

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

БАБАХАНОВА НАРГИЗА НУСРАТУЛЛАЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗЛАР БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ
БУЗИЛИШИНING МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК МЕХАНИЗМИ ВА
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИК АСОРАТЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бабаханова Наргиза Нусратуллаевна

Ўзбекистонда ўткир лимфобласт лейкозлар билан касалланган болаларда гемостаз тизими бузилишининг молекуляр-биологик механизми ва тромбогеморрагик асоратларини прогнозлаш..... 3

Бабаханова Наргиза Нусратуллаевна

Молекулярно-биологические механизмы нарушений системы гемостаза и прогнозирование тромбогеморрагических осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом..... 23

Babakhanova Nargiza Nusratullaевна

Molecular biological mechanisms of hemostatic system disorders and prediction of thrombohemorrhagic complications in children with acute lymphoblastic leukemia..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

БАБАХАНОВА НАРГИЗА НУСРАТУЛЛАЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗЛАР БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ
БУЗИЛИШИНING МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК МЕХАНИЗМИ ВА
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИК АСОРАТЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.4.PhD/Tib729 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:

Маткаримова Дилфуза Сабуровна
тиббиёт фанлари доктори

Мухамедов Рустам Султонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. 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 2021 йил « ____ » _____ кунни тарқатилди.

(2021 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. Дунёда охириги ўн йилликда ўткир лейкозларнинг давоси бўйича эришилган улкан ютуқлар, ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) билан биринчи мартаба хасталанган 70-95% болаларда, хасталикни қайталанишсиз яшовчанлик давомийлигини узайиши ҳисобига, касаллик оқибатини тубдан ўзгаришига имкон яратди. Шу билан бирга, ЎЛЛ муаммоси, қўшимча терапевтик воситалар ва поликимётерапиянинг (ПКТ) жадаллигини пасайтиришни ёки уни бекор қилишни талаб этувчи хар хил асоратлар ривожланиши оқибатида, даво натижаларини юқори фоизларда қоникарсизлиги, ниҳоятда оғриқли бўлиб қолмоқда. «...болаларда учровчи ЎЛЛ асоратларидан бири, гемостаз тизимни коагуляцион ёки антикоагуляцион фаоллигини ошишига олиб келувчи механизмларининг мувозанатини бузилиши оқибатида юзага келадиган қон кетишлар ёки тромбозлар бўлиб ҳисобланади...»¹. Болалардаги ЎЛЛда неопластик жараён каби, лейкозга қарши терапия натижасида келиб чиққан қон ивишининг бузилиш механизмлари, бугунги кунга қадар бахслашиш ва изланиш предмети бўлиб келмоқда.

Жахонда, болалардаги лейкозларнинг ўткир шакли билан кечувчи касалликлар натижасида келиб чикувчи тромбогеморрагик асоратларни олдиндан аниқлаш ва гемостаз тизимининг бузилиш механизмларини молекуляр-биологик баҳоси бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Хусусан, улар қоннинг клиник таҳлилидаги ўзгаришлар ва гемостаз тизими плазма омиллари фаоллиги, шунингдек болалардаги ўткир лимфобласт лейкозларнинг турли шаклланиш йўллари орқали келиб чиққан тромбогеморрагик асоратлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашга; болалардаги ЎЛЛда индукцион поликимётерапия ўтказилгандан кейин, томир-тромбоцитар ва коагуляцион, шунингдек фибринолитик гемостаз тизимининг ҳолатини баҳолашга йўналтирилган. Бундан ташқари, ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларда, гемостаз тизими бузилишларининг касалликнинг клиник кўринишлари билан ва клиник кўринишларсиз MTHFR, MTRR, MTR, PAI-1 полиморф ген-номзодларини учраш даражасини белгилаш, шунингдек гемостаз тизими бузилишларини ривожланишига MTHFR, MTRR, MTR ва PAI-1 молекуляр-генетик маркерларининг таъсирини баҳолаш ва тромбогеморрагик асоратларни эрта аниқлаш мезонларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Юртимизда халқаро стандарт талабларига мос равишда, тиббиёт соҳасининг, турли хил соматик касалликлар ташхисоти, олдини олиш ва даволаш усулларининг ривожланиши учун, «...мамлакатимизда тиббий ёрдамни самарадорлигини, сифатини ва ҳаммабплигини ошириш, шунингдек патронаж хизмати ва диспансеризацияни самарали моделларини ишлаб чиқиш йўли орқали, касалликларнинг ташхисоти, давоси, олдини олишнинг юқори технологик усулларини тадбиқ қилиш ва соғлом турмуш

¹ Jin M.W., Xu S.M., An Q., Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016 Sep. –20(18). –P.3760-3764.

тарзини кўллаб – қувватлаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий асбоб-ускуналарни, техника ва технологияларни кўллашни такомиллаштириш натижасида, болаларга тиббий ёрдам сифатини, самарадорлиги ва ҳаммабплигини оширишга қаратилган юқори технологик ташхисот ва даво усуллари тadbиқ қилиш, ўткир лимфобласт лейкоз билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратларнинг ривожланиш хавфини пасайишига, шу билан бирга касаллик натижасида юзага келувчи ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайитиришга имкон беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилинич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866 – сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкологик ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш ва онкологик хизматни келажакдаги ривожини бўйича чора-тадбирлар тўғрисида» Қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тadbқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тadbқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тadbқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болалардаги ўЛЛ натижасида келиб чиқувчи тромбогеморрагик асоратларнинг ривожланиш механизмларини ўрганишга қаратилган тadbқиқотлар, дунё мамлакатларининг бир қанча йирик илмий – текшириш марказларининг устувор йўналиши бўлиб ҳисобланади (E.M.Kałużna, E. Strauss, B. Świątek-Kościelna, et al., 2017; M.A.Karalexі, N.Dessypris, T.P.Thomopoulos et al., 2017). Ҳамонки, лейкознинг тромбогеморрагик асоратлари терапия самарадорлигини пасайтириб ўлим ҳолатларини ошириб берар экан, гемостаз тизимининг бузилишларини ўткир лейкозларни даволашдан олдин ва программали поликимётерапия ўтказилганда ҳам ўрганиш, шунингдек юқори маълумот берувчи усуллар ёрдамида ушбу асоратларни эрта ташхислаш усулларни ишлаб чиқиш ҳамон долзарблигича қолмоқда (J.Lukes, E.Potuckova, L.Sramkova et al., 2018; G.Marcucci, 2014).

² Ўзбекистон Республикаси президентининг 2018 йил 7 декабрдаги № ПФ 5590 «Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштиришнинг комплекс чора тadbбирлари тўғрисида» ги фармони.

Бироқ, ҳозирги вақтда, болалардаги ЎЛЛ кечиши ва терапияси билан асосланган, гемостаз тизими бузилишларидаги тромбогеморрагик ҳолатларни назорат қилиш стратегияси ва олдиндан аниқлаш бўйича далилий тавсияномалар мавжуд эмас. Қоннинг ивиш ва фибринолитик тизими функцияларининг бузилиши, клиник маълумотлар ва лаборатор таҳлиллар асосида аниқланади, аммо шу билан бирга айтиб ўтиш муҳимки, гемостаз тизимининг кўпгина компонентлари лабил ҳисобланиб, уларнинг кўрсаткичига бир қанча омиллар таъсир кўрсатади (J.S.Pei, C.M.Hsu, C.W.Tsai, et al., 2015). Болалардаги ЎЛ натижасида юзага келган гемостаз бузилишининг алоҳида мезонлари тромбогеморрагик асоратларнинг корреляциясига қарамасдан, қоннинг ивиш ва ивишга қарши тизими ҳолатига комплекс баҳо бериш, ҳамда асоратлар ривожланиш хавфининг даражасини аниқлашга имкон бермайди.

Болалардаги ўткир лимфобласт лейкозлар оқибатида юзага келган гемостаз тизими бузилишларининг ишончли мезонларини топиш, тромбогеморрагик асоратлар ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш гуруҳига мос равишда беморларни саралаш учун зарур бўлиб ҳисобланади. Бу борада, охириги йилларда олиб борилган тадқиқот ишлари, ЎЛ лейкозларда ушбу асоратларни шаклланишида бир қанча генлар полиморфизмларининг ўрни бир мунча муҳимлигини исботлайди (A.E.Raetz, T.Bhatla, 2012; M.Ruan, L.Zhang, C.Han et al., 2014; J.Schüz, F.Erdmann, 2016). Шу билан бирга, ЎЛЛда гемостаз тизими бузилишлари ривожланишида молекуляр-генетик механизмларини ўрганиш бўйича мавжуд тадқиқотлар натижалари бир хилда эмас. Шуларни инобатга олган ҳолда, болаларда ЎЛЛ натижасида юзага келган гемостаз тизими бузилишларининг ўзига хос хусусиятларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар, шунингдек тромбогеморрагик асоратларни клиник намоён бўлмасдан олдин, хавф даражасини баҳолаш имконини берувчи маркерларни топиш ўта зарур ва долзарбдир.

Ўзбекистон Республикасига юқори инновацион технологияларни тадбиқ қилиш, бугунги кунда, олдиндан аниқлашда янги юқори самарали усулларни ишлаб чиқиш йўли орқали, болаларда ЎЛЛдаги тромбогеморрагик асоратларнинг ривожланишида молекуляр-генетик механизмларини очиб берилиши каби жихатларини муваффақиятли ечилишига имкон беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқот иши Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология тиббиёт маркази олиб борган илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, №ПЗ-20170928301 «Разработка новых молекулярно-биологических способов ранней диагностики, мониторинга лечения и прогнозирования формирования резистентных форм лимфоидных клонально-пролиферативных заболеваний» грант лойихаси доирасида бажарилган (2015-2018 йй).

Тадқиқотнинг мақсади ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларда, гемостаз тизимининг турли хил бўғинидаги бузилиш

механизмларидаги молекуляр-биологик омилларнинг ўрнини белгилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

шаклланиши турли йўналишли ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларда, тромбогеморрагик асоратлар, шунингдек гемостаз тизими омилларининг плазмавий даражаси ва фаоллигининг, гемограмма ўзгаришлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

ўткир лимфобласт лейкоз билан оғриган болаларда касалликнинг яққол клиник кўринишлар намоён бўлган илк даврида ва индукцион поликимётерапия ўтказилгандан кейин, томир-тромбоцитар ва коагуляцион, шунингдек фибринолитик гемостаз тизимининг ҳолатини баҳолаш;

ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларда, гемостаз тизими бузилишларининг касалликнинг клиник кўринишлари билан ва клиник кўринишларсиз MTHFR, MTRR, MTR, PAI-1 полиморф ген-номзодларини учраш даражасини белгилаш;

ўткир лимфобласт лейкоз билан хасталанган болаларда гемостаз тизими бузилишларини ривожланишига MTHFR, MTRR, MTR ва PAI-1 молекуляр-генетик маркерларининг таъсирини баҳолаш ва тромбогеморрагик асоратларни эрта аниқлаш мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология тиббиёт марказига мурожаат қилиб текширувлардан ўтган ва даволанган 88 нафар, ЎЛЛ билан касалланган болалар (асосий гуруҳ), 61 нафар, ёши, гемобластознинг клиник белгилари кузатилмаган шартли соғлом шахслар (назорат гуруҳи) танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ЎЛЛ билан касалланган болалар ва шартли соғлом шахслардан олинган, гемограмма, гемостаз тизими, MTHFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087), PAI-1 (rs1799768) полиморфизм генларининг детекцияси учун веноз қон олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда: клиник; морфолгик; гемостазиологик- фаоллаштирилган парциал тромбопластин вақти индекси; D-димерлар; C протеиннинг фаоллиги; III антитромбин фаоллиги; молекуляр-генетик (сифатий ПЗР) текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан ташкил топган:

ўткир лимфобласт лейкоз билан хасталанган болаларда, тромбогеморрагик асоратларни ривожланишига олиб келувчи гемостаз тизимининг геморагик синдром, қон кетишлар каби бузилишлари аниқланган;

геморрагик синдром ва турли оғирлик даражасидаги тромбоцитопения билан асоратланган ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларга хос бўлган гемограмма ва гемостазиограмма кўрсаткичлари баҳоланган;

илк маротаба турли яққолликдаги клиник кўринишли, гемостаз тизими бузилишлари мавжуд бўлган ЎЛЛ билан хасталанган болаларда MTHFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) ва PAI-1(rs1799768) полиморф генларининг генотипик вариантлари ва аллелларининг клиник ривожланиш хавфи юқорилиги даражаси исботланган.

тромбогеморрагик асоратлар ривожланишида молекуляр генетик маркерларининг: MTHFR + MTRR, MTHFR + PAI-1, MTHFR+MTRR+PAI-1 таъсири баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЎЛЛ билан касалланган болаларда тромбогеморрагик асоратларни ривожланиш хавфини баҳолаш имконини берувчи мезонлар аниқланган;

беморнинг клиник-морфологик ва цитогенетик таҳлилларининг натижалари асосида ЎЛЛ билан оғриган болаларнинг ташхисот текширув алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширув олиб борилган беморлар ва шартли соғлом шахслар сонининг етарлилиги, ўтказилган клиник, гемостазиологик, молекуляр-генетик ва статистик текширув усулларининг тўлиқ асосланганлиги, олинган барча рақамли маълумотларни статистик ишлов берилишида компьютер технология усулларидан тўғри танлаб фойдаланилганлиги, олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, шунингдек олинган натижаларнинг хулосаларини юқори тизим вакиллари томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болалар онкогематология соҳасида, ЎЛЛ билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратларнинг ривожланиш хавфини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқишга бўлган талаб юқорилиги молекуляр-генетик маркерларини аниқлаш йўли билан амалга оширилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ўткир лейкоз билан хасталанган бемор болаларда, тромбогеморрагик асоратларнинг ривожланиш хавфини, то уларнинг клиник манифестациясига қадар баҳолашга имкон бериб. болаларда ўткир лимфобласт лейкоз асоратларининг, гемостаз тизими бузилишлари билан боғлиқ аниқланган эрта ташхислаш мезонларини қўлланилиши, беморларнинг яшовчанлиги ва ҳаёт сифатин яхшилашга, шу қаторда даво самарадорлигини ошириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЎЛЛ билан оғриган болаларда тромбогеморрагик асоратларни ривожланиш хавфи мезонларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўткир лейкоз билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратлари хавфини прогнозлаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 октябрдаги 8н-д/126-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома ўткир лейкоз билан касалланган болаларда тромбогеморрагик асоратлар юзага келиш хавфини баҳолашда гематологик, гемостазиологик ва молекуляр-генетик мезонлар ҳисобланган маркерларни аниқлаш имконини берган.

ЎЛЛ билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратлар хавфини баҳолаш бўйича бўйича олинган илмий натижалар, тиббиёт

амалиётига, жумладан Тошкент шаҳрининг 3-болалар клиник шифохонаси, Хоразм вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 январдаги 8н-з/13–сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ қилиниши, ўткир лейкоз билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратларни ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш ва эрта ташхис қўйиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 2 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 8 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертацион ишнинг долзарблиги ва зарурлиги билан асосланади, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объект ва предметлари шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва техника ривожланишининг муҳим йўналишлари тадқиқотларига мос келиши кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Болаларда ўткир лимфобласт лейкоз ва унинг гемостаз тизими бузилишларига боғлиқ асоратлари (Адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида, муаммонинг замонавий ҳолатини очиб берувчи маълумотлар келтирилган. Хусусан, касаллик маълум бўлган клиник-морфологик, гемостазиологик, молекуляр-генетик патогенетик механизмлари ва унинг асоратлари тўлиқ ёритиб берилган. Шунингдек, ўткир лимфобласт лейкоз билан хасталанган болаларда тромбогеморрагик асоратларни юзага келиши ва ривожланиши билан боғлиқ генетик маркёрларнинг тузилиши, жойлашиши ва вазифалари ҳам кўриб чиқилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида, тадқиқот объектлари ва усуллари ҳақида тавсиф ёритиб берилган. Тадқиқот ишига 2014 – 2018 йиллар мобайнида РИИАГТМнинг болалар бўлимида текширувлардан ўтган ва даволанган бемор болалар киритилган. Тадқиқот учун 88 нафар, 6 ойликдан то 13 ёшгача бўлган (63,3% - ўғил болалар ва 36,4% - қиз болалар) ЎЛЛ (пре-В-ЎЛЛ, n=12; В-ЎЛЛ, n=66 ва Т-ЎЛЛ, n=10) билан касалланган болалар танлаб олинган.

Ташхис, беморнинг анамнезини, шикоятларини (ёки ота-онасининг сўзидан), врач-гематолог кўриги натижаларини, мунтазам ўтказиладиган лаборатор текширув маълумотларини (умумий қон таҳлили, миелограмма, гемостазиограмма, суяк кўмигининг цитокимёвий таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили), шунингдек юқори технологик усулларда амалга оширилган лаборатор текширув маълумотларини (иммуноцитофлюориметрия, стандарт ва/ёки FISH усуллари қўлланилган цитогенетик таҳлил, болалар ёшидаги ўткир лейкоз болалар ёшидаги ўткир лейкоз маркерларини аниқлаш билан олиб бориладиган молекуляр-генетик текширувлар) қамраб олган натижалар асосида қўйилган. ЎЛЛ билан хасталанган болаларда текширувлар ПКТ ўтказилишидан олдин ва ундан кейин амалга оширилган.

ЎЛЛ клиник кечишини баҳолаш асосида, клиник кўриниши (турли оғирлик даражасида) намоён бўлган беморлар ва гемостаз тизими бузилишлари мавжуд клиник кўринишсиз гуруҳчаларга ажратилган:

- А гуруҳча: геморрагик синдромли ЎЛЛ билан касалланган беморлар (ГС) (n=31);

- Б гуруҳча: геморрагик синдромсиз ЎЛЛ билан касалланган беморлар (n=57);

- В гуруҳча: енгил ва ўрта даражали тромбоцитопенияли (ТП) ЎЛЛ билан касалланган беморлар (n=28);

- Г гуруҳча: оғир даражали тромбоцитопенияли (ТП) ЎЛЛ билан касалланган беморлар (n=60).

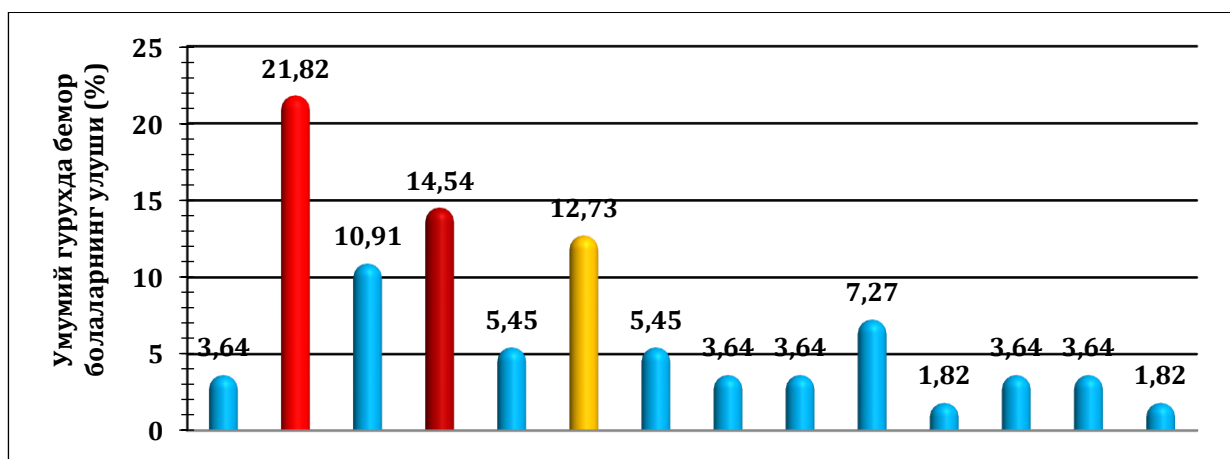
MTHFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087), PAI-1(rs1799768) номзод-генларининг полиморф вариантлари популяцион учраш даражасини баҳолаш, ЎЛЛ билан танлаб олинган хаста болалар (n=63) ва шартли соғлом болалар (назорат гуруҳи, n=61), шунингдек ЎЛЛ билан хасталанган болалар гемостаз тизими бузилишлари билан ва тизим бузилишларисиз А (n=31) , Б (n=57), шунингдек В (n=28) ва Г (n=60) гуруҳчаларни ўзаро таққослаш орқали бажарилган.

Гемостазнинг фаоллашиш кўрсаткичларини (фаоллашган парциал тромбопластин вақти (АПТВ), протромбин индекси (ПТИ), антитромбин III (АТ III), фибриноген, эрувчан фибринмономер комплекси (ЭФМК), тромбин вақти (ТВ), XIIф - боғлиқ фибринолиз (XIIa-3ЭЛ), С протеин, Д-димер) «НПО РЕНАМ, Россия» реактивларини қўллаган ҳолда, «HumaClot Junior» (НС-4127, Германия) коагулометри орқали баҳоланган. MTGFR генининг rs1801133 (C677T), MTRR генининг rs1801394 (A66G), (A2756G) генининг rs1805087 MTR генининг rs1799768 PAI-1 (-675 5G/4G) генларининг полиморф вариантлари детекцияси, «SNP-экспресс-SHOT» реал вақтда - CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) ва 2720 «AppliedBiosystems» (АҚШ) дастурланган термоциклерларда, «Литех» (Россия) ишлаб чиқарган қўлланмага мувофиқ тест-системасини қўллаган ҳолда амалга оширилган. Олинган натижаларга статистик ишлов беришда «OpenEpi 2009, Version 2.3» статистика дастури пакети қўлланилган, бунда статистик аҳамиятга эга гуруҳлар орасидаги фарқ $p < 0,05$ белгиси билан кўрсатилган. Для статистическая обработки полученных результатов использовался пакет

статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3», при этом различия между группами статистически значимыми принимались при значении $p < 0,05$.

Диссертациянинг «Ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болаларда асосий касалликнинг клиник-лаборатор хусусиятлари ва асоратлари» деб номланган учинчи бобида беморларнинг клиник-биологик тавсифи баён этилган, индукцион поликимётерапия ўтказилишидан олдин ва кейин болалардаги ЎЛЛда гемостаз тизими ҳолатини баҳолаш келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда ўткир лимфобласт лейкоз аниқланган болаларда қон кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ҳамда тромбоцитопенияни намоён бўлиши ўртасидаги сабаб-оқибат алоқалари ўрнатилган.

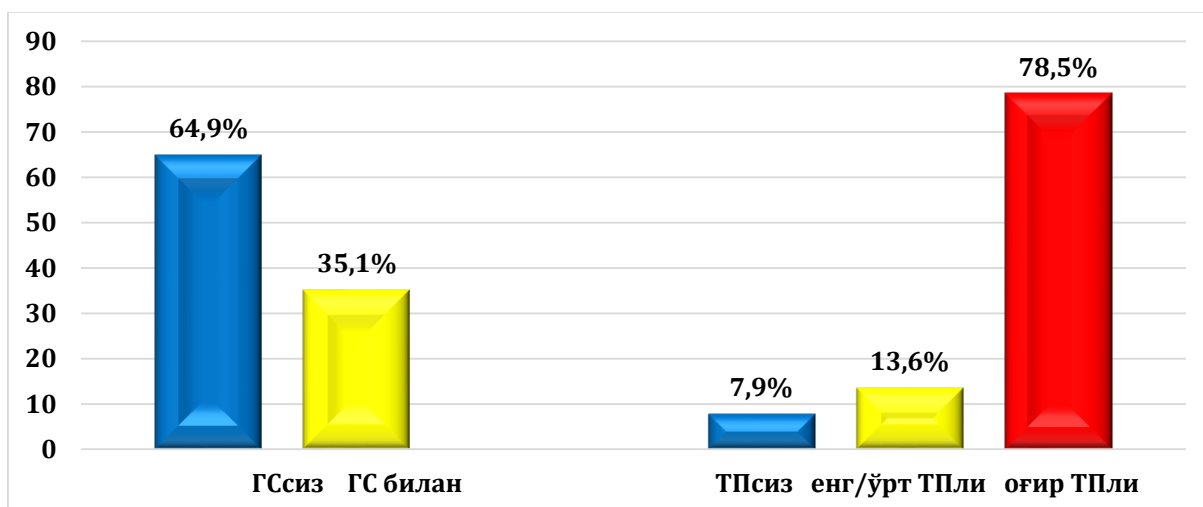
Тадқиқот ишига дастлаб 6 ойликдан 13 ёшгача бўлган 88 нафар бемор болалар танлаб олинган. Уларни ёш бўйича тақсимланиши 1 - расмда келтирилган. Кузатувга олинган 1 ёшгача бўлганлар 3 (3,64%), бир ёшдан 5 ёшгача – 57 (65,45%), 6 ёшдан 10 ёшгача – 19 (21,82%) ва 10 ёшдан катта бўлган болалар улуши эса – 9 (9,10%) ни ташкил этган.



1-расм. Тадқиқотга олинган ўткир лимфобласт лейкоз билан оғриган беморларни ёш бўйича тақсимланиши (n=88).

Геморрагик белгилар 30 (34,3%) нафар беморларда қайд этилган. Бунда қон ивиши бузилишининг алоҳида белгилари турли сонда, жумладан тери ости ёғ тўқимасида қон тўпланиши (кўкариб қолишлар) – 22 (25,45%), гематомалар – 9 (9,10%), петехиялар – 6 (7,27%) қон кетиши (бурундан, милклардан, инъекция қилинган жойлардан) – 13 (14,54%) ҳолатларда аниқланган. Геморрагик белгиларнинг бир нечтасини бир вақтда учраши 10 (10,91%) нафар беморда қайд этилган, бундан ташқари, қон ивиши бузилишининг клиник белгилари мавжудлиги асосида беморлар алоҳида кичик гуруҳларга ажратилди: I даражали геморрагик синдром мавжуд бўлган беморлар (кучсиз намоён бўлган ГС- қўл-оёқ, тана терисида, шунингдек инъекция қилинган жойлар ўрнида яқка ҳолда учрайдиган петехиялар) – 21 (23,8%) ва II даражали геморрагик синдром аниқланган беморлар (ГСни ўртача намоён бўлиши – қўл-оёқ, тана терисида, шунингдек инъекция қилинган жойлар ўрнида яқка ҳолда учрайдиган петехиялар, юзда гематомалар, милклардан қон кетиши, инъекция қилинган жойлардан қон

кетиши) – 10 (11,3%). Қон ивиши бузилишини клиник белгилари мавжуд бўлмаган геморрагик синдромсиз беморлар (ГСсиз) каби кичик гуруҳга ажратилди, улар – 57 (64,9%) ташкил этди.



2-расм. Тадқиқотга олинган ўткир лимфобласт лейкоз билан оғриган беморларни клиник белгилар бўйича тақсимланиши

Изоҳ: ГС – геморрагик синдром; ТП – тромбоцитопения;

Лаборатор текширувлар оғир даражали тромбоцитопенияли (ТП) - 69 (78,5±5,7%), энгил ва ўртача оғирлик даражали ТПли - 12 (13,6±4,7%) ўЛЛ билан хасталанган болалар, шунингдек ТПсиз - 7 (7,9±3,7%) бемор болаларнинг сонини белгилашга имкон берган (2-расмга қаранг).

1-жадвал

Даволашдан олдин ва касалликни клиник намоён бўлиши чўққисида ҳамда ундан сўнг ўткир лимфолейкозли бемор болаларда қоннинг морфологик кўрсаткичлари

Қон кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи	ЎЛЛ беморлар ПКТ олдин (n=88)	ЎЛЛ беморлар ПКТ кейин (n=88)	ишончлилиги
Гемоглобин (г/л)	110,0±13,5	74,11±2,69	104,0±4,74	t=5,48; p<0,05
Эритроцитлар (·10 ¹² /л)	4,2±0,3	2,88±0,08	3,67±0,14	t=4,94; p<0,05
Тромбоцитлар (·10 ⁹ /л)	220±24	31,60±5,64	191,82±10,54	t=13,4; p<0,05
Умумий лейкоцитлар (·10 ⁹ /л)	4,0±1,2	33,38±15,16	4,26±0,59	t=1,92; p>0,05
Бластлар, %	-	28,70±2,82	1,06±1,20	t=9,03; p<0,05
Промиеоцитлар, %	-	0,13±0,18	0,06±0,07	t=0,41; p>0,05

Миелоцитлар, %	-	0,30±0,15	0,25±0,21	t=0,19; p>0,05
Метамиелоцитлар, %	-	0,11±0,09	0±0	t=1,22; p>0,05
т/я нейтрофиллар, %	3±2	1,04±0,24	1,25±0,42	t=0,43; p>0,05
с/я нейтрофиллар, %	56±7	12,3±1,54	45,5±3,12	t=9,15; p<0,05
Эозинофиллар, %	2±1	0,85±0,27	1,63±0,28	t=2,03; p<0,05
Базофиллар, %	1	0,04±0,03	0,13±0,07	t=1,12; p>0,05
Моноцитлар, %	4±1	3,39±0,59	6,38±0,85	t=2,87; p<0,05
Лимфоцитлар, %	34±2	50,80±2,57	44,94±2,69	t=1,57; p>0,05
ЭЧТ (мм/с)	6±2	18,10±2,31	6,56±0,49	t=4,85; p<0,05

Диссертациянинг «Болалардаги ўткир лимфобласт лейкозда тромбогеморрагик асоратлар ва гемостаз тизимида ўзгаришларни rs1801133MTGFR(C677T), rs1801394MTRR(A66G), rs1805087MTR(A2756G), rs1799768 PAI-1(-675 5G/4G) полиморф ген-номзодлари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида ўткир лимфобласт лейкозли болаларда гемостаз тизимининг генетик маркерлари аҳамияти ва унда аниқланган натижаларни назорат гуруҳи билан қиёсий баҳолаш келтирилган. Болалардаги ўткир лейкозларда тромбогеморрагик асоратлар ҳавфи ва гемостаз тизими бузилишларининг асосий маркерлари сифатида MTGFR генинг rs1801133 (C677T), MTRR генининг rs1801394 (A66G), MTR генининг rs1805087 (A2756G) ва PAI-1 генининг rs1799768 (-675 5G/4G) полиморфизмлар танлаб олинди.

Ўткир лимфобласт лейкозли болаларда гемостаз тизими ҳолати клиник кўрсаткичларини баҳолаш мақсадида геморрагик синдромли (I ва II даражали) ва геморрагик синдромсиз, шунингдек енгил ва ўртача даражали тромбоцитопенияли ҳамда оғир тромбоцитопенияли беморлар қиёсий солиштирма ўрганилган. Натижалар поликимё даволаш ўтказилгунга қадар ГСли беморлар улуши 30 (34,3%), у бўлмаганлар эса – 58 (65,7%), ТП сиз – 5 (6,0%), ўрта ва енгил даражадаги ТП – 28 (31,3%)ни, оғир даражадаги ТПли беморлар эса – 55 (62,7%) ни ташкил этди. Муолажалардан сўнг ГСсиз ва ТПСиз беморлар сони 100% га ошди.

ЎЛЛли болаларда гемостаз тизим ҳолати кўрсаткичларини солиштирма текшириш даволашгача бўлган беморларнинг кичик гуруҳида фаол порциал тромбопластин вақтининг гуруҳлардаги ўртача кўрсаткичи меъёрнинг юқориги чегарасида (35,90±2,19 сония) поликимё терапия ўтказилган кичик

гуруҳда эса $42,20 \pm 2,19$ сонияга ошганлиги аниқланди ва фарқлар ишончли ($p < 0,05$) бўлди. Поликимё муолажалардан олдин ва кейин ўткир лейкозли болаларда қоннинг ивиши ва унга қарши тизимлар ҳолатини ўрганиш натижаси гемостазнинг турли бўғинларида лейкозга қарши ўтказилган даволаш натижасида турли йўналишда ўзгаришлар кузатилишини кўрсатди.

Қоннинг морфологик кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ва ГСнинг намоён бўлиши, шунингдек сўнги синдром ва гемостаз тизими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар орасидаги сабаб-оқибат алоқаларини аниқлаш учун ўткир лимфобласт лейкозга чалинган бемор болалар иккита – А ва Б кичик гуруҳларга ажратилди. А ($n=31$) кичик гуруҳига ГСли беморлар киритилган бўлиб, тадқиқотларимизда улар яқка ҳолда учровчи ва кўп сонли петихиялар, гематомалар, бурун ва милклардан, инъекция қилинган жойлардан қон кетиш белгилари билан намоён бўлди. Б ($n=57$) кичик гуруҳига эса геморрагик белгилар кузатилмаган беморлар ташкил қилди. А ва Б кичик гуруҳларидаги беморларда гемостаз кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш натижалари ГСнинг клиник белгиларисиз ва ГС мавжуд бўлганда статистик аҳамиятли фарқ фақат эрувчи фибрин мономер комплекси ҳолатларидагина қайд этилди. Шунингдек яна иккита – В ва Г кичик гуруҳларга ажратилди. В ($n=28$) кичик гуруҳига ТПнинг енгил (тромбоцитлар миқдори $60-100 \cdot 10^9/\text{л}$) ва ўртача (тромбоцитлар миқдори $20-50 \cdot 10^9/\text{л}$) бўлган беморлар киритилди. Г ($n=60$) кичик гуруҳини эса ТПнинг оғир даражаси (тромбоцитлар миқдори $20 \cdot 10^9/\text{л}$ дан кам) мавжуд бўлган беморлар ташкил қилдилар. Енгил ва ўрта даражадаги ТП билан оғриган беморлар оғир тромбоцитопения аниқланганлар билан солиштирилганда биринчи гуруҳни ишончли кўпроқ тромбоцитлар миқдорига эгаллиги (В кичик гуруҳи: $91,70 \pm 12,9$; Г кичик гуруҳи: $9,13 \pm 1,87$; $t=6,34$; $p < 0,05$) қайд этилди.

Беморлардаги гемостаз кўрсаткичларини баҳолаш натижалари ТПнинг енгил/ўрта ва унинг оғир даражаси мавжуд бўлганда, Quick бўйича протромбин индексининг ўртача белгиси билан қиёслаш ҳолатларида ҳамда D-димерларнинг синамалари натижалари орасида ҳам ишончли фарқлар қайд этилди: агар енгил/ўрта даражадаги ТПли кичик гуруҳда 100% беморларда синаманинг салбий натижалари аниқланган бўлса, оғир даражадаги ТПли кичик гуруҳ беморларида эса D-димерларнинг йўқлиги фақат 76 (86,11%) нафар беморда кузатилди холос. 12 (13,89%) нафар беморларда эса синама ижобий натижа кўрсатди ($p < 0,05$). Гемостазнинг ўрганилган қолган кўрсаткичларига нисбатан кичик гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончсиз бўлди ($p > 0,05$; 2-жадвал).

Ўткир лимфобласт лейкозларда тромбогеморрагик асоратларни ривожланиши билан MTGFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087) и PAI-1 (rs1799768) полиморф номзод-генларнинг алоқасини аниқлаш учун танлаб олинган-назорат ва беморларнинг асосий гуруҳларида генотиплар ҳамда аллелларнинг амалдаги сонини баҳолаш ўтказилди. Унда мустақил маркерлар сифатида кўриб чиқилган полиморфизмларнинг ҳеч бири билан аллел ва генотип шакллари сонини аҳамиятли фарқи аниқланмади.

Клиник белгилар яққол намоён бўлган турли даражадаги оғирлик аниқланган тромбоцитопенияли ўткир лимфолейкозли беморларда гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

Гемостаз тизимлар холатининг кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи	В - кичик гуруҳи-енгил ва ўртача даражадаги тромбоцитемия (M±m; n=28)	Г- кичик гуруҳи - оғир даражадаги Тромбоцитемия (M±m; n=60)	Статистик таҳлил кўрсаткичлари Т ва Р
Фаоллаштирилган парциал тромбопластин вақти индекси (сония).	28±2 сек.	36,40±5,21	33,10±2,91	t=0,55; p>0,05
Quick бўйича протромбин индекси (%)	97±4%	89,0±3,40	80,0±2,79	t=2,05; p<0,05
Тромбин вақти (сония)	9±2 сек.	10,6±0,78	11,7±0,48	t=1,20; p>0,05
Фибриноген (%)	3,0±0,2г/л	4,0±0,57	4,0±0,35	t=0; p>0,05
Хагеман-боғланган эуглобулин лизис вақти (дақиқа)	7±1 мин.	11,57±1,41	13,89±0,73	t=1,46; p>0,05
Эрувчан фибрин мономер мажмуаси МКГ/мл	3,38±0,02 МКГ/мл	6,48±0,64	6,50±0,35	t=0,03; p>0,05
D-димерлар –натижа салбий –натижа ижобий	салбий	16(100%)±0	31 (86,11%)±5,76 5 (13,89%)±5,76	t=2,41; p<0,05
С протеиннинг фаоллиги	0,7±0,2н.о.	1,39±0,13	1,20±0,10	t=1,16; p>0,05
III антитромбин фаоллиги	103±10%	81,0±3,75	86,0±3,51	t=0,97; p>0,05

Шундай қилиб, ЎЛЛли бемор ва соғлом болалар гуруҳларида аллел-генотипларнинг учраш сони қиёсий солиштирилганда ўткир лейкозлар ривожланиши билан MTGFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087)

ва PAI-1 (rs1799768) алохида олинган генетик полиморфизмларнинг ассоциацияси аниқламади. Бу табиий бўлиб, мазкур генлардаги ўзгаришлар гемобластозларнинг драйвер мутацияси ҳисобланмайди.

Геморрагик синдромли (А) ва улар бўлмаган (Б) гуруҳларда, шунингдек энгил/ўртача тромбоцитопенияли (В) ҳамда оғир даражадаги тромбоцитопенияли ЎЛЛли бемор болаларнинг кичик гуруҳларида ўрганилаётган полиморфизмларнинг икки ва учта шакллари бирга келиш сони ўрганилди.

Геморрагик синдром билан ва ГСсиз ЎЛЛ билан хасталанган болаларда MTGFR(rs1801133) ва MTRR (rs1801394) полиморфизмларининг генотип шакллари бирга келишини тарқалиши, ҳар иккала гуруҳда генотипларнинг аллеллар мутацияси билан бирга келиши амалий жиҳатдан бир хил сонда учради (А кичик гуруҳи: 7 (22,7%), Б кичик гуруҳи: 15 (26,8%); $\chi^2=0.13$; $P=0.72$; OR=1.20; 95% CI - 0.37-4.20; RR=1.1; CI – 0.97-1.42). Бироқ, энгил/ўрта ва оғир даражадаги ТПли беморларнинг кичик гуруҳларида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланди. В кичик гуруҳида: 3 (9,5%), Г кичик гуруҳида: 20 (33,3%); $\chi^2=4.19$; $P=0.04$; OR=4.75; 95% CI - 0.97-23.3; RR=1.4; CI – 1.1-1.8).

ГСсиз ва у аниқланган беморларда MTGFR(rs1801133) ва PAI-1 (rs1799768) генотиплар полиморфизмлари шакллари бирга келиш сони етарли даражада яқин белгиларга эга бўлди (А кичик гуруҳида – 10 (31,8%); Б кичик гуруҳида - 17 (29,3%); $\chi^2=0.04$; $P=0.83$; OR=0.89; 95% CI - 0.29-2.72; RR=0.96; CI – 0.68-1.36). ТПнинг энгил/ўрта даражасидаги беморларнинг кичик гуруҳида MTGFR(rs1801133) ва PAI-1 (rs1799768) мутант генотипларининг бирга келиш сони 4 (14,3%) ни ташкил этди, бу оғир даражадаги 23 (38,1%) ТПли беморларнинг кичик гуруҳи билан солиштирилганда нисбаан 3 марта (OR=3,69) кўп демакдир. Бунда статистик таҳлил аҳамиятлиликнинг чегара даражасини кўрсатди ($\chi^2=3.77$; $P=0.52$; OR=3.69; 95% CI–0.94-14.56; RR=1.38; CI –1.03-1.86). Ўрганилаётган полиморфизмларнинг иккита нохуш генотип шакллари биргаликда тарқалганлигини таҳлил қилиш ЎЛЛли беморларнинг кичик гуруҳларида оғир даражадаги тромбоцитопения MTGFR(rs1801133) ва MTRR(rs1801394), шунингдек MTGFR(rs1801133) ва PAI-1 (rs1799768) полиморфизмлари комбинацияси билан ассоциацияланиши аниқланди, бу эса мазкур генетик маркер ташувчилари билан тромбоцитлар миқдорини критик пасайишини патогенетик алоқаси борлиги тўғрисида гувоҳлик бериши мумкин.

Ўрганилаётган полиморфизмларнинг учта шакли генотипларини бирга келишини учраш сонини баҳолаш геморрагик синдромсиз ЎЛЛ беморларида MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394) ва MTR (rs1805087) бирга кузатилиб ГСли беморларга нисбатан 2 марта кўп учради (OR=2.06), бироқ ушбу фарқ, ишончли бўлиб чиқмади (А кичик гуруҳида – 3 (9,1%); Б кичик гуруҳида -10 (17,1%); $\chi^2=0.74$; $P=0.39$; OR=2.06; 95% CI - 0.39-10.90; RR=1.1; CI – 0.90-1.33). Энгил /ўрта ва оғир даражадаги ТПли беморларнинг кичик гуруҳларида мазкур мутант генотипларнинг бирга келиш сони мос равишда 3 (9,5%) ва 10 (16,7%) ($\chi^2=0.58$; $P=0.44$; OR=1.90; 95% CI – 0.36-10.1; RR=1.1;

CI – 0.89-1.32)ни ташкил этди. MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394) ва PAI-1 (rs1799768) полиморфизмларининг бирга келиши геморрагик синдром ва усиз ЎЛЛИ беморларда амалий жиҳатдан бир хил сонда учради (А кичик гуруҳда – 4 (13.6%); Б кичик гуруҳда – 8 (14,6%); $\chi^2=0.74$; P=0.91; OR=1.1; 95% CI - 0.24-4.84; RR=1.01; CI – 0.82-1.25). Енгил/ўрта даражадаги ТПли беморларнинг кичик гуруҳида полиморфизмларнинг мазкур комбинацияси аниқланмади, аммо оғир ТПли беморлар гуруҳида эса вариантли генотипларни бирга келиши 13 (21,4%) нафар беморларда кузатилди.

MTGFR (rs1801133), MTR (rs1805087) ва PAI-1 (rs1799768) учта шакл генотипларининг бирга келишини учраш сонини баҳолаш геморрагик синдромни ЎЛЛИ билан бирга келган беморларда мазкур полиморфизмларнинг комбинацияси 3 (9,1%), улар аниқланмаган гуруҳда эса – 8 (14,6%) ҳолатларида қайд этилди, аммо бу фарқ ишончли бўлмади ($\chi^2=0.40$; P=0.53; OR=0.71; 95% CI - 0.32-9.31; RR=1.1; CI – 0.89-1.28). Енгил/ўрта ва оғир даражали ТПли беморларнинг кичик гуруҳида мазкур мутант генотипларнинг бирга келиш сони мос равишда 3 (9,5%) ва 8 (14.3%) ($\chi^2=0.29$; P=0.59; OR=1.58; 95% CI – 0.29-8.62; RR=1.1; CI – 0.88-1.27) ни ташкил этди.

Геморрагик синдромли ЎЛЛИ беморларда MTGFR (rs1801133), MTR (rs1805087) ва PAI-1 (rs1799768) полиморфизмининг бирга келиши 3 (9,1%) ҳолатда учради, ушбу синдром аниқланмаганда эса - деярли 3 марта кўпроқ (OR=2.81) кузатилган бўлса ҳам статистик таҳлиллар мазкур фарқнинг аҳамиятли эканлигини тасдиқламади (А кичик гуруҳи – 3 (9,1%); Б кичик гуруҳи – 12 (22,0%); $\chi^2=1,64$; P=0,20; OR=2,81; 95% CI – 0,55-14,4; RR=1,17; CI – 0,94-1,44). Енгил/ўрта даражадаги ТПли беморларнинг кичик гуруҳида ушбу мутант генотипларнинг бирга келиш сони мос равишда 4 (14,3%) ни, оғир даражасида эса–11 (19,0%) ни ташкил этди ва бу ҳам ишончли фарқ қилмади ($\chi^2=0,22$; P=0,64; OR=1,41; 95% CI – 0,33-5,99; RR=1,06; CI – 0,84-1,33).

Шу билан бирга, гемостаз патологияларининг клиник белгилари мавжуд ЎЛЛИ беморларни танлаб олишда кўпроқ ишончли равишда маълум функционал нохуш генотипик шакллар комбинацияси учрайди. Жумладан, ўрганилаётган полиморфизмларнинг иккита нохуш генотипик шакллари биргаликда тарқалишини таҳлил қилиш ЎЛЛИ беморларининг кичик гуруҳида тромбоцитопениянинг оғир даражаси MTGFR(rs1801133), MTR (rs1805087) ва PAI-1 (rs1799768) полиморфизмларнинг биргаликда келиши, шунингдек MTGFR (rs1801133) ва PAI-1 (rs1799768) билан ишончли даражада ассоциацияланиши, бу эса ушбу генетик маркер ташувчилари билан тромбоцитлар миқдорининг критик пасайиши ўртасида патогенетик алоқа мавжудлиги тўғрисида гувоҳлик бериши мумкин. Бундан ташқари, гемостаз патологиясининг ушбу клиник намоён бўлиши MTGFR(rs1801133), MTR (rs1805087) ва PAI-1 (rs1799768) шакл генотипларининг комбинатор ташувчилиги билан ассоциацияланади. Юқорида келтириб ўтилганлар билан боғлиқ ҳолда шуни тахмин қилиш мумкинки, MTGFR, MTRR ва PAI-1 генлари гемостаз тизими мувозанатини таъминловчи ген тўри аъзоси бўлиб

ҳисобланади. Уларнинг ўзгариши эса болалар лейкозлари билан оғриган беморларда гемостаз патологиясини ривожланишига мойилликни шаклланишига олиб келади.

Болалардаги ЎЛЛда гемостаз тизимлари бузилишларини генетик предикторлари сифатида rs1801133, rs1801394, rs1805087 ва rs1799768 нинг ўрганилаётган полиморфизмининг қўллаш самарадорлиги потенциалини аниқлаш учун сезувчанлик (Se), махсуслик (Sp) ва маркерни башоратли кийматини интеграл кўрсаткичи – AUC (area under curve) каби башоратлаш мезонларини ҳисоблаб чиқдик.

ЎЛЛли беморларда оғир тромбоцитопения ва геморрагик синдром ривожланишининг потенциал предикторлари сифатида MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) ва PAI-I(rs1799768) полиморфизмининг ўрганиладиган комбинацияларини қўллаш самарадорлигини башоратлаш кўрсаткичлари ҳисобланди ва улар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

Ўткир лимфолейкозга чалинган бемор болалардаги гемостаз тизимининг бузилишларини предиктори сифатида MTGFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR(rs1805087) ва PAI-I (rs1799768) полиморфизмининг башоратлаш кўрсаткичлари

MTGFR, MTRR, MTR, PAI-1 вариант генотипларининг уйғун келиши	Геморрагик синдром ривожланиши			Оғир тромбоцитопения ривожланиши		
	SE	SP	AUC	SE	SP	AUC
MTGFR + MTRR	0,23	0,73	0,48	0,33	0,90	0,61
MTGFR + MTR	0,14	0,73	0,43	0,26	0,86	0,56
MTGFR + PAI-1	0,32	0,71	0,51	0,38	0,86	0,62
MTRR + MTR	0,18	0,63	0,40	0,36	0,81	0,58
MTRR + PAI-1	0,50	0,44	0,47	0,48	0,66	0,56
MTR + PAI-1	0,14	0,66	0,40	0,26	0,71	0,48
MTGFR+MTRR+MTR	0,09	0,83	0,46	0,17	0,91	0,54
MTGFR+MTRR+PAI-1	0,14	0,85	0,49	0,21	1,00	0,60
MTGFR+MTR+PAI-1	0,09	0,85	0,47	0,14	0,90	0,52
MTRR+MTR+PAI-1	0,09	0,78	0,43	0,19	0,86	0,52

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, болалар лейкози негизида кузатиладиган ГСнинг ривожланишида энг сезгир маркер бўлиб MTRR(rs1801394) ва PAI-I(rs1799768) (Se=0,50) полиморфизмлар комбинацияси аниқланди. Функционал нохуш генотипларнинг худди шу комбинацияси ТПнинг оғир даражасини (Se=0,48) ривожланишида ҳам энг сезгир маркер эканлиги қайд этилди. Олинган маълумотлар ГС ва оғир ТПни ривожланишида ҳавфни

башоратлаш учун маркер сифатида MTRR(rs1801394) ва PAI-1(rs1799768) полиморфизмларининг биргаликда қўллаш имконияти тўғрисида гувоҳлик беради. Бунда шунга эътибор бериш лозимки, полиморфизмлар комбинациясини амалий жиҳатдан барча тадқиқотлари (MTRR (rs1801394) +PAI-1 (rs1799768) бундан мустасно) оғир тромбоцитопения учун ҳам, ГСга нисбатан ҳам махсусликнинг юқори кўрсаткичларига эга ва патологияни тасдиқловчи маркер сифатида намоён бўлади. Бунда энг махсус бўлиб MTGFR (rs1801133) иштирокидаги комбинацияда кузатиладиган маркерлар ҳисобланди. Бизлар томонимиздан ўтказилган AUC нинг башоратлаш самарадорлигини интеграл кўрсаткичларини ҳисоблаш, ўрганилган полиморф генларнинг сезгирлик ва махсуслик кўрсаткичлари ўртасидаги мувозанатни баҳолашга имкон беради.

Тадқиқотларда аниқландики, полиморфизмларнинг барча ўрганилган комбинацияларидаги (MTR+PAI-1 бундан мустасно) башоратлаш самарадорлигининг кўрсаткичлари ЎЛЛИ болаларда гемостаз тизимидаги ўзгаришлар предиктори сифатида мазкур маркерларнинг аҳамиятини кўрсатади ва касалликларнинг классификатори сифатида қўллашга имкон беради. Бунда башоратлаш самарадорлиги шкаласига мос ҳолда, мазкур маркерлар «ёмон классификаторлар» $0,5 < AUC < 0,6$), «MTGFR + MTRR», «MTGFR + PAI-1», «MTGFR+MTRR+PAI-1» – комбинацияси эса- «ўртача классификатор» бўлиб ҳисобланади ($0,6 < AUC < 0,7$). Тадқиқот натижалари асосида тромбогеморрагик асоратларнинг ҳавфини башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди (3-расмга қаранг).

Муҳокамани яқунлаган ҳолда, гемостаз тизими ва тромбогеморрагик асоратлар ҳолатини алгоритм билан мослигини баҳолагандан сўнг, асосий эътиборни гемостаз бузилишининг клиник кўринишлари намоён бўлмаган контингентларга қаратиш лозимлигини таъкидлаб ўтиш лозим. Қон умумий таҳлили натижаларига кўра – чуқур тромбоцитопения, лимфоцитлар ва шакланган нейтрофилларнинг камайиши ва бласт хужайралар (ёмон сифатли хужайралар) миқдорининг аҳамиятли ошиши, коагулограмма натижалари асосида – ПТИни пасайиши, ЭФМКнинг ошиши, шунингдек Д-димер тестига мусбат жавобнинг аниқланиши, молекуляр-генетик текширув MTGFR (rs1801133), MTRR (rs1801394) ва PAI-1(rs1799768) полиморфизмлари натижаларига кўра, ўткир лимфобласт лейкоз билан хасталанган боларда, ўз вақтида олдини олувчи чора-тадбирларни ўтказишда патогенетик ёндашувни асослашда, тромбогеморрагик асоратлар ривожланишининг юқори ҳавф мезони сифатида кўриб чиқиш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

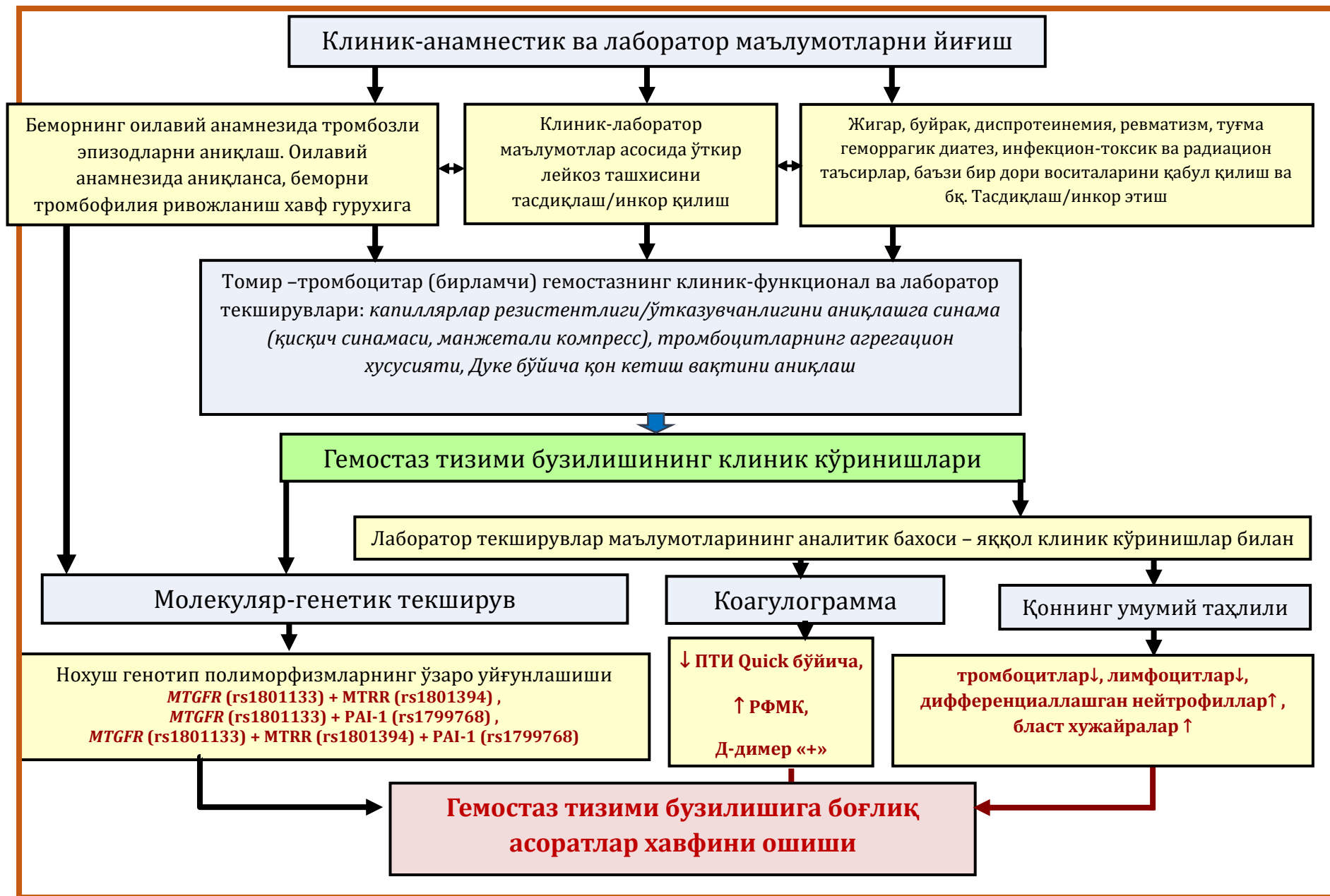
«Ўзбекистонда ўткир лимфобласт лейкозлар билан касалланган болаларда гемостаз тизими бузилишининг молекуляр-биологик механизми ва тромбогеморрагик асоратларини прогнозлаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Болалардаги ўткир лимфобласт лейкозларни клиник кечиши бўйича ўзига хос хусусиятларини ўрганиш қуйидагиларни кўрсатди: энгил ва ўртача даражали тромбоцитопения (ТП)ли ЎЛЛ беморларининг улуши – 33 (37,3%), оғир даражали ТПли беморлар улуши эса- 55 (62,7%) ташкил этади. Касаллик дебютидаги клиник кўринишларнинг чўққисида гемorraгик белгиларнинг мавжудлиги 30 (34,3%) нафар беморда аниқланди. Бунда 20 (23,4%) нафар беморларда гемorraгик синдром (ГС)нинг I даражаси ва 10 (10,9%) нафар беморда эса ГСнинг II даражаси қайд этилди; қон ивишини бузилишини клиник белгилари мавжуд бўлмаган беморлар улуши 58 (65,7%) ни ташкил қилди. ЎЛЛли болалар орасида ГС кузатилмаганлар улуши 61 (68,9%)га тенг бўлди.

2. Гемorraгик синдром билан кечган ўткир лимфобласт лейкоз билан оғриган болаларда, гемorraгик синдром кузатилмаганларга нисбатан тромбоцит, лимфоцит ва таёқча ядроли хужайраларнинг ишончли даражада кам, бласт хужайраларининг ишончли даражада юқори бўлганлиги аниқланди, шунингдек ЭФММнинг янада кўп белгиларига эга бўлди ($p < 0,05$). Оғир тромбоцитопенияли беморлар бласт хужайралар ва лейкоцитлар миқдорининг ишончли равишда янада юқори кўрсаткичларига, сегмент ядроли хужайраларни ишончли равишда кам миқдорига, Quick бўйича протромбин индексининг белгилари ва гемоглобин даражасига, шунингдек энгил ва ўрта даражадаги тромбоцитопенияли беморлар билан солиштириш бўйича Д-димер синамасининг салбий натижаси ишончли равишда янада паст сонга эга бўлди ($p < 0,05$).

3. ALL-MB 2008 дастури асосида ўтказилган поликимё терапия ЎЛЛли болалар гемостазтограммаси ва периферик қонининг қатор морфологик кўрсаткичларига статистик аҳамиятли таъсир кўрсатди: 1 курс даволашдан сўнг тромбоцитлар миқдори ($191,8 \cdot 10^9$ /л гача; $p < 0,05$), сегмент ядроли хужайралар (45,5%гача; $p < 0,05$), эозинофиллар (1,63%гача; $p < 0,05$), моноцитлар (6,38% гача; $p < 0,05$) ишончли равишда ошди; бласт хужайралар улуши (28,7дан то 1,1%гача; $p < 0,05$) ва ЭЧТ кўрсаткичи (6,6 мм/с гача; $p < 0,05$) ишончли равишда камайди; Фаол порциал тромбопластин вақти статистик аҳамиятли ошди (42,2 сониягача; $p < 0,05$) ва ТВ 15,5 сониягача; $p < 0,05$), шунингдек, ХПа-3ЭЛ вақти 5,9 дақиқагача; $p < 0,05$) С протеин фаоллиги (0,66 гача; $p < 0,05$) камайди.

4. Ўткир лейкозли болаларда тромбгемorraгик асоратларнинг ривожланиш хавфи предикторлари ўрнида номзод-генларни молекуляр-генетик таҳлили оғир даражали тромбоцитопения билан MTGFR (rs1801133) +MTRR(rs1801394) (OR=4,75),MTGFR(rs1801133)+PAI1(rs1799768) (OR=3,69, шунингдек, MTGFR (rs1801133)+MTRR(rs1801394)+PAI-1(rs1799768) полиморфизм нохуш генотипларининг бирга келиш ассоциацияси аниқланди. Мазкур генотипик комбинациялари (AUC=0,61; AUC=0,62; AUC=0,60) нинг башоратлаш самарадорлигини баҳолаш болалардаги ўткир лимфобласт лейкозда гемостаз тизимини бузилишлари билан боғлиқ бўлган, асоратларни ривожланиш хавфини «ўртача классификатор» – мустақил маркерлар каби қўллашга имкон беришини кўрсатди.



3-расм. Ўткир лимфобласт лейкоз билан касалланган болalarda, гемостаз тизими билан боғлиқ асоратларнинг ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш алгоритми

**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**

БАБАХАНОВА НАРГИЗА НУСРАТУЛЛАЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В УЗБЕКИСТАНЕ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2018.4.PhD/Tib729.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре 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.ziynet.uz).

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

Официальные оппоненты: **Маткаримова Дилфуза Сабуровна**
доктор медицинских наук

Мухамедов Рустам Султонович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 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. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. 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 « _____ » _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2021 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 мире значительные успехи, достигнутые в лечении острых лейкозов за последние десятилетия, позволили кардинально изменить исходы заболевания за счет увеличения длительности бессобытийной выживаемости у 70-95% детей впервые заболевших острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В то же время, в настоящее время, во всем мире, проблема ОЛЛ остаётся весьма острой, в связи с высоким процентом неудовлетворительных результатов лечения, развитием осложнений основного процесса, требующих привлечения дополнительных терапевтических средств и снижения интенсивности или отмены полихимиотерапии (ПХТ), результатом которого является увеличение сроков наступления ремиссии и ухудшение выживаемости больных. «...одними из таких осложнений ОЛЛ у детей являются кровотечения и тромбозы, развивающиеся вследствие разбалансировки механизмов гемостаза, приводящие к усилению коагуляционной или антикоагуляционной активности этой системы...»¹. Механизмы нарушения свертывания крови при ОЛЛ у детей, обусловленные как неопластическим процессом, так и противолейкозной терапией, до настоящего времени остаются предметом дискуссий и изучения.

В мире проводятся научные исследования по оценке молекулярно-биологических механизмов нарушений системы гемостаза и прогнозирования тромбгеморрагических осложнений у детей с острыми формами лейкозов. В частности, они направлены на выявление связей между изменениями в клиническом анализе крови, активностью плазменных факторов системы гемостаза и тромбгеморрагическими осложнениями с различной направленностью дифференцировки ОЛЛ у детей; оценку состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также фибринолитической системы на высоте клинических проявлений в дебюте заболевания и после проведения индукционной полихимиотерапии у детей с ОЛЛ. Кроме того, отдельное значение представляют изучение частоты встречаемости полиморфных генов-кандидатов MTHFR, MTRR, MTR, PAI-1 у детей ОЛЛ с клиническими проявлениями нарушения гемостаза и без них, а также оценка влияния молекулярно-генетических маркеров MTHFR, MTRR, MTR и PAI-1 на развитие нарушений системы гемостаза и разработка прогностических критериев тромбгеморрагических осложнений при ОЛЛ у детей.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, диагностики, профилактики и лечения различных соматических заболеваний определены такие задачи, как «...повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы

¹ Jin M.W., Xu S.M., An Q., Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016 Sep. –20(18). –P.3760-3764.

диагностики, лечения, профилактики заболеваний и поддержки здорового образа жизни...»². Реализация этих задач, в результате совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мероприятий, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, направленных на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи детям, позволит снизить риск развития тромбгеморрагических осложнений у детей с острыми лимфобластными лейкозами, а также процент инвалидизации и смертности среди детского населения.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за №4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», от 16 марта 2017 года УП за №4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи», от 7 декабря 2018 года УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года за ПП №3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Исследования направленные на изучение механизмов развития тромбгеморрагических осложнений при ОЛЛ у детей является приоритетным направлением в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира (E.M.Kałużna, E. Strauss, B. Swiątek-Kościełna, et al., 2017; M.A.Karalexı, N.Dessypris, T.P.Thomopoulos et al., 2017). Поскольку тромбгеморрагические осложнения лейкоза могут снизить эффективность терапии и повысить летальность, актуальными остаются вопросы изучения нарушений системы гемостаза как до лечения острых лейкозов, так и на фоне программной полихимиотерапии, а также разработки методов ранней диагностики этих осложнений с помощью высокоинформативных методик (J.Lukes, E.Potuckova, L.Sramkova et al., 2018; G.Marcucci, 2014). Однако, в настоящее время доказательных рекомендаций по профилактике и стратегии управления тромбгеморрагическими событиями при нарушении системы гемостаза, обусловленных течением и терапией ОЛЛ у детей, не существует.

² Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Нарушения функции свертывающей и фибринолитической системы крови выявляются на основе анализа лабораторных и клинических данных, но при этом, важно отметить, что многие компоненты системы гемостаза лабильны, и, на их показатели влияет целый ряд факторов (J.S.Pei, C.M.Hsu, C.W.Tsai, et al., 2015). Отдельные критерии нарушения гемостаза при ОЛ у детей, несмотря на корреляцию с тромбгеморрагическими осложнениями, не дают возможности комплексно оценить состояние свертывающей, антисвертывающей системы крови и степень риска развития осложнений. Поиск надежных критериев нарушений системы гемостаза при острых лимфобластных лейкозах у детей необходим для стратификации больных в соответствии с прогностическими группами риска тромбгеморрагических осложнений. В этом плане, результаты исследований за последние годы доказывают определенную важность роли полиморфизмов ряда генов в формировании этих осложнений при ОЛЛ (A.E.Raetz, T.Bhatla, 2012; M.Ruan, L.Zhang, C.Han et al., 2014; J.Schüz, F.Erdmann, 2016). Вместе с тем, имеющиеся результаты исследований по изучению молекулярно-генетических механизмов развития нарушений в системе гемостаза при ОЛЛ неоднозначны. В этой связи, исследования направленные на изучение особенностей изменений в системе гемостаза у детей ОЛЛ, а также поиск маркеров, способных оценить степень риска тромбгеморрагических осложнений до их клинических проявлений, весьма необходимы и актуальны.

Внедрение высоких инновационных технологий в Республике Узбекистан, на сегодня позволяют целенаправленно подойти к успешному решению таких аспектов, как раскрытие молекулярно-генетических механизмов развития тромбгеморрагических осложнений при ОЛЛ у детей, путем разработки новых высоко эффективных методов прогнозирования их развития.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках грант проекта плана научно-исследовательских работ республиканского специализированного научно-практического медицинского центра по грантовому проекту №ПЗ-20170928301 на тему «Разработка новых молекулярно-биологических способов ранней диагностики, мониторинга лечения и прогнозирования формирования резистентных форм лимфоидных клонально-пролиферативных заболеваний» (2015-2018 гг).

Цель исследования: установить роль молекулярно-биологических факторов в механизме нарушения различных звеньев системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе у детей.

Задачи исследования:

выявить связь изменений гемограммы, а также плазменного уровня и активности факторов системы гемостаза с тромбгеморрагическими осложнениями при остром лимфобластном лейкозе у детей с различной направленностью дифференцировки.

оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также фибринолитической (плазминовой) системы на высоте клинических проявлений в дебюте заболевания и после проведения индукционной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей.

установить частоту встречаемости полиморфных генов - кандидатов MTHFR, MTRR, MTR, PAI-1 у детей с клиническими проявлениями нарушения гемостаза при остром лимфобластном лейкозе и без них.

оценить влияние молекулярно-генетических маркеров MTHFR, MTRR, MTR и PAI-1 на развитие нарушений системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе у детей и разработать прогностические критерии тромбгеморрагических осложнений.

Объектом исследования явились 88 детей с ОЛЛ (основная группа), проходивших обследование и лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии, и 61 условно-здоровых лиц (контрольная группа) идентичного возраста, без клинических признаков гемобластоза.

Предметом исследования явились венозная кровь больных детей ОЛЛ и условно-здоровых лиц для определения показателей гемограммы, системы гемостаза, детекции полиморфизмов генов MTHFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087), PAI-1 (rs1799768).

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы исследования: клинические, морфологические, гемостазиологические, молекулярно-генетические (качественный ПЦР) обработки полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у детей с острым лимфобластным лейкозом выявлены нарушения системы гемостаза, приводящие к развитию тромбгеморрагических осложнений, как геморрагический синдром, кровотечение;

выявлены особенности изменений показателей гемограммы и гемостазиограммы, характерные для детей с острым лимфобластным лейкозом, осложненным геморрагическим синдромом и тромбоцитопенией различной степени тяжести.

впервые у детей с ОЛЛ с нарушениями в системе гемостаза доказана степень участия аллельных и генотипических вариантов полиморфных генов MTHFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) и PAI-1(rs1799768) в высоком риске развития выраженных клинических проявлений;

выявлены молекулярно-генетические маркеры риска развития тромбгеморрагических осложнений: MTHFR+ MTRR, MTHFR+PAI-1, MTHFR+ MTRR+ PAI-1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены критерии, позволяющие оценить риск развития тромбгеморрагических осложнений у детей с ОЛЛ;

на основе результатов анализа цитогенетических и клинкоморфологических данных пациентов разработан алгоритм диагностического обследования больных с ОЛЛ «Алгоритм прогнозирования риска развития

осложнений детского острого лейкоза, связанных с нарушением системы гемостаза».

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

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов проведенного исследования определяется востребованностью в детской онкогематологии критериев оценки риска развития тромбгеморрагических осложнений у детей с ОЛЛ путем выявления молекулярно-генетических маркеров.

Практическая значимость исследования обосновывается выявленными в результате работы критериями, которые могут быть использованы в практической медицине, поскольку позволяют оценить риск развития тромбгеморрагических осложнений у детей с острыми лейкозами до их клинической манифестации. Применение выявленных критериев ранней диагностики осложнений острых лимфобластных лейкозов у детей, связанных с нарушениями в системе гемостаза, позволит повысить эффективность лечения, выживаемость и качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению критериев риска развития тромбгеморрагических осложнений у детей с ОЛЛ:

Утверждены методические рекомендации «Прогнозирование риска тромбгеморрагических осложнений детского острого лейкоза» (утверждено в Министерстве здравоохранения за №8н-д/126 от 18 октября 2019 г.). Данные методические рекомендации позволяют выявить маркеры являющиеся гематологическими, гемостазиологическими и молекулярно-генетическими критериями в оценке риска тромбгеморрагических осложнений у детей с острым лейкозом.

Научные результаты по оценке риска тромбгеморрагических осложнений у детей с ОЛЛ внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику 3-й детской клинической больницы г. Ташкента, Хорезмского областного многопрофильного детского медицинского центра (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 11 января 2021 года за №8н-з/13). Внедрение полученных результатов в практику позволяют улучшить качество предиктивной диагностики и прогнозирование риска развития тромбгеморрагических осложнений у детей с острыми лейкозами.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе

2 зарубежных и 2 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, обозначены объект и предмет исследования, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения о внедрении результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Острые лимфобластные лейкозы у детей и их осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза» (Обзор литературы)**, представлены данные раскрывающие современное состояние проблемы. В частности, подробно освещены известные клиничко-морфологические, гемостазиологические, молекулярно-генетические механизмы патогенеза заболевания и его осложнений. Также рассмотрены структура, локализация и функции генетических маркеров, ассоциированных с развитием и возникновением тромбогеморрагических осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** представлена характеристика объектов и методов исследования. В исследование были включены больные, проходившие обследование и лечение в детском отделении РСНПМЦГ в период с 2014 по 2018 гг. В выборку обследуемых были включены 88 больных с ОЛЛ (пре-В-ОЛЛ, n=12; В-ОЛЛ, n=66 и Т-ОЛЛ, n=10) в возрасте от 6 месяцев до 13 лет (63,3% - мальчики и 36,4% - девочки).

Диагноз поставлен на основании результатов клиничко-лабораторных исследований, включая данные анамнеза, жалобы больных (или со слов их родителей), результаты осмотра врачом-гематологом, данные рутинного лабораторного обследования (общий анализ крови, миелограмма, гемостазиограмма, цитохимический анализ костного мозга, биохимический анализ крови), а также данные лабораторных исследований, проведенных высокотехнологичными методами (иммуноцитофлуориметрия, цитогенети-

ческий анализ стандартным методом и/или методом FISH, молекулярно-генетическое исследование с выявлением маркеров острых лейкозов детского возраста). Исследования проводились у больных ОЛЛ до и после проведения ПХТ.

На основании оценки особенностей клинического течения ОЛЛ были выделены подгруппы больных с клиническими проявлениями (различной степени тяжести) и без клинических проявлений нарушений в системе:

- подгруппа А: пациенты ОЛЛ с геморрагическим синдромом (ГС) (n=31);

- подгруппа Б: пациенты ОЛЛ с без ГС (n=57);

- подгруппа В: пациенты ОЛЛ с тромбоцитопенией (ТП) легкой и умеренной степени (n=28);

- подгруппа Г: пациенты ОЛЛ с ТП глубокой степени (n=60).

Оценку популяционной частоты встречаемости полиморфных вариантов генов-кандидатов MTHFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087), PAI-1(rs1799768) проводили при сравнении выборки больных детей с ОЛЛ (n=63) и условно здоровых детей (референсный контроль, n=61), а также среди больных детей с ОЛЛ с нарушениями и без нарушений в системе гемостаза проводили при сравнении подгрупп А (n=31) и Б (n=57), а также подгрупп В (n=28) и Г (n=60). Кроме того, между подгруппами больных оценивали наличие связи между молекулярно-генетических маркеров и активностью факторов системы гемостаза.

Активность показателей гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III (АТ III), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), XIIa - зависимый фибринолиз (XIIa-ЗЭЛ), протеин С, Д-димеры) оценивали на коагулометре «HumaClot Junior» (НС-4127, Германия) с использованием реактивов «НПО РЕНАМ, Россия». Детекцию полиморфных вариантов rs1801133 (С677Т) гена MTHFR, rs1801394 (А66G) гена MTRR, rs1805087 (А2756G) гена MTR и rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI-1 осуществляли путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) «SNP-экспресс-SHOT» в реальном времени – на программируемых термоциклерах CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и 2720 «AppliedBiosystems» (США) согласно инструкции производителя с применением тест-систем НПФ «Литех» (Россия). Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3», при этом различия между группами статистически значимыми принимались при значении $p < 0,05$.

В третьей главе «Клинико-лабораторная характеристика основного заболевания и осложнений у детей с острыми лимфобластными лейкозами» описаны клинико-биологическая характеристика пациентов и проведена оценка состояния системы гемостаза при ОЛЛ у детей до и после проведения индукционной полихимиотерапии, также проведена сравнительная оценка и установлены причинно-следственные связи между выраженностью тромбоцитопении и изменениями показателей крови, а также

между выраженностью тромбоцитопении и изменениями показателей гемостаза, больные дети с острыми лимфобластными лейкозами.

В исследование было включено изначально 88 больных ОЛЛ в возрасте от 6 месяцев до 13 лет. Погодовое возрастное распределение пациентов показало, что доля детей в возрасте до 1 года составила 3(3,64%), от года до 5 лет – 57 (65,45%), от 6 до 10 лет – 19 (21,82%), старше 10 лет – 9 (9,10%) (смотрите Рисунок 1).

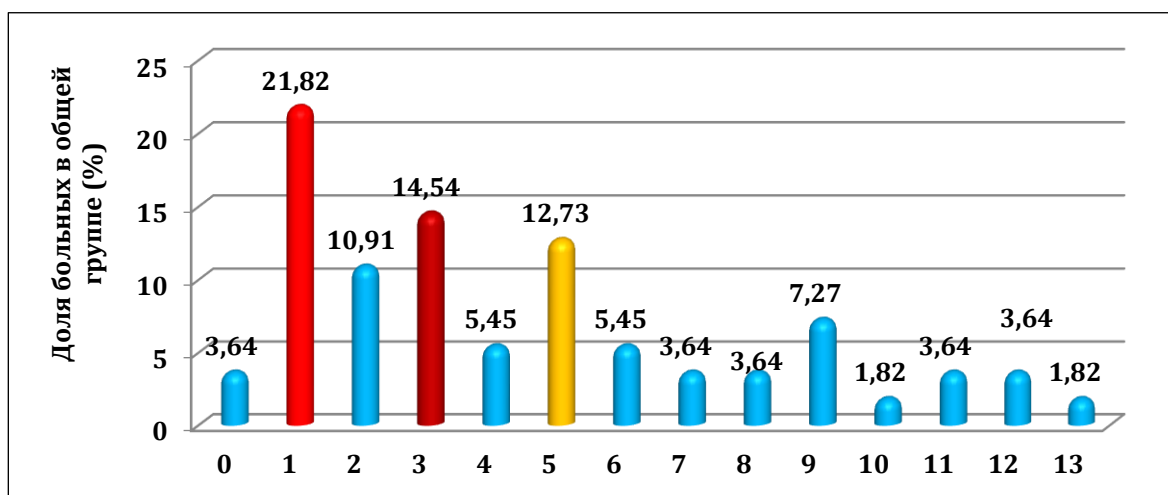


Рис. 1. Возрастное распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом, включенных в исследование (n=88)

Анализ клинического обследования больных ОЛЛ позволил установить наличие геморрагических проявлений у 30 (34,3%) больных. При этом отдельные признаки нарушения свертываемости крови встречались с различной частотой: кровоподтеки в подкожно жировой клетчатке (синяки) – в 22 (25,45%), гематомы – в 9 (9,10%), петехии – в 6 (7,27%), кровотечения (носовые, десневые, из мест инъекции) – в 13 (14,54%) случаев. Сочетание одновременно нескольких признаков геморрагических проявлений было отмечено у 10 (10,91%) больных. Кроме того, на основании наличия клинических признаков нарушения свертываемости крови больные распределены в отдельные подгруппы: больные с ГС I степени (слабо выраженный ГС – единичные петехии на коже конечностей и туловища, а также в местах инъекций; n=21 (23,8%)) и больные с ГС II степени (умеренно выраженный ГС – единичные петехии на коже конечностей и туловища, а также в местах инъекций, петехии и гематомы на лице, десневые кровотечения, кровоточивость в местах инъекций; n=10 (11,3%)). Пациенты с отсутствием клинических признаков нарушения свертываемости крови были выделены в подгруппу больных без ГС (без ГС, n=57 (64,9%)).

Лабораторные исследования позволили установить количество детей ОЛЛ с тяжелой формой тромбоцитопении (ТП) - 69 (78,5±5,7%), легкой и умеренной степени ТП – 12 (13,6±4,7%), а также пациентов без ТП – 7 (7,9±3,7%) (смотрите Рисунок 2).

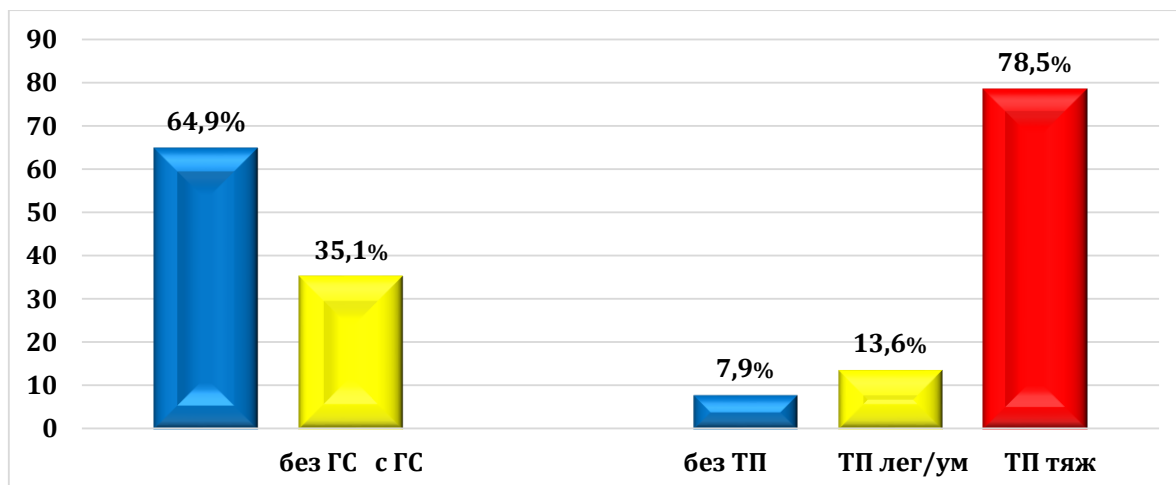


Рис. 2. Доля больных с геморрагическим синдромом (ГС) среди пациентов с ОЛЛ

Поскольку возникновение тромбогеморрагических осложнений при лейкозах связывают с подавлением нормального кроветворения, нами был проведен анализ морфологических показателей крови у больных (смотрите Таблицу 1). Исследование позволило зарегистрировать наличие бластных клеток ($28,70 \pm 2,82\%$) и достоверное уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов ($12,3 \pm 1,54\%$).

Кроме того, сравнительный анализ показателей гемограммы у больных ОЛЛ в зависимости от наличия ГС показал наличие достоверно более низкого количества тромбоцитов (подгруппа А: 4 ($13,30 \pm 5,76\%$); подгруппа Б: 24 ($41,50 \pm 7,59\%$); $t=2,99$; $p<0,05$), лимфоцитов (А: 14 ($43,90 \pm 4,74\%$); Б: 32 ($56,40 \pm 3,31\%$); $t=2,16$; $p<0,05$) и палочкоядерных клеток (А: 0 ($0,50 \pm 0,17\%$); Б: 1 ($1,29 \pm 0,32\%$); $t=2,19$; $p<0,05$), а также более высокий уровень бластных клеток (А: 12 ($39,0 \pm 5,19\%$); Б: 12 ($22,0 \pm 0,88\%$); $t=3,23$; $p<0,05$), чем у пациентов без клинических проявлений ГС.

Как указывалось выше пациенты ОЛЛ в зависимости от степени ТП разделены на две подгруппы – В и Г. В подгруппу В ($n=28$) были включены пациенты с легкой (количество тромбоцитов до $60-100 \cdot 10^9/\text{л}$) и умеренной (количество тромбоцитов $20-50 \cdot 10^9/\text{л}$) степенью ТП. В подгруппу Г ($n=60$) были включены пациенты с глубокой степенью ТП (количество тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$). Больные с ТП легкой и умеренной степени имели достоверно большее по сравнению с больными с глубокой тромбоцитопенией количество тромбоцитов (подгруппа В: $91,70 \pm 12,9$; подгруппа Г: $9,13 \pm 1,87$; $t=6,34$; $p<0,05$).

Исследование, проведенное после курса индукционной терапии, показало достоверное изменение по сравнению с показателями до терапевтического периода восьми из 15 изучаемых морфологических параметров периферической крови (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

**Морфологические показатели крови у детей, больных ОЛЛ,
на высоте клинических проявлений – до начала лечения и после
лечения (M±m)**

Показатели крови	Контрольная группа	больные ОЛЛ до ПХТ (n=88)	больные ОЛЛ после ПХТ (n=88)	достоверность
Гемоглобин (г/л)	110,0±13,5	74,11±2,69	104,0±4,74	t=5,48; p<0,05
Эритроциты (·10 ¹² /л)	4,2±0,3	2,88±0,08	3,67±0,14	t=4,94; p<0,05
Тромбоциты (·10 ⁹ /л)	220±24	31,60±5,64	191,82±10,54	t=13,4; p<0,05
Общие лейкоциты (·10 ⁹ /л)	4,0±1.2	33,38±15,16	4,26±0,59	t=1,92; p>0,05
Бласты, %	-	28,70±2,82	1,06±1,20	t=9,03; p<0,05
Промиелоциты, %	-	0,13±0,18	0,06±0,07	t=0,41; p>0,05
Миелоциты, %	-	0,30±0,15	0,25±0,21	t=0,19; p>0,05
Метамиелоциты, %	-	0,11±0,09	0±0	t=1,22; p>0,05
П/Я клетки, %	3±2	1,04±0,24	1,25±0,42	t=0,43; p>0,05
С/Я клетки, %	56±7	12,3±1,54	45,5±3,12	t=9,15; p<0,05
Эозинофилы, %	2±1	0,85±0,27	1,63±0,28	t=2,03; p<0,05
Базофилы, %	1	0,04±0,03	0,13±0,07	t=1,12; p>0,05
Моноциты, %	4±1	3,39±0,59	6,38±0,85	t=2,87; p<0,05
Лимфоциты, %	34±2	50,80±2,57	44,94±2,69	t=1,57; p>0,05
СОЭ (мм/ч)	6±2	18,10±2,31	6,56±0,49	t=4,85; p<0,05

Сравнительное исследование показателей состояния системы гемостаза у детей с ОЛЛ показало, что среднегрупповое значение АПТВ в подгруппе больных до лечения находилось на верхней границе нормы (35,90±2,19 сек), тогда как в подгруппе больных, которым была проведена ПХТ, АПТВ было повышено до 42,20±2,19 сек. При этом, разница значений АПТВ между подгруппами оказалась достоверно значимой (p<0,05) (смотрите Таблицу 2).

Результаты проведенных нами исследований состояния свертывающей/противосвертывающей системы крови у детей с острым лейкозом до и после ПХТ показали разнонаправленные изменения в различных звеньях системы гемостаза, обусловленные проводимым противолейкозным лечением.

Результаты сравнительной оценки параметров гемостаза у больных в подгруппах А и Б показали, что статистически значимая разница при наличии ГС и без клинических признаков ГС отмечалась только в отношении РФМК. Несмотря на то, что повышение уровня фибрин-мономерных комплексов указывает на активацию свертывающей системы крови, в нашем

исследовании оно ассоциировалось с геморрагическим синдромом. Возможно, повышение уровня РФМК является следствием компенсаторной активации коагуляционного звена гемостаза при повышении кровоточивости. Однако данный факт требует дополнительных исследований.

Таблица 2

Коагулологические показатели системы гемостаза у детей с ОЛЛ до и после проведения индукционной ПХТ, (M±m).

Показатель	Контроль ная группа	больные ОЛЛ до ПХТ (n=88)	больные ОЛЛ после ПХТ (n=88)	достоверность
АПТВ сек	28±2	35,90±2,19	42,20±2,19	t=2,03; p<0,05
ПТИ, %	97±4	83,0±2,10	84,0±3,23	t=0,26; p>0,05
ТВ, сек	9±2	11,40±0,40	15,50±1,14	t=3,39; p<0,05
Фибриноген, г/л	3,0±0,2	6,0±2,6	3,0±0,45	t=1,14; p>0,05
ХПа-ЗЭЛ, мин	7±1	13,29±0,55	5,91±1,05	t=6,20; p<0,05
РФМК, мкг/мл	3,38±0,02	6,37±0,27	5,95±0,62	t=0,63; p>0,05
D-димеры: –результат отрицательный	отр	48 (87,27%) ± 4,49	10 (90,9%) ± 8,67	t=0,37; p>0,05
–результат положительный		7 (12,73%)±4,49	1 (9,1%)±8,67	
протеин С, н.о.	0,7±0,2	1,23±0,08	0,66±0,13	t=3,80; p<0,05
АТ III, %	103±10	83,0±3,48	82,0±3,71	t=0,20; p>0,05

Кроме того, у больных с глубокой тромбоцитопенией наблюдался достоверно более низкий показатель ПТИ, чем у больных с тромбоцитопенией легкой и умеренной степени (Г: 80,0±2,79%; В: 89,0±3,40%; t=2,05, p<0,05), что может указывать на предрасположенность к развитию кровотечения, ассоциированную с глубокой тромбоцитопенией. Кроме того, отмечена достоверная межгрупповая разница результатов теста на D-димеры: если в подгруппе с тромбоцитопенией легкой/умеренной степени у 100% больных регистрировался отрицательный результат теста, то в подгруппе с тромбоцитопенией глубокой степени отсутствие D-димеров наблюдалось только у 86,11% больных, тогда как у 13,89% пациентов результат теста оказался положительным (p<0,05).

Исследование показателей гемостаза после проведения ПХТ у больных выявило статистически значимое увеличение АПТВ (от 35,90 до 42,2 сек;

$p < 0,05$) и ТВ (от 11,40 до 15,5 сек; $p < 0,05$), а также снижение время XIIa-ЗЭЛ (от 13,29 до 5,9 мин; $p < 0,05$) и активность протеина С (от 1,23 до 0,66 н.о.; $p < 0,05$). Удлинение интервала АПТВ и ТВ по сравнению со значениями, отмечавшимися до терапии, может говорить о снижении гиперкоагуляционного напряжения системы за счет присутствия в крови веществ, препятствующим полимеризации фибрин-мономеров и изменения скорости перехода растворенного в плазме фибриногена в нерастворимый фибрин. С другой стороны, снижение времени XIIa-ЗЭЛ активности протеина С свидетельствует об угнетении базального фибринолиза, ведущего к усиленному тромбообразованию.

Таким образом, лейкозный процесс воздействует на систему гемостаза у детей: тромбоцитопения, вызванная угнетением нормального кроветворения, приводит к несостоятельности его сосудисто-тромбоцитарного звена и геморрагическим осложнениям. Одновременно с этим происходит активация прокоагулянтных свойств системы гемостаза – увеличивается число РФМК и количество бластных клеток – носителей ракового прокоагулянта. Вследствие этого запускается внутрисосудистое тромбообразование, которое в комплексе с дефицитом тромбоцитов влечет за собой разбалансировку свертывающих и противосвертывающих механизмов. Это приводит к развитию геморрагического синдрома у 34(38,2%) детей с острым лимфобластным лейкозом уже в период манифестации заболевания. Индукционная ПХТ на основе программы ALL-MB 2008 приводит нормализации морфологических показателей крови, ассоциированных с геморрагическими проявлениями и одновременно снижению гиперкоагуляционного напряжения системы. Однако, при этом происходит угнетение фибринолиза, что сохраняет риск тромбообразования.

В четвертой главе «**Изучение ассоциации полиморфных генов-кандидатов rs1801133 MTGFR(C677T), rs1801394 MTRR(A66G), rs1805087 MTR(A2756G), rs1799768 PAI-1(-675 5G/4G) с нарушениями системы гемостаза и тромбгеморрагическими осложнениями при ОЛЛ у детей**» приводится оценка значимости генетических маркеров системы гемостаза у детей с ОЛЛ. В качестве потенциальных маркеров нарушения системы гемостаза и риска тромбгеморрагических осложнений у детей с ОЛЛ были выбраны полиморфизмы rs1801133 (C677T) гена MTGFR, rs1801394 (A66G) гена MTRR, rs1805087 (A2756G) гена MTR и rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI-1.

Сравнительная оценка частоты аллелей и генотипических вариантов каждого из четырех выбранных нами полиморфных генов-кандидатов проводилась между подгруппами А и Б, а также между подгруппами В и Г.

Для выявления ассоциативной связи полиморфных генов-кандидатов MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) и PAI-1(rs1799768) с развитием тромбгеморрагических осложнений при острых лимфобластных лейкозах мы оценивали фактическую частоту аллелей и генотипов в исследуемых нами выборках детей – группе контроля и в основной группе больных. Проведенное исследование не выявило значимых различий частоты

аллелей и генотипических вариантов ни по одному из полиморфизмов, рассматриваемых как самостоятельный маркер.

Таким образом, сравнительное исследование аллельно-генотипических частот в группах здоровых детей и детей, больных ОЛЛ, не выявило ассоциации отдельно взятых генетических полиморфизмов MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) и PAI-1(rs1799768) с развитием острых лейкозов, что закономерно, поскольку изменения в данных генах не являются драйверными мутациями гемобластозов.

Проведено изучение частоты сочетания двух и трех вариантных генотипов изучаемых полиморфизмов в подгруппах больных детей с ОЛЛ с геморрагическим синдромом (А) и без геморрагического синдрома (Б), а также в подгруппах больных с легкой/умеренной тромбоцитопенией (В) и тромбоцитопенией тяжелой степени (Г).

Исследование распространенности сочетания вариантных генотипов полиморфизмов MTGFR(rs1801133) и MTRR(rs1801394) у больных детей с ОЛЛ с геморрагическим синдромом (ГС) и без ГС показало, что комбинация генотипов с мутантным аллелем встречается у пациентов обеих подгрупп с практически одинаковой частотой (подгруппа А: 7(22,7%), подгруппа Б: 15(26,8%); $\chi^2=0.13$; P=0.72; OR=1.20; 95% CI - 0.37-4.20; RR=1.1; CI – 0.97-1.42). Однако в подгруппах больных с ТП легкой/умеренной степени и ТП глубокой степени были выявлены статистически значимые различия: подгруппа В: 3(9,5%), подгруппа Г: 20(33,3%); $\chi^2=4.19$; P=0.04; OR=4.75; 95% CI - 0.97-23.3; RR=1.4; CI – 1.1-1.8).

Частота сочетания вариантных генотипов полиморфизмов MTGFR(rs1801133) и PAI-1 (rs1799768) у пациентов без ГС и у больных с ГС имела достаточно близкие значения (подгруппа А: 10(31,8%); подгруппа Б: 17(29,3%); $\chi^2=0.04$; P=0.83; OR=0.89; 95% CI - 0.29-2.72; RR=0.96; CI – 0.68-1.36). В подгруппе больных с ТП легкой/умеренной степени частота сочетания мутантных генотипов MTGFR(rs1801133) и PAI-1(rs1799768) составила 4 (14,3%), что было более, чем в 3 раза больше (OR=3,69), чем в подгруппе пациентов с ТП глубокой степени 23(38,1%), при этом статистический анализ показал пограничный уровень значимости ($\chi^2=3.77$; P=0.52; OR=3.69; 95% CI–0.94-14.56; RR=1.38; CI –1.03-1.86)

Анализ распространенности сочетания двух неблагоприятных генотипических вариантов изучаемых полиморфизмов показал, что в подгруппе больных ОЛЛ тромбоцитопения глубокой степени достоверно ассоциируется с комбинацией полиморфизмов MTGFR(rs1801133) и MTRR(rs1801394), а также MTGFR(rs1801133) и PAI-1(rs1799768), что может свидетельствовать о патогенетической связи критического снижения количества тромбоцитов с носительством данных генетических маркеров.

Оценка частоты встречаемости сочетания трех вариантных генотипов изучаемых полиморфизмов показала, что у больных ОЛЛ без геморрагического синдрома комбинация MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394) и MTR(rs1805087) встречается в 2 раза чаще (OR=2.06), чем у больных с ГС, однако данное различие оказалось недостоверным

(подгруппа А: 3(9,1%); подгруппа Б: 10(17,1%); $\chi^2=0.74$; $P=0.39$; $OR=2.06$; 95% CI - 0.39-10.90; $RR=1.1$; CI – 0.90-1.33). В подгруппе больных с ТП легкой/умеренной степени и с ТП глубокой степени частота сочетания данных мутантных генотипов составила соответственно 3 (9,5%) и 10 (16,7%) ($\chi^2=0.58$; $P=0.44$; $OR=1.90$; 95% CI – 0.36-10.1; $RR=1.1$; CI – 0.89-1.32).

Комбинация полиморфизмов $MTGFR(rs1801133)$, $MTRR(rs1801394)$ и $PAI-1(rs1799768)$ встречается у больных ОЛЛ с геморрагическим синдромом и без ГС практически с одинаковой частотой (подгруппа А: 4(13,6%); подгруппа Б: 8 (14,6%); $\chi^2=0.74$; $P=0.91$; $OR=1.1$; 95% CI - 0.24-4.84; $RR=1.01$; CI – 0.82-1.25). В подгруппе больных с ТП легкой/умеренной степени данная комбинация полиморфизмов не была обнаружена, однако в группе больных с глубокой ТП сочетание вариантных генотипов наблюдалось у 13 (21,4%) пациентов.

Оценка частоты встречаемости сочетания трех вариантных генотипов $MTGFR(rs1801133)$, $MTR(rs1805087)$ и $PAI-1(rs1799768)$ показала, что у больных ОЛЛ с геморрагическим синдромом комбинация данных полиморфизмов встречается в 3(9,1%), а у больных без ГС – в 8 (14,6%) случаев, однако данное различие оказалось недостоверным ($\chi^2=0.40$; $P=0.53$; $OR=0.71$; 95% CI - 0.32-9.31; $RR=1.1$; CI – 0.89-1.28). В подгруппе больных с ТП легкой/умеренной степени и с ТП глубокой степени частота сочетания данных мутантных генотипов составила соответственно 3 (9,5%) и 8(14,3%) ($\chi^2=0.29$; $P=0.59$; $OR=1.58$; 95% CI – 0.29-8.62; $RR=1.1$; CI – 0.88-1.27).

Комбинация полиморфизмов $MTRR(rs1801394)$, $MTR(rs1805087)$ и $PAI-1(rs1799768)$ встречалась у больных ОЛЛ с геморрагическим синдромом в 3 (9,1%) случаев, а у пациентов без ГС – почти в 3 раза чаще ($OR=2.81$), однако статистический анализ не подтвердил значимости данного различия (подгруппа А: 3 (9,1%); подгруппа Б: 12 (22,0%); $\chi^2=1.64$; $P=0.20$; $OR=2.81$; 95% CI - 0.55-14.4; $RR=1.17$; CI – 0.94-1.44). В подгруппе больных с ТП легкой/умеренной степени частота сочетания данных мутантных генотипов составила соответственно 4 (14,3%), а в подгруппе больных с ТП глубокой степени – 11 (19,0%), что также не имело достоверного различия ($\chi^2=0.22$; $P=0.64$; $OR=1.41$; 95% CI – 0.33-5.99; $RR=1.06$; CI – 0.84-1.33).

Вместе с тем, нами показано, что в выборках больных ОЛЛ с клиническими проявлениями патологии гемостаза достоверно чаще встречаются комбинации определенных функционально неблагоприятных генотипических вариантов. В частности, анализ распространенности сочетания двух неблагоприятных генотипических вариантов изучаемых полиморфизмов показал, что в подгруппе больных ОЛЛ тромбоцитопения глубокой степени достоверно ассоциируется с комбинацией полиморфизмов $MTGFR(rs1801133)$ и $MTRR(rs1801394)$, а также $MTGFR(rs1801133)$ и $PAI-1(rs1799768)$, что может свидетельствовать о патогенетической связи критического снижения количества тромбоцитов с носительством данных генетических маркеров. Кроме того, данное клиническое проявление патологии гемостаза ассоциировалось с комбинаторным носительством

вариантных генотипов MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394) и PAI-1(rs1799768). В связи с вышесказанным можно предположить, что гены MTGFR, MTRR и PAI-1 являются членами генных сетей, обеспечивающих баланс системы гемостаза, а их изменение влечет за собой формирование предрасположенности к развитию патологии гемостаза у больных детскими лейкозами.

Для определения потенциальной эффективности применения изучаемых полиморфизмов rs1801133, rs1801394, rs1805087 и rs1799768 в качестве генетических предикторов нарушения системы гемостаза при ОЛЛ у детей нами были рассчитаны такие прогностические критерии, как чувствительность (Se), специфичность (Sp) и интегральный показатель прогностической ценности маркера – AUC (area under curve).

Рассчитанные нами показатели прогностической эффективности применения изучаемых комбинаций полиморфизмов MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394), MTR(rs1805087) и PAI-I(rs1799768) как потенциальных предикторов развития геморрагического синдрома и глубокой тромбоцитопении у пациентов с ОЛЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели прогностической эффективности полиморфизмов MTGFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR(rs1805087) и PAI-I (rs1799768) как предикторов нарушений системы гемостаза при ОЛЛ у детей

Сочетания вариантных генотипов MTGFR, MTRR, MTR, PAI-1	Развитие геморрагического синдрома (ГС)			Развитие тяжелой тромбоцитопении (ТП)		
	SE	SP	AUC	SE	SP	AUC
MTGFR + MTRR	0,23	0,73	0,48	0,33	0,90	0,61
MTGFR + MTR	0,14	0,73	0,43	0,26	0,86	0,56
MTGFR + PAI-1	0,32	0,71	0,51	0,38	0,86	0,62
MTRR + MTR	0,18	0,63	0,40	0,36	0,81	0,58
MTRR + PAI-1	0,50	0,44	0,47	0,48	0,66	0,56
MTR + PAI-1	0,14	0,66	0,40	0,26	0,71	0,48
MTGFR+MTRR+MTR	0,09	0,83	0,46	0,17	0,91	0,54
MTGFR+MTRR+PAI-1	0,14	0,85	0,49	0,21	1,00	0,60
MTGFR+MTR+PAI-1	0,09	0,85	0,47	0,14	0,90	0,52
MTRR+MTR+PAI-1	0,09	0,78	0,43	0,19	0,86	0,52

Исследования показали, что наиболее чувствительным маркером развития ГС, развивающегося на фоне детского лейкоза, оказалась комбинация полиморфизмов MTRR(rs1801394) и PAI-1(rs1799768) (Se=0,50). Эта же комбинация функционально неблагоприятных генотипов оказалась и наиболее чувствительным маркером развития ТП глубокой степени (Se=0,48). Полученные данные свидетельствуют о возможности применения сочетания полиморфизмов MTRR(rs1801394) и PAI-1(rs1799768) как маркера для прогнозирования риска развития ГС и глубокой ТП. Обращает на себя

внимание тот факт, что практически все исследованные комбинации полиморфизмов – за исключением MTRR(rs1801394) + PAI-1(rs1799768) – имеют высокий показатель специфичности по отношению как к ГС, так и к тяжелой тромбоцитопении, и проявляют себя как маркеры подтверждения патологии. При этом наиболее специфичными маркерами оказались комбинации с участием MTGFR(rs1801133).

Проведенный нами расчет интегрального показателя прогностической эффективности AUC позволил оценить баланс между показателями чувствительности и специфичности изученных полиморфных генов. Исследование выявило, что показатель прогностической эффективности практически всех изучаемых комбинаций полиморфизмов (за исключением MTR+PAI-1) указывает на значимость данных маркеров как предикторов нарушений в системе гемостаза у детей с ОЛЛ и возможность их использования в качестве классификаторов патологии. При этом, в соответствии со шкалой прогностической эффективности, данные маркеры являются «плохими классификаторами» ($0,5 < AUC < 0,6$), а комбинации «MTGFR + MTRR», «MTGFR + PAI-1», «MTGFR+MTRR+PAI-1» – «средними классификаторами» ($0,6 < AUC < 0,7$). На основании данных исследования разработан алгоритм прогнозирования риска тромбгеморрагических осложнений (смотрите Рисунок 3).

Завершая обсуждение, следует отметить, что в соответствии с алгоритмом после оценки состояния системы гемостаза и диагностики тромбгеморрагических осложнений, основное внимание должно уделяться контингенту, не имеющему клинических проявлений нарушения гемостаза. Определение глубокой тромбоцитопении, снижения лимфоцитов и дифференцированных нейтрофилов, значительного повышения количества бластных клеток – по результатам общего анализа крови, снижения ПТИ, повышения РФМК и положительного ответа теста на Д-димеры – по результатам коагулограммы, полиморфизмов MTGFR(rs1801133), MTRR(rs1801394) и PAI-1(rs1799768) - по результатам молекулярно-генетического исследования можно рассматривать в качестве объективного критерия высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений при острых лимфобластных лейкозах у детей для обоснования патогенетических подходов в проведении своевременных превентивных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Молекулярно-биологические механизмы нарушений системы гемостаза и прогнозирование тромбгеморрагических осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом»** сделаны следующие выводы:

1. Изучение особенностей клинического течения острых лимфобластных лейкозов у детей показало, что доля больных ОЛЛ с ТП легкой и умеренной степени – 33(37,3%), с ТП глубокой степени – 55(62,7%). На высоте клинических проявлений в дебюте заболевания наличие

геморрагических проявлений отмечено у 30(34,3%) больных. При этом у 20(23,4%) больных отмечался ГС I степени и у 10(10,9%) – ГС II степени; доля пациентов с отсутствием клинических признаков нарушения свертываемости крови составила 58(65,7%). Среди детей с ОЛЛ доля больных без ГС была 61(68,9%).

2. Больные острым лимфобластным лейкозом с ГС имели достоверно более низкое количество тромбоцитов, лимфоцитов и палочкоядерных клеток, достоверно более высокий уровень бластных клеток, а также более высокое значение РФМК, чем пациенты без ГС ($p<0,05$). Больные с глубокой ТП имели достоверно более высокий показатель количества лейкоцитов и бластных клеток, достоверно меньшее количество сегментоядерных клеток, уровень гемоглобина и значение протромбинового индекса, а также достоверно более низкую частоту отрицательных результатов теста на Д-димеры по сравнению с больными с ТП легкой и умеренной степени ($p<0,05$).

3. ПХТ, проводимая на основе программы ALL-MB 2008 оказала статистически значимое влияние на ряд морфологических показателей периферической крови и гемостазиограммы детей с ОЛЛ: после 1 курса лечения достоверно увеличилось количество тромбоцитов (до $191,8 \cdot 10^9/\text{л}$; $p<0,05$), сегментоядерных клеток (до 45,5%; $p<0,05$), эозинофилов (до 1,63%; $p<0,05$), моноцитов (до 6,38%; $p<0,05$); достоверно снизились доля бластных клеток (с 28,7 до 1,1%; $p<0,05$) и показатель СОЭ (до 6,6 мм/ч; $p<0,05$); статистически значимо увеличилось АПТВ (до 42,2 сек; $p<0,05$) и ТВ (до 15,5 сек; $p<0,05$), а также снизились время ХПа-3ЭЛ (до 5,9 мин; $p<0,05$) и активность протеина С (до 0,66 н.о.; $p<0,05$).

4. Молекулярно-генетический анализ генов-кандидатов на роль предикторов риска развития тромбогеморрагических осложнений у детей с острыми лейкозами выявил ассоциацию комбинации неблагоприятных генотипов полиморфизмов MTGFR(rs1801133) +MTRR(rs1801394) (OR=4,75), MTGFR(rs1801133) +PAI-1(rs1799768) (OR=3,69), а также MTGFR(rs1801133) +MTRR(rs1801394) +PAI-1(rs1799768) с тромбоцитопенией глубокой степени. Оценка прогностической эффективности данных генотипических комбинаций (AUC=0,61; AUC=0,62; AUC=0,60) показала возможность их использования как самостоятельных маркеров – «средних классификаторов» риска развития осложнений, связанных с нарушениями системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе у детей.



Рис. 3. Алгоритм прогнозирования риска развития осложнений острого лимфобластного лейкоза у детей, связанных с нарушением системы гемостаза

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENCE-PRACTICAL MEDICAL
CENTRE OF HEMATOLOGY**

BABAKHANOVA NARGIZA NUSRATULLAEVNA

**MOLECULAR BIOLOGICAL MECHANISMS OF HEMOSTATIC
SYSTEM DISORDERS AND PREDICTION OF
THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN UZBEKISTAN**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

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

TASHKENT – 2021

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 № B2018.4.PhD/Tib729.

Doctoral dissertation was carried out at the Republican Specialized Science-Practical Medical Centre of Hematology.

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: **Matkarimova Dilfuza Saburovna**
Doctor of Medical Sciences
Muxamedov Rustam Sultonovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Andijan state medical institute**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021, 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 « ____ » _____ 2021 y.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2021 y.)

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 research work was to establish the role of molecular biological factors in the mechanism of impairment of various links of the hemostasis system in acute lymphoblastic leukemia in children and, on their basis, to develop an algorithm for predicting thrombohemorrhagic complications.

The object of the study was 88 children with ALL who underwent examination and treatment at the NIIG and PK of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, and 61 examined control groups - conditionally healthy, of the same age, without clinical signs of hemoblastosis.

The scientific novelty of the study is as follows:

in children with acute lymphoblastic leukemia, violations of the hemostasis system were revealed, leading to the development of thrombohemorrhagic complications;

the features of changes in hemogram and hemostasiogram indices, typical for children with acute lymphoblastic leukemia complicated by hemorrhagic syndrome and thrombocytopenia of varying severity, were revealed.

for the first time the frequency of allelic and genotypic variants of polymorphic genes MTHFR (rs1801133), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087) and PAI-1 (rs1799768) in children with ALL with different severity of clinical manifestations of impaired hemostasis was studied;

identified molecular genetic markers of the risk of thrombohemorrhagic complications.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained to determine the criteria for the risk of thrombohemorrhagic complications in children with ALL:

The methodological recommendations "Predicting the risk of thrombohemorrhagic complications of childhood acute leukemia" were approved (approved by the Ministry of Health No. 8n-d / 126 of October 18, 2019). These guidelines make it possible to identify markers that are hematological, hemostasiological and molecular genetic criteria in assessing the risk of thrombohemorrhagic complications in children with acute leukemia.

Scientific results on assessing the risk of thrombohemorrhagic complications in children with ALL have been introduced into medical practice, including the clinical practice of the 3rd Children's Clinical Hospital in Tashkent, Khorezm Regional Multidisciplinary Children's Medical Center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 11, 2021 for No. 8n-z / 13). The implementation of the obtained results into practice makes it possible to improve the quality of predictive diagnostics and predict the risk of thrombohemorrhagic complications in children with acute leukemia.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion and list of references. The volume of the dissertation is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Бабаханова Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры гемостаза и прогнозирование тромбгеморрагических осложнений у детей с острым лейкозом. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. 2019 №2 – С. 40-42. (14.00.00; № 3)

2. Бабаханова Н.Н., Каримов Х.Я. Нарушение системы гемостаза и тромбгеморрагические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом: состояние проблемы и перспективы. // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент. 2019 №2. – С. 37-39. (14.00.00; № 3)

3. Бабаханова Н.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений острого лейкоза у детей. // Журнал теоретической и клинической медицины Медицина. Ташкент. 2020 – №2 – С. 44-47. (14.00.00; № 3)

4. Babaxanova N.N., Karimov Kh.Ya., Shodibekova O.B., Assesorova Y.Y. Indicators of hematological tests and hemostasis as predictors of hemorrhagic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. // European Science Review.Austria Vienna 2016 №5-6 – С. 33-37. (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; II part)

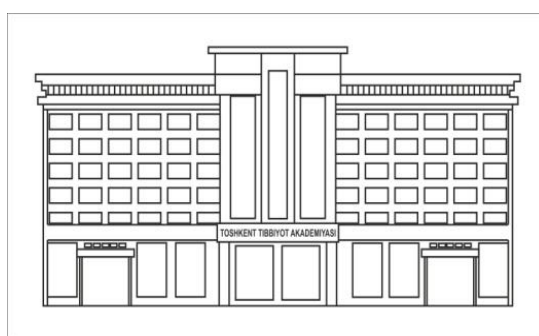
5. Бабаханова Н.Н., Шадыбекова О.Б. Состояние системы гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом в период индукции. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент 2015. - №1 – С. 26-28. (14.00.00; №17).

6. Бабаханова Н.Н., Состояние различных звеньев системы гемостаза в дебют заболевания острым лимфобластным лейкозом у детей. Узбекистон гематологлари ва трансфузиологлари IV халкаро узбек-турк илмий-амалий конгресси илмий ишлар туплами. Ташкент 2018 с 35-37.

7. Babaxanova N.N., Karimov Kh.Ya. Estimation of the importance parameters of the hematological analysis and hemostasis in bleeding complications in children with acute lymphoblastic leukemia.10th SIOP Asia Congress May 25-28, 2016 Moscow, Russia. С 22.

8. Babaxanova N.N., Karimov Kh.Ya. Study of the connection of polymorphism rs1801133(c677T) of MTGFR gene with hemostasis sistem disorders in children with acute leukosis // Challenges in science of nowadays. Washington, USA 16-18.08.2020.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 02 апреля 2021 года
Объем – 2,43 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0943-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru