

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМий АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АЧИЛОВА ОЗОДА УМАРКУЛОВНА

**МИЕЛОМА ХАСТАЛАРДА НЕФРОПАТИЯ ВА СУЯК ТИЗИМИДАГИ
БУЗИЛИШИ СИНДРОМЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ ЯНГИ
УСУЛЛАРИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ачилова Озода Умаркуловна

Миелома хасталарида нефропатия ва суяк тизимидаги
бузилиши синдромларини даволашнинг янги усуллари..... 3

Ачилова Озода Умаркуловна

Разработка нового подхода лечения больных с
множественной миеломой, осложнённой нефропатией
и костно-деструктивным синдромом..... 25

Achilova Ozoda Umarkulovna

Development of a new approach to treating patients
with multiple myeloma, complicated by nephropathy and
bone-destructive syndrome..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМий АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АЧИЛОВА ОЗОДА УМАРКУЛОВНА

**МИЕЛОМА ХАСТАЛАРДА НЕФРОПАТИЯ ВА СУЯК ТИЗИМИДАГИ
БУЗИЛИШИ СИНДРОМЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ ЯНГИ
УСУЛЛАРИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib695 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Исхаков Элдор Джасурович
тиббиёт фанлари доктори

Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ш.А. Бабаджанова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда тадқиқотчилар диққати ва қизиқишини миелом касаллиги (МК) муаммоси ўзига қаратмоқда. Ушбу ҳолат «...касалликни ривожланиш генезини оғишмай ўсиши ва мураккаблиги, беморлар ҳаёт сифатини сезиларли пасайтирувчи нефротик ва остеодеструктив асоратлар сонини юқорилиги ва уларни эрта ўлимини юзага келтириши билан боғлиқдир...»¹. Шу билан боғлиқ ҳолда замонавий тиббиёт даволашга жавоб мезонларини, плато фазаларининг муваффақиятлари ва уларнинг давомийлигини ўз ичига олган МК беморларини даволаш самарадорлигини баҳолаш учун маълум мезонларни талаб этади...»². Миелом касаллигининг клиник белгилари қатор мутахассислар томонидан етарли даражада яхши ўрганилган ва баён этилган...»³. Бироқ, индивидни алоҳида ижтимоий даражада ўз вазифасини бажаришига таълуқли бўлган ҳаёт фаолиятидаги чегараланишлар билан турли бузилишларни ўзаро боғлиқлиги миелом касаллигида беморларнинг мобиллиги, ўз-ўзига хизмат қилиши, маиший ҳаёти ва ҳаётининг асосий соҳаларига оид маълумотлар жуда озчиликни ташкил этади ва ягона хулосани беришга имкон бермайди.

Жаҳонда миелом хасталарда нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиши синдромларини даволашнинг янги самарали ёндошувларини излаш ва ишлаб чиқишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Шу билан боғлиқ ҳолда касалликни клиник ва биокимёвий маркерларини баҳолашни ўтказиш ва миелом беморларида суяк ва буйрак асоратларини ривожланишидаги уларнинг аҳамиятини асослаш муҳим. Қоннинг иммунокимёвий ва биокимёвий кўрсаткичлардаги ўзгаришлар билан миелом нефропатияси ва суяк-скелет асоратлари оғирлигини намоён бўлиши орасидаги алоқасини ҳамда даволашга стандарт ёндошувдан сўнг суяк ва буйрак асоратлари бўлган беморларнинг умумий яшовчанлиги ва ҳаёт сифатини баҳолашдан иборат. Нефропатия ва суяклар синиши билан асоратланган миелом касаллигида таклиф этилган комплекс даволашни қиёсий таҳлил қилиш миелом беморларида буйрак ва суяк асоратларини ривожланишини башоратлашда клиник, асбоб ускуналар ёрдамида ва лаборатория маркерларини баҳолаш ёндошувларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор

¹Swan, D., Lynch, K., Gurney, M., & O'Dwyer, M. (2019). Current and emerging immunotherapeutic approaches to the treatment of multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*, 10, 204062071985417. doi:10.1177/2040620719854171.

²Moreau, P., Zamagni, E. & Mateos, M. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J.* 9, 38 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0200-1>.

³Salahuddin A.Z., Alam M.R., Hossain R.M., Feroz S., Zannat H., Mondal M.C., Roy A.S., Robbani M.G., Uddin M.B., Kadir M.S. Renal Involvement as a Presenting Feature of Multiple Myeloma. *Mymensingh Med J.* 2019 Jul;28(3):527-535

вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалармиелом хасталарида нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиши синдромларини даволашнинг янги ёндошувинитанлашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасидаги юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилиш даражаси. Миелом касаллигини нефротик ва остеодеструктив асоратларини даволашга янгича ёндошувларни ишлаб чиқиш, жумладан замонавий тиббиётда нефротик ўрин босувчилар терапия давоси ва остеосинтез жарроҳлик усули билан даволаш, кам самарали усулларни сиқиб чиқаради ва жаҳондаги қатор тиббий марказларда ўрганишнинг устувор йўналиши бўлиб ҳисобланади. (M. Kehler, S. Koob, A. Kehler, D. Ch. Wirtz, J. Schmolders. Multiple Myeloma – Current Standards in Surgical Treatment, 2019; S. Rocchi, P. Tacchetti, L. Pantani, K. Mancuso, V. Zannetti, M. Cavo, E. Zamagni. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma, 2018). Кўплаб марказлар МК беморларини такрорланишсиз яшовчанлигини оширишда ўзак ҳужайраларни кўчириб ўтказиш ва кимёвий усуллар билан даволаш баённомаларини қўллашни баҳолашга бағишланган илмий тадқиқотларни ўтказмоқдалар. (M.Htut, A.D'Souza, A. Krishnan, B.Bruno, M.-J.Zhang, M.Feiet al., 2018; Jain, T., Sonbol, M. B., Firwana, B., Kolla, K. R., Almader-Douglas, D.,

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Palmer, J., & Fonseca, R., 2018.). Шунингдек, Россиялик муаллифлар томонидан миелом касаллигини ташхислаш ва даволашга янгича ёндошувлар ишлаб чиқилган. (Е.В. Крюков, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, С.В. Козырев, И.Г. Дараган-Суцов, В.П. Поп, С.А. Алексеев, 2018). Бироқ, миелом касаллигининг асоратларини даволаш бўйича мавжуд бўлган тадқиқот натижалари миелом нефропатияси ва патологик синишларни даволашда аниқ усулларни қўллаш тўғрисида бир хилдаги хулосаларга келишга имкон бермайди, шу сабабли беморларни ушбу йўналишдаги даволаш тактикасини белгилаш ўта долзарб ва юқори талабга эга бўлган масаладир.

Ўзбекистон Республикасида инновацион технологияларни жорий этиш ва амалий тиббиёт имкониятларини кенгайтириш онкогематологик касалликлар, жумладан ўзига тор соҳа мутахассисларини (гематологлар, нефрологлар, невропатологлар, нейрожарроҳлар, радиологлар, травматологлар ва бошқалар) жалб қилган ҳолда далилларга асосланган тиббиёт асосида миелом касаллигини даволашнинг интеграциялашган усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган ҳолда ёндошишга имкон беради, бу эса асоратли кечишга эга бўлган МК беморларини ҳаёт сифатини сезиларли оширишга олиб келади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режалари ПЗ-20170928629 «Касалликни кечиши башоратловчи молекуляр-биологик маркерларни ҳисобга олган ҳолда миелом касалликли беморларни даволашга янгича ёндошувни ишлаб чиқиш» (2018-2020) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: суяклар синиши ва нефропатия билан асоратланган миелом касалликли беморларни комплекс даволашга янгича ёндошувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

касалликни клиник ва биокимёвий маркерларини аниқлаш ва уларнинг беморларда суяк ва буйракдаги асоратларини ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш;

қоннинг иммунокимёвий ва биокимёвий кўрсаткичлардаги ўзгаришлар билан миелом нефропатияси ва суяк-скелет асоратлари оғирлигини намоён бўлиши ўртасидаги боғлиқлиғни баҳолаш;

даволашга стандарт ёндошувдан сўнг суяк ва буйрак асоратлари бўлган беморларнинг умумий яшовчанлиги ва ҳаёт сифатини баҳолаш;

нефропатия ва суяклар синиши билан асоратланган миелом касаллигида таклиф этилган комплекс даволашни қиёсий таҳлилини ўтказиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2017-2019 йилларда Гематология ва қон қуйиш Илмий тадқиқот институтининг клиникасида даволанган 120 нафар миелома касаллиги билан оғриган беморлар, шунингдек, назорат гуруҳи бўлиб хизмат қилган 80 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида миелом касалликли беморларнинг

периферик қонидаги эритроцитлар, тромбоцитлар, лейкоцитлар миқдори, веноз қонда ЭЧТ, умумий оксил, оксил фракциялари, мочевино, азот қолдиғи, креатинин, IgG ва IgA иммуноглобулинлари, калий, кальций, D витамини; пешоб таркибидаги оксил, пешобни зичлиги, Бенс-Жонс оксилларини аниқлаш учун пешоб намунаси; суяк синишларини баҳолаш учун мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) суратларининг материаллари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, морфологик, биокимёвий, иммунокимёвий ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

миеломали хасталарда клиник-лаборатор ва асбоб–ускуналар билан аниқланган белгиларни комплекс таҳлил қилишда буйрак IgАни ажралиб чиқиши, буйраклар ўлчами ва паренхимасини камайиши, коптокчалар фильтрация тезлигини пасайиши ва касалликнинг суяк-деструктив асоратлари - D витамин даражасини пасайиши, гиперкальциемия, суякларнинг минерал зичлигини пасайиши билан боғлиқлиги асосланган;

нефропатия ва суяклар синиши оғирлиги D витамин даражасини пасайиши билан боғлиқлиги ва унинг минерал-кальций алмашинувидаги ўрни билан бирга буйраклар фаолиятининг бошқаришдаги аҳамияти исботланган;

витамин Dнинг ривожланиб борувчи етишмовчилиги суяклар синишида тажоввузкор предиктор эканлиги, гиперкальциемия эса ҳавфли ўсма хужайраларининг патологик таъсири натижасида юзага келувчи остеорезорбтив синдром ҳосиласи эканлиги аниқланган;

ўрин босувчи ортопедия ва суякларни тикловчи жарроҳлик амалиётини ўз ичига олган комплекс даволашнинг юқори самарадорлиги беморлар ҳаёт сифатини яхшилаши ва умумий яшовчанлигини узайтириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Миелом нефропатиясининг буйрак ва суяк-деструктив асоратларини ривожланишини эрта башоратлаш учун ташхисий чора тадбирлар мажмуасида текширишнинг стандарт усуллари билан бир қаторда тадқиқотга витамин Dни киритиш таклиф этилган;

нефрологик ва суяк-скелет асоратли миелом касаллиги беморларини комплекс даволашга янгича ёндошувлар ишлаб чиқилган;

ўз таркибига таргет дори воситалари олган кимёвий усул билан стандарт даволаш билан бир қаторда, ўрин босувчи буйрак даволашни эрта бошлаш тавсия этилган;

бу миелом нефропатиясининг ярмидан кўп ҳолатларида буйраклар жавобига эришишга имкон берган;

тиббий цемент, остеосинтетик конструкциялар ва пластинкани қўллаш билан олиб бориладиган тикловчи жарроҳлик амалиётлари клиникада бўлиш вақтини энг кам даражага туширишга, оёқларда ҳаракатланишни тикланишига ва бунинг натижасида ҳаётни узайиши ва унинг сифатини яхшиланишига имкон берган.

хаёт учун ҳавфли бўлган шароитлар бўлмагандаэрта ортопедик тикловчи жарроҳлик амалиётларини ўтказиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, морфологик, биокимёвий, иммунокимёвий ва статистик усуллар асосида миеломали хасталарда нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиши синдромларини даволашнинг янги ёндошувини ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ишнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, КМ асоратларини ривожланишини башорат қилишга имкон берувчи маркерлар аниқланди. КМнинг суяк-деструктив асоратларини ривожланишида витамин D даражаси ва патологик иммуноглобулинларни ажралиб чиқиш турининг аҳамияти аниқланди. Ҳаёт сифатини баҳолашда саломатлик кўрсаткичлари билан бирга гемоглобин ва альбумин даражаси ўртасидаги ассоциация аниқланди.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, миелом касаллигидаги патологик синишларда узун суяклардаги тикловчи жарроҳлик амалиётларини эрта қўллаш зарурияти исботланган. Шунингдек, кимё усулда даволаш ва гемодиализни қўллаш миелом нефропатиясининг 50% ҳолатларида буйраклар фаолиятини тиклаш ва 50% нефропатия беморлари диализга боғлиқ бўлмаган шаклга ўтади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Миелом хасталарда нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиши синдромларини даволашнинг янги ёндошувини асослаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Қонни экстракорпорал детоксикацияси кўп сонли миеломада гипервискоз синдромни даволашда плазмаферез» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 26 февралдаги 8н-д/31-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гемодиализни бошланиш вақтини тавсия этувчи, миелома нефропатиясини ривожланиш мезонларини аниқлашга ва миелом нефропатияли беморлар учун кузатувчи даволаш имконини берган;

«Миелом нефропатиясини даволаш алгоритми» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 26 февралдаги 8н-д/31-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома миелом нефропатиясида гипервискоз синдромни тўғрилашнинг самарали йўллари, шунингдек, гиперпротеинемия билан боғлиқ бўлган касалликни кечишини баъзи ўзига хосликларини баҳолаш имкон берган;

миелом хасталарида нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиш синдромларини даволашнинг янги ёндошуви бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантология маркази,

Фарғона вилояти кўп тармоқли шмифохонасининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 6 январдаги 8н-з/2-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши нефропатияли миеломани буйрак ва суяк деструктив асоратларини ривожланиш хавфини башоратлаш сифатини яхшилаш ва шу билан биргаликда даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда касаллик билан хасталанган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миеломали нефропатиянинг замонавий қарашлари**» деб номланган биринчи бобида миелома муаммосининг умумий ҳолати тўғрисидаги замонавий тасаввурлар, ривожланиш механизмлари, шунингдек, касалликнинг буйрак ва суяк-деструктив асоратларининг маркерлари тўлиқ баён этилган. КМда буйрак ва суяк асоратларини оғирлигини баҳолаш ва ташхислашда лаборатор ҳамда асбоб-ускуналардан фойдаланиш усулларини аҳамияти очиб ўтилган. Бундан ташқари, касалликнинг ушбу тажаввузкор асоратларини даволашга турлича ёндошувлар таҳлил қилинган. Бироқ, тадқиқотнинг мавжуд бўлган натижалари бир хилдаги хулосаларга келишга имкон бермайди ва шу билан боғлиқ ҳолда ривожланишнинг эрта предикторларини ўрганиш ва КМни нефротик ва суяк –деструктив асоратларини комплекс даволашнинг янги, энг

самарали йўллари излаш мухим ва зарурий бўлиб ҳисобланади. Мазкур муаммони илмий ҳал этиш учун муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Нефротик ва суяк-деструктив асоратлари бўлган миеломали беморларини текшириш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материални ташкил этган беморларнинг клиник тавсифи баён этилган, мазкур ишда фойдаланилган лаборатор ва асбоб –ускуналардан фойдаланиш усуллари тўлиқ келтириб ўтилган. 2013-2019 йиллар даврида ЎзР ССВ тасарруфидаги Г ва ҚҚИТИ клиникасининг гемопозитик ўзак хужайралари билан даволаш бўйича бўлимида стационар текшириш ва даволашда бўлган нефротик ва суяк деструктив асоратли 120 нафар КМ беморларини (асосий гуруҳ: эркактар-45%, аёллар-55%), шунингдек назорат гуруҳи бўлиб хизмат қилган 80 нафар шартли соғлом шахслар компелекс текширувдан ўтказилди. Текширилганларнинг ёшини ўзгариши 35дан 81 ёш чегарасида бўлди, бунда уларнинг ёш медианаси $60,7 \pm 1,8$ ёшни ташкил этди. Беморларнинг аксарият катта сонини - 40 (66,7%), 65 ёшгача бўлганлар ташкил этган бўлса, 65 ёшдан катта бўлганларни улуши эса 20 (33,3%) ҳолатни ташкил этди.

