рост заболеваемости у детей злокачественными новообразованиями, при этом в 80% случаев они имеют лимфоидное происхождение [С.Р. Расулов и др., 2015]. В связи с ограниченными экономическими ресурсами и отсутствием возможности проведения иммуногистохимического исследования в Республике Таджикистан до 2017 года, не у всех детей с НХЛ определялись подтипы В-и Т-клеточных вариантов. Это, несомненно, приводило к тому, что выбор схемы химиотерапии назначался эмпирически и результаты лечения были неудовлетворительными [С.Р. Расулов и др., 2015].

В настоящее время, несмотря на успехи в лекарственном лечении НХЛ в развитых странах, растет и количество осложнений, среди которых энтеральные являются лидирующими. Согласно литературным данным, тяжелые инфекционные энтеральные осложнения являются ведущей причиной летальных исходов и сокращения периода выживаемости у детей с НХЛ [Е.Д. Теплякова и др., 2011; M. Nicolas et al., 2019].

Нарушение кишечного микробиоценоза является важным пусковым механизмом в развитии инфекционных осложнений. Это обстоятельство диктует необходимость коррекции микробиоценотических нарушений у детей с НХЛ [B. Thorp et al., 2017].

На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений является антибактериальная терапия. Однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого эффекта [Е.А. Дроздова и др., 2014]. Поиск возможности прогнозирования, а также особенности диагностики, профилактики, коррекции и лечения осложнений химиотерапии при НХЛ является чрезвычайно актуальным, но недостаточно изученным вопросом детской онкологии. Своевременное подключение сопроводительной терапии может уменьшить частоту и тяжесть инфекций у данной категории больных, снизить летальность, улучшить качество жизни детей в период лечения, уменьшить затраты на лечение, сократить сроки госпитализации, избежать задержек проведение химиотерапии и увеличить ее эффективность.

Таким образом, приведенные выше данные послужили основанием для проведения настоящего научного труда и обуславливают необходимость поиска новых методов и подходов в диагностике, лечении и профилактике инфекционных и энтеральных осложнений химиотерапии у детей с НХЛ в условиях Республики Таджикистан.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения НХЛ у детей путем оптимизации профилактики и коррекции энтеральных осложнений химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Определить заболеваемость НХЛ в Республике Таджикистан и анализировать результаты лечения НХЛ у детей ранее утвержденными протоколами ХТ и его осложнения в виде энтеральной недостаточности.

2. Разработать алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ.

3. Оценить результаты лечения НХЛ у детей с учетом современного протокола BFM NHL90 и методов профилактики и коррекции энтеральной недостаточности.

4. Изучить роль онкомаркера лактатдегидрогеназы в диагностике, лечении и прогнозе у детей, страдающих НХЛ.

Научная новизна. В Республике Таджикистан изучена структура заболеваемости злокачественными новообразованиями, и в частности НХЛ, у детей. Впервые были оценены результаты лечения НХЛ у детей, а также структура и частота осложнений химиотерапевтического лечения. С целью улучшения результатов лечения НХЛ и снижения частоты осложнений полихимиотерапии, детям применены современные протоколы терапии НХЛ (BFM NHL-90), коррекции и профилактики энтеральных осложнений ХТ. Изучена прогностическая роль показателя лактатдегидрогеназы. Проведена сравнительная оценка результатов лечения, частоты осложнений полихимиотерапии НХЛ и выживаемости детей. Разработан алгоритм по профилактике и коррекции осложнений полихимиотерапии НХЛ у детей.

Практическая значимость работы

Внедрены в клиническую практику обоснованные методы профилактики и лечения энтеральной недостаточности у детей с НХЛ. С учетом выявленных высоких показателей осложнений ХТ в виде энтеральной недостаточности и лейкемизации головного мозга, и, как следствие, высокой летальности в контрольной группе больных, необходимо использовать современные протоколы лечения НХЛ (BFM NHL-90) с профилактикой и коррекцией осложнений.

С целью профилактики и лечения энтеральных осложнений проводить бактериологическое исследование кала с определением

чувствительности к антибактериальным средствам до и в процессе лечения НХЛ на фоне приема пре- и пробиотиков.

Исследовать показатели ЛДГ с целью мониторинга эффективности терапии НХЛ и наблюдения после лечения.

Внедрить разработанный алгоритм профилактики и лечения осложнений химиотерапия НХЛ в практическую деятельность специализированных онкологических учреждений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ранее применявшиеся схемы полихимиотерапии неходжкинских лимфом осложнялись энтеральной недостаточностью и лейкемизация головного мозга, приводившие к нарушению ритма лечения, резистентности опухоли и высоким показателям смертности.

2. Выявленные дисбиотические изменения в кишечном содержимом обосновывают необходимость разработки алгоритма по профилактике и своевременной коррекции энтеральной недостаточности у детей с неходжкинскими лимфомами.

3. Применение алгоритма профилактики и коррекции энтеральной недостаточности с использованием современных протоколов терапии неходжкинских лимфом позволило улучшить результаты лечения и снизить частоту энтеральных осложнений полихимиотерапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в практику детского отделения Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

По материалам диссертационного исследования опубликовано - 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Апробация работы. Основные результаты настоящего исследования обсуждены на: VI Съезде детских онкологов России «Достижения и перспективы детской онкологии» (Москва, 2015); VI Съезде педиатров и хирургов Таджикистана «Формирование здоровья ребенка в обществе, вопросы выживания, развития и питания в

контексте реализации «Целей развития тысячелетия» (Душанбе, 2015); X-ой годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 2015); Международной научно-практической конференции «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2015); IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, Республика Беларусь, 2016); VI Съезде онкологов и радиологов Казахстана «Интеграция технологий и знаний» (Алмата, 2017); Международной научно-практической конференции «25 лет развитию детской онкогематологической службы: достижения и перспективы» (Алмата, 2018); Конференции V Национального Съезда онкологов Республики Молдова и празднования 60-летия со дня основания МСПУ (Молдова, 2020). На заседании Учёного совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 21-мая 2021 года, заседание №2.

Личный вклад автора. Диссертантом лично изучены данные архива Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистана по неходжкинским лимфомам у детей, анализированы статистические отчетные данные форм №7 и №35, анализирован большой диапазон литературных источников по теме диссертационной работы и тщательно оценены результаты, полученные исследователями ближнего и дальнего зарубежья. Проводилась курация больных, разработан кодификатор по обследованию и диспансерному наблюдению за пациентами. Диссертант принимала непосредственное участие в проведении полихимиотерапии, в клинических и инструментальных исследованиях пациентов. Проведены статистическая обработка клинического материала и анализ полученных результатов.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками, 18 таблицами. Указатель литературы включает 178 источников, из них 57 отечественных и 121 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

В исследование включено 166 пациентов, получавших лечение в ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ за 2012-2018 года. Распределение по половому признаку было следующим: мальчики – 101 (60,8%), девочки – 65 (39,2%). Возраст больных варьировал от 1 года до 17 лет, средний возраст составил 5-9 лет. По морфологическому строению преобладал лимфоцитарный вариант лимфосаркомы - 93 (56%) случая, лимфопролиферативный - встречался в 31 (18,6%) случае, нодулярный и фолликулярный типы установлены у 19 (11,5%) и 23 (13,9%) больных, соответственно. Иммуногистохимическое исследование в виду недостаточных экономических ресурсов проведено лишь в 43 случаях. Так, наиболее частым иммунофенотипом НХЛ была Т-лимфообластная лимфома из клеток предшественниц у 20 (46,5%) больных, В-лимфообластная лимфома из клеток предшественниц составила - 13 (30,9%) случаев, лимфообластный вариант встречался у 10 (23,2%) пациентов. Пациенты с I стадией в исследовании не встречались, II стадия имела место у 80 (48,3%) больных, III - у 45 (27,1%), и IV стадия выявлена у 41 (24,6%) ребенка. Симптомы интоксикации «В» имели 94 (57%) пациента. Контрольная (ретроспективная) группа включала 81 пациента (проведены ранее принятые протоколы ХТ НХЛ - АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР, без профилактики и коррекции осложнений ХТ), и основная (проспективная) группа - 85 пациентов, которые, в свою очередь, были разделены на: подгруппу А – 42 ребенка, которым был применен разработанный алгоритм профилактических и коррекционных мероприятий (рисунок 1) на фоне ранее принятых протоколов лечения НХЛ (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР); и подгруппу Б - 43 пациента, которым впервые применен современный

протокол лечения НХЛ ВМ-90-NHL с профилактикой и коррекцией осложнений ХТ.

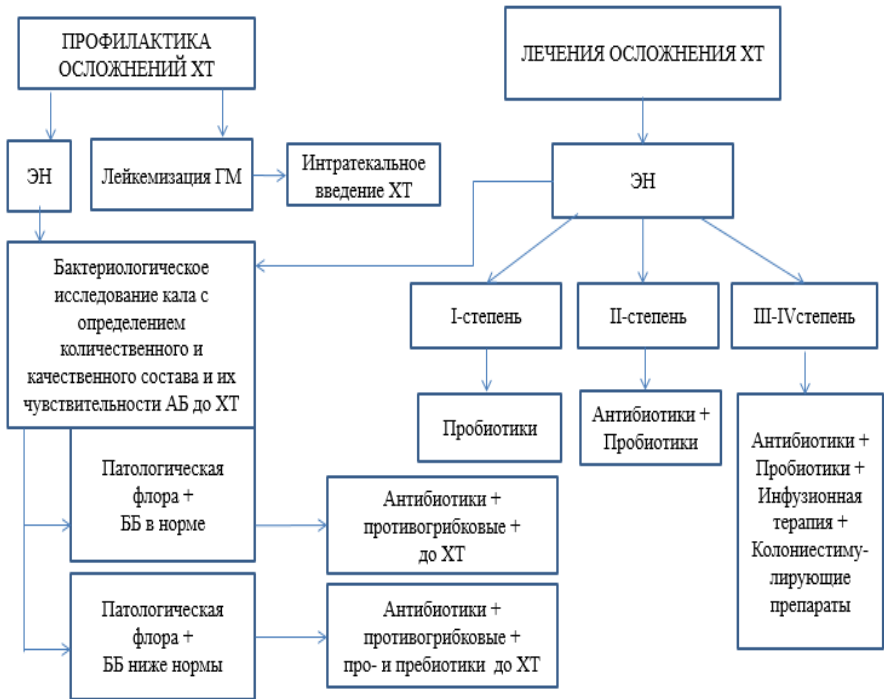


Рисунок 1. – Алгоритм профилактики и коррекции осложнений ХТ у детей с НХЛ.

Непосредственные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC. Оценка отдаленных результатов лечения включала изучение динамической и общей кумулятивной выживаемости по методу Каплан-Мейера. Бактериологическое исследование кишечного содержимого с качественной и количественной оценкой микробиоты и определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после ХТ НХЛ проводилось в лабораторно-диагностическом центре «Диамед». С целью определения степени дисбиотических нарушений кишечной флоры была использована классификация Бондаренко В.М. Также, впервые в РТ в ГУ «РОНЦ» было внедрено определение онкомаркера лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которое проведено всем пациентам основной группы (n=85) до лечения, после 2, 4 курсов ХТ и через 3 месяца после окончания специального лечения с целью прогноза и мониторинга эффективности проведенной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных отчетных форм №7 и 35 за 2012-2018 года, показал, что в общей структуре онкологической заболеваемости в РТНХЛ занимают 6-8 места в общей популяции, а количество случаев с впервые в жизни установленным диагнозом варьировало от 112 до 130 человек в год. В возрастных группах 0-4, 5-14 и 15-17 лет среди обоих полов впервые зарегистрированные злокачественные новообразования лимфоидной, кровяной и родственных им тканей занимали 1-ое ранговое место. В свою очередь, НХЛ по частоте лидировали в возрастных группах 0-4 и 5-14 лет. А основной пик заболеваемости приходился на возраст 5-9 лет. Также отмечено увеличение показателя заболеваемости НХЛ с 1,2 на 100 тыс. детс.нас. в 2012 году до 1,6 на 100 тыс. детс.нас. в 2018 году (рисунок 2.).

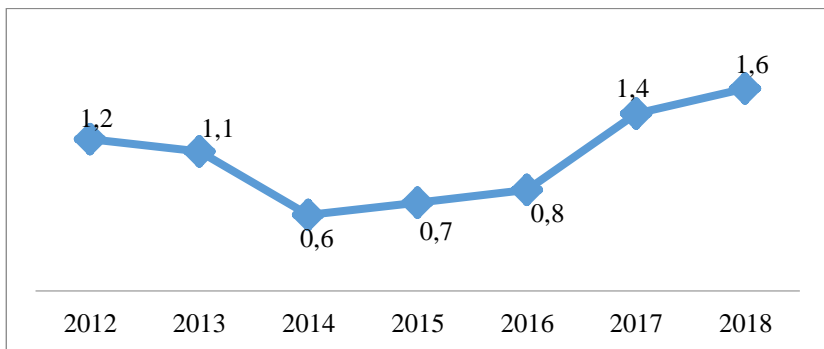


Рисунок 2. - Динамика показателей заболеваемости НХЛ за 2012-2018гг. в РТ (на 100 тыс. детского населения)

Анализ непосредственных результатов лечения у исследуемых пациентов показал (рисунок 3.), что ремиссия в подгруппе Б имела высокие показатели (86%) по сравнению с контрольной группой (29,6%) и подгруппой А (50%), что подтверждает эффективность протокола ВFMNHL-90. Прогрессирование заболевания наиболее часто встречалось в подгруппе А (70,4%), а рецидив – в контрольной группе (55,5%). Интересен факт, что частота нарушения ритма лечения была достоверно ниже в подгруппах А и Б (по 18,6% случаев) в сравнении с контрольной группой (80,2%), что напрямую связано с применением разработанных профилактических и коррекционных мер и снижением доли осложнений лечения.

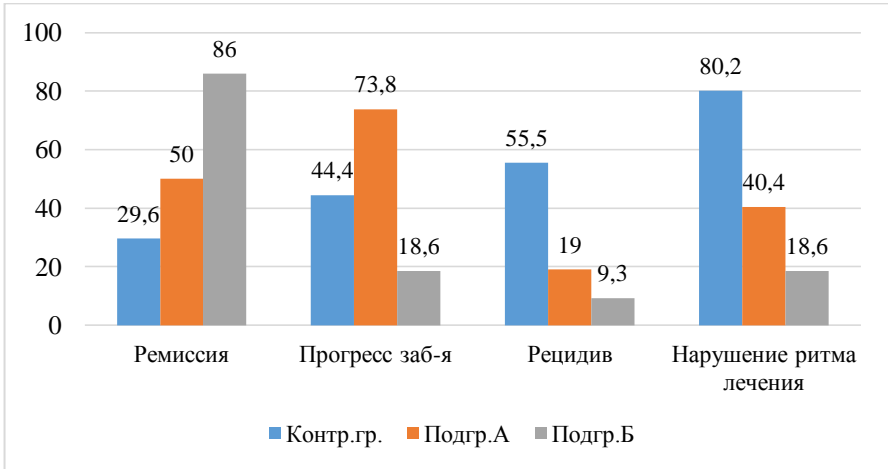


Рисунок 3. – Сравнение результатов лечения НХЛ у детей во всех исследуемых группах (n=контр гр-81; гр А-42; гр Б-43), %

Структуру основных осложнений терапии во всех группах составили ЭН, агранулоцитоз, лейкемизация головного мозга и панцитопения. Наибольшая частота перечисленных выше осложнений после лечения встречалась в контрольной группе (48,2-81,5%), и наименьшая - в подгруппе Б (5-28%). Наиболее частым осложнением лечения была ЭН. Но благодаря внедрению алгоритма профилактики и коррекции ЭН, доля эпизодов снизилась с 81,5% в контрольной группе до 28% в подгруппе Б. (рисунок 4.).

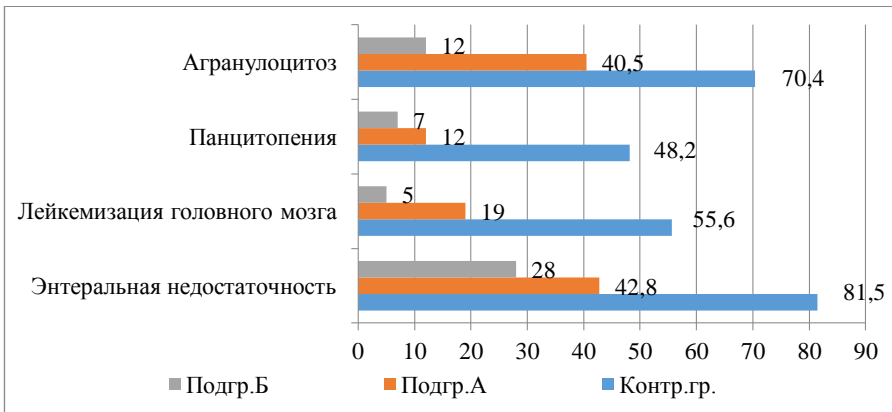


Рисунок 4. - Структура осложнений ХТ НХЛ у детей во всех группах, (n=контр гр-81; гр А-42; гр Б-43), %

Распределение больных по степени выраженности ЭН в виде диареи показало, что 61,7% эпизодов диареи в контрольной группе носили тяжелый характер (III-IV степень), в подгруппе А и Б данный показатель снизился до 37,2 и 28,5%, соответственно.

При более детальном анализе проявлений ЭН на фоне терапии НХЛ было установлено, что диарея встречалась в 87,6 и 95,3% случаев в контрольной и подгруппе А, в то время как в подгруппе Б отмечено значительное снижение данного показателя – 66,7% (рисунок 5.)

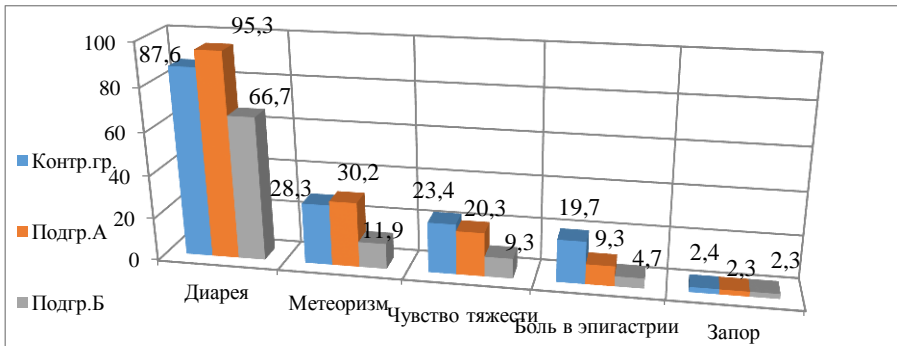


Рисунок 5. – Структура симптомов ЭН после лечения во всех группах, (n=контр гр-81; гр А-42; гр Б-43), %

Данный факт также является подтверждением эффективности разработанного алгоритма профилактики и коррекции энтеральных осложнений, что благоприятно отразилось не только на качестве жизни самих пациентов на фоне цитостатической терапии НХЛ, но и на показателях эффективности терапии и выживаемости (рисунок 6.).

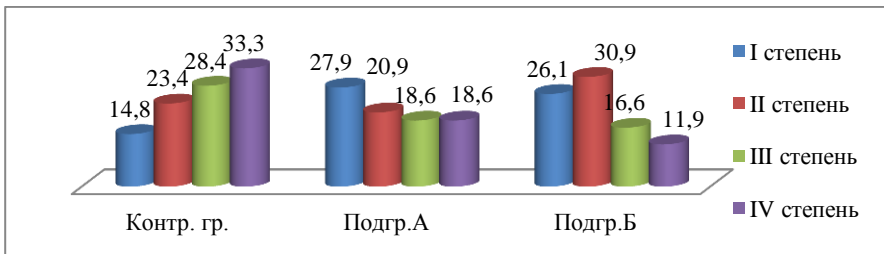


Рисунок 6. – Степень выраженности ЭН в виде диареи у пациентов всех групп на фоне ХТ НХЛ у детей (n=контр гр-81; гр А-42; гр Б-43), %

Изменения в выраженности микробиотических нарушений на фоне профилактики и коррекции ЭН в подгруппах А и Б, представлены на рисунке 7. Проведенная сравнительная оценка выраженности микробиотических нарушений в указанных выше подгруппах, показала, что IV степень дисбиоза кишечного содержимого не встречалась в подгруппе Б как в процессе, так и после лечения, что обуславливало меньшую частоту осложнений и нарушений ритма лечения НХЛ.

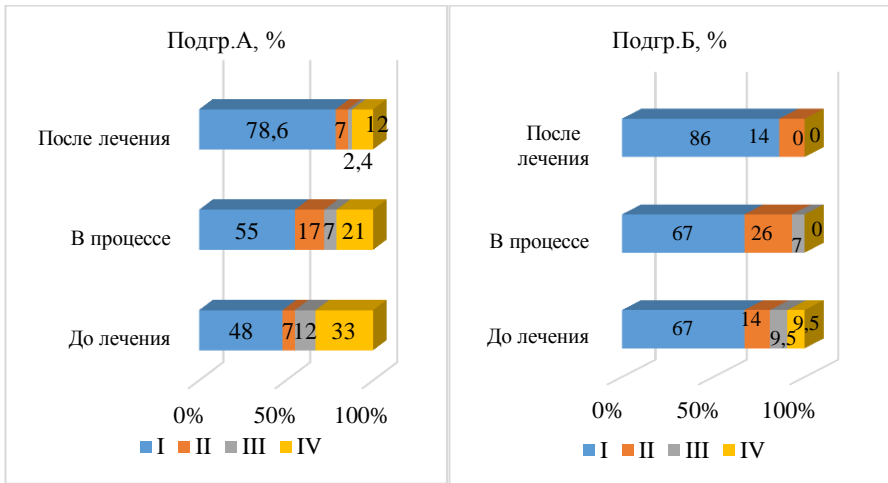


Рисунок 7. – Сравнительная характеристика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе А и Б до, в процессе и после лечения (n=гр А-42; гр Б-43), %

И напротив, в подгруппе АIV степень дисбиоза имела место как до, в процессе, так и после лечения и варьировала от 12 до 33% случаев.

Можно сделать вывод, что протокол BFMNHL90 не только улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения НХЛ, но и косвенно оказывает меньшее цитотоксическое воздействие на желудочно-кишечный тракт в сравнении с ранее применявшимися протоколами.

Анализ отдаленных результатов лечения НХЛ у детей во всех исследуемых группах показал, что летальность в контрольной группе

было 57 пациентов из 81 больных, в подгруппе А – 22 пациента из 42, и в подгруппе Б – погибло 4 пациента из 43 больных детей. Структура осложнений у погибших детей представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Структура осложнений среди погибших пациентов всех групп (n=57, 22, 4), абс.ч.

Виды осложнений/степени	Контр.гр. (n=57)	Подгр. А (n=22)	Подгр. Б (n=4)
Диарея	57	9	0
Анемия	57	0	0
Лейкопения	57	4	0
Стоматит	12	0	0
Токсический гепатит	57	0	0
Динамический парез кишечника	34	4	0
Лейкимизация головного мозга	23	5	0
Агранулоцитоз	0	0	4

Исходя из данных таблицы 1, применение алгоритма профилактики и коррекции ЭН позволило снизить частоту эпизодов диареи, пареза кишечника в разы, а сочетание новых подходов к терапии НХЛ в виде протокола BFMNHL90 с профилактикой и коррекцией ЭН позволило предотвратить большинство грозных осложнений (кроме агранулоцитоза), и тем самым значительно увеличить долю выживших, и снизить долю умерших: снижение числа умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б.

В свою очередь, снижение частоты нарушений ритма лечения в основных подгруппах напрямую повлияло на улучшение показателей выживаемости детей, получивших протокол BFMNHL90 с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений.

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости и общей выживаемости по методу Kaplan и Meier, представленные на рисунке 8., также указывают на обнадеживающие результаты примененных нами новых подходов в терапии НХЛ у детей.

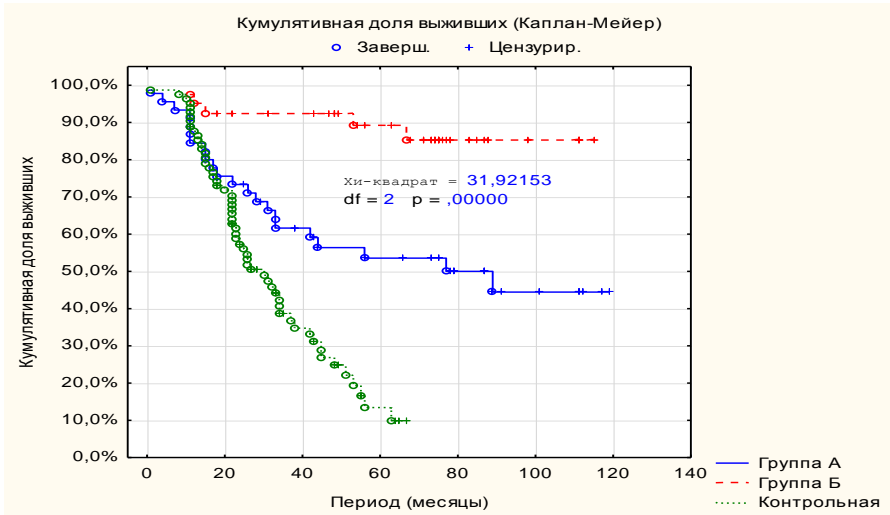


Рисунок 8. - Общая выживаемость пациентов с НХЛ по методу Каплана-Майера (n=контр гр-81; гр А-42; гр Б-43), %

3-летняя выживаемость в группах составила: в подгруппе А - 61,9%; в подгруппе Б - 92,9%; в контрольной группе - 38,9%. 5-летняя выживаемость в группах составила: в подгруппе А – 53,8%; в подгруппе Б – 89,6%; в контрольной группе – 12,9%.

Проведенное исследование позволило нам получить обнадеживающие результаты по улучшению показателей эффективности терапии НХЛ у детей, и снижению частоты и тяжести осложнений химиотерапии, особенно энтеральных нарушений, применив современные подходы в терапии НХЛ в сочетании с разработанным нами алгоритмом профилактики и коррекции ЭН, что обусловило снижение частоты нарушения ритма лечения и увеличение доли выживших детей и продолжительности их жизни.

Завершающим этапом настоящей работы было изучение роли онкомаркера лактатдегидрогеназы в прогнозе, диагностике, мониторинге эффективности лечения и наблюдения у детей с НХЛ. Мы обнаружили, что первоначальный уровень ЛДГ до начала терапии имел явную положительную зависимость со стадией заболевания – чем выше стадия, тем выше показатели ЛДГ. Так, показатели ЛДГ

отражали не только наличие самого злокачественного процесса, но и степень его распространенности.

Для изучения роли ЛДГ в мониторинге эффективности различных протоколов в терапии НХЛ был проведен сравнительный анализ показателей уровня ЛДГ в подгруппах А и Б – до лечения, 2 забора в процессе ХТ (после 2 и 4 курсов), и через 3 месяца после окончания терапии. Динамика снижения уровня ЛДГ была более выражена в подгруппе Б, что указывало на более высокую эффективность протокола ВFMNHL90. Так, если исходные показатели ЛДГ до лечения в обеих подгруппах (А и Б) были практически равны – 1602,5ЕД/л в подгруппе А и 1420ЕД/л в подгруппе Б, то по завершению ХТ они были в 3 раза ниже в подгруппе Б (318,2 ЕД/л против 926,7ЕД/л) по сравнению с подгруппой А (рисунок 9.).

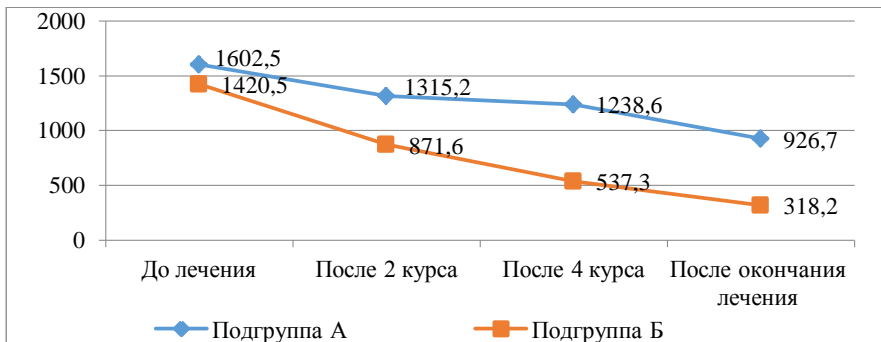


Рисунок 9. - Сравнительный анализ средних величин уровня ЛДГ в подгруппах А и Б до, в процессе, и после ХТ НХЛ (n=гр А-42; гр Б-43), %

Для оценки возможности использования исследования ЛДГ у детей с НХЛ в качестве прогностического инструмента нами был проведен корреляционный анализ, показывающий связи значений ЛДГ с другими ключевыми количественными показателями в данном исследовании: возраст, размер первичной опухоли, стадия заболевания, эффективность ХТ, степень ЭН в виде диареи, показатели микробиоты толстокишечного содержимого и показатели

общей выживаемости по данным 85 пациентов основной группы. Уровень ЛДГ до лечения имел выраженную положительную корреляционную связь с уровнем ЛДГ после лечения (0,66), размером первичной опухоли (0,45), стадией заболевания (0,46), а также со степенью диареи до и после лечения; и отрицательную связь с количеством ББ в конце лечения (-0,29) и выживаемостью (-0,23).

Уровень ЛДГ после лечения имел выраженную обратную связь с процентом снижения ЛДГ после лечения (-0,71) и выживаемостью (-0,51), и прямую связь с размером первичной опухоли (0,40), стадией (0,33), степенью ЭН до и после лечения (0,29; 0,31 соответственно).

Процент снижения ЛДГ до и после лечения имел выраженную положительную связь с показателями общей выживаемости (0,56). Размер опухоли имел выраженную прямую зависимость со стадией заболевания (0,87) и степенью ЭН до лечения (0,44). В свою очередь стадия заболевания имела прямую зависимость со степенью ЭН до лечения (0,41) и обратную с количеством ББ в конце лечения (-0,28). Степень регрессии опухоли на фоне лечения имела прямую зависимость со сроками общей выживаемости (0,24), и обратную – со степенью ЭН до лечения (-0,37). Степень ЭН после лечения коррелировала с ЛДГ до лечения (0,25) и после лечения (0,31), размером первичной опухоли (0,34) и степенью ЭН до лечения (0,45), и обратную зависимость с процентом снижения ЛДГ в ходе лечения (-0,30) и выживаемостью (-0,47). Количество ББ было тем выше, чем ниже ЛДГ до лечения (-0,29), чем меньше размер первичной опухоли (-0,25) и ниже стадия заболевания (-0,28). Выживаемость коррелировала с процентом снижения ЛДГ в процессе лечения (0,56) и степенью регресса опухоли в процессе лечения (0,24), и была тем ниже, чем выше ЛДГ до (-0,23) и после лечения (-0,51), чем больше размер первичной опухоли (-0,22), и степень ЭН до и после лечения (-0,47; -0,47).

Также рассмотрены корреляции по отдельности в подгруппах А и Б. Так в подгруппе А (n=42) выявлены прямые зависимости между уровнем ЛДГ до лечения и степенью ЭН до лечения, размером первичной опухоли и степенью ЭН до лечения, уровнем ЛДГ после лечения и степенью ЭН после лечения, и чем больше была степень

регрессии опухоли на фоне лечения, тем меньше степень ЭН отмечалась после лечения. Чем ниже был уровень ЛДГ после лечения, тем выше были показатели выживаемости. И чем больше были показатели регрессии опухолевого очага и процента снижения ЛДГ до и после лечения, тем выше была выживаемость. А степень ЭН имела обратную связь с выживаемостью. В подгруппе Б (n=43) размер первичной опухоли и стадия заболевания напрямую коррелировали с уровнем ЛДГ. Степень ЭН до лечения коррелировала с размером первичной опухоли и стадией заболевания. Выживаемость напрямую зависела от % снижения уровня ЛДГ на фоне лечения, и отмечалась обратная зависимость от уровня ЛДГ до лечения, степени ЭН до и после лечения.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством ББ и показателями выживаемости. Полученные данные подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения за данной категорией больных, что может служить предпосылкой для рекомендаций по его применению в практической работе онкологических учреждений нашей республики.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Таджикистан отмечено увеличение заболеваемости НХЛ у детей с 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2012 году до 1,6 на 100 тыс. населения детского возраста в 2018 году. Результаты ретроспективного анализа лечения НХЛ у детей по ранее утвержденным протоколам выявили, что 80,2% больных получали лечение с нарушением ритма в связи с грозными осложнениями, способствующие резистентности опухоли к ПХТ, продолженному росту и низким показателям выживаемости - из 81 пациента выжил лишь 21 (29,7%). Показатель 1-годичной выживаемости составил 96%, 3-х летней – 38,9%, 5-летней – 12,9% пациентов.

2. Разработанный алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ позволил улучшить результаты лечения и снизить частоту энтеральных осложнений до 28% в подгруппе Б, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно. А снижение частоты осложнений позволило вдвое снизить частоту нарушений ритма лечения с 80,2% в контрольной группе до 40,4% в подгруппе А, и до 18,6% случаев в подгруппе Б.

3. Полученные результаты лечения НХЛ у детей с использованием протокола VFМNHЛ90 в подгруппе Б позволили достичь длительной ремиссии заболевания в 37(86%) случаях, снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б, и в разы повысить долю выживших. Динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 98%, 3-летней – 92,9%, рубеж в 5 лет преодолели 89,6% пациентов.

4. Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством бифидумбактерий и показателями выживаемости. Уровень ЛДГ до лечения имел выраженную положительную корреляционную связь с уровнем ЛДГ после лечения (0,66), размером первичной опухоли (0,45), стадией заболевания (0,46), а также со степенью диареи до и после лечения и отрицательную связь с количеством бифидумбактерий в конце лечения (-0,29) и выживаемостью (-0,23). Процент снижения ЛДГ имеют положительную связь с показателями общей выживаемости (0,56). Полученные данные подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения за данной категорией больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом выявленных высоких показателей осложнений ХТ в виде энтеральной недостаточности, и, как следствие, высокой летальности в контрольной группе больных, необходимо

использовать современные протоколы лечения НХЛ (BFM NHL-90) с профилактикой и коррекцией энтеральных осложнений.

2. С целью профилактики и патогенетической коррекции энтеральных осложнений рекомендуется проведение бактериологического исследования толстокишечного содержимого с определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после лечения НХЛ на фоне приема противогрибковой терапии, пре- и пробиотиков.

3. Включить исследование уровня ЛДГ в перечень рутинных мероприятий при НХЛ с целью диагностики, определения распространенности и прогноза заболевания, мониторинга эффективности терапии и наблюдения после лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хусейнов, З.Х. Результаты лечения неходжкинских лимфом у детей в РТ /Н.Р. Хайталиева, М.Н. Умарова, З.А. Мадаминава // Здравоохранение Таджикистана.– Душанбе. – 2015. – С. 90-92.

2. Расулов, С.Р. Анализ заболеваемости неходжкинских лимфом у детей по данным детского отделения ГУ РОНЦ / Н.Р. Хайталиева, М.Н. Умарова, З.А. Мадаминава // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе. - 2015. – С. 60-63.

3. Хайталиева, Н.Р. Определение показателя Лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у детей со злокачественными новообразованиями /З.Х. Хусейнов, М.Н. Умарова, М.П. Наботова., С.Х. Сангов // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе. - 2017. – С. 170-177.

4. Хусейнов, З.Х. Энтеральная недостаточность у детей с неходжкинскими лимфомами после химиотерапии/ Н.Р. Хайталиева, З.А. Мадаминава, Р.Д. Нозимов //Онкопедиатрия. - 2016. - Т. 3, № 2. - С. 164-165.

5. Хайталиева, Н.Р. О роли иммуногистохимии при выборе тактики лечения у детей, страдающих неходжкинскими лимфомами / З.Х. Хусейнов, К.М. Джурабекова, Л.Ш. Махмудова, М.Н.

Умарова, Р.Д. Нозимов, З.А. Мадаминава // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - 2018. - Т. 8, №1. - С. 91-96.

6. Хайталиева, Н.Р. Интратекальная химиотерапия при неходжкинских лимфомах у детей в Республике Таджикистан / З.Х. Хусейнов, М.Н. Умарова, З.А. Мадаминава // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - 2020. - Т. 10, №2. - С. 176-181.

7. Хайталиева, Н.Р. Энтеральная недостаточность на фоне лейкопении у детей с неходжкинскими лимфомами после химиотерапии / З.Х. Хусейнов, М.Н. Умарова, З.А. Мадаминава // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 56-65.

8. Хайталиева, Н.Р. Энтеральная недостаточность у детей с неходжкинскими лимфомами после химиотерапии/ З.Х. Хусейнов, М.Н. Умарова, З.А. Мадаминава// Евразийский онкологический журнал. –2016. – Т. 4, №2.-С.-179-180.

9. Хайталиева, Н.Р. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) как неотъемлемый компонент в выборе тактики лечения неходжкинских лимфом (НХЛ)// З.Х. Хусейнов, З.А. Мадаминава, М.Н. Умарова, Р.Д. Нозимов// Журнал Онкология и радиология Казахстана. - 2019. - С. 148.

10. Хайталиева, Н. Р. Анализ причин неудовлетворительных результатов лечения неходжкинских лимфом у детей в РТ// З.Х. Хусейнов, Р.Д. Нозимов, М.Н. Умарова М.Н. /Научно-практический журнал Общественного объединения союз педиатров Казахстан. Педиатрия и детская хирургия. - 2018. - №2 (92). - С.- 58.

11. Хайталиева, Н.Р. Осложнения терапии неходжкинских лимфом у детей (обзор литературы)// Журнал «СИМУРГ».-2021.12(4) С.- 120-128.

Рационализаторское предложение

Профилактика осложнений химиотерапии при энтеральной недостаточности у детей с неходжкинскими лимфомами // Хайталиева Н.Р., Хусейнов З.Х., Махмудова Л.Ш. //Рационализаторское предложение №3145/R447 от 27.07.2020 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ББ	–	бифидумбактерии
ВОЗ	–	всемирная организация здравоохранения ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ – Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	–	иммуногистохимия
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
МКБ	–	международная классификация болезней
НХЛ	–	неходжкинские лимфомы
ПХТ	–	полихимиотерапия
СОД	–	суммарная очаговая доза
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХТ	–	химиотерапия
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭН	–	энтеральная недостаточность
АСОР	–	доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон
АСОЕР	–	доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, преднизолон
ВФМ	–	исследовательская группа Berlin-Frankfurt – MunsterHNL-BFM-90; протоколы лечения неходженских лимфом из В- и Т клеток
СНОР	–	циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон
СНОЕР	–	циклофосфамид, доксорубин, винкристин, этопозид, преднизолон
СОРР	–	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон

Подписано в печать 23.05.2022г.
Сдано в печать 31.05.2022г.
Формат 60x84 1/16.Бумага офсетная.
Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии
Министерства образования и науки РТ
г. Душанбе, ул.Лахути 6,1-проезд