КМ ташхиси ЖССТ (2008) тавсияномасига мос ҳолда қўйилди, бунда касалликнинг босқичи G.M. Durie ва S.E. Salmon (1975) таснифига асосланган ҳолда ўрнатилди.

Асоратларга боғлиқ ҳолда барча текширилган беморлар иккита тенг гуруҳга ажратилди: I гуруҳ (n=60) – нефропатия билан асоратланган КМ беморларива II (n=60) гуруҳ – суяк-деструктив асоратли КМ беморлари. Шу билан бирга ҳар бир гуруҳ даволаш тактикасига боғлиқ ҳолда иккита кичик гуруҳларга бўлинди: IA кичик гуруҳ (n=30) – ПХТ+ўрин босувчи буйрак терапиясини қабул қилганлар; IB кичик гуруҳ (n=30) –ПХТ қўлланган; IIA кичик гуруҳ (n=30) – ПХТ+ жарроҳлик амалиёти қўлланган ва IIB кичик гуруҳ (n=30) – ПХТ+ консерватив даволаш қўлланилган кичик гуруҳ

Тадқиқот усуллари ўз ичига клиник, лаборатор, асбоб-ускуналар ёрдамида текшириш ва статистик усулларни қамраб олди.

КМ беморларини клиник текшириш ўз ичига қуйидагиларни олди: ҳаёт анамнези ва шикоятларни энг майда қисмларгача ўрганиш билан беморни кўриқдан ўтказиш, оғир ирсиятни мавжудлигини аниқлаштириш, оғрик синдромини аниқлаш, таянч-ҳаракат тизимини шикастланиши, плазмацитомни аниқлаш, шиш ва геморрагияларни мавжудлиги ва намоён бўлиш даражаси.

Лаборатор текширишлар ўз ичига қоннинг клиник таҳлилини ўтказишни (гемоглобин даражасини аниқлаш, г/л; эритроцитлар миқдорин ҳисоблаш, $10^{12}/л$; ранг кўрсаткичи, тромбоцитлар сони, $10^9/л$; лейкоцитлар, $10^9/л$; лейкоформулаларнинг шаклли элементлари, %; ЭЧТ даражаси, мм/ч) ва хужайра элементларини морфологик ва морфометрик тавсифини ўрганиш билан суяк кўмигини баҳолашни (плазматик хужайраларни 5% кўп миқдорга ортиши мухим ташхисий аҳамиятга эга бўлди); қонни биокимёвий таҳлили (умумий оксил миқдорин аниқлаш, г/л; альбумин, г/л; мочевина, ммоль/л; азот қолдиғи, ммоль/л; креатинин, мкмоль/л; КФТ, мл/дақиқа; калий

миқдори, мкмоль/л; кальций, мкмоль/л ва витамин Д, пг/мл) ва пешобни (миқдори, тиниқлиги, ранги, умумий оқсиллар миқдори, г/л; Бенс-Джонс оқсиллари, пешобнинг зичлиги, кўриш майдонидаги лейкоцит ва эритроцитлар миқдори); зардоб Ig иммунификацияси билан КМнинг иммунохимёвий вариантыни ўрнатиш учун иммунохимёвий текширишлар (моноклонал иммуноглобулинлари Igни оғир (G, A ва ноёб типлари), энгил занжирлари (κ , λ) ва эркин занжирларини (free κ , λ) аниқланиши) ни олади.

Қоннинг клиник таҳлил кўрсаткичларини текшириш Mindray (China) гематологик анализатори ёрдамида бажарилди, шу билан бирга қоннинг шакли элементлари ва суяк кўмигини морфологик таҳлили (N-300M) ёруғлик микроскопини қўллаш билан ўтказилди; қон ва пешобни биохимёвий текширувлари «Human» фирмасининг реактивларини қўллаш билан (N-300M) ёруғлик микроскопи ва Mindray (China) биохимёвий анализаторлари ёрдамида амалга оширилди; Ig моноклонал иммуноглобулинини иммунохимёвий текшириш «InterlabPretty» (Interlab, Italy) фирмасининг асбоблари ва реактивларини қўллаш билан бажарилди.

Асбоб-ускуналар ёрдамида текшириш рўйхатига қуйидагилар киритилди: EDR-750B (Венгрия) рентгенологик аппарати ёрдамида скелет суякларни стандарт умумий рентгенографияси; скелет суякларини остеодеструкциясини майда қисмлари билан суяк шикастланишларни янада аниқ ўрганиш учун компьютер томографияси (КИ) ва мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ).

КМ беморларининг ҳаёт сифатини баҳолаш усуллари ВОЗКЖ-100 (2008 йил) валидирланган рус варианты бўйича мезонларига мос ҳолда ўтказилди.

КМ беморларини даволаш усуллари тавсифи: барча беморлар VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² томир ичига, 1, 4, 8, 11 кунлар; циклофосфамид 400 мг томир ичига томчилаб, 1, 8 кунлар ёки 200 мг томир ичига томчилаб, 1, 4, 8, 11 кунлар ёки 50 мг ичига, 1-14 кунлар; дексаметазон 40 мг томир ичига томчилаб ёки ичига, 1 цикл –1-4 кунлар ва 8-11 кунлар, кейинчалик – 1-4 кунлар ёки 20 мг ичига, 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 кунлар. Даволаш 22 кундан қайта тикланди) схемаси бўйича поликимё даволашни (ПКД) қабул қилдилар. ПКД курслари ўртасидаги буйраклар ўрин босувчи даволаши ҳафтада 3 марта гемодиализ (ГД) курсларини ўтказишни кўзда тутди (4 курс). Суякдаги шикастланишларни жарроҳлик усули билан даволаш ўз ичига декомпрессион жарроҳлик амалиётларини, цемент вертебрапластикани, умуртқани металл пластинкалар ва титан кейджлар ёрдамида транспедикуляр фиксациясини олди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Excell (Statistica 5.0 for Windows) амалий дастурини қўллаш ёрдамида шахсий компьютерда ўтказилди. Ҳар бир белгининг статистик таҳлилида асосий тавсифлар ҳисобланди, яъни: ўртача, ўртача квадрат оғиш, ўртача статистик ишончлилиқ. Гуруҳлар ўртасидаги натижалар ишончлилигини баҳолаш учун Стьюдент мезонларини қўллаш билан Фишер усулидан фойдаланилди. Натижалар $p < 0,05$ бўлганда ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «Буйрак ва суяк-деструктив асоратлари бўлган миелома беморларида клиник-лаборатор ва асбоб – ускуналар билан текширишларни намоён бўлиши» деб номланган учинчи бобида КМЛи беморларни клиник, лаборатор ва асбоб-ускуналар билан текшириш маълумотларини ўрганиш натижалари тақдим этилган. Жумладан аниқландики, нефропатия билан асоратланган КМ беморларининг клиник кўринишида уремик симптомларнинг устунлиги овқатга нисбатан жирканиш (75,5%), артериал қон босимини ортиши (63,3%), суткалик диурезнинг 500 мл/суткадан кам бўлиши (48,0%), қўл ва оёқларда шиш (45%), кўнгил айниши (45%), қайт қилиш (45,0%), тана оғирлигини ривожланиб борувчи пасайиши (25%) шунингдек кўкрак ва қорин бўшлиғига йиринг тўпланиши (8,0%) кўринишида беморларда намоён бўлади (1-расмга қаранг). Бунда шуни таъкидлаш жоизки, КМ беморларида нефропатияни ривожланишининг асосий клиник башоратли маркери бўлиб 24-48 соат ичидаги анурия эпизоди ҳисобланади.

Суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморлари орасида клиник кўринишларнинг таҳлили сенишларнинг тез тез қайд этилишини кўрсатди (бел умуртқасини сениши 10,0%, кўкрак умуртқасини сениши 10,0%, бўйин умуртқасини сениши 3,3%, умуртқанинг кўкрак ва бел бўлимлари шикастланишини бирга келиши 18,3%, умуртқа суяклари ва қовурғалар сенишини бирга келиши 6,7%, сон суягини сениши 6,7%, елка суягини сениши 10,0%, жағ, тос, бош чаноғи, кураклар ва ўмров суягини шикастланиши 21,7% ҳолатларда қайд этилди).



1-расм. Нефротик асоратланган миеломали беморларида уремик белгиларнинг сони

Шу билан бир вақтда бош чаноғининг юз қисми, кураклар, умуртқалар, узун трубасимон суякларининг турли плазмацит ҳолатлари 13,3%ни ташкил этди. Бундан ташқари, суякларни шикастланиши турли даражада намоён бўлган оссалгия (93,4%), жисмоний фаолликнинг чегараланиши (100,0%), бўй узунлигини 3 см дан камга пасайиши (45,0%) ва қоматни бузилиши (30,0%) билан бирга кечди (2-расмга қаранг).



2-расм. Суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларидаги рентгенологик тадқиқот маълумотлари бўйича суякларни шикастланиш сони.

Тадқиқотнинг лаборатор ва асбоб-ускуналар билан текшириш натижалари миеломали беморларда оғир кечишни ривожланиши ва асоратларини башоратловчи маркерларни аниқлаш ва ташхисни ишончлилигини таъминлашга имкон берди. Жумладан БЕ ли текширилган КМ беморлари орасида ($n=60$), 71,7% моноклонал иммуноглобулин IgG ажралиб чиқиши аниқланган, моноклонал иммуноглобулин IgA (κ ва λ) эса фақат 7 (11,7%) ҳолатларда аниқланади. Бунда қайтмас тавсифга эга бўлган буйрақларнинг энг оғир бузилишлари IgA беморлари орасида аниқланди, бу эса оғир нефропатияни ривожланишида нохуш башоратловчи ҳавф маркерлари сифатида IgA ажралишини мавжудлигини аниқлашга имкон беради. Шу билан бир вақтда суяк-деструктив асоратларнинг оғирлиги IgG (κ ва λ) ларни ҳам, IgA (κ ва λ) ларни ҳам ажралиши билан ассоциацияланмади.

Шу билан бир қаторда, нефротик ва суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларида қонининг клиник таҳлили ўзига хос бўлган ўзгаришларни аниқлади. Демак, назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда IA ва IB кичик гуруҳларда гемоглобин концентрацияси 2,0 ($P_k < 0,001$) ва 1,9 ($P_k < 0,001$) мартага статистик ишончли пасайиши, эритроцитлар миқдори 2 мартага ($P_k < 0,05$), тромбоцитлар 2,12 ($P_k < 0,001$) ва 1,75 ($P_k < 0,001$) мартага, ЭЧТни тезлиги 7,6 ($P_k < 0,001$) ва 9,5 ($P_k < 0,001$) мартага камайиши, шунингдек суяк кўмигида плазматик хужайралар миқдорини 63,8 ($P_k < 0,001$) ва 65,8 ($P_k < 0,001$) мартага ортиши қайд этилди. Суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморлар гуруҳини назорат белгилари билан солиштириш бўйича гемоглобин концентрациясини ўртача 1,4 ($P_k < 0,001$) мартага, эритроцитлар миқдорини 1,3 мартага ($P_k > 0,05$) камайиши, ЭЧТни 6,45 мартага тезлашиши ($P_k < 0,001$) ва суяк кўмигида плазматик хужайраларни 62,8 мартага ($P_k < 0,001$) ортиши қайд этилади (1-жадвалга қаранг).

КМ беморларининг II гуруҳида ҳам шунингдек қоннинг умумий клиник таҳлил кўрсаткичларини баҳолаш ўтказилди. Бунда ПА ва ПВ кичик гуруҳларида гемоглобин концентрацияси ($87,0 \pm 2,7$ г/л, $P_k < 0,001$ ва $85,8 \pm 2,7$ г/л, $P_k < 0,001$) ва эритроцитлар миқдори ($3,1 \pm 0,13 \times 10^{12}/л$, $P_k > 0,05$ ва $3,2 \pm 0,10$

$\times 10^{12}/\text{л}$, $P_{\kappa} > 0,05$) КМнинг I гуруҳ беморлари каби паст бўлиб чиқди, аммо бу худди шу каби бироқ буйрак асоратли КМ беморларига нисбатан кам даражада намоён бўлди.

1-жадвал

Нефропатия билан асоратланган КМ беморларида даволашгача қоннинг умумий клиник таҳлил кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткич	Текширилганлар гуруи		
	Назорат гуруҳи,	I гурупа (n=60)	
		I А кичик гуруҳ, (n=30)	I В кичик гуруҳ (n=30)
Гемоглобин, г/л	121,2±2,8	59,4±2,2***	64,0±1,6***
Эритроцитлар, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1±0,9	2,0±0,10*	2,1±0,09*
Тромбоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	242,2±9,2	114,1±13,1***	138,6 ±12,6***
Лейкоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	5,82±1,2	9,1±1,9	9,3±1,9
Лимфоцитлар, %	23±3,7	36,3±2,2**	36,4±2,2**
ЭЧТ, мм/с	5,3±1,1	40,2±5,0***	50,6±4,6***

Изоҳ: *- назорат кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (*- $P_{\kappa} < 0,05$; **- $P_{\kappa} < 0,01$; ***- $P_{\kappa} < 0,001$).

ПА ва ПВ кичик гуруҳлардаги беморларда тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг миқдори меъёрий катталиклардан силжимади ва $195,0 \pm 16,1 \times 10^9/\text{л}$ ($P_{\kappa} < 0,05$) ва $192,1 \pm 15,5 \times 10^9/\text{л}$ ($P_{\kappa} < 0,05$), шунингдек $7,0 \pm 0,63 \times 10^9/\text{л}$ ($P_{\kappa} > 0,05$) ва $7,3 \pm 0,66 \times 10^9/\text{л}$ ($P_{\kappa} > 0,05$) ташкил этди. Аммо шунга қарамасдан, бу гуруҳдаги беморлар орасида тромбоцитлар миқдори (энг кам пасайиши $58,9 \times 10^9/\text{л}$ гача) ва лейкоцитлар (энг ками $2,6 \times 10^9/\text{л}$ гача, энг юқориси $13,4 \times 10^9/\text{л}$ гача) силжиши қайд этилди. Кичик гуруҳларда тромбоцитлар миқдори $31,2 \pm 1,6\%$ ($P_{\kappa} < 0,05$) ва $31,4 \pm 1,7\%$ ($P_{\kappa} < 0,05$) ни ташкил этди. Бунда КМли беморлар орасида уларнинг энг кичик сони 17%гача пасайган бўлса, энг юқори даражада ртиши 49%гача даражага эришди. Шу билан бир вақтда ПА ва ПВ кичик гуруҳларда ЭЧТнинг даражаси ўртача $35,0 \pm 4,9$ мм/с ($P_{\kappa} < 0,001$) ва $33,4 \pm 4,5$ мм/с ($P_{\kappa} < 0,001$) гача ошди (2-жадвалга қаранг).

IA ва IB кичик гуруҳ беморларида буйракдаги бузилишлар ва асосий патологик миелома жараёнларини намоён бўлиши қоннинг биокимёвий таҳлилидаги ўзгаришлар, шунингдек назорат белгилари билан солиштириш бўйича намоён бўладиган пешобдаги кўрсаткичлар билан ассоцирланди альбуминни 1,72 ($P_{\kappa} < 0,001$) ва 1,64 ($P_{\kappa} < 0,001$) мартага пасайиши; мочевина концентрациясини 6,3 ($P_{\kappa} < 0,001$) ва 5,5 ($P_{\kappa} < 0,001$) мартага статистик аҳамиятли ортиши; қолдиқ азотни 1,35 ($P_{\kappa} < 0,05$) ва 1,36 ($P_{\kappa} < 0,05$) мартага кўпайиши; креатининни 10,0 ($P_{\kappa} < 0,001$) ва 9,7 ($P_{\kappa} < 0,001$) мартага кўпайиши; калий ва Д-25 ОН даражасини 1,42 ($P_{\kappa} < 0,05$) ва 1,7 ($P_{\kappa} < 0,05$), шунингдек 1,39 ($P_{\kappa} < 0,05$) ва 1,7 ($P_{\kappa} < 0,05$) мартага пасайиши (3-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Назорат гуруҳидаги суяк-деструктив асоратлари бўлинган КМ беморларида қоннинг умумий клиник таҳлил кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	Текширилганлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи,	Пгуруҳ (n=60)	
		II А кичик гуруҳ, (n=30)	II В кичик гуруҳ (n=30)
Гемоглобин, г/л	121,2±2,8	87,0±2,7***	85,8±2,7***
Эритроцитлар, $\times 10^{12}/л$	4,1±0,9	3,1±0,13	3,2±0,10
Тромбоцитлар, $\times 10^9/л$	242,2±9,2	195,0±16,1*	192,1±15,5*
Лейкоцитлар, $\times 10^9/л$	5,82±1,2	7,0±0,63	7,3±0,66
Лимфоцитлар, %	23±3,7	31,2±1,6*	31,4±1,7*
ЭЧТ, мм/с	5,3±1,1	35,0±4,9***	33,4±4,5***

Изоҳ: *- назорат гурут билан солиштириш бўйича ишончли (*- $P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$).

Мазкур барча ўзгаришлар КМли беморларнинг ўрганилган кичик гуруҳларига мос ҳолда КФТни ўртача 6,8 ($P_k < 0,001$) ва 2,1 ($P_k < 0,001$) мартага пасайиши билан, 36,7% ҳолатларда пешобда Бенс-Жонс оқсилларини аниқланиши билан, умумий оқсил миқдорини 3,72 мартага статистик ишончли ортиши ($P_k < 0,001$) ва 3,43 мартага ($P_k < 0,001$) ортиши билан бирга кузатилди.

3-жадвал

Даволашгача бўлган вақтда нефропатия билан асоратлаган беморлар қонининг биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Беморлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи, (n=80)	I гуруҳ (n=60)	
		I А кичик гуруҳ, (n=30)	I В кичик гуруҳ (n=30)
Умумий оқсил, г/л	78,21±2,4	84,2±6,2	93,2±4,5*
Альбумин, г/л	58,2±2,3	33,9±1,0***	35,4±0,93***
Умумий билирубин, мкмоль/л	20,0±3,2	11,5±0,68*	11,7±0,7*
АЛТ, бирлик	35,0±3,8	31,4±3,2	32,3±3,3
АСТ, бирик	35,0±3,6	31,1±3,4	30,8±3,4
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	24,1±1,4***	20,1±1,3***
Қолдиқ азот, ммоль/л	7,1±0,9	9,6±0,64*	9,4±0,60*
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	644,4±54,7***	631,1±51,6***
Д-25ОН, пг/мл	30±2,4	18,0±0,84***	17,7±0,82***
Калий, мкмоль/л	4,3±0,02	6,1±0,05*	6,0±0,07*

Изоҳ: *- назоратдаги кўрсаткичлар билан таққосланганда ишончли (*- $P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$).

Шу билан бирга IA кичик гуруҳидаги ультратовушли тадқиқот натижалари бўйича буйрақларни асбоб-ускуналар билан текшириш

маълумотларини баҳолаш, буйраклар ўлчамлари ва паренхимаси калинлигини ІВ (26,7%ва 26,7%) гуруҳидаги худди шу кўрсаткичлар билан солиштирилганда 1,25 (30,0%) ва 2,25 (64,0%) мартага унча катта бўлмаган камайиш сонини қайд этишини кўрсатди.

ПА ва ІВ кичик гуруҳларида (назоратга нисбатан солиштирилганда) қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари альбумин миқдорини 1,7 (34,1±0,93 г/л, P_к<0,001) ва 1,9 (30,2±0,69 г/л, P_к<0,001) мартага ишончли пасайгани; мочевино концентрациясини 4,0 (15,2±3,7 ммоль/л, P_к<0,01) ва 5,0 (19,1±5,0 ммоль/л, P_к<0,01) мартага ортиши; креатининни 1,8 (114,7±12,2 мкмоль/л, P_к<0,001) ва 1,85 (119,9±13,4 мкмоль/л, P_к<0,001) мартага кўпайиши; Д-25 ОН ни 2,0 мартага (15,5±1,0 пг/мл, P_к<0,001 и 15,7±1,0 пг/мл, P_к<0,001) ва кальцийни 1,43 (3,3±0,02 ммоль/л, P_к<0,01) и 1,35 (3,1±0,03 ммоль/л, P_к<0,05) мартага пасайиши билан тавсифланди (4- жадвалга қаранг).

4-жадвал

Даволашгача бўлган муддатда суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларида биокимёвий қон таҳлилининг кўрсаткичлари, (M±m)

Кўрсаткичлар	Беморлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи, (n=80)	Пгуруҳ (n=60)	
		П А кичик гуруҳ, (n=30)	П В кичик гуруҳ (n=30)
Умумий оксил, г/л	78,21±2,4	86,5±4,9	90,1±4,6*
Альбумин, г/л	58,2±2,3	34,1±0,93***	30,2±0,69***
Умумий билирубин, мкмоль/л	20,0±3,2	11,1±0,46*	11,5±0,48*
АЛТ, бирлик	35,0±3,8	18,4±4,9*	19,0±4,8*
АСТ, бирлик	35,0±3,6	13,7±3,1***	14,3±3,1***
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	15,2±3,7**	19,1±5,0**
Қолдиқ азот, ммоль/л	7,1±0,9	4,3±0,52*	4,7±0,56*
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	114,7±12,2***	119,9±13,4***
Д-25ОН, пг/мл	30±2,4	15,5±1,0***	15,7±1,0***
Кальций, ммоль/л	2,3±0,01	3,3±0,02*	3,1±0,02*

Изоҳ: *- назоратдаги кўрсаткичлар билан таққосланганда ишончли (*-P_к<0,05; **- P_к<0,01; ***- P_к<0,001).

Мазкур тоифа беморлари пешобида Бенс-Жонс оксиди 20,0% ва 26,7% холатларида аниқланади, бунда оксидлар миқдори ПА ва ІВ кичик гуруҳидаги беморларга мос холда 1,34 (P_к<0,001) ва 1,2 (P_к<0,001) мартага ишончли ошди.

Шундай қилиб, нефропатияни оғирлик даражасини белгиловчи кўрсаткичларни КМ беморларида лаборатор-асбоб ускуналари билан текшириш натижалари ва клиник статусдаги юқорида келтирилган ўзгаришларни таҳлил қилиб, қуйидагилар аниқланди: коптокчалар фильтрацияси тезлигини пасайиши (КФТ 29 мл/дақиқадан кам), паренхима ўлчамларини (<12 мм) ва буйраклар ўлчамларини (<110x60 мм) камайиши, витамин Dни камайиши (20,0 пг/мл дан пастга), шунингдек суяк-деструктив оғирлигини белгиловчи кўрсаткичлар бўлиб, суяклар зичлиги (СЗ +20,7±2,2 гача), витамин D даражаси (20,0 пг/млдан паст) ва гиперкальциемия (2,85±0,01 ммоль/лдан юқори) бўлиб ҳисобланади.

Нефротик ва суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларини ҳаёт сифатини баҳолаш, назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда уни пасайганлигини аниқлашга имкон берди, у IA ва IB гуруҳида ижтимоий соҳада (SF), жисмоний (PF) ва руҳий саломатликда (PhF) пасайиш билан акс этган бўлса, шунингдек IIA ва IIB гуруҳларида эса деярли 2,0 ($P_k < 0,05$) ва 2,0 ($P_k < 0,05$) мартага, 2,0 ($P_k < 0,05$) ва 2,1 ($P_k < 0,05$) мартага, 2,2 ($P_k < 0,05$) ва 2,2 ($P_k < 0,05$) мартага, беморлар саломатлигини умумий статусини (ECOG) 2,9 ($P_k < 0,05$) мартага камайиш билан ифодаланди.

Юқорида келтирилган маълумотларни умумлаштириб, шундай хулоса қилиш мумкинки, КМ беморларида ўтказилган текширишлар беморларнинг бирламчи мурожаат қилишида оғир буйрак ва суяк-деструктив асоратларини ривожланишини башорат қилишга имкон берувчи клиник ва лаборатор-асбоб ускуналар билан текшириш омилларини аниқлашга имкон берди. Ўз навбатида бу КМ беморларини умумий яшовчанлиги ва ҳаёт сифатини оширишга олиб келувчи, режалаштирилаётган даволаш схемаси, беморларни индивидуал юритиш тактикасини белгилашда жуда муҳим ва зарур бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Нефропатия ва синишлар билан асоратланган миеломали беморларни комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида КМ беморларида ўтказилган даволаш самарадорлигини ўрганиш натижалари тақдим этилган.

Ўтказилган даволашлардан кейинги нефротик ва суяк-деструктив асоратли КМ беморларида ўтказилган текширишлар ҳар бир ўрганган кичик гуруҳларда (IA ва IB, шунингдек IIA ва IIB) асосий онкологик жараёнларга кўрсатадиган салбий таъсирни камайтириш ҳисобига беморларнинг умумий статусни яхшиланишини кўрсатди. Бироқ шуни таъкидлаш муҳимки, даволашдан кейинги натижалар, тадқиқотдаги гуруҳларнинг А ва В кичик гуруҳлари ўртасида сезиларли аҳамиятга эга бўлган фарқларга эга бўлди, айнан энг юқори ижобий динамика IA ва IB гуруҳида кузатилди. Жумладан VCD стандарт схемасида дексаметазонни метилпреднизолонга алмаштириш КМ беморларининг IB кичик гуруҳига нисбатан солиштирилганда IA кичик гуруҳида ГКСнинг ножўя самараси сонини пасайишига олиб келди: генераллашган шишлар сони 7,5 мартага, артериал босимни ортиши 6,0 мартага, диспептик бузилишлар 5,0 мартага камайди.

КМли беморларнинг ИВ кичик гуруҳидаги суяк-деструктив асоратларни узоқ муддатли иммобилизация қилиш, гипсли боғламлар, мажбурий ўринда ётиш кўринишидаги консерватив даволаш усулларин қўллаш қуйидаги асоратлари ривожланишига олиб келди: оёқлардаги веналарнинг тромбози 4 (13,3%), ётоқяралар 21 (70,0%), юмшоқ тўқималарнинг инфекцияси 2 (6,6%), сийдик пуфаги ва ичаклар атонияси 6 (20,0%) холатларда кузатилди. Шу билан бирга, синишларда олиб борилган консерватив даволашларга қарамасдан мазкур кичик гуруҳдаги беморларда суякларни синган жойида доимий оғриқлар ва суяк бўлақларини сурилиши, суяк бўлақларини ўсмаслиги ёки суяк синиқларини нотўғри битиши кузатилди, оқибатда эса бу беморларни ўз ўзига хизмат кўрсатишини йўқолишига олиб келди.

IA кичик гуруҳидаги лаборатор текширувлари натижаларининг таҳлили IB кичик гуруҳидаги қонни клиник таҳлилин даволашдан олдинги ва кейинги натижалар билан солиштириш бўйича сезиларли фарқларни аниқлашга имкон берди: гемоглобин концентрациясини 1,6 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,3 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага ортиши, эритроцитлар миқдорини 1,65 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,4 мартага ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага кўпайиши, ЭЧТ даражасини 1,5 ($P_k < 0,0$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$) ва 1,4 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$) мартага мос холда камайишини кўрсатди (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Даволашдан кейинги нефропатия асорати бўлган КМ беморларида қоннинг умумий клиник таҳлил кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткич	Текширилганлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи,	Гуруҳ (n=60)	
		I A кичик гуруҳи, (n=30)	I B Кичик гуруҳ (n=30)
Гемоглобин, г/л	121,2±2,8	95,2±3,9***&&&	78,2±1,8***&&&
Эритроцитлоар, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1±0,9	3,3±0,13&&&	2,9±0,11&&&
Тромбоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	242,2±9,2	182,4±14,9**&&	152,8±12,5***
Лейкоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	5,82±1,2	6,1±0,59	6,5±0,68
Лимфоцитлар, %	23±3,7	29,4±1,4&	33,4±1,8*
ЭЧТ, мм/с	5,3±1,1	27,4±3,2**&	36,5±4,2***&

Изоҳ: *- назорат кўрсаткичлари билан солиштириш бўйича ишончли ($P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$); &- даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан солиштириш бўйича ишончли (&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$; &&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$; &&&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$).

Бу кичик гуруҳдаги беморларнинг қон ва пешобини биокимёвий таҳлилида: умумий оксил даражасини 1,15 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,16 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага пасайиши, альбуминлар миқдорини 1,42 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,02 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага

ортиши, мочевино даражасини 2,0 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,4 ($P_K < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) мартага пасайиши, қолдиқ азотни 2,2 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,4 ($P_K > 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) мартага, креатининни 6,0 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 3,6 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага камайиши, Д-25 ОН 1,6 ($P_K > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,2 ($P_K < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) мартага ортиши, калий миқдорини 1,33 ($P_K > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$) ва 1,05 ($P_K > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага камайиши, КФТ 3,6 ($P_K > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,3 мартага ($P_K > 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ортиши (6-жадвалга қаранг) ва шу ўзгаришлар билан бирга пешобда оксиллар даражасини 35,0 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 2,0 ($P_K < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) марта текшириляётган кичик гуруҳларга мос холда пасайиши қайд этилди.

6-жадвал

Даволашдан кейинги нефропатия билан асоратланган миелома беморларида қоннинг биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткич	Беморлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи,	I гуруҳа (n=60)	
		I A кичик гуруҳ, (n=30)	I B кичик гуруҳ (n=30)
Умумий оксил, г/л	78,21±2,4	73,4±3,9	80,4±4,6
Альбумин, г/л	58,2±2,3	48,0±1,0*** &&&	36,2±1,2***
Умумий билирубин, мкмоль/л	20±3,2	12,2±0,70*	12,2±0,70*
АЛТ	35±3,8	35,0±5,5	31,7±3,4
АСТ	35±3,6	33,9±4,8	30,6±3,2
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	12,1±1,2*** &&&	14,7±1,2*** &&
Қолдиқ азот, ммоль/л	7,1±0,9	4,3±0,3** &&&	6,9±0,58&&
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	107,3±7,0*** &&&	175,3±15,5*** &&&
Витамин Д3, пг/мл	30,0±2,4	28,0±1,1&&&	21,3±0,56** &&
КФТ, мл/дақиқа	98,7±3,7	82,5±5,0&&&	56,5±1,84**
Калий, мкмоль/л	4,3±0,02	4,6±0,1&	5,7±0,07

Изоҳ: *- назорат кўрсаткичлари билан солиштириш бўйича ишончли (*- $P_K < 0,05$; **- $P_K < 0,01$; ***- $P_K < 0,001$); &- даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан солиштириш бўйича ишончли (&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$; &&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$; &&&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$).

Бундан ташқари, IA кичик гуруҳидаги даволаш натижасида эришилган энг юқори натижалар, нефропатия билан асоратланган КМ беморларининг IB кичик гуруҳига нисбатан солиштирилганда ўлимнинг паст кўрсаткичлари (2,0%га қарши 43,3%), беморларнинг умумий ва такрорланишларсиз яшовчанлигини 2,9% дан 3,75%гача ортишида эришилган натижалар билан

тасдиқланди. Даволаш ўтказилгандан кейин ПА ва ПВ кичик гуруҳларида суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларидаги лаборатор кўрсаткич натижалари қоннинг клиник таҳлилини қуйидаги ҳолати билан тавсифланди: текширилган кичик гуруҳларга мос ҳолда гемоглобин концентрациясини 1,25 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,26 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага ортиши, эритроцитлар миқдорини 1,2 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) ва 1,1 мартага кўпайиши ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$), СОЭ 1,4 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,3 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага камайиши қайд этилди.

Мазкур ўзгаришлар билан бир қаторда қон ва пешобнинг биокимёвий таҳлилида қуйидагилар аниқланди: қондаги умумий оксил даражасини 1,15 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$) ва 1,16 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) мартага пасайиши, альбумина 1,1 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) ва 1,02 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага ортиши, мочевина даражасини 1,5 ($P_k < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,12 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага пасайиши, қолдиқ азотни 1,2 ($P_k < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,2 ($P_k < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага камайиши, креатининни 1,13 ($P_k < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,17 ($P_k < 0,01$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага камайган, Д-25 ОН 1,7 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,3 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$) мартага ортиши, кальций миқдорини 1,5 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$) ва 1,15 ($P_k > 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага камайиши қайд этилди (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал

Даволашдан кейинги суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларида қоннинг биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари ($M \pm m$)

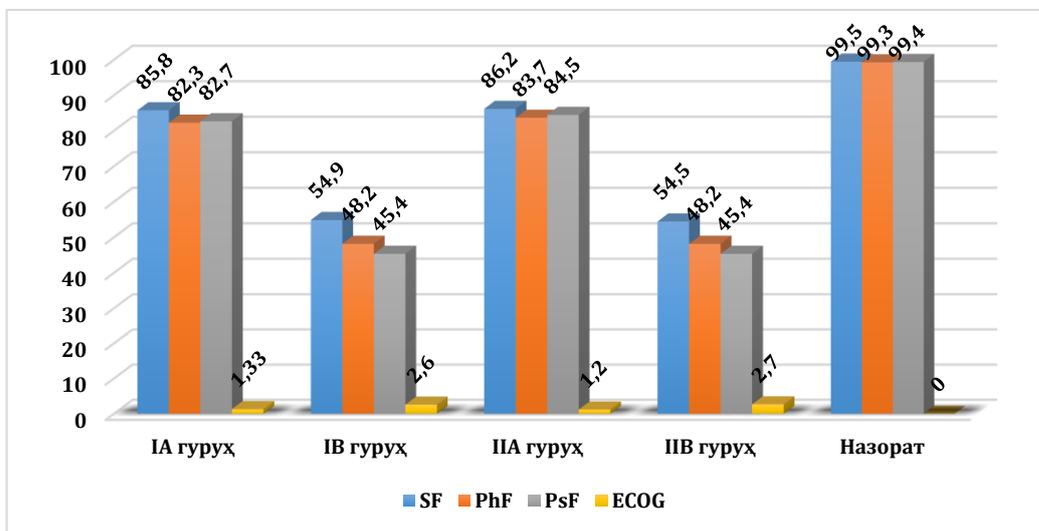
Кўрсаткич	Беморлар гуруҳи		
	Назорат гуруҳи,	Гуруҳ (n=60)	
		II А кичик гуруҳ (n=30)	II В кичик гуруҳ (n=30)
Умумий оксил, г/л	78,21±2,4	74,7±2,9&	74,8±2,3&&
Альбумин, г/л	58,2±2,3	38,8±1,1***&&	35,8±1,0***&&&
Умумий билирубин, мкмоль/л	20±3,2	10,3±0,9*	11,2±0,9*
АЛТ	35±3,8	27,2±4,3	27,1±4,3
АСТ	35±3,6	23,7±2,9*&	23,3±3,0*&
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	10,2±1,9**	17,1±4,7*
Қолдиқ азот, ммоль/л	7,1±0,9	3,7±0,36**	4,0±0,38**
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	101,2±9,3**	102,8±10,3**
Витамин Д3, пг/мл	30±2,4	26,3±0,60&&&	19,8±0,81***&&
Кальций, ммоль/л	2,3±0,01	2,2±0,02&	2,7±0,06

Изоҳ: *- назорат кўрсаткичлари билан таққослаш бўйича ишончли (*- $P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$); &- даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан солиштириш бўйича ишончли (&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,05$; &&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,01$; &&&- $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$).

Бу ўзгаришлар билан бир қаторда шунингдек пешобда оксиллар миқдорини ўрганилган кичик гуруҳларга мос ҳолда 4,4 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,8 ($P_k < 0,001$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага пасайиши кузатилди.

ПА ва ПВ кичик гуруҳларида йил давомида умумий яшовчанлик кўрсаткичи 79,0% ва 51,0%ни ташкил этди, такрорланишларсиз яшовчанлик – 51,0% ва 21,0%ни, уч йиллик умумий яшовчанлик – 72,0% ва 19,0% ни ташкил этди.

Нефротик ва суяк-деструктив асоратлари билан КМ беморлари ҳаёт сифатини келгусида баҳолаш IA ПА кичик гуруҳ беморларида даволашгача бўлган натижалар билан солиштирилганда IB ва ПВ кичик гуруҳидаги беморларда даволашдан кейинги натижалар билан таққосланганда уни сезиларли ортишини кўрсатди. Жумладан IA ва ПА кичик гуруҳларидаги ижтимоий соҳа (SF), жисмоний кўрсаткичлар (PhF), руҳий саломатлик (PsF) кўрсаткичлари даволашгача бўлган шундай кўрсаткичлардан 1,9 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 2,0 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага, 1,71 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,8 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага, 1,81 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,75 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага мос ҳолда ошди; келтирилган кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда даволашдан сўнг IB ва ПВ кичик гуруҳларида улар 1,6 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) ва 1,6 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} < 0,001$) мартага, 1,7 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,73 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага, шунингдек 1,82 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) ва 1,9 ($P_k < 0,05$, $P_{\text{даволашгача}} > 0,05$) мартага, мос ҳолда юқори бўлди (3-расмга қаранг).



3 -расм. Даволашдан кейин нефротик (IA ва IB кичик гуруҳлар) ва суяк-деструктив (IIA ва IIV кичик гуруҳлар) асоратлари бўлган КМ беморларини ҳаёт сифатини баҳолаш.

Бундан келиб чиқадики, келтирилган маълумотлар асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, таклиф этилган даволаш мажмуаси юқори самарадорлиги билан фарқ қилади, буни клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг катта тикланиши ва бунинг оқибатида КМ беморларининг ҳаёт сифати ҳамда

умумий яшовчанлигини ортишидаги ўзгаришлар исботлайди. Бунда шуни таъкидлаб ўтишни истар эдикки, гемодиализи эрта бошлаш 76,0% ҳолатларда буйраклар функциясини тикланишига олиб келади, бунда диализга боғлиқ бўлмаган ҳаёт учун етарли бўлган қисман буйраклар жавоби 60,0%ни, ўлик буйраклар жавоби эса – 16,0%ни ташкил этди. Бундан ташқари, беморни узок муддатли компрессияси ва имобилизациясини олдини олган ҳолда, патологик синишларни жарроҳлик йўли билан даволашни ўтказиш, асоратлар соини қисқартиришга ва ўлим кўрсаткичларини пасайтиришга, беморни тўлақонли ҳаётга қайтариш муддатларин қисқартиришга (2-4 ҳафта) имкон беради. Шубҳасиз, ушбу барча натижалар бемор устида ходимларни кўшимча парвариши, беморни касалхонада бўлиш муддати билан ҳаражатларни қисқартиришга имкон беради.

Шундай қилиб, юқорида келтириб ўтилганлар асосида шундай хулоса қилиш мумкин, КМ полиморф клиник ва лаборатор белгилар билан бирга етарли даражада мураккаб касаллик бўлиб, унинг асосий ноҳуш башорат мезонлари сифатида моноклонал IgA ($P < 0,001$) (нефротик шаклда) ажралиб чиқиши, гемоглобин даражасини 100,0 г/л ($P < 0,001$)дан кам бўлиши, альбуминни 33,0 г/л ($P_k < 0,05$)дан камга пасайиши, креатининни ($644,4 \pm 54,7$ мкмоль/л, $P_k < 0,001$) юқори даражаси, Д25ОН витаминини 20,0 пг/мл ($P_k < 0,001$) пастроққа камайиши, шунингдек нефротик шаклда паренхима қалинлиги кўрсаткичларини пастлиги (14ммдан кам) ва буйраклар ўлчамларини (110ммдан кам) кичиклиги, суяк-деструктив асоратларида эса МПКни (100 НУ га камроққа) пасайиши хизмат қилади. Ўтказилган даволашдан кейин ҳаёт сифатини баҳолаш, шунингдек беморлардаги ОВнинг давомийлиги олиб борилган даволаш самарадорлигини аниқлашда муҳим мезон бўлиб ҳисобланади. Шу билан боғлиқ ҳолда, нефротик ва суяк-деструктив асоратлари бўлган КМ беморларини даволашда тикловчи жарроҳлик амалиётлари ва гемодиализни эрта бошлаш амалий соғлиқни сақлаш учун беморлар ҳаёт сифатини ошириш бўйича ҳам, иқтисодий самарадорлик бўйича ҳам ўзини оқлаган ва келажаги порлоқ бўлиб ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Миелома хасталарда нефропатия ва суяк тизимидаги бузилиши синдромларини даволашнинг янги ёндошуви» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертациясини бажариш натижалари бўйича қуйидаги хулосалар олинди:

1. Миеломали беморларида буйраклар асоратларини ривожланишининг предиктори бўлиб буйраклар паренхимаси ва ўлчамларин кичрайиши, витамин Д, КФТ даражасини пасайиши хизмат қилса, суяк-деструктив асоратлар сифатида эса – суякларнинг минерал зичлигини, витамин Дни пасайиши ва гиперкальциемия хизмат қилади.

2. Иммуноглобулин А ажралиб чиқишини ($p < 0,05$) миеломали нефропатияни оғир ва қайтмас тури билан боғлиқлиги, витамин Д

даражасини пасайишини нефропатиянинг оғирлиги ($r=0,50$) ва суяклар синиши ($r=0,45$) ўртасидаги боғлиқлик ўрнатилди.

3. Гематологик жавобларни олиш VCD курсларида 70% дан ортиқни ташкил этади ва IA-71%, IB-74%, IIА-73%, IIВ-71% гуруҳларида сезиларли аҳамиятга эга бўлмайди. Асоратларни ривожланиши оғир ногиронлик ва эрта ўлимни ортишига олиб келади. ECOG шкаласи бўйича беморларнинг ҳолати ҳар икки гуруҳда ҳам сезиларли яхшиланишга учрамади ва 3 балл сифатида сақланиб қолди. IB гуруҳи беморларининг умумий яшовчанлиги $6,6\pm 1,3$ ни, IIВ да эса $6,5\pm 0,66$ ни ташкил этди.

4. Кўп сонли миеломали беморларни буйраклар ўрнини босувчи ва жарроҳлик амалиёти усуллари қўллаш билан даволашда умумий яшовчанлик ва беморлар ҳаёт сифатининг ўртача кўрсаткичлари IA кичик гуруҳини IB кичик гуруҳи билан солиштирилганда ва IIА кичик гуруҳини IIВ кичик гуруҳи билан таққосланганда 3 мартадан кўпроққа ($p<0,001$) ва деярли 2 мартага ($p<0,001$) сезиларли равишда ошди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

АЧИЛОВА ОЗОДА УМАРКУЛОВНА

**РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОДХОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ
НЕФРОПАТИЕЙ И КОСТНО-ДЕСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib695.

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно практический медицинский центр гематологии.

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

Научный руководитель:	Каримов Хамид Якубович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Исхаков Элдор Джасурович доктор медицинских наук Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2020 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Ш.А. Бабаджанова

Председатель научного семинара при Разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время все большее внимание и интерес исследователей привлекает проблема миеломы (М). Это состояние «...связано с неуклонным ростом и сложностью генеза развития заболевания, высокой частотой нефротических и остеодеструктивных осложнений, значительно снижающих качество жизни больных и приводящее к их ранней летальности...»¹. В этой связи, современная медицина требует определенных критериев для оценки эффективности лечения больных М, включающие критерии ответа на терапию, достижения фазы плато и ее продолжительности...»². «...Клинические проявления миеломы, были достаточно хорошо изучены и описаны рядом специалистов...»³. Однако, данные о взаимосвязи различных нарушений с ограничениями в жизнедеятельности, относящиеся к отдельному социальному уровню функционирования индивида, мобильности больных при миеломе, самообслуживания, бытовой жизни и информация о ключевых сферах жизни весьма малочисленны и не позволяют сделать однозначные выводы.

В мире проводится ряд научных исследований, направленные на поиск и разработку новых эффективных подходов в лечении синдромов нефропатии и нарушений в костной системе у больных М. В связи с этим важно проведение оценки клинических и биохимических маркеров заболевания, обоснование их роли в развитии почечных и костных осложнений у больных миеломой. Оценка взаимосвязи между изменениями иммунохимических и биохимических показателей крови и выраженностью миеломной нефропатии и проявлений тяжести костно-скелетных осложнений, а также общей выживаемости и качества жизни пациентов с костными и почечными осложнениями после стандартного подхода к лечению важна. Имеет особое значение дифференцированный анализ предложенного комплексного лечения осложненной нефропатией и переломом костей миеломы, разработка подходов оценки клинических, инструментальных и лабораторных маркеров при прогнозировании развития почечных и костных осложнений у больных миеломой.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по требованиям мировых стандартов, совершенствования системы здравоохранения и социальной защиты населения определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование

¹Swan, D., Lynch, K., Gurney, M., & O'Dwyer, M. (2019). Current and emerging immunotherapeutic approaches to the treatment of multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*, 10, 204062071985417. doi:10.1177/2040620719854171.

² Moreau, P., Zamagni, E. & Mateos, M. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J.* 9, 38 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0200-1>.

³ Salahuddin A.Z., Alam M.R., Hossain R.M., Feroz S., Zannat H., Mondal M.C., Roy A.S., Robbani M.G., Uddin M.B., Kadir M.S. Renal Involvement as a Presenting Feature of Multiple Myeloma. *Mymensingh Med J.* 2019 Jul;28(3):527-535.

системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»⁴. Данные задачи позволят снизить инвалидности и показателей смертности, возникающих в результате осложнений заболевания путём совершенствования применения современных технологий при выборе новых подходов лечения синдромов нефропатии и нарушений в костной системе у больных с миеломой.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Разработка новых подходов в лечении нефротических и остеодеструктивных осложнений миеломы, в частности терапия нефротическими заменителями и хирургическое лечение остеосинтеза в современной медицине вытягивают малоэффективные методы и являются приоритетным направлением обучения в ряде медицинских центров по всему миру (M. Kehler, S. Koob, A. Kehler, D. Ch. Wirtz, J. Schmolders. Multiple Myeloma – Current Standards in Surgical Treatment, 2019; S. Rocchi, P. Tacchetti, L. Pantani, K. Mancuso, B. Zannetti, M. Cavo, E. Zamagni. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma, 2018). Многие центры проводят исследования, посвященные оценке применения протоколов химиотерапии и трансплантации стволовых клеток в увеличении безрецидивной выживаемости больных ММ (M.Htut, A. D’Souza, A. Krishnan, B. Bruno, M.-J. Zhang, M. Fei et al., 2018; Jain, T., Sonbol, M. B., Firwana, B., Kolla, K. R., Almader-Douglas, D., Palmer, J., & Fonseca, R., 2018.). Российскими авторами также разработаны новые подходы к диагностике и лечению миеломной болезни (Е.В. Крюков, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, С.В. Козырев, И.Г. Дараган-Суцов, В.П. Поп, С.А. Алексеев, 2018). Однако, результаты существующих исследований по лечению миеломы и ее осложнений не

⁴Указ Президента Республики Узбекистан №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

позволяет сделать однозначных выводов о применении конкретных методов в лечении патологических переломов и нефропатий при миеломе, в связи с чем, определение тактики лечения пациента в этом направлении является очень актуальной и высоко востребованной задачей.

Внедрение инновационных технологий и расширение возможностей практической медицины в Республике Узбекистан позволяют направленно подойти к разработке интегрированных методов лечения онкогематологических заболеваний, в том числе и множественной миеломы, на основе доказательной медицины, и, привлечения специалистов узкого профиля (гематологов, нефрологов, невропатологов, нейрохирургов, радиологов, травматологов и других), что способствует значительному повышению качества жизни больных ММ с осложненным течением.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови в рамках проекта гранта ПЗ-20170928629 «Разработка нового подхода лечения больных с множественной миеломой с учётом молекулярно-биологических маркеров прогнозирующих течение заболевания» (2018-2020 гг.).

Целью исследования: является разработка новых подходов к комплексному лечению больных множественной миеломой, осложненной нефропатией и переломом костей.

Задачи исследования:

провести оценку клинических и биохимических маркеров заболевания и оценить их значимость в прогнозировании развития костных и почечных осложнений у больных миеломой;

оценить взаимосвязи между изменениями иммунохимических и биохимических показателей крови и выраженностью тяжести миеломной нефропатии и костно-скелетных осложнений;

оценить общей выживаемости и качества жизни больных с костными и почечными осложнениями после стандартного подхода к терапии;

провести дифференциальный анализ предложенной комплексной терапии миеломы, осложненной нефропатией и переломом костей.

Объектом исследования явились 120 больных миеломой, получившие лечение в клинике Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови в период 2017-2019 гг., а также 80 здоровых лиц, которые служили контрольной группой.

Предметом исследования явились количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов периферической крови больных миеломой и здоровых людей: СОЭ в венозной крови, общий белок, белковые фракции, мочевины, остаточный азот, креатинин, иммуноглобулины IgG и IgA, калий, кальций, витамин D; белок мочи, плотность мочи, образцы мочидля определения содержания белка Бенс-Джонса; материалы из снимков мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для оценки

переломов костей.

Методы исследования. При выполнении работы использованы клинические, морфологические, биохимические, иммунохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано что, у пациентов с миеломной болезнью секреция иммуноглобулина IgA, снижение уровня витамина D, уменьшение размеров и паренхимы почек, снижение скорости клубочковой фильтрации и костно-деструктивные осложнения заболевания связаны со снижением уровня витамина D в крови; доказана роль витамина D регуляции не только минерально-кальциевого обмена в костях, но и его значение в регуляции функции почек;

было обосновано, что нарастающий дефицит витамина D является предиктором угрожающего перелома костей, а гиперкальцемия результатом остеорезорбтивного синдрома, возникающего в результате патологического воздействия злокачественных опухолевых клеток;

доказана высокая эффективность заместительной почечной терапии и восстановительной ортопедии на костях входящих в состав комплексной терапии при миеломной болезни в улучшении качества жизни и увеличении общей выживаемости.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложено включить исследование витамина D наряду со стандартными методами исследования в комплекс диагностических мероприятий для раннего прогнозирования развития почечных и костно-деструктивных осложнений множественной миеломы;

были разработаны новые подходы к комплексному лечению больных множественной миеломой с нефрологическими и костно-скелетными осложнениями;

рекомендовано раннее начало заместительной почечной терапии наряду со стандартной терапией химическим методом, включающей в состав таргетные лекарственные препараты;

это позволило достичь почечной реакции более чем в половине случаев миеломной нефропатии;

восстановительные операции с применением медицинского цемента, остеосинтетических конструкций и пластин, позволили минимизировать время, проведенное в клинике, восстановлению движений в ногах, и, как следствие, продлению жизни и улучшению ее качества;

рекомендовано проведение ранних ортопедических восстановительных операций при отсутствии угрожающих жизни состояниях.

Достоверность результатов исследований обосновывается подтверждением применения в работе теоретических подходов и методов, методологически правильных исследований, достаточным количеством выбранного материала, достаточным количеством пациентов, применением современных методов исследования, на основе взаимодополняющих клинических, морфологических, биохимических, иммунохимических

статистических методов, особенности нового подхода лечения синдромов нефропатии и нарушений в костной системе у больных миеломой были сопоставлены с зарубежным и отечественным опытом, заключении и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы заключается в том, что выявлены маркеры, позволяющие прогнозировать развитие осложнений ММ. Определена роль вида секреции патологических иммуноглобулинов, уровня витамина D в развитии костно-деструктивных осложнений ММ. При оценке качества жизни выявлена ассоциация между уровнем гемоглобина и альбумина с показателями здоровья.

Практическая значимость работы состоит в том, что доказана необходимость раннего применения восстановительных операций на длинных костях при патологических переломах в миеломной болезни. Кроме того, применение химиотерапии и гемодиализа позволяет восстановить функции почек в 50,0% случаях миеломной нефропатии и в 50,0% случаях у пациентов нефропатия переходит в диализнезависимую форму.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатах по обоснованию нового подхода лечения синдромов нефропатии и нарушений в костной системе у больных миеломой:

утверждены методические рекомендации «Экстракорпоральная детоксикация крови плазмаферез при лечении гипервискозного синдрома при множественной миеломе» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/31 от 26 февраля 2020 года). Методические рекомендации позволили определить критерии развития миеломной нефропатии, рекомендуемых время начала гемодиализа, сопроводительной терапии для больных миеломной нефропатией.

утверждены методические рекомендации: «Алгоритм лечения миеломной нефропатии» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/31 от 26 февраля 2020 года). Данные рекомендации позволили оценить эффективные способы коррекции синдрома гипервискоза нефропатической миеломы, а также некоторые особенности течения заболевания, связанного с гиперпротеинемией.

научные результаты по разработке нового подхода лечения нефропатии и костно-деструктивных синдромов у больных множественной миеломой, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического центра нефрологии и трансплантации почки, Ферганского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Министерства Здравоохранения №8н-з/2 от 6 января 2020 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество прогнозирования риска развития почечных и костно-деструктивных осложнений миеломной нефропатии, и, тем самым повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 2 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность и востребованность проведенного исследования, даны характеристики цели и задачам, объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются их научная и практическая значимость, приведен список сведений по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные взгляды на миеломную нефропатию»** приведены современные представления о состоянии общей проблемы миеломы, подробно описываются механизмы развития, а также маркеры почечных и костно-деструктивных осложнений заболевания. Выявлена важность применения лабораторных и инструментальных методов исследования в диагностике и оценке тяжести почечных и костных осложнений при ММ. Кроме того, проанализированы различные подходы в лечении этих агрессивных осложнений заболевания. Однако, существующие результаты исследований не позволяют сделать однозначных выводов, и в этой связи, изучение ранних предикторов развития и поиск новых путей наиболее эффективного комплексного лечения нефротических и остео-деструктивных осложнений ММ, представляется важным и необходимым. Разработан авторский подход к научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования больных миеломой с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями»**, описана клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, подробно приведены сведения о лабораторных и инструментальных методах, использованных в данной работе. Проведено комплексное обследование 120 больных ММ (основная группа: мужчин – 45,0%, женщин – 55,0%) с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в отделении по лечению гемопоэтическими стволовыми клетками клиники НИИГ и ПК МЗ РУз в период 2013-2019 гг., а

также 80 условно-здоровых лиц, которые служили контрольной группой. Возрастные колебания обследованных находились в пределах от 35 до 81 лет, при этом медиана их возраста составила $60,7 \pm 1,8$ лет. Большее количество больных - 40 (66,7%) составили лица в возрасте до 65 лет, тогда как доля старше 65 лет составила 20 (33,3%) случаев.

Диагноз ММ устанавливался согласно рекомендациями ВОЗ (2008), при этом стадия заболевания была установлена на основании классификация по Durie G.M. и Salmon S.E. (1975).

Все обследованные пациенты в зависимости от осложнений разделены на две равные группы: I группа (n=60) – больные ММ осложненной нефропатией и II (n=60) – больные ММ с костно-деструктивными осложнениями. Вместе с этим, каждая из групп, в зависимости от тактики лечения разделена на две подгруппы: IA подгруппа (n=30) – получавшие ПХТ + заместительную почечную терапию; IB подгруппа (n=30) – применяли ПХТ; IIA подгруппа (n=30) – применяли ПХТ + хирургические операции и IIB подгруппа (n=30) – применяли ПХТ + консервативное лечение.

Методы исследования включали проведение клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Клиническое обследование больных ММ включало: осмотр больного, с детализацией жалоб и анамнеза жизни, уточнения наличия отягощенной наследственности, установления болевого синдрома, повреждения опорно-двигательной системы, определения плазмацитом, наличие и степени выраженности отеков и геморрагий.

Лабораторные методы исследования включали проведение клинического анализа крови (определение уровня гемоглобина в г/л; подсчет количества эритроцитов в $10^{12}/л$; цветового показателя, количества тромбоцитов в $10^9/л$; лейкоцитов в $10^9/л$; форменных элементов лейкоцитарной формулы в %; уровня СОЭ в мм/ч) и костного мозга с изучением морфологических и морфометрических характеристик клеточных элементов (диагностическое значение имело увеличение количества плазматических клеток более 5%); биохимического анализа крови (определение количества общего белка в г/л; альбумина в г/л; мочевины в ммоль/л; остаточного азота в ммоль/л; креатинина в мкмоль/л; СКФ в мл/мин; содержание калия в ммоль/л; кальция в ммоль/л и витамина Д в пг/мл) и мочи (количество, прозрачность, цвет, содержание общего белка, г/л; белка Бенс-Джонса, плотности мочи, количество лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения); иммунохимическое исследование для установления иммунохимического варианта ММ с иммунофиксацией сывороточных Ig (обнаружение моноклонального иммуноглобулина Ig тяжелых (G, A и редких типов), легких цепей (κ , λ) и свободных цепей (free κ , λ)).

Исследование показателей клинического анализа крови выполнялось с помощью гематологического анализатора Mindray (China), вместе с тем морфологический анализ форменных элементов крови и костного мозга проводился с применением световой микроскопии (N-300M); биохимическое

исследование крови и мочи – с помощью биохимического анализатора Mindray (Китай) и световой микроскопи (N-300M) с использованием реактивов фирмы «Human»; иммунохимическое исследование моноклонального иммуноглобулина Ig выполнялось с использованием аппаратуры и реактивов фирмы «InterlabPretty» (Interlab, Italy).

В перечень инструментальных исследований входило проведение: стандартной обзорной рентгенографии костей скелета с помощью рентгенологического аппарата EDR-750B (Венгрия); мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и компьютерной томографии (КТ) для более точного изучения костных поражений с детализацией остеодеструкций костей скелета.

Методы оценки качества жизни больных ММ проводилось согласно критериям WHOQOL-100 (WHOQOL-BREF укороченная версия) по валидированной русской версии ВОЗКЖ-100 (2008год).

Характеристика методов лечения у больных ММ: все пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) по схеме VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11; циклофосфамид 400 мг в/в кап., дни 1, 8 или 200 мг в/в кап., дни 1, 4, 8, 11 или 50 мг внутрь, дни 1-14; дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4 или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Лечение возобновлялось на 22 день). Почечная заместительная терапия между курсами ПХТ предусматривала проведение курсов гемодиализа (ГД) 3 раза в неделю (4 курса). Хирургическое лечение костных повреждений включало проведение декомпрессионных операций, цементной вертебропластики, транспедикулярные фиксации позвонков металлическими пластинами и титановым кейджем.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью 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. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные и инструментальные проявления у больных множественной миеломой с почечными и костно-деструктивными осложнениями»** представлены результаты изучения клинических, лабораторных и инструментальных данных у больных ММ. В частности, установлено, что в клинической картине больных ММ осложненной нефропатией превалировали уремические симптомы, проявлявшиеся отвращением к пище (75,5%), повышением артериального давления крови (63,3%), снижением суточного диуреза менее 500 мл/сут (48,0%), периферическими отеками (45%), тошнотой (45,0%), рвотой (13,0%), прогрессирующим снижением массы тела (25%), а также выпотом в грудную и брюшную полость (8,0%) больных (смотрите Рисунок 1).

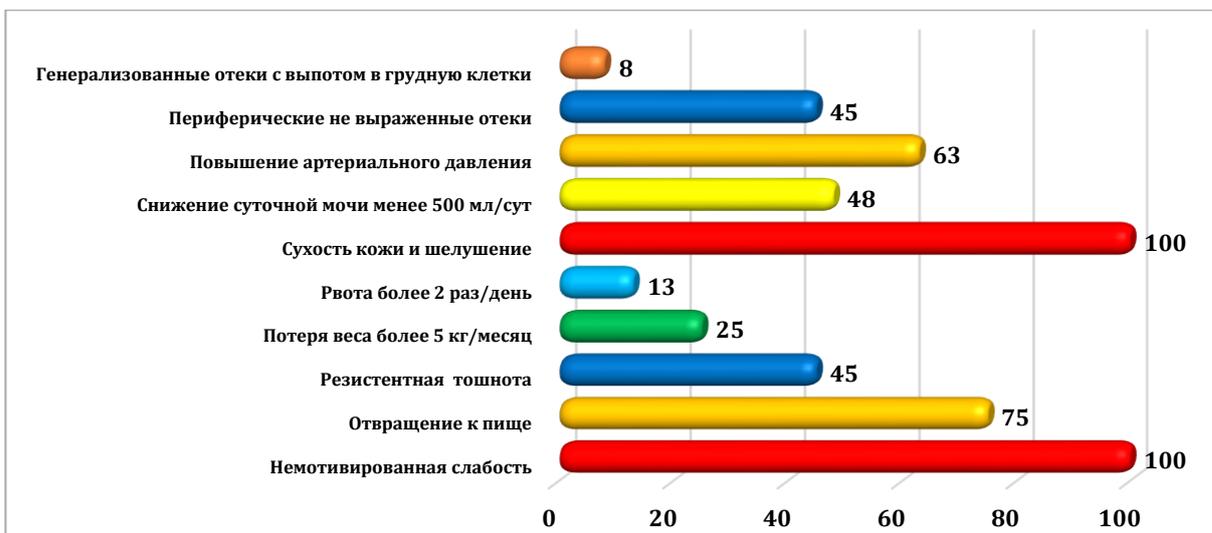


Рис. 1. Частота уремических проявлений у больных ММ с нефротическими осложнениями

При этом, важно отметить, что у больных ММ основным клиническим прогностическим маркером развития нефропатии является эпизод анурии от 24-48 часов.

Анализ клинических проявлений среди пациентов ММ с костно-деструктивными осложнениями показал наиболее частую регистрацию перелом (переломом поясничных позвонков в 10,0%, переломом грудных позвонков в 10,0%, перелом шейных позвонков в 3,3%, сочетанные поражениями грудного и поясничного отделов позвоночника в 18,3%, сочетанные переломы ребер и костей позвоночника в 6,7%, переломы бедра в 6,7%, переломы плечевой кости в 10,0%, повреждения челюсти, таза, черепа, лопаток и ключицы в 21,7% случаях). В то же время случаи различных плазмоцитом лицевого черепа, лопаток, позвонков, длинных трубчатых костей составили 13,3%. Кроме того, поражения костей сопровождались выраженной в различной степени оссалгией (93,4%), ограничением физической активности (100,0%), снижением роста более чем на 3 см (45,0%) и нарушением осанки (30,0%) (смотрите Рисунок 2).



Рис. 2. Частота поражения костей по данным рентгенологических исследований у больных ММ с костно-деструктивными осложнениями.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, позволили верифицировать диагноз и определить прогностические маркеры развития тяжелого течения и осложнений у больных ММ. В частности, среди обследованных больных ММ с ПН (n=60) установлена секреция моноклонального иммуноглобулина IgG (κ и λ) в 71,7%, а моноклонального иммуноглобулина IgA (κ и λ) лишь в 7 (11,7%) случаях. При этом, наиболее тяжелые почечные нарушения необратимого характера выявлены среди пациентов с IgA, что позволяет определить наличие секреции IgA как прогностически неблагоприятного маркера риска развития тяжелой нефропатии. В то же время, тяжесть костно-деструктивных осложнений не ассоциировалась с секрецией как IgG (λ и κ), так и IgA (λ и κ).

Наряду с этим, в клиническом анализе крови у больных ММ с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями выявлены характерны изменения. Так, в IA и IB подгруппах, по сравнению с контролем, наблюдались статистически достоверное снижение концентрации гемоглобина в 2,0 ($P_{\kappa}<0,001$) и 1,9 ($P_{\kappa}<0,001$) раз, количества эритроцитов в 2 раза ($P_{\kappa}<0,05$), тромбоцитов в 2,12 ($P_{\kappa}<0,001$) и 1,75 ($P_{\kappa}<0,001$) раз, ускорение СОЭ в 7,6 ($P_{\kappa}<0,001$) и 9,5 ($P_{\kappa}<0,001$) раз, а также увеличение в костном мозге плазматических клеток в 63,8 ($P_{\kappa}<0,001$) и 65,8 раз ($P_{\kappa}<0,001$). В группе пациентов ММ с костно-деструктивными осложнениями, по сравнению с контрольными значениями, отмечены в среднем снижение концентрации гемоглобина в 1,4 ($P_{\kappa}<0,001$) раза, количества эритроцитов в 1,3 раза ($P_{\kappa}>0,05$), ускорением СОЭ в 6,45 ($P_{\kappa}<0,001$) раз, и увеличение плазматических клеток в костном мозге в 62,8 ($P_{\kappa}<0,001$) раз (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Показатели общего клинического анализа крови у больных ММ осложненной нефропатией до лечения, $M \pm m$

Показатель	Группы обследованных		
	Контрольная группа,	I группа (n=60)	
		IA подгруппа, (n=30)	IB подгруппа (n=30)
Гемоглобин, г/л	121,2±2,8	59,4±2,2***	64,0±1,6***
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,1±0,9	2,0±0,10*	2,1±0,09*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	242,2±9,2	114,1±13,1***	138,6 ±12,6***
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,82±1,2	9,1±1,9	9,3±1,9
Лимфоциты, %	23±3,7	36,3±2,2**	36,4±2,2**
СОЭ, мм/ч	5,3±1,1	40,2±5,0***	50,6±4,6***

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле (*- $P_{\kappa}<0,05$; **- $P_{\kappa}<0,01$; ***- $P_{\kappa}<0,001$).

Во II группе больных ММ также проведен анализ показателей общего клинического анализа крови. При этом, во ПА и ПВ подгруппах концентрация гемоглобина ($87,0 \pm 2,7$ г/л, $P_k < 0,001$ и $85,8 \pm 2,7$ г/л, $P_k < 0,001$) и количество эритроцитов ($3,1 \pm 0,13 \times 10^{12}/л$, $P_k > 0,05$ и $3,2 \pm 0,10 \times 10^{12}/л$, $P_k > 0,05$) как и в I группе больных ММ оказались сниженными, но в меньшей степени в сравнении с таковыми у больных ММ с почечными осложнениями.

Количество тромбоцитов и лейкоцитов у больных во ПА и ПВ подгруппах не отклонялись от нормальных величин и составили $195,0 \pm 16,1 \times 10^9/л$ ($P_k < 0,05$) и $192,1 \pm 15,5 \times 10^9/л$ ($P_k < 0,05$), а также $7,0 \pm 0,63 \times 10^9/л$ ($P_k > 0,05$) и $7,3 \pm 0,66 \times 10^9/л$ ($P_k > 0,05$). Тем не менее среди пациентов этой группы регистрировались отклонения в количестве тромбоцитов (минимальное снижение до $58,9 \times 10^9/л$) и лейкоцитов (минимальное до $2,6 \times 10^9/л$, максимальное до $13,4 \times 10^9/л$). Количество лимфоцитов в подгруппах составили $31,2 \pm 1,6\%$ ($P_k < 0,05$) и $31,4 \pm 1,7\%$ ($P_k < 0,05$). При этом среди больных ММ их минимальное число снижалось до 17%, то максимальное повышение достигало 49%. Между тем уровень СОЭ в ПА и ПВ подгруппах в среднем был повышен до $35,0 \pm 4,9$ мм/ч ($P_k < 0,001$) и $33,4 \pm 4,5$ мм/ч ($P_k < 0,001$) (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

Показатели общего клинического анализа крови у больных ММ с костно-деструктивными осложнениями и в контрольной группе, $M \pm m$

Показатель	Группы обследованных		
	Контрольная группа,	II группа (n=60)	
		II А подгруппа, (n=30)	II В подгруппа (n=30)
Гемоглобин, г/л	$121,2 \pm 2,8$	$87,0 \pm 2,7^{***}$	$85,8 \pm 2,7^{***}$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,1 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,13$	$3,2 \pm 0,10$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$242,2 \pm 9,2$	$195,0 \pm 16,1^*$	$192,1 \pm 15,5^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$5,82 \pm 1,2$	$7,0 \pm 0,63$	$7,3 \pm 0,66$
Лимфоциты, %	$23 \pm 3,7$	$31,2 \pm 1,6^*$	$31,4 \pm 1,7^*$
СОЭ, мм/ч	$5,3 \pm 1,1$	$35,0 \pm 4,9^{***}$	$33,4 \pm 4,5^{***}$

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле ($*-P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$).

Выраженность основного патологического миеломного процесса и почечных нарушений у больных в IA и IB подгруппах ассоциировались и изменениями в биохимическом анализе крови, а также мочи, проявлявшиеся по сравнению с контрольными значениями: снижением альбумина в 1,72 ($P_k < 0,001$) и 1,64 ($P_k < 0,001$) раза; статистически значимым увеличением концентрации мочевины в 6,3 ($P_k < 0,001$) и 5,5 ($P_k < 0,001$) раза; остаточного азота в 1,35 ($P_k < 0,05$) и 1,36 ($P_k < 0,05$) раз; креатинина в 10,0 ($P_k < 0,001$) и 9,7 ($P_k < 0,001$) раз; снижением уровней калия и Д-25 ОН в 1,42 ($P_k < 0,05$) и 1,7 ($P_k < 0,05$), а также в 1,39 ($P_k < 0,05$) и 1,7 ($P_k < 0,05$) раз (смотрите Таблицу 3).

Все эти изменения сопровождались снижением в среднем СКФ в 6,8 ($P_k < 0,001$) и 2,1 ($P_k < 0,001$) раза, выявлением в моче белка Бенс-Джонса в

36,7% случаях, статистически достоверное увеличение количества общего белка в 3,72 раза ($P_k < 0,001$) и 3,43 раза ($P_k < 0,001$) соответственно в изученных подгруппах больных ММ.

Вместе с тем, оценка инструментальных данных почек по результатам ультразвукового исследования в IA подгруппе показала наибольшую регистрацию частоты уменьшения размеров и толщины паренхимы почек в 1,25 (30,0%) и 2,25 (64,0%) раза по сравнению с таковыми в IB (26,7% и 26,7%) подгруппе.

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови у больных ММ осложненной нефропатией до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных		
	Контрольная группа, (n=80)	I группа (n=60)	
		IA подгруппа, (n=30)	IB подгруппа (n=30)
Общий белок, г/л	78,21±2,4	84,2±6,2	93,2±4,5*
Альбумин, г/л	58,2±2,3	33,9±1,0***	35,4±0,93***
Билирубин общий, мкмоль/л	20,0±3,2	11,5±0,68*	11,7±0,7*
АЛТ, ед	35,0±3,8	31,4±3,2	32,3±3,3
АСТ, ед	35,0±3,6	31,1±3,4	30,8±3,4
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	24,1±1,4***	20,1±1,3***
Остаточный азот, ммоль/л	7,1±0,9	9,6±0,64*	9,4±0,60*
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	644,4±54,7***	631,1±51,6***
Д-25ОН, пг/мл	30±2,4	18,0±0,84***	17,7±0,82***
Калий, мкмоль/л	4,3±0,02	6,1±0,05*	6,0±0,07*

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле ($*-P_k < 0,05$; ** - $P_k < 0,01$; *** - $P_k < 0,001$).

Биохимические показатели крови во ПА и ПВ подгруппах (по сравнению с контроле) характеризовались достоверным снижением количества альбумина в 1,7 (34,1±0,93 г/л, $P_k < 0,001$) и 1,9 (30,2±0,69 г/л, $P_k < 0,001$) раз; увеличение концентрации мочевины в 4,0 (15,2±3,7 ммоль/л, $P_k < 0,01$) и 5,0 (19,1±5,0 ммоль/л, $P_k < 0,01$) раз; креатинина в 1,8 (114,7±12,2 мкмоль/л, $P_k < 0,001$) и 1,85 (119,9±13,4 мкмоль/л, $P_k < 0,001$) раза; снижением Д-25 ОН в 2,0 раза (15,5±1,0 пг/мл, $P_k < 0,001$ и 15,7±1,0 пг/мл, $P_k < 0,001$) и кальция в 1,43 (3,3±0,02 ммоль/л, $P_k < 0,01$) и 1,35 (3,1±0,03 ммоль/л, $P_k < 0,05$) раза (смотрите Таблицу 4).

В моче у этой категории больных белок Бенс-Джонса выявлялся в 20,0% и 26,7% случаях, при этом, количество белка достоверно увеличивалось в 1,34 ($P_k < 0,001$) и 1,2 ($P_k < 0,001$) раза, соответственно подгруппам больных ПА и ПВ.

Таким образом, анализируя вышеприведенные изменения в клиническом статусе и в результатах лабораторно-инструментальных исследований у пациентов ММ показателями, определяющими тяжесть нефропатии, является снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ менее 29 мл/мин),

уменьшение размеров паренхимы (<12 мм) и почки (<110x60 мм), снижение витамина Д (ниже 20,0 пг/мл), а также показателями, определяющими тяжесть костно-деструктивного синдрома, является плотность кости (ПК до +20,7±2,2), уровень витамина Д (ниже 20,0 пг/мл) и гиперкальциемия (более 2,85±0,01 ммоль/л).

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови у больных ММ с костно-деструктивными осложнениями до лечения, (M±m)

Показатель	Группы больных		
	Контрольная группа, (n=80)	II группа (n=60)	
		II А подгруппа, (n=30)	II В подгруппа (n=30)
Общий белок, г/л	78,21±2,4	86,5±4,9	90,1±4,6*
Альбумин, г/л	58,2±2,3	34,1±0,93***	30,2±0,69***
Билирубин общий, мкмоль/л	20,0±3,2	11,1±0,46*	11,5±0,48*
АЛТ, ед	35,0±3,8	18,4±4,9*	19,0±4,8*
АСТ, ед	35,0±3,6	13,7±3,1***	14,3±3,1***
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	15,2±3,7**	19,1±5,0**
Остаточный азот, ммоль/л	7,1±0,9	4,3±0,52*	4,7±0,56*
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	114,7±12,2***	119,9±13,4***
Д-25ОН, пг/мл	30±2,4	15,5±1,0***	15,7±1,0***
Кальций, ммоль/л	2,3±0,01	3,3±0,02*	3,1±0,02*

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле (*- $P_k < 0,05$; **- $P_k < 0,01$; ***- $P_k < 0,001$).

Оценка качества жизни пациентов ММ с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями позволило установить его снижение по отношению к контролю, которое выразалось снижением социальной сферы (SF), физического (PF) и психического здоровья (PhF) в IA и IB, а также во IIА и IIВ подгруппах почти в 2,0 ($P_k < 0,05$) и 2,0 ($P_k < 0,05$) раза, в 2,0 ($P_k < 0,05$) и 2,1 ($P_k < 0,05$) раза, в 2,2 ($P_k < 0,05$) и 2,2 ($P_k < 0,05$) раза, общего статус здоровья больных (ECOG) в 2,9 раза ($P_k < 0,05$).

Обобщая вышеприведенные данные, можно заключить, что проведенные исследования у больных ММ позволили определить клинические и лабораторно-инструментальные факторы, позволяющие при первичном обращении больных прогнозировать развитие тяжелых почечных и костно-деструктивных осложнений. В свою очередь, это является очень важным и необходимым в определении индивидуальной тактики ведения больного, схемы планируемой терапии, способствующие повышению качества и общей выживаемости больных ММ.

В четвертой главе диссертации «Оценка эффективности комплексного лечения пациентов множественной миеломой осложненной нефропатией и переломами» представлены результаты изучения эффективности проведенной терапии у больных ММ.

Проведенные исследования у больных ММ с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями после проведенного лечения показывают улучшение общего статуса больных за счет снижения отрицательного влияния основного онкологического процесса в каждой изученной подгруппе (IA и IB, а также IIA и IIB). Однако, важно отметить, что результаты после лечения имели весьма значимые различия между A и B подгруппами обследованных групп, а именно, максимально положительная динамика наблюдалась в IA и IIA подгруппах. В частности, замена в стандартной схеме VCD дексаметазона на метилпреднизолон привело к снижению частоты побочных эффектов ГКС в IA подгруппе больных ММ по сравнению с IB подгруппой: частоты генерализованных отеков в 7,5 раз, повышение артериального давления в 6,0 раз, диспептических нарушений в 5,0 раз.

Во IIB подгруппе больных ММ, применение консервативного лечения костно-деструктивных осложнений в виде длительной иммобилизации, гипсовых повязок, вынужденного постельного режима приводило к развитию следующих осложнений: тромбоза вен нижних конечностей в 4 (13,3%), пролежней в 21 (70,0%), инфекции мягких тканей в 2 (6,6%), атония мочевого пузыря и кишечника в 6 (20,0%) случаях. Вместе с этим, несмотря на проводимое консервативное лечение переломов, у пациентов этой подгруппы наблюдались постоянные боли в местах переломов и смещение осколков костей, отсутствие сращения или неправильное сращение переломов, что в итоге, соответственно, приводило к потере самообслуживания больных.

Анализ результатов лабораторных исследований в IA подгруппе позволил установить существенные различия по сравнению с результатами до лечения и после лечения в IB клиническом анализе крови: увеличение концентрации гемоглобина в 1,6 ($P_K < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,001$) и 1,3 ($P_K < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,001$) раза, количества эритроцитов в 1,65 ($P_K > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,001$) и 1,4 раза ($P_K > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,001$), снижение уровня СОЭ в 1,5 ($P_K < 0,0$, $P_{до\ леч} < 0,05$) и 1,4 ($P_K < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,05$) раза, соответственно (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5

Показатели общего клинического анализа крови у больных ММ осложненной нефропатией после лечения, $M \pm m$

Показатель	Группы обследованных		
	Контрольная группа,	I группа (n=60)	
		I A подгруппа, (n=30)	I B подгруппа (n=30)
Гемоглобин, г/л	121,2±2,8	95,2±3,9***&&&	78,2±1,8***&&&
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,1±0,9	3,3±0,13&&&	2,9±0,11&&&
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	242,2±9,2	182,4±14,9**&&	152,8±12,5***
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,82±1,2	6,1±0,59	6,5±0,68
Лимфоциты, %	23±3,7	29,4±1,4&	33,4±1,8*
СОЭ, мм/ч	5,3±1,1	27,4±3,2**&	36,5±4,2***&

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле ($*-P_K < 0,05$; **- $P_K < 0,01$; ***- $P_K < 0,001$); &- достоверно по сравнению с показателями до лечения ($\&-P_{до\ леч} < 0,05$; &&- $P_{до\ леч} < 0,01$; &&&- $P_{до\ леч} < 0,001$).

У пациентов этих подгрупп в биохимическом анализе крови и мочи: снижение уровня общего белка в 1,15 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}>0,05$) и 1,16 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}>0,05$) раз, повышением количества альбумина в 1,42 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,02 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}>0,05$) раз, снижением уровней мочевины в 2,0 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,4 ($P_{к}<0,01$, $P_{до\ леч}<0,01$) раз, остаточного азота в 2,2 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,4 ($P_{к}>0,01$, $P_{до\ леч}<0,01$) раза, креатинина в 6,0 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 3,6 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) раз, повышение Д-25 ОН в 1,6 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,2 ($P_{к}<0,01$, $P_{до\ леч}<0,01$) раз, снижением содержания калия в 1,33 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}<0,05$) и 1,05 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}>0,05$) раз, повышение СКФ в 3,6 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,3 раз ($P_{к}>0,01$, $P_{до\ леч}>0,05$) (смотрите Таблицу 6), и, вместе с этими изменениями снижение уровня белка в моче в 35,0 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 2,0 ($P_{к}<0,001$, $P_{до\ леч}<0,001$) раза, соответственно исследованным подгруппам.

Таблица 6

Показатели биохимического анализа крови у больных ММ, осложненной нефропатией после лечения ($M\pm m$)

Показатель	Группы больных		
	Контрольная группа,	I группа (n=60)	
		I A подгруппа, (n=30)	I B подгруппа (n=30)
Общий белок, г/л	78,21±2,4	73,4±3,9	80,4±4,6
Альбумин, г/л	58,2±2,3	48,0±1,0***&&&	36,2±1,2***
Билирубин общий, мкмоль/л	20±3,2	12,2±0,70*	12,2±0,70*
АЛТ	35±3,8	35,0±5,5	31,7±3,4
АСТ	35±3,6	33,9±4,8	30,6±3,2
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	12,1±1,2***&&&	14,7±1,2***&&
Остаточный азот, ммоль/л	7,1±0,9	4,3±0,3**&&&	6,9±0,58&&&
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	107,3±7,0***&&&	175,3±15,5***&&&
Витамин Д3, пг/мл	30,0±2,4	28,0±1,1&&&	21,3±0,56**&&
СКФ, мл/мин	98,7±3,7	82,5±5,0&&&	56,5±1,84**
Калий, мкмоль/л	4,3±0,02	4,6±0,1&	5,7±0,07

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле ($*-P_{к}<0,05$; **- $P_{к}<0,01$; ***- $P_{к}<0,001$); &- достоверно по сравнению с показателями до лечения ($&-P_{до\ леч}<0,05$; &&- $P_{до\ леч}<0,01$; &&&- $P_{до\ леч}<0,001$).

Кроме того, наибольшая эффективность лечения достигнутая в IA подгруппе, подтверждалась низкими показателями летальности (2,0% против 43,3%), увеличением общей и безрецидивной выживаемости больных в 2,9 и 3,75 раза, по сравнению с таковыми в IB подгруппе больных ММ осложненной нефропатией. Результаты лабораторных показателей у больных ММ с костно-деструктивными осложнениями в подгруппах IA и IB, после проведенного лечения, характеризовались в клиническом анализе крови: повышением концентрации гемоглобина в 1,25 ($P_{к}<0,05$, $P_{до\ леч}<0,001$) и 1,26 ($P_{к}<0,05$, $P_{до\ леч}<0,001$) раз, увеличением количества эритроцитов в 1,2 ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}<0,01$) и 1,1 раза ($P_{к}>0,05$, $P_{до\ леч}<0,01$), снижением СОЭ в 1,4

($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} > 0,05$) и 1,3 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раза, соответственно исследованным подгруппам.

Наряду с этими изменениями в биохимическом анализе крови и мочи установлено: снижение уровня общего белка крови в 1,15 ($P_{к} > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,05$) и 1,16 ($P_{к} > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,01$) раз, увеличение количества альбумина в 1,1 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,01$) и 1,02 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,001$) раза, снижение уровней мочевины в 1,5 ($P_{к} < 0,01$, $P_{до\ леч} > 0,05$) и 1,12 ($P_{к} < 0,05$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раз, остаточного азота в 1,2 ($P_{к} < 0,01$, $P_{до\ леч} > 0,05$) и 1,2 ($P_{к} < 0,01$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раза, креатинина в 1,13 ($P_{к} < 0,01$, $P_{до\ леч} > 0,05$) и 1,17 ($P_{к} < 0,01$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раз, повышение Д-25 ОН в 1,7 ($P_{к} > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,001$) и 1,3 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,01$) раз, снижение содержания кальция в 1,5 ($P_{к} > 0,05$, $P_{до\ леч} < 0,05$) и 1,15 ($P_{к} > 0,05$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раз (смотрите Таблицу 7).

Таблица 7

Показатели биохимического анализа крови у больных ММ с костно-деструктивными осложнениями после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных		
	Контрольная группа,	II группа (n=60)	
		II А подгруппа (n=30)	II В подгруппа (n=30)
Общий белок, г/л	78,21±2,4	74,7±2,9&	74,8±2,3&&
Альбумин, г/л	58,2±2,3	38,8±1,1***&&	35,8±1,0***&&&
Билирубин общий, мкмоль/л	20±3,2	10,3±0,9*	11,2±0,9*
АЛТ	35±3,8	27,2±4,3	27,1±4,3
АСТ	35±3,6	23,7±2,9*&	23,3±3,0*&
Мочевина, ммоль/л	3,8±0,12	10,2±1,9**	17,1±4,7*
Остаточный азот, ммоль/л	7,1±0,9	3,7±0,36**	4,0±0,38**
Креатинин, мкмоль/л	64,6±2,1	101,2±9,3**	102,8±10,3**
Витамин Д3, пг/мл	30±2,4	26,3±0,60&&&	19,8±0,81***&&
Кальций, ммоль/л	2,3±0,01	2,2±0,02&	2,7±0,06

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в контроле (*- $P_{к} < 0,05$; **- $P_{к} < 0,01$; ***- $P_{к} < 0,001$); &- достоверно по сравнению с показателями до лечения (&- $P_{до\ леч} < 0,05$; &&- $P_{до\ леч} < 0,01$; &&&- $P_{до\ леч} < 0,001$).

Наряду с этими изменениями также наблюдалось снижение содержания белка в моче в 4,4 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} < 0,001$) и 1,8 ($P_{к} < 0,001$, $P_{до\ леч} > 0,05$) раз, соответственно изученным подгруппам.

В подгруппах IIА и IIВ показатель общей выживаемости в течении года составила 79,0% и 51,0%, безрецидивная выживаемость – 51,0% и 21,0%, трехлетняя общая выживаемость – 72,0% и 19,0%.

Проведенная далее, оценка качества жизни пациентов ММ с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями показал значительное его повышение в IIА и IIА подгруппах больных по сравнению с результатами до лечения, так и после лечения в подгруппах IIВ и IIВ. В частности, показатели социальной сферы (SF), физического (PhF), психического здоровья (PsyF) в IIА и IIА подгруппах превысили таковые

показатели до лечения в 1,9 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) и 2,0 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) раз, 1,71 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) и 1,8 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) раз, 1,81 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) и 1,75 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) раза, соответственно; в сравнении с приведенными показателями после лечения в IB и IIB подгруппах они превышали в 1,6 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) и 1,6 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} < 0,001$) раз, в 1,7 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} > 0,05$) и 1,73 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} > 0,05$) раза, а также в 1,82 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} > 0,05$) и 1,9 ($P_{\text{к}} < 0,05$, $P_{\text{до леч}} > 0,05$) раза, соответственно (смотрите Рисунок 3).

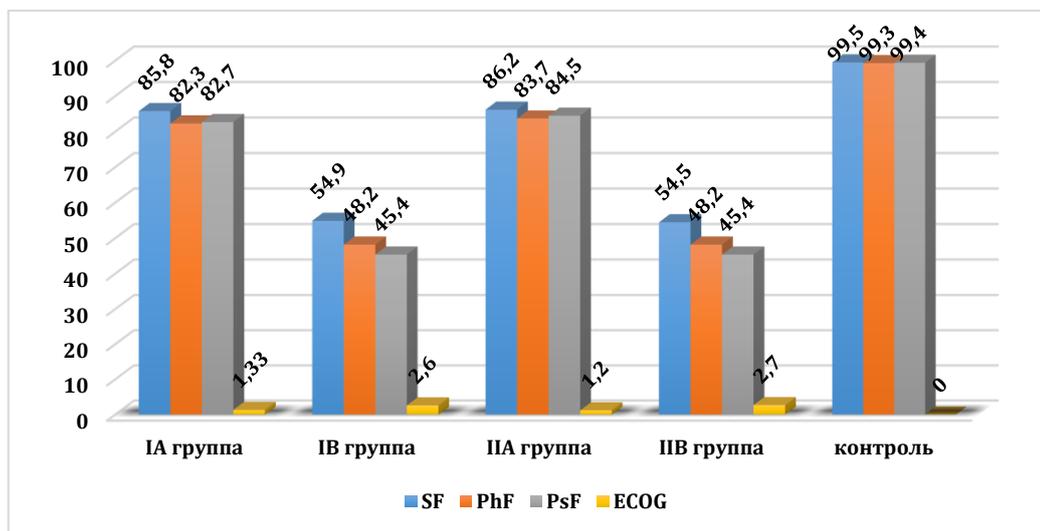


Рис. 3. Оценка качества жизни больных ММ с нефротическими (IA и IB подгруппы) и костно-деструктивными (IIA и IIB подгруппы) осложнениями после лечения.

Следовательно, на основании приведенных данных, можно заключить, что предложенная комплексная терапия отличается большей эффективностью, что доказывает большее восстановление клинко-лабораторных показателей, и, как результат этих изменений повышение общей выживаемости и качества жизни больных ММ. В этом плане, хотелось бы отметить, что раннее начало гемодиализа приводит к восстановлению функции почек в 76,0%, при этом частичный почечный ответ, достаточный для диализнезависимой жизни составил 60,0%, а полный почечный ответ – 16,0%. Кроме того, проведение оперативного лечения патологических переломов, предупреждая длительную компрессию и иммобилизацию пациента, позволяет сократить количество осложнений, и снизить показатели летальности, сократить сроки возвращения человека к полноценной жизни (2-4 недели). Несомненно, все эти результаты, позволяют сократить расходы связанные с длительностью госпитализации больных, уходом дополнительного персонала за пациентом.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что ММ представляет собой довольно сложное заболевание с полиморфными клиническими и лабораторными проявлениями, основными критериями неблагоприятного прогноза которого служат секреция моноклонального IgA ($P < 0,001$) (при нефротической форме), уровень гемоглобина менее 100,0 г/л ($P < 0,001$), снижение альбумина менее 33,0 г/л ($P < 0,05$), высокие уровни

креатинина ($644,4 \pm 54,7$ мкмоль/л, $P_k < 0,001$), снижение витамина Д25ОН ниже 20,0 пг/мл ($P_k < 0,001$), а также при нефротической форме низкие показатели толщины паренхимы (менее 14мм) и размеров почек (менее 110мм), при костно-деструктивных осложнениях снижение МПК (менее 100 НУ). Оценка качества жизни после проведенной терапии, а также длительность ОВ больных являются важными критериями определения эффективности проводимого лечения. В этой связи, раннее начало гемодиализа и хирургических восстановительных операций в лечении больных ММ с нефротическими и костно-деструктивными осложнениями являются оправданным и перспективным как в плане повышения качества их жизни, так и экономического эффекта для практического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Разработка нового подхода лечения больных множественной миеломой, осложнённой нефропатией и костно-деструктивным синдромом» были сформулированы следующие выводы:

1. У больных с миеломой предиктором развития почечных осложнений служат уменьшение паренхимы и размера почек, снижение витамина Д, уровня СКФ, а в качестве костно-деструктивных осложнений служат – снижение минеральной плотности костей, витамина Д и гиперкальциемия.

2. Было установлена связь между секрецией иммуноглобулина А ($p < 0,05$) с тяжелой и необратимой миеломной нефропатией, снижением уровня витамина Д - с тяжестью нефропатии ($r = 0,50$) и переломом костей ($r = 0,45$).

3. Получение гематологического ответа составляет более 70% при курсах VCD и не имеют значимых различий в группах наблюдения IA-71%, IB-74%, IIA-73%, IIB-71%. Развитие осложнений приводит к тяжелой инвалидизации и увеличению ранней смерти. По шкале ECOG состояние больных не подвергалось значительного улучшения в обеих группах и сохранился на уровне 3 балла. Общая выживаемость у пациентов группы IB составила $6,6 \pm 1,3$ месяцев, а в группе IIB составила $6,5 \pm 0,66$ месяцев.

4. При лечении пациентов с множественной миеломой с использованием заменителей почек и хирургических методов, общая выживаемость и средние показатели качества жизни пациентов значительно увеличились более чем в 3 раза при сравнении подгруппы IA с подгруппой IB ($p < 0,001$), и почти в 2 раза при сравнении подгруппы IIA с подгруппой IIB ($p < 0,001$).

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

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

ACHILOVA OZODA UMARKULOVNA

**DEVELOPMENT OF A NEW APPROACH TO TREATING PATIENTS
WITH MULTIPLE MYELOMA, COMPLICATED BY NEPHROPATHY
AND BONE-DESTRUCTIVE SYNDROME**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.2.PhD/Tib695.

Doctoral dissertation was carried out at the Scientific research institute of Hematology and transfusion of blood.

The dissertation abstract 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 adviser:

Karimov Khamid Yakubovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Iskhakov Eldor Djasurovich
Doctor of Medical Sciences

Abdikhakimov Abdullah Nusratillaevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

**Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Nephrology and Kidney
Transplantation**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2020, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.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) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2020.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2020)

A.G. Gadaev

Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, docent

S.A. Babadjanova

Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the study is to develop new approaches to complex treatment of patients with multiple myeloma complicated by nephropathy and bone fractures.

The object of the study was 120 patients with MM who were monitored and treated in the clinic of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2017 to 2019, as well as 80 healthy individuals who served as the control.

The scientific novelty of the study is as follows:

it is proved that, in patients with multiple myeloma is the secretion of the immunoglobulin IgA, a decrease in the level of vitamin D, reducing the size and parenchyma of the kidneys, reduced glomerular filtration rate and bone-destructive complications of the disease associated with reduced level of vitamin D in the blood; proved the role of vitamin D regulation of not only mineral-calcium exchange in the bones, but his importance in the regulation of renal function;

it was proved that increasing vitamin d deficiency is a predictor of threatening bone fracture, and hypercalcemia is the result of osteoresorptive syndrome resulting from the pathological effects of malignant tumor cells;

the high efficiency of renal replacement therapy and restorative orthopedics on bones that are part of complex therapy for myeloma has been proven to improve the quality of life and increase overall survival.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained to substantiate a new approach to the treatment of nephropathy syndromes and disorders in the bone system in patients with myeloma:

approved guidelines "Extracorporeal blood detoxification plasmapheresis in the treatment of hyperviscous syndrome in multiple myeloma" (Conclusion of the Ministry of health No. 8N-d / 31 of February 26, 2020). The guidelines allowed us to determine the criteria for the development of myeloma nephropathy, recommending the time of initiation of hemodialysis, accompanying therapy for patients with myeloma nephropathy.

approved guidelines: "Algorithm for the treatment of myeloma nephropathy" (Conclusion of the Ministry of health No. 8N-d / 31 of February 26, 2020). These recommendations allowed us to evaluate effective ways to correct the syndrome of hyperviscosity of nephropathic myeloma, as well as some features of the course of the disease associated with hyperproteinemia.

scientific results to develop a new approach to the treatment of nephropathy and bone-destructive syndromes in patients with multiple myeloma, implemented in practical health care, including clinical practice of the Republican specialized scientific-practical center of Nephrology and renal transplantation, Fergana regional diversified medical center (Conclusion of the Ministry of Health No. 8N-z/2 of 6 January 2020). The implementation of these results in practice has improved the quality of predicting the risk of developing renal and bone-destructive complications of myeloma nephropathy, and thus increase the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion and list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов Х.Я., Каримов М.Ю., Каюмов А.А., Ачилова О.У., Кузиева Г.З., Ахрарова Н.К., Саидов С.С. Интегративная терапия у больных с миеломной болезнью. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2016, – №6.–С. 13-16 (14.00.00; №8).

2. Каюмов А.А., Ачилова О.У., Махамадалиева Г.З., Каххарова Н.Х., Ахрарова Н.К. Сравнительный анализ эффекта бисфосфонатов в лечении остеоре-зорбтивного синдрома при множественной миеломе. // Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент, 2020.–С. 32-37. (14.00.00; №3).

3. Каримов Х.Я., Ачилова О.У., Кузиева Г.З., Каюмов А.А., Ахрарова Н.К., Сабилов М.А., Турсунбаев О.Ф., Сагдуллаев И.И. Применение гемодиализа с полихимиотерапией у больных с миеломной нефропатией. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019.–№2. –С.30-37. (14.00.00; №15).

4. Karimov Kh.Ya., Karimov M.Yu., Kayumov A.A., Achilova O.U., Kuzieva G.Z., Asrarova N.M., Alimov T.R. The incidence of fractures in Multiple myeloma and their Dependence on the severity of osteoporosis and the level of total calcium in the blood serum. // American Journal of medicine and medical Sciences. 2019 №9(6) P. 190-193/ DOI: 10.5923/j.ajmms.20190911.07 (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

5. Karimov Kh.Ya., Karimov M.Yu., Kayumov A.A., Achilova O.U., Kuzieva G.Z., Saidov S.S. Porownawcza ocena jakosci zycia chorych na szpiczaka mnogiego ze ztamaniami kosci. // Ortopedia I Traumatologia, 2018. – №4. – С.36-40.

6. Каримов Х.Я., Ачилова О.У., Кузиева Г.З., Каюмов А.А., Ахрарова Н.К. Сравнительное применение пероральных и парентеральных амино-бисфосфонатов в лечении костных осложнений миеломной болезни. // Сборник научных трудов IV международной узбекско-турецкой конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 2018, – С. 28-30.

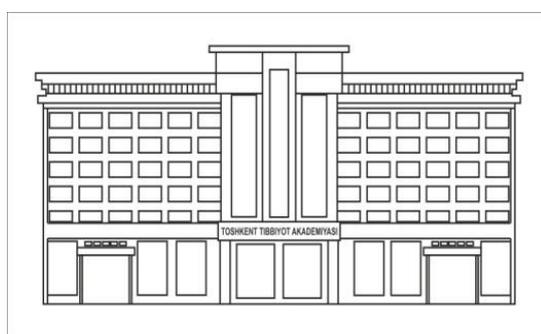
7. Каримов Х.Я., Ачилова О.У., Кузиева Г.З., Каюмов А.А., Ахрарова Н.К. Полихимиотерапия с программным гемодиализом у больных множественной миеломой и оценка гематологического и почечного ответа. // Сборник научных трудов IV международной узбекско-турецкой конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 2018. – С.30-32.

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

9. Karimov Kh.Ya., Karimov M.Yu., Kayumov A.A., Achilova O.U., Kuzieva G.Z. Assessment of the Quality of life of patients with Bone Fractures with Multiple myeloma. // Abstractbook. Oncoshere. Hyderabad. India. 2019.–С. 40-45

10. Karimov Kh.Ya., Kayumov A.A., Achilova O.U., Kuzieva G.Z. Chemotherapy and hemodialysis in myeloma nephropathy. // Abstract book. Oncoshere. Hyderabad. India. 2019.–С. 40-45.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 24 ноября 2020 года
Объем – 2,62 уч. изд. л. Тираж – 30. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0804-2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru