

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ҚОБИЛОВ ОДИЛЖОН РУСТАМОВИЧ

**ДИФФУЗ В-ЙИРИК ХУЖАЙРАЛИ ЭКСТРАНОДУЛЯР
ЛИМФОМАЛАРДА ЗАМОНАВИЙ ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Кобиллов Одилжон Рустамович

Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр
лимфомаларда замонавий диагностика ва даволаш
самарадорлигини ошириш..... 3

Кобиллов Одилжон Рустамович

Повышение эффективности современной
диагностики и лечения диффузных В-крупноклеточных
экстранодулярных лимфом..... 21

Kobilov Odiljon Rustamovich

Improving the Efficiency of Modern Diagnosis
and Treatment of Diffuse Large B-Cell Extranodular
Lymphomas..... 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.ТИБ.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ҚОБИЛОВ ОДИЛЖОН РУСТАМОВИЧ

**ДИФФУЗ В-ЙИРИК ХУЖАЙРАЛИ ЭКСТРАНОДУЛЯР
ЛИМФОМАЛАРДА ЗАМОНАВИЙ ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2790 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида 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: **Атаханова Нигора Эргашевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Камышов Сергей Викторович**
тиббиёт фанлари доктори

Исхаков Элдор Джасурович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2023 йил «____» _____да куни тарқатилди.
(2023 йил «____» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (Фан номзодлик диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда йилига 544352 та Ноходжкин лимфома (НХЛ) ташхисланиб, умумий саратонларнинг 2,7% ни ташкил қилади. Шунини таъкидлаш керакки, НХЛ билан касалланиш даражаси вақт ўтиши билан доимий равишда ошиб бормоқда. Америка Қўшма Штатларида НХЛ билан касалланиш йилига 100 000 аҳолига тахминан 7 та ҳодисани ташкил қилади, МДХ мамлакатларида эса йилига 100 000 аҳолига 4-5 ни ташкил қилади. Шунини таъкидлаш керакки, бирламчи экстранодал катта В-хужайрали лимфомалар ўзларининг характеристикалари ва натижаларида кенг тарқалган ва жуда гетерогендир. Адабиётларга кўра «...диффуз В-йирик хужайрали лимфома (ДВЙХЛ) билан касалланиш Ноходжкин лимфомаларнинг 30 дан 58% гача ўзгариб туради....»¹. Шу билан бирга, кўплаб тадқиқотлар натижалари шунини кўрсатадики, экстранодал зарарланиш мавжудлиги муҳим прогностик аҳамиятга эга. Шунинг учун натижаларни янада яхшилаш ва терапияни оптималлаштириш учун экстранодал ДВЙХЛ бўйича тадқиқотлар ўтказиш керак. Бугунги кунда ушбу хасталикни ташхислаш ва даволаш борасида бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, уларга, экстранодал зарарланишлар билан ДВЙХЛнинг клиник кечиши ва гистологик хусусиятларини, экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси бўлган бирламчи беморларда комбинацияланган полихимотерапиянинг турли хил тартибларнинг самарадорлигини ретроспектив баҳолаш, диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хастланган беморларда нур терапиясининг ўрни ва самарадорлигини, жараённи башорат қилиш учун экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хастланган беморларда иммуногистохимёвий маркерларнинг ўрни, экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларни ташхислаш учун прогностик шкалаларни ишлаб чиқиш бугунги кундаги замонавий клиник онкологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишни такомиллаштириш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали лимфомасининг клиник кечиши ва гистологик хусусиятлари, диффуз В-йирик хужайрали лимфома ташхисланган бирламчи беморларда экстранодал зарарланишлари бўлган турли хил комбинацияланган полихимотерапия ва иммунохимотерапия тизимларининг самарадорлигини ретроспектив таҳлили, диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хасталанган беморларда нур терапиясининг ўрни ва самарадорлигини, экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хастланган беморларда

¹ de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, Seidel L, Baia M, Briere J et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. Ann Oncol. 2022;23(12):3143–51.

жараённи башорат қилиш учун иммуногистокимёвий маркерларнинг ўрнини ҳамда экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали лимфома натижасини баҳолаш учун прогностик ўлчовни ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни, эрта ташхислаш ва самарали даволаш йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишни такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга қадар НХЛ нинг 30 дан ортиқ кичик турлари аниқланган, улардан диффуз В-йирик хужайрали лимфома энг кенг тарқалган, тез ўсиб бораётган ва тажовузкор ҳисобланади. Адабиётларга кўра, ДВЙХЛ билан касалланиш Ноходжин лимфомаларнинг 30 дан 58% гача ўзгариб туради. Шу билан бирга, диффуз

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

В-йирик ҳужайрали лимфома билан хастланган беморларнинг учдан бирида экстранодал зарарланиш мавжуд. Умуман олганда, ДВЙХЛ экстранодал жойлардан, кўпинча ошқозон-ичак трактида, тери ва юмшоқ тўқималарда, суякларда ёки сийдик айириш тизимида пайдо бўлиши мумкин. Бундан ташқари, прогрессив ДВЙХЛ экстранодал органларга, айниқса суяк илиги, плевра, қорин парда, жигар ва марказий асаб тизимига (МНС) тарқалиши мумкин, баъзан эса зарарланишнинг асосий жойлашишини яширади. Бирламчи ва иккиламчи органларнинг иштироки ўртасидаги фарқ кўплаб тадқиқотларни изоҳлашни қийинлаштиради, айниқса клиник тадқиқотлар одатда келиб чиқишнинг индивидуал зарарланишлари эмас, балки фақат зарарланган экстранодал зарарланишлар сони ҳақида хабар беради. Баъзи органларда ДВЙХЛ пайдо бўлиши аниқ клиник ёки молекуляр хусусиятлар, шунингдек такрорланишнинг изчил шакллари билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини тан олиш прогностик омиллар сифатида иккала экстранодал келиб чиқиши ва иккиламчи иштирокини ўрганишга қизиқишни оширди. Бундан ташқари, ДВЙХЛ нинг энг ҳалокатли асоратларидан бири бўлган МНС такрорланиш хавфи маълум экстранодал жойлар билан кучли боғланган кўринади. Юқорида айтилганларнинг барчаси экстранодал зарарланишлар билан бирламчи диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома диагностикаси ва даволаш муаммосининг ўта долзарблигини тасдиқлайди ва бу соҳада махсус тадқиқотлар учун шарсиз асосдир. Ушбу мавзу бўйича нисбатан кам миқдордаги ишлар амалга оширилганлиги сабабли, беморларни тўғри даволашда ҳали ҳам кўплаб саволлар мавжуд ва экстранодал зарарланишлар билан бирламчи диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомани комплекс даволашнинг ўрни ҳам тегишли даражада.

Мамлакатмизда турли орган ва тизимларнинг сурункали ўзгаришлари натижасида юзага келадиган онкологик касалликларни самарали ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширимоқда (М.Н. Тилляшайхов, 2008; А.Н.Абдухакимов, 2023; С.Н.Наврузов, 2021); бироқ, диффуз В-йирик ҳужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишни такомиллаштирилмаган.

Бугунги кунда экстранодал зарарланишлар билан диффуз йирик В ҳужайрали лимфоманинг клиник кечиши ва гистологик хусусиятларини таҳлил қилинмаган. Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомаси бўлган бирламчи беморларда экстранодал зарарланишлари бўлган турли хил комбинацияланган полихимотерапия ва иммунокимотерапия тизимли тартибни шлаб чиқилмаган. Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома билан хасталанган беморларда нур терапиясининг ўрни ва самарадорлиги очилмаган. Экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома билан хастланган беморларда жараённи башорат қилиш учун иммуногистокимёвий маркерларнинг ижобий мослиги танланмаганлиги муаммонинг долзарблигини акс эттиради.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.
Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси №066.01.03002

«Онкологик касалликлар диагностикаси ва даволашнинг замонавий усуллари» (2018-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Ноқулай прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда экстранодал зарарланишли диффуз В-йирик хужайрали лимфома ташхисоти ва даволаш тамойилларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали лимфоманинг клиник кечиши ва гистологик хусусиятларини баҳолаш;

диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси бўлган бирламчи беморларда экстранодал зарарланишлари бўлган турли хил комбинацияланган полихимотерапия ва иммунохимотерапия схемаларининг самарадорлигини ретроспектив таҳлил қилиш;

диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хасталанган беморларда нур терапиясининг ўрни ва самарадорлигини баҳолаш;

экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хасталанган беморларда жараённи башорат қилиш учун иммуногистокимёвий маркерларнинг ўрнини баҳолаш;

экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали лимфома натижасини баҳолаш учун прогностик баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида кимётерапия ва радиология бўлимида диффуз В-йирик хужайрали лимфома ташхиси билан диспансер кузатувида бўлган ва даволанган 2015 йилдан 2021 йилгача бўлган муддатда даволанган 81 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишда ултратовуш, компьютер томография, позитрон эмелъсион компьютер томография, магнитрезонастотография, морфологик текширишлар, иммуногитокимё текшируви материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишда клиник, инструментал, патоморфологик, гистологик, иммуногитокимёвий ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда юқори гетерогенлиги, морфологик хусусияти ва IP1 индекси мезон бўйича юқори прогрессив хавфи билан характерланиши исботланган;

жигар ва талоқда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда Bcl-2, Bcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессияси ҳамда Ki-67 пролеферация индекси 60%дан юқори бўлганда касалликнинг асорати натижасидаги ўлим кўрсаткичининг юқорилиги исботланган;

экстранодал зарарланиш билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга

оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири неопластик жараённинг салбий башоратларни тўхтатишга кучли мусбат корреляцион хусусиятлари исботланган;

КОКсу баҳолаш градацияси ёрдамида диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг жигар ва талоқдаги хавф омилларнинг салбий башоратларни баҳолаш натижасида кимётерапиянинг тизимли тартиби асосида беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш тартибининг мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

узоқ муддатли даволаш натижаларига ижобий таъсир кўрсатадиган экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хастланган бирламчи беморларда оптимал поликимётерапия тартиби баҳоланган;

экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомани ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган;

экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларнинг клиник кечишини ва башоратни баҳолаш учун прогностик шкала ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, интрументал, патоморфологик, гистологик, иммуногитокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг этиологияси, патогенези, ривожланишнинг хавф омиллари, клиник кечишини, хасталикни эрта ташхислаш, молекуляр-генетик асосларни яратиш натижасида даволаш самарадорлиги ҳамда башоратлашга қаратилган тизимли тартибни яратишнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигар ва талоқда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда Vcl-2, Vcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессияси ҳамда Ki-67 пролеферация индекси 60%дан юқори бўлганда касалликнинг асорати натижасидаги ўлим кўрсаткичининг юқорилиги, экстранодал зарарланиш билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири неопластик жараённинг салбий башоратларни тўхтатишга кучли мусбат корреляцион хусусиятларини амалий аҳамияти яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент тиббиёт академияси эксперт кенгашининг 2023 йилдаги 15 июндаги №06/006 сон хулосасига кўра:

1- Илмий янгилик. **Илмий янгиликнинг моҳияти:** экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда юқори гетерогенлиги, морфологик хусусияти ва ІРІ индекси мезон-бўйича юқори прогрессив хавфи билан характерланиши исботланган; **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** экстранодал зарарланишлар билан диффуз В йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларнинг этиологияси, патогенези, ривожланишининг хавф омиллари, клиник кечишини, хасталикни эрта ташхислаш, молекуляр-генетик асосларини яратиш натижасида даволаш самарадорлиги ҳамда башоратлашга қаратилган тизимли тартибни яратишнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган. **Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда юқори гетерогенлиги, морфологик хусусияти ва ІРІ индекси мезон-бўйича юқори прогрессив хавфи билан характерланишини асослаш Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 59-І § 2- сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 41- сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги таклиф этилган ташхислаш тартиби диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда юқори гетерогенлик, морфологик хусусияти ва ІРІ индекси мезон бўйича юқори прогрессив хавфини эрта белгилаш ва касалликни эрта башоратлаш сифатини яхшилаган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда юқори гетерогенлиги, морфологик хусусияти ва ІРІ индекси мезон бўйича юқори прогрессив хавфи энг асосий мезонларни ажратиш бўйича ишлаб чиқилган тавсияларни тадбиқ қилиш беморларни бўлимда бўлиш муддатини икки бараварга камайтириши учун клиник лаборатор таҳлиллар, овқатланиш ва кимёвий дориларга ажратилган сарфларни 450 миллион сўмга иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда ІРІ индекси мезон бўйича юқори прогрессив хавфи билан характерланишини асослашда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини

бир курс учун 367440 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиш:** “Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий диагностика ва даволаш самарадорлигини ошириш” мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 05- май № 01-4/255 сонли хат юборилган.

2- Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти: жигар ва талокда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда Vcl-2, Vcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессия ҳамда Ki-67 пролиферация индекси 60% дан юқори бўлганда касалликнинг асорати натижасидаги ўлим кўрсаткичининг юқорилиги исботланган. **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** жигар ва талокда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда Vcl-2, Vcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессияси ҳамда Ki-67 пролиферация индекси 60%дан юқори бўлганда касалликнинг оғир кечиши, метастатик хужайраларнинг фаолиятини пасайтириш натижасида функционал ҳолатини издан чиқиши ва ўлимнинг юзага келиши аниқланган. **Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йилнинг 1- июлдаги 59-И § 2-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 41-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: таклиф этилган ташхислаш жигар ва талокда диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда 12 та онкологик касалликлар учун асос бўлган генлардан ушбу хасталик учун асосий ҳисобланган Vcl-2, Vcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессияси хавfli омил эканлигини инобатга олиб касалликни эрта башортлаш сифатини яхшилаган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: ушбу хасталикни тўғри ташхислаш ва самарали даволаш тартибини амалга ошириш учун иммуногистохимёвий таҳлилларни амалга ошириш натижасида 1 нафар бемор учун 367.440 сўм иқтисод қилиниб, жами йилига 29727000 сўм иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** жигар ва талокда диффуз В йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда Vcl-2, Vcl-6 ва GCET1 генларнинг юқори экспрессияси ҳамда Ki-67 пролиферация индекси 60% дан юқори бўлганда касалликнинг асорати натижасидаги ўлим кўрсаткичининг юқорилигини камайтириш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини йилига 29727000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган ва умр кўриш давомийлиги 60,4% беморларда узайганлиги корреляцион боғлиқлиги исботланган. **Илмий янгиликдан**

кенгайтирилган холда фойдаланиш: “Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий диагностика ва даволаш самарадорлигини ошириш” мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 05- май № 01-4/255 сонли хат юборилган.

3- Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти: экстранодал зарарланиш билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири неопластик жараённинг салбий башоратларни тўхтатишга кучли мусбат корреляцион хусусиятлари исботланган; **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** экстранодал зарарланиш билан диффуз В йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли самарали эффективлиги ва узоқ муддат касалликнинг қайталанмаслиги исботланди. **Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йилнинг 1- июлдгаи 59-І § 2-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 41-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: таклиф этилган даволаш усули ва комплекс ёндашувдан фойдаланиш экстранодал зараланган билан диффуз В йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири неопластик жараённинг салбий башоратларини тўхтатишга кучли мусбат корреляцион хусусиятларини яхшилаган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: экстранодал зарарланиш билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири беморларнинг шифохонага ётқизиш муддатларини камайтириши ҳамда беморларда даволаш курсини камайтириш ва 60,4% беморларда умр кўриш давомийлигини ошириш ва сарф харажатларни тежаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш орқали сарф-харажатларни камайтириш орқали йилига 1633920 сўм иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** экстранодал зарарланиш билан диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг давом этаётган R-СНОР тартибида амалга оширилган кимётерапиясининг узоқ муддатли таъсири хасталикни оғир асоратларини камайтириш ва даволаш тартибини тизимли ташкиллшатиришни яхшилаш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир кунга 340200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиш: “Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий диагностика ва даволаш самарадорлигини ошириш” мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 05- май № 01-4/255 сонли хат юборилган.

4-Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти: КОКсу баҳолаш градацияси ёрдамида диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг жигар ва талокдаги хавф омилларнинг салбий башоратларни баҳолаш натижасида кимётерапиянинг тизимли тартиби асосида беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш тартибининг мезонлари ишлаб чиқилган. **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** КОКсу баҳолаш градацияси ёрдамида диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфоманинг салбий таҳлика омилларининг башоратлаш омиллари ишлаб чиқилган ва натижалар 87,2% ишончли интервали ёрдамида алгоритм ишлаб чиқилган **Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йилнинг 1- июлдгаи 59-I § 2-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали кимётерапия ва радиология бўлими бўйича 2022- йил 1- июлдаги 41-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: таклиф этилган ташхислаш орқали хавф омиллари градацияси натижасида даволаш сифатини яхшилаш тартиби тавсия этилган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича ишлаб чиқилган тавсияларни тадбиқ қилиш беморларнинг шифохонага ётқизиш муддатларини камайтириши, ортиқча сарф харажатлар шарт эмаслиги ҳисобига иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхислаш ва даволашни яхшилаш ҳисобига 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир кунга 367440 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиш:** “Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий диагностика ва даволаш самарадорлигини ошириш” мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси томонидан 2023- йил 05- май № 01-4/255 сонли хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та

халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 125 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган. Ҳамда тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Диффуз В-йирик ҳужайрали экстранодуляр лимфомаларни даволаш ва башоратлаш муаммоларининг ҳозирги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида чуқур таҳлил қилиш, умумлаштириш ва ДВЙХЛни экстранодал зарарланишлар билан даволаш имкониятлари, шунингдек прогноз масалалари бўйича илмий маълумотларни тизимлаштириш, амалга оширилди. Ушбу муаммога бағишланган маҳаллий ва хорижий адабиётлар ўрганилди, экстранодал зарарланишлар билан ДВЙХЛни даволаш ва прогнозлаш муаммосининг ҳозирги ҳолати кўриб чиқилди ва кейинги ечимларни талаб қиладиган долзарб масалалар шакллантирилди. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида илмий тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгилаб олинди.

Диссертациянинг «**Диффуз В-йирик ҳужайрали экстранодуляр лимфомаларда замонавий ташхисот ва даволаш самарадорлигини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник гуруҳларнинг хусусиятлари ва тадқиқот усуллари» иккинчи бобида клиник материал ёритилган. Тадқиқот РИО ва РИАТМ ТШФ шароитида даволанган ва диспансер кузатувида бўлган экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомаси бўлган 81 нафар беморни ўз ичига олди. Касалликнинг ушбу шакли билан оғриган беморларда олти йиллик кузатув учун 81 бемор бизнинг назоратимиз остида, худди шундай даволанишга

карамай, беш йиллик омон қолиш 60,5% ни ташкил этди. Даволаш пайтида 32 (39,5%) беморда патологик жараённинг ривожланиши туфайли ўлимга олиб келадиган натижа қайд этилган. Беморларнинг ўртача ёши $60,7 \pm 7,5$ йил.

Баъзи ҳолларда куйидаги қўшимча тадқиқот усуллари қўлланилган - пункцион жигар биопсияси, скелет суяқларини радиофармацевтик сканерлаш, бош ва бўйин КТ, ЭГДФС, қорин бўшлиғи органларининг рентгенологик текшируви, орқа мия МРТ, плеврал цитологик текширув ва асцит суюқлиги, шунингдек, орқа мия канали суюқлиги. Марказий асаб тизимининг ДВЙХЛда шикастланиш хавфи кўкс оралиғи, мойқлар, параназал синусларнинг зарарланиши, суяк илигининг лейкокемия ўзгариши билан ортади. Бундай ҳолларда метотрексат, цитарабин ва дексаметазонни бир вақтда қўллаш билан диагностик люмбал пункция масаласи доимо қўйилган.

Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларнинг морфологик субстрати одатда иммунобластлар, центробластлар, мултилобуляр ядроли хужайралар, полиморф (анапластик) ядро хужайралари билан ифодаланади. Шунга асосланиб, **Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомаларнинг** учта варианты ажралиб туради: иммунобластик, центробластик, анапластик (ёки полиморфик). **Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомалар** фенотипи CD20, CD79a, PAX 5 (мономорф интенсив ядро ифодаси), CD 45. Айрим хужайралар полиморф морфологияга эга CD 30 ни ифодалайди CD10, Bcl - 6, Bcl - 2, MUM ифодаси. Ki - 67, CD - 5 ифодаланганда, мантия қатламидан лимфомаларнинг полиморфоцеллуяр бластоид вариантыни чиқариб ташлаш учун циклин D1 антителаси билан ўтказилди.

Ушбу тадқиқот доирасида барча беморларга иммуномодуляторлар киритилган 81 нафар беморда кимётерапия ўтказилди. ДВЙХЛ учун даволаш тактикасини танлаш беморларнинг ёши ва соматик ҳолатига асосланган.

Диссертациянинг «**Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомага чалинган** беморларни текшириш натижалари» деб номланган учинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг диагностика натижалари таҳлили ўтказилди. Экстранодал зарарланишлари бўлган **Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфомалар** бўлган 81 беморнинг 35 (43,2%) А босқичи ва 46 (56,8%) В босқичли лимфомага эга эди. Ультратовуш текшируви ёрдамида 74 беморда (91,4%) ўсма зарарланиши мавжудлиги аниқланди. 81 беморнинг 37 тасида (45,7%) аксиллар, ингуинал, ретроперитонеал, бачадон бўйни ва бошқа лимфа тугунларини ўз ичига олган экстранодал ва нодал зарарланишлар мавжуд эди. 44 (54,3%) ҳолатда фақат экстранодал ўсма тугунлари ташхиси қўйилган.

Барча 81 бемор учун КТ ва МРТ текшируви ўтказилди. Ушбу тадқиқот усулига асосланиб, барча беморлар бизнинг тадқиқотимизга киритилган беморларда ўсмани тасаввур қилишлари мумкин эди (1-жадвалга қаранг).

Диффуз В-йирик хужайрали лимфома экстранодал жойлашувида энг кўп учрайдиган зарарланиш талоқ, жигар ва кўк оралиғида топилган. Ўпка саратони, мия лимфомаси каби аниқланган. Скелет, мойқ, сут безлари

суякларининг шикастланиши биргина ҳолатларда кузатувда булган. Ушбу усул ёрдамида 45,7% ҳолларда зарарланишларни ва лимфа тугунлари аниқланди.

1-жадвал.

Экстранодал зарарланишли диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомаси бўлган беморларда КТ ва МРТ тадқиқотлари натижалари

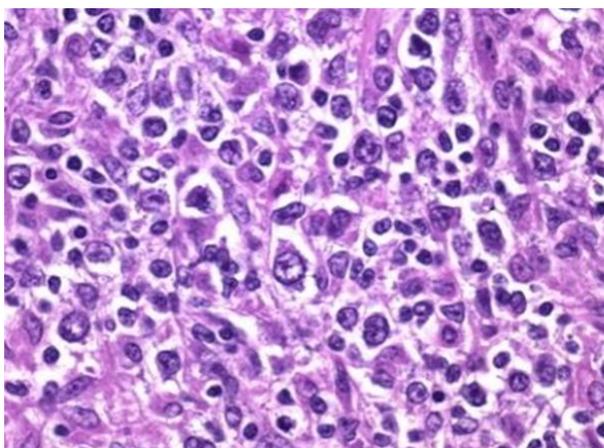
Шикастланишнинг локализацияси	Ҳолатлар сони
Медиастинал зарарланиш	16 19,8±2,59
Жигар зарарланиши	19 23,5±2,92%
Талоқнинг зарарланиши	27 33,3±3,46%
Ўпка зарарланиши	5 6,2±2,12%
Кўкрак зарарланиши	1 1,2±1,2%
Мояк зарарланиши	2 2,5±2,0%
Бачадон ва тухумдонларнинг зарарланиши	4 4,9±3,22%
Мия зарарланиши	5 6,2±3,29%
Скелет суяги зарарланиши	2 2,5±2,0%

ПЭТ/КТ 6 мм диаметрли хавфли ўсмаларни аниқлаш ва фокуснинг метаболизмига кўра ҳажмини тўғри ўлчаш имконини берди. Ташхисни аниқлаштириш ва даволаш натижаларини кузатиш учун биз 63 (77,8%) беморда ПЭТ-КТ тадқиқотини ўтказдик. Эслатма стандарт ўрганиш протоколени тақдим этади. ПЭТ-КТ текшируви ёрдамида 63 беморнинг 41 тасида (65,1%) бошқа тасвирлаш усуллари ёрдамида илгари ўрнатилган ташхисни тузатиш мумкин эди. Шу билан бирга, олиб борилган тадқиқот усуллари (ултратовуш, КТ, МРТ) 63 та ҳолатдан 11 тасида (17,5%) ортиқча ташхис қўйиш, 7 та ҳолатда (11,1%) қисман ташхис қўйиш имконини берди.

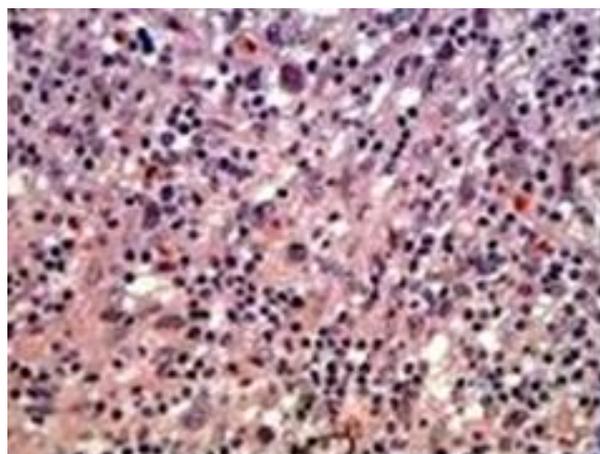
Ҳаддан ташқари ташхис қўйилган тақдирда, анъанавий тасвирлаш усуллари ёрдамида аниқланган органлар ва тўқималардаги тугунлар метаболик фаол бўлмаган тўқималарга айланди. ПЭТ-КТ текшируви пайтида юқори метаболик фаоллик аниқланган шаклланишларнинг кичик ўлчамлари (6 мм гача) туфайли гиподиагнозга йўл қўйилган.

Шунингдек, кўрсатмаларга кўра, 12 бемор (14,8%) проксимал ва дистал ошқозон-ичак трактининг эндоскопик текширувидан (ЭГДФС, ФБС), 21 беморда (25,9%) бронкоскопик текширувдан, 3 беморда (3,7%)

ларингоскопиядан ўтказилди. 33 (40,7%) ҳолатда лапароскопия биопсия билан, 7 (8,6%) ҳолатда торақоскопия биопсия билан амалга оширилди.



а



б

1-расм. Йирик В-ҳужайрали лимфома. а) ДВЙХЛ нинг Центробласт варианты; б) диффуз В ҳужайрали лимфоманинг аралаш ҳужайрали варианты

Стандарт гистологик текширув натижасида 49 (60,5%) беморда экстранодал диффуз В-йирик ҳужайрали лимфоманинг центробластик (3.2-расм) морфологик варианты, 32 (39,5%) ҳолатда эса ўсманинг аралаш ҳужайрали варианты (1.б-расм).

2-жадвал.

Экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомаси бўлган беморларни ИГХ ўрганиш натижалари

Йирик В-ҳужайрали лимфоманинг тури	Ишлар сони
Бирламчи медиастинал ДВЙХЛ	16 (19,8±2,59%)
Бирламчи ДВЙХЛ МНС	5 (6,2±2,12%)
Томир ичидаги ДВЙХЛ	15 (18,5±2,27%)
Лимфоматоид грануломатоз	13 (16,0±2,11%)
Сероз бўшлиқларнинг бирламчи ДВЙХЛ	5 (6,2±2,12%)
Т-ҳужайра устунлиги билан ДВЙХЛ	11 (13,6±2,14%)
ALK мусбат ДВЙХЛ	3 (3,7±2,29%)
Плазмабласт ДВЙХЛ	2 (2,5±2,0%)
HHV8 мусбат ДВЙХЛ, NOS	7 (8,6±1,39%)
IRF4 қайта ташкил этилган катта ҳужайрали лимфома	4 (4,9±4,22%)

Албатта, бизнинг тадқиқотимизга киритилган барча беморлар ўсма кичик турини аниқлаш учун ИГХ тадқиқотидан ўтказилди (2-жадвалга қаранг).

Биз 10 турдаги ДВЙХЛ билан 81 беморни кузатдик. Одатдагидек гистологик текширувда Ходжкин лимфомаси (16%) ва Т-хужайраларнинг устунлиги билан чалкашиб кетадиган энг кўп аниқланадиган асосий медиастинал шакл (19,8%), томир ичи шакли (18,5%), лимфоматоид грануломатоз. Камроқ тарқалган плазмабластик, ALK мусбат, IRF4 қайта ташкил этилиши ва сероз бўшлиқларнинг бирламчи ДВЙХЛ.

Биз пан-В-хужайра антигенлари CD20, CD79а, PAX 5 (мономорф интенсив ядро ифодаси), CD45, CD30, bcl-6, KI-67, bcl-2, MUM1, GCET1, FOXP1, CD5 ифодасини ўрганиб чиқдик. Мантия хужайраларидан CD5 ифодаланган тақдирда лимфоманинг полиморфоцеллюяр бластоид вариантини истисно қилиш учун циклин D1 ўрганилди.

Бизни касалликнинг натижасига маълум маркерлар мавжудлиги таъсири кўпроқ қизиқтирди. Шу муносабат билан, биринчи босқичда биз ўрганган беморлар намунасида ушбу антигенларнинг ўз-ўзидан тақсимланишини ўрганиб чиқдик (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал.

Экстранодал зарарланишлар билан диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан хасталанган беморларнинг иммунофенотипик нақшлари

Маркерлар	Ўртача ифода қийматлари	
	Ишлар сони	M±m%
CD – 5	22	27,2±2,64
CD – 10	46	56,8±5,39
CD – 30	31	38,3±4,02
CD – 45	67	82,7±6,99
CD – 79	49	60,5±5,49
PAX-5	33	40,7±5,37
Bcl-2	38	46,9±5,14
Bcl-6	61	75,3±6,48
MUM1	55	67,9±5,95
FOXP1	27	33,3±3,57
Ki-67	57	70,4±6,78
GCET1	33	40,7±5,37

Биз томонидан ўрганилган маркерлар анъанавий равишда ушбу патологияни ташхислаш учун ишлатилганлиги сабабли, маълумотлар жадвалидан кўриб турганимиздек, ДВЙХЛ беморларида ўрганилган барча маркерлар ўртача ёки юқори ифодага эга эди. Ўртача ифода CD-5, CD-30,

РАХ-5, FOXB 1 ва GCET 1 белгиларига хос эди. Юқори CD - 10, CD - 45, CD - 79, bcl-6, MUM1 ва Ki-67.

Ушбу бобда биз фақат касалликнинг натижасига таъсир қилувчи хавфни аниқлайдиган маълумотларни, IPI Халқаро прогностик индекси бўйича беморларнинг тақсимланишини тақдим этамиз (4-жадвал қаранг).

4-жадвал.

IPI прогностик индексига қараб ДВЙХЛ билан касалланган беморларнинг тақсимланиши

Хавф даражаси	Беморлар сони	
	Абс.	M±m%
0-1 омил - паст хавф	8	9,87±3,64
2-омил – паст/оралиқ хавф	17	20,9±2,19
3- омил – юқори/оралиқ хавф	25	30,9±4,08
4-5 омил - юқори хавф	31	38,3±3,67

IPI мезонига кўра юқори ва юқори ўрта хавф 56 беморда (69,1%), паст хавф фақат 9,9% да аниқланган ва фақат 1/5 ҳолатда (20,9%) паст-оралиқ хавф аниқланган. Шундай қилиб, тадқиқотга киритилган беморлар ДВЙХЛ навларининг кенг доираси, ўрганилаётган маркерларнинг юқори ифодаси ва IPI мезонига кўра нисбатан юқори прогностик хавф билан ажралиб турарди.

Диссертациянинг «Диффуз В-йирик хужайрали экстранодуляр лимфома билан хасталанган беморларни даволаш натижаларига прогностик омилларнинг таъсири» деб номланган тўртинчи бобида даволашнинг бевосита ва узок муддатли натижалари таҳлили ўтказилди ва касаллик натижасига таъсир этувчи прогностик омиллар аниқланди. (5-жадвалга қаранг)

5-жадвал

Экстранодал зарарланишлари бўлган диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси бўлган беморларни даволаш схемаси

Даволаш режими	Беморлар сони	
	Абс.	M±m%
Циторедуктив кимётерапия	17	20,9±2,45
R-CHOP	44	54,3±5,94
DHAP	37	45,7±4,66
ЛТ	40	49,4±5,01
Инtrateкал кимётерапия	7	8,62±3,67

Жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, беморларнинг бешдан бирида катта экстранодал зарарланишлар бор эди, шунинг учун циторедуктив терапия ўтказилди. Барча беморларда R-СНОР схемасига мувофиқ ПХТ билан даволаш бошланди. 37 та ҳолатда R-СНОР режимини ДНАР га, 23 та (62,2%) ҳолатда биринчи даражали кимётерапия самарадорлиги пастлиги сабабли ва 14 (37,8%) ҳолатда тўлиқ курсни (6 курс) тугатгандан сўнг ўзгартириш керак эди. Даволанишдан кейинги уч ой ичида даволаш ўсма жараёнининг давомли ўсиши (рецидив) кузатилди. Шундай қилиб, бошидан то тўлиқ курс тугагунга қадар R-СНОР схемаси бўйича фақат 44 (54,3%) бемор ПХТ олди.

Даволашнинг бевосита натижаси режалаштирилган даволанишнинг тўлиқ курси тугаганидан кейин бир ой ўтгач баҳоланди. Беморларга даво натижасини баҳолаш учун таъхис қўйиш учун ўтказилган барча тадқиқотлар ўтказилди (6-жадвалга қarang).

Циторедуктив кимётерапия барча ҳолатларда ўз вазифасини бажарди. Ушбу усул ёрдамида 17 та ҳолатдан 9 тасида (52,9%) тўлиқ самарага, 8 та (47,1%) ҳолатда эса жараённинг қисман ингибициясига эришиш мумкин бўлди. Ушбу усул мустақил эмас, шунинг учун биз ЦРХТ олган беморларда якуний натижани баҳоладик, яъни режалаштирилган кимётерапия курсидан кейин даволаниш натижасини баҳоладик.

Барча беморлар R-СНОР полихимотерапияси билан даволанишни бошлаган бўлса-да, фақат 44 бемор ушбу режим билан тўлиқ даволанган. Улардан 17 (20,9%) ЦРХТ дан кейин. Ўсма касаллигининг барча клиник ва лаборатория кўринишларининг йўқолишини ифодаловчи тўлиқ таъсир беморларнинг 75 фоизида аниқланди.

6-жадвал.

Диффуз В-йирик ҳужайрали экстранодал лимфома билан оғриган беморларни даволашнинг таъсири

Даво схемаси	Даволашнинг бевосита таъсири			
	Тулиқ	Қисман	Барқарор	Прогресс.
ЦРХТ	9 (52,9+4,61%)	8 (47,1+4,36%)	-	-
R-СНОР	33 (75,0+6,84%*)	11 (25,0+2,66%*)	-	-
ДНАР	8 (21,6+2,33%*)	7 (18,9+4,69%*)	12 (32,4+3,13%)	10 (27,0+2,90%)
ЛТ	23 (57,5+4,96%)	14 (35,0+3,96%)	3 (7,5+1,37%)	-
ИТХТ	2 (28,6+3,11%*)	2 (28,6+2,79%*)	2 (28,6+2,67%)	1 (14,3+10,6%)

эслатма - ЦРКТ циторедуктив кимётерапия; ИТКТ-интратекал кимётерапия

*P<0,05 ЦРКТни солиштирганда фарқлар ахамияти.

Беморларнинг 25% да қисман таъсир қилади. Эрта натижаларни яхшилаш учун 11 (13,6%) бемор, ўсма жараёни барқарорлашган 19 (23,5%) ва қисман таъсир кўрсатадиган 8 (9,9%) бемор ДНАР схемасига мувофиқ кимётерапия курсини олди.

ДНАР дан сўнг 8 (21,6%) беморда ўсма касаллигининг барча клиник ва лаборатория кўринишлари йўқолди, еттита (18,9%) беморда ўсма ҳажмининг кескин пасайиши (клиник патоморфоз 3-4 босқич), 12 беморда узоқ муддатли барқарорлашув ва 10 беморда ўсма ўсиши даволанишга қарамай давом этди.

Асосий (катта) ўсма тугунлари, агар иложи бўлса, ўсма тарқалишининг маҳаллий зоналарини қоплайдиган нуртерапияси ўтказилган. Шу билан бирга, ДВЙХЛ нур терапиясига юқори сезувчанликни кўрсатди. Даволаниш тугагандан сўнг тўлиқ таъсир 57,5% да қайд этилган, беморларнинг 35% да қисман таъсирга эришилган ва жараённинг барқарорлашуви фақат 7,5% беморларда қайд этилган. Нур терапияси фонида нурланган ўсма фокусининг ривожланиши аниқланмади. Шунинг таъкидлаш керакки, нур терапияси маҳаллий зоналарга таъсир қилиш усули ҳисобланади. Ва берилган маълумотлар нурланиш зонасида таъсирга эришиш билан боғлиқ, шу билан бирга нурланиш таъсирига учрамаган иккиламчи ўчоқлардаги ўзгаришлар қайд этилмаган.

Интратекал кимётерапия 7 нафар беморда кимётерапия ва/ёки кимёрадиотерапия фонида ўтказилди. Тўлиқ даволаш курси тугагандан сўнг, 28,6% тўлиқ терапевтик таъсир кўрсатди, 28,6% қисман таъсир кўрсатди.

Жараённинг барқарорлашуви ҳам 28,6% ни ташкил этди ва фақат битта беморда бошқа органлар ва тўқималарда янги ўсма тугунлари пайдо бўлиши билан ўсма жараёнининг ривожланиши кузатилди.

7-жадвал.

Даволаш усулининг узоқ муддатли натижаларига қараб беморларни тақсимлаш

Даволаш режими	Узоқ муддатли даволаш натижалари (ойлар)				
	60 ёшгача <	48 ойгача	36 ойгача	24 ойгача	12 ойгача
ЦРХТ	-	-	1 (5,8+5,8%)	8 (47,1+3,04%)	8 (47,1+3,04%)
R-СНОР	34 (77,3+6,94%)	6 (13,6+6,79%)	3 (6,8+1,39%)	-	1 (2,30+2,30%*)
ДНАР	5 (13,5+5,64%)	9 (24,3+2,66%)	13 (35,1+3,77%*)	7 (18,9+3,42%*)	3 (8,10+1,64%*)
ЛТ	20 (50,0+3,69%)	10 (25,0+2,71%)	7 (17,5+3,42%*)	3 (7,5+2,68%*)	-
ИТХТ	-	3 (42,9+4,62%)	2 (28,6+3,11%*)	1 (14,3+9,45%*)	1 (14,3+9,45%*)

эслатма - ЦРКТ циторедуктив кимётерапия; ИТКТ интратекал кимётерапия

*P<0,05 ЦРКТни солиштирганда фарқлар ахамияти.

Шундай қилиб, жами режалаштирилган даволаш курси тугагандан сўнг, тўлиқ таъсир 53 (65,4%) беморда, қисман таъсир 21 (25,9%), барқарорлашув 5 (6,2%) ва патологик жараённинг ривожланиши беморларнинг 2 тасида (2,5%) қайд этилган.

Шунингдек, даволаш усулига қараб беморларни даволашнинг узок муддатли натижаларини ўрганиб чиқдик (7-жадвалга қаранг).

ЦРХТ дастлаб ўсманинг массив шиши бўлган беморларда амалга оширилди ва шунинг учун даволаниш тугагандан сўнг, яқин келажакда бу беморларда жараён давом этди, бу эса даволаниш бошланганидан кейин уч йил ичида барча беморларнинг ўлимига олиб келди.

Агар ўсма R-СНОР кимётерапиясига сезгир бўлса, узок муддатли яхши натижаларга эришиш мумкин. Бизнинг кузатишларимизга кўра, ушбу схема бўйича ПХТ курсини олган беморларнинг 77,3 фоизида улар 5 йиллик муҳим босқични рецидив ва жараённинг ривожланиши белгиларисиз омон қолишди.

ЦРХТда бўлгани каби, ДНАР схемаси бўйича кимётерапия олган беморларда дастлаб ноқулай прогностик белгилар мавжуд эди - ўсма катта эди ёки терапияга бефарқ эди. ДНАР режими даволанишнинг дарҳол таъсирини яхшилаган бўлса-да, ушбу режим бўйича кимётерапия курсларини олган беморларнинг атиги 13,5 фоизи беш йиллик муҳим босқичдан омон қолди.

8-жадвал.

Диффуз В-йирик хужайрали лимфомада экстранодал зарарланишнинг жойлашишига қараб беморларни даволашнинг дарҳол ва узок муддатли натижалари

Зарарланишнинг локализацияси	Даволаш натижалари	
	Тўлиқ тезкор таъсир	5 йиллик омон қолиш
Медиастинал зарарланиш	13 (81,3%)	13 (81,3%)
Жигар зарарланиши	11 (57,9%)	9 (47,4%)
Талоқнинг зарарланиши	11 (40,7%)	11 (40,7%)
Ўпка шикастланиши	4 (80%)	4 (80%)
Сут беши зарарланиши	1 (100%)	1 (100%)
Мояк зарарланиши	2 (100%)	1 (50%)
Бачадон ва тухумдонларнинг зарарланиши	4 (100%)	4 (100%)
Мия зарарланиши	5 (100%)	4 (80%)
Скелет суякларининг зарарланиши	2 (100%)	2 (100%)
Жами	53 (65,4%)	49 (60,5%)

20 дан ортиқ омон қолган беморлар 60 ой орасида комбинацияланган даволашнинг бир қисми сифатида нур терапияси олди. Қолган 20 та бемор 20 ойдан 60 ойгача яшаган. Ушбу фактнинг сабаби беморларда экстранодал тугуннинг янада қулай жойлашуви бўлганда ушбу усулдан фойдаланиш ҳисобланади.

Шундай қилиб, диффуз В-йирик хужайрали экстранодал лимфома билан оғриган беморларнинг беш йиллик омон қолиш даражаси 60,1% ни ташкил этди. 5 йиллик муҳим босқичдан омон қолган 49 бемордан 29 нафари кимётерапия олди, 20 нафари кимётерапия экстранодал тугунни нурлантириш билан бирлаштирилди.

Энг яхши тезкор ва узоқ муддатли натижалар кўкрак қафаси ва ўпканинг шикастланиши бўлган беморларда нисбатан яхшироқ, жигар ва талоқнинг шикастланиши билан ёмонроқ ($p < 0,05$). Шундай қилиб, экстранодал локализация даволанишнинг якуний натижасига сезиларли даражада таъсир қилади. Ушбу фаразни аниқлаштириш учун лимфомаларнинг турли локализацияси бўлган беморларнинг катта намунасида тадқиқот ўтказиш керак.

Ушбу тадқиқотнинг учинчи бобида қайд этилганидек, 49 (60,5%) беморда центробластик морфологик вариант, 32 (39,5%) ҳолатда диффуз экстранодал В-йирик хужайрали лимфоманинг аралаш хужайрали варианты аниқланган. Центробласт ўсмаларида даволашнинг умумий тезкор таъсири 35 (71,4%) беморни, беш йиллик омон қолиш даражаси 33 (67,3%) беморни ташкил этди. Ўсманинг аралаш хужайрали вариантыда мос равишда 18 (56,3%) ва 16 (50%), бу билан боғлиқ ҳолда экстранодал диффуз В-йирик хужайранинг аралаш хужайрали вариантыни даволаш натижаларини баҳслашиш мумкин. Лимфома центробластик шаклга қараганда нисбатан ёмонроқ.

Бирламчи медиастинал ДВЙХЛ, лимфоматоид грануломатоз, Т-хужайра устунлиги билан ДВЙХЛ ПХТда сезиларли даражада ижобий узоқ муддатли натижаларни кўрсатди. Марказий асаб тизимининг бирламчи ДВЙХЛ да даволашга комплекс ёндашув, шу жумладан ўсмани радикал тарзда олиб ташлаш туфайли мия нурланиши, сўнгра кимётерапия яхши натижаларни кўрсатди. Шишнинг бу шаклида ижобий таъсир кўрсатиш шартларидан бири радикал даво эди - ўсманинг бутун массасини бутунлай олиб ташлаш. Биргина ҳолатда, мия шишини субтотал олиб ташлаш пайтида, беморда даволаниш тугаганидан кейин икки йил ичида касалликнинг ўлимли натижаси билан яқунланган жараённинг ривожланиши кузатилган. ALK мусбат ДВЙХЛ, HHV8 мусбат ДВЙХЛ, NOS, IRF4 қайта ташкил этилган лимфомалар билан ДВЙХЛда кузатувлар сонининг камлиги сабабли уларнинг прогностик қийматини бир маънода баҳолаш мумкин эмас эди. Шундай қилиб, бирламчи медиастинал ДВЙХЛ, лимфоматоид грануломатоз, Т-хужайра устунлиги билан ДВЙХЛ, терапиянинг тўлиқ таъсирига эришилган тақдирда, ДВЙХЛ нинг қулай прогностик шакли ҳисобланади.

Шунингдек, биз Халқаро прогностик индекснинг (PI) касаллик натижаларига таъсирини кўриб чиқдик. Бизнинг маълумотларга кўра, ушбу

прогностик шкала беморнинг даволанишга қанчалик тоқат қилишини аниқлашга ёрдам беради, аммо касалликнинг натижасига таъсир қилмайди. Фақатгина ЛДГ нинг юқори даражасида касалликнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ёмонлашиши, эрта рецидивлар ва касалликнинг ўлимга олиб келадиган натижаси мавжуд.

9-жадвал

ДВЙХЛ билан оғриган беморларда касалликнинг натижасига салбий таъсир кўрсатадиган омиллар

Башоратли омиллар	Балл
Даволашнинг қисман таъсири	3,24±0,22
Ўсма жараёнини барқарорлаштириш	4,05±0,34
Ўсманинг ривожланиши	5,13±0,44
Жигарнинг шикастланиши	2,0±0,14
Талоқнинг шикастланиши	2,0±0,10
Ўпка шикастланиши	1,0±0,11
Моякнинг шикастланиши	3,32±0,29
Бачадон ва тухумдонларнинг шикастланиши	2,0±0,21
Мия шикастланиши	2,2±0,19
Скелетнинг шикастланиши	2,1±0,16
Бирламчи МНС ДВЙХЛ	2,0±0,17
Томир ичи ДВЙХЛ	3,11±0,22
Сероз бўшлиқларнинг бирламчи ДВЙХЛ	3,05±0,26
АЛК мусбат ДББСЛ	3,15±0,25
Плазмабласт ДВЙХЛ	3,22±0,19
ННV8 мусбат ДВЙХЛ, NOS 2	2,11±0,12
IRF4 қайта тартибга солиш билан ДВЙХЛ	3,33±0,27
Vcl-2 нинг юқори ифодаси	4,05±0,37
Vcl -6 нинг юқори ифодаси	4,18±0,30
GCET 1 нинг юқори ифодаси	4,22±0,37
KI-67 60% дан ортиқ	4,05±0,29
ЛДГ нинг юқори даражаси	4,0±0,30

Биз ушбу маркерлар касалликнинг прогнозини аниқлашга қандай ёрдам бериши мумкинлигини, бу билимлардан ДВЙХЛ учун тактикани танлашда қандай фойдаланишни ўрганиб чиқдик. Vcl-2, vcl-6, GCET 1, Ki-67 нинг 60% дан ортиқ юқори ифодаси касалликнинг натижасига сезиларли даражада салбий таъсир кўрсатадиган ноқулай прогностик омил ҳисобланади. Бизнинг кузатишларимизга кўра, ҳар қандай ҳолатда касаллик энг ёмон натижалар

Vcl-2, Ki-67 60% дан ортиқ, CD – 45, CD - 79, MUM1 ҳам ёмон натижани берди.

Биз башоратлаш жадвалини ишлаб чиқдик, унда биз даволаниш натижаларини сезиларли даражада ёмонлаштирадиган барча ёмон башоратлаш омилларни ўз ичига олдик. Ноқулай натижада уларнинг улуш омиллари балл билан баҳоланди. Юқори ишончлилиқ билан берилган баллар йиғиндисидан (эҳтимоллиқ 87,2%) касаллиқнинг натижасини башорат қилиши мумкин (9-жадвал қаранг).

Коксуга кўра номутаносиб риск ёрдамида амалга оширилган ҳисоб-китобларга кўра, жадвалда келтирилган балларнинг йиғиндисидан фойдаланганда у 87,2% эҳтимоллиқ билан прогнозни аниқлайди. Шундай қилиб, 15 баллгача бўлган ҳолда, ноқулай натижа эҳтимоли 19,2% ни, 16 дан 22 баллгача бўлган ҳолда, ноқулай натижа эҳтимоли 31,2% ни ташкил қилади. 23 - 35 номақбул натижа эҳтимоли 63,3% ни ташкил қилади ва 36 баллдан юқори бўлса, жараённинг ривожланиши ва қисқа умр кўриш эҳтимоли 64 -100% ни ташкил қилади.

ХУЛОСАЛАР

«Диффуз В-йирик хужайрали лимфома билан оғриган беморларда диагностика, прогноз ва даволаш самарадорлигини баҳолашнинг замонавий жиҳатлари» мавзусидаги докторлик диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тузилди:

1. Экстранодал зарарланишлари бўлган ДВЙХЛ беморлари гистологик турларнинг катта тарқалиши, CD-10, CD-45, CD-79, Vcl-6, MUM1 ва Ki-67 белгиларининг юқори ифодаланиши, шунингдек, нисбатан юқори прогностика билан тавсифланган. IP1 мезонига кўра хавф ($p < 0,05$).

2. Экстранодал зарарланишларда ДВЙХЛ учун кетма-кет иммунокимётерапия курсларини қўллаш 65,4% ҳолларда тўлиқ таъсирга, 25,9% қисман таъсирга, 6,2% ҳолларда барқарорликка ва 2,5% патологик жараённинг ривожланишига эришиш имконини беради ($p < 0,05$). Экстранодал тарқалиш билан ДВЙХЛнинг давом этаётган иммунокимётерапиясининг тўлиқ таъсирининг йўқлиги неопластик жараённинг ижобий салбий натижаси билан боғлиқ ($p < 0,05$).

3. Асосий ўсма тугунларида ўсма тарқалишининг минтақавий худудларини қамраб олган нур терапияси маҳаллий худудларга таъсир қилиш усули бўлиб, 57,5% тўлиқ таъсир кўрсатади, шу билан бирга нур таъсирига учрамаган мавжуд иккиламчи ўчоқларда ўзгаришлар қайд этилмаган ($p < 0,001$).

4. Экстранодал зарарланишлар билан ДВЙХЛ нинг ноқулай иммуногистокимёвий хусусиятларига қуйидагилар киради: Vcl-2, Vcl-6, GCET 1, Ki-67 пролиферация индексининг юқори ифодаси 60% дан ортиқ ($p < 0,001$).

5. Коксуга кўра номутаносиб хавфдан фойдаланган ҳолда тавсия этилган прогностик шкала 87,2% эҳтимоллиқ билан экстранодал зарарланишлар

билан ДВЙХЛ прогнозини тахмин қилиш имконини беради. Шундай қилиб, 15 баллгача бўлган ҳолда, ноқулай натижа эҳтимоли 19,2% ни, 16 дан 22 баллгача бўлган ҳолда, ноқулай натижа эҳтимоли 31,2% ни ташкил қилади. 23 - 35 номақбул натижа эҳтимоли 63,3% ни ташкил қилади ва 36 баллдан юқори бўлса, жараённинг ривожланиши ва қисқа умр кўриш эҳтимоли 64 - 100% ни ташкил қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.20189. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КОБИЛОВ ОДИЛЖОН РУСТАМОВИЧ

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНЫХ В-
КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЭКСТРАНОДУЛЯРНЫХ ЛИМФОМ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2022.2. PhD/Tib2790.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Атаханова Нигора Эргашевна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Камышов Сергей Викторович доктор медицинских наук. Исхаков Эльдор Джасурович доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Самаркандский Государственный медицинский университет

Защита докторской диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (зарегистрирован под номером ___). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ежегодно по всему миру выявляют 544352 случаев неходжкинских лимфом (НХЛ), что составляет 2,7% всех онкологических заболеваний. При этом необходимо отметить, что заболеваемость НХЛ с течением времени неуклонно растет. Заболеваемость НХЛ в Соединенных Штатах Америки составляет около 7 на 100 000 населения в год, в то время как в странах СНГ составляет 4-5 на 100000 населения в год. Следует отметить, что первичные экстранодальные В-крупноклеточные лимфомы встречаются часто и очень гетерогенны по своим характеристикам и исходам. Согласно литературным данным, «...частота встречаемости диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) варьирует от 30 до 58% неходжкинских лимфом...»³. При этом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что наличие экстранодального поражения имеет важное прогностическое значение. В связи с чем, исследования в области изучения ДВККЛ с экстранодальным поражением необходимы для дальнейшего улучшения результатов и оптимизации терапии. В мире проводится ряд научных исследований в области диагностики и лечения ДВККЛ, которые являются одной из актуальных проблем современной клинической онкологии на сегодняшний день: изучение особенностей клинического течения и гистологических характеристик ДВККЛ с экстранодальными поражениями, ретроспективная оценка эффективности различных схем комбинированной полихимиотерапии и иммунохимиотерапии у первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями, определение роли и эффективности лучевой терапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями, изучение роли иммуногистохимических маркеров у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями для прогнозирования процесса, разработка прогностических шкал для определения исхода ДВККЛ с экстранодальными поражениями.

В нашей стране развитие медицинской сферы сопровождается реализацией определенных мер, направленных на адаптацию медицинской системы в соответствии с требованиями мировых стандартов, в том числе на приведение медицинской системы в соответствии с требованиями мировых стандартов, включая проведение мероприятий, направленных на раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семьей приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, с целью повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи: «...повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной

³ de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, Seidel L, Baia M, Briere J et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. Ann Oncol. 2022;23(12):3143–51.

медико-санитарной помощи...»². Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования, в том числе с целью совершенствования современной диагностики и повышения эффективности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. До сегодняшнего дня было выявлено более 30 подтипов НХЛ, из которых наиболее распространенным, быстрорастущим и агрессивным считается диффузная В-крупноклеточная лимфома. Согласно литературным данным, частота встречаемости ДВККЛ варьирует от 30 до 58% неходжкинских лимфом. При этом у трети пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой отмечается экстранодальное поражение. В основном ДВККЛ могут появляться из экстранодальных локализаций, чаще всего из желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, костей или мочеполового тракта. Кроме того, прогрессирующая ДВККЛ может распространяться на экстранодальные органы, особенно на костный мозг, плевру, брюшину, печень и центральную нервную систему (ЦНС), иногда скрывая первичную локализацию очага. Различие между первичным и вторичным вовлечением органов затрудняет интерпретацию многих исследований, особенно потому, что клинические испытания обычно сообщают только о количестве пораженных экстранодальных очагов, а не об отдельных очагах происхождения. Признание того, что возникновение ДВККЛ в определенных органах может быть связано с отчетливыми клиническими или молекулярными особенностями, а также с постоянными моделями рецидивов, повысило интерес к изучению как экстранодального происхождения, так и вторичного вовлечения в качестве прогностических

²Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

факторов. Более того, риск рецидива поражения ЦНС, одного из самых разрушительных осложнений ДВККЛ, по-видимому, в значительной степени связан с определенными экстранодальными локализациями.

Все вышеизложенное подтверждает чрезвычайную актуальность проблемы диагностики и лечения первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями и является безусловным основанием для проведения специальных исследований в этой области. В связи с тем, что по данной тематике сравнительно небольшое число проделанных работ, до сих пор остается очень много вопросов в правильном ведении больных, а также актуальна роль комплексного лечения первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями.

В нашей стране проводится ряд научных исследований по эффективной диагностике и лечению онкологических заболеваний, вызванных хроническими изменениями различных органов и систем (М.Н. Тилляшайхов, 2008; А.Н.Абдухакимов, 2023; С.Н.Наврұзов, 2021); однако современные методы диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы не усовершенствованы.

На сегодняшний день не проанализированы клиническое течение и гистологические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями. Не разработаны различные комбинированные системные схемы полихимиотерапии и иммунохимиотерапии у первичных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. Не выяснены роль и эффективность лучевой терапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Отсутствие выбора положительного соответствия иммуногистохимических маркеров для прогнозирования процесса у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями объясняет актуальность проблемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных работ Ташкентской Медицинской Академии №066.01.03002 в рамках темы «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (2018-2022 гг.).

Цель исследования: Совершенствование принципов диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями с учетом неблагоприятных факторов прогноза.

Задачи исследования:

оценка клинического течения и гистологических характеристик ДВККЛ с экстранодальными поражениями;

ретроспективный анализ эффективности различных схем комбинированной полихимиотерапии и иммунохимиотерапии у первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями;

оценка роли и эффективности лучевой терапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями;

оценка роли иммуногистохимических маркеров у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями для прогнозирования процесса;

разработка прогностической шкалы для определения исхода ДВККЛ с экстранодальными поражениями.

Объектом исследования. В исследование были включены 81 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями, проходивших лечение и находившихся под диспансерным наблюдением в условиях Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2015 по 2021 годы.

Предметом исследования взяты материалы УЗИ, КТ, позитронно-эмиссионной КТ, магнитно-резонансной томографии, морфологических, иммуногистохимических исследований современной диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Методы исследования. В диссертационной работе были использованы клинические, инструментальные, патоморфологические, гистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования для повышения эффективности современной диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Научная новизна исследования:

доказана характеристика ДВККЛ с экстранодальными поражениями высокой гетерогенностью, высоким прогрессивным риском по морфологическим признакам и по критерию индекса IP1;

доказана высокая экспрессия генов Vcl-2, Vcl-6 и GCET1 при диффузных В-крупноклеточных экстранодальных лимфомах печени и селезенки, а также более высокий уровень смертности от осложнений заболевания, когда индекс пролиферации Ki-67 превышает 60%;

доказаны высокие положительные корреляционные свойства останковки неблагоприятных прогнозов неопластического процесса и долгосрочных эффектов химиотерапии по схеме R-СНОР при диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями;

разработаны критерии режима улучшения качества жизни пациентов на основе систематической схемы химиотерапии в результате оценки неблагоприятных прогнозов факторов риска диффузной В-крупноклеточной экстранодулярной лимфомы печени и селезенки с помощью градации оценки КОКсу.

Практическая значимость исследования:

оценены оптимальные схемы полихимиотерапии благоприятно влияющих на долгосрочные результаты лечения у первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями;

разработан алгоритм диагностики и лечения ДВККЛ с экстранодальными поражениями;

разработана прогностическая шкала для определения клинического течения и прогноза ДВККЛ с экстранодальным поражением.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора больных, современностью применяемых методов, необходимостью повышения эффективности современной диагностики и лечения диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфом на основе взаимодополняющих клинических, инструментальных, патоморфологических, гистологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования обусловлена установлением теоретических основ этиологии, патогенеза, факторов риска развития, клинического течения ДВККЛ с экстранодальным поражением, эффективности лечения в результате ранней диагностики заболевания, создания молекулярно-генетических основ, а также создания системного порядка, ориентированного на прогнозирование.

Практическая значимость результатов исследования заключается в высокой экспрессии генов *Vcl-2*, *Vcl-6* и *GCET1* при ДВККЛ с экстранодальным поражением печени и селезенки, а также более высокий уровень смертности от осложнений заболевания, когда индекс пролиферации *Ki-67* превышает 60%, высокие положительные корреляционные свойства останки неблагоприятных прогнозов неопластического процесса и долгосрочных эффектов химиотерапии по схеме R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению № 06/006 Ташкентской Медицинской Академии от 15 июня 2023 года:

1. Суть научной новизны. доказано, что диффузные В-крупноклеточные лимфомы с экстранодальным поражением характеризуются высокой гетерогенностью, морфологическими особенностями и высоким риском прогрессирования по критериям индекса *PI*;

Значимость научной новизны: в результате создания теоретической базы для системной методики прогнозирования этиологии, патогенеза, факторов риска развития, клиническое течение, ранняя диагностика заболевания, молекулярно-генетические основы заболевания диффузных В-крупноклеточных лимфом с экстранодальным поражением повышает эффективность лечения .

Внедрение научной новизны в практику: комплекс прогностических критериев прогнозирования внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областного филиалов Республиканского

специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№41 от 1 июля 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: социальная эффективность научной новизны позволила повысить качество раннего выявления и раннего прогнозирования заболевания при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах с высокой гетерогенностью, морфологическими характеристиками и высоким риском прогрессирования по данным критерии индекса IPI.

Экономическая эффективность научной новизны применение разработанных рекомендаций по выделению наиболее основных критериев (высокая гетерогенность, морфологические особенности и высокие риски прогрессирования по критерию индекса IPI, клинико-лабораторные анализы) при диффузных В крупноклеточных лимфомах с экстранодулярным поражением, привело к сокращению сроков пребывания больных в отделении в два раза, сэкономлено 450 млн.сум на продуктах питания и химических препаратах.

Вывод: при диффузных В крупноклеточных лимфомах с экстранодулярным поражением индекс ИПИ позволяет сэкономить 367 440 сум на курс за счет 1 пациента, исходя из критериев высокого риска прогрессирования.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Повышение эффективности современной диагностики и лечения при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 05 мая 2023 года. № 01-4/255.

2. Суть научной новизны. Доказано, что высокая экспрессия генов Bcl-2, Bcl-6 и GCET1 и индекс пролиферации Ki-67 выше 60% при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах в печени и селезенке обуславливают высокую смертность и частоту осложнения заболевания.

Значимость научной новизны: высокая экспрессия генов Bcl-2, Bcl-6 и GCET1 при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах в печени и селезенке и при индексе пролиферации Ki-67 выше 60% характеризуется тяжелым течением заболевания за счет увеличения активности метастатических клеток и повышает риск наступления летального исхода.

Внедрение научной новизны: внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областных филиалов Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№41 от 1 июля 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: предложена диагностика диффузных В-крупноклеточных

экстранодулярных лимфом печени и селезенки по генам, с учетом высокой экспрессии Vcl-2, Vcl-6 и гена GCET1, которые считаются основными при данном заболевании и являются фактором риска заболевания ухудшающее прогноз.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате проведения иммуногистохимических анализов для правильной диагностики данного заболевания и эффективного лечения на 1 пациента сэкономлено 367 440 сум, а общая экономия 2 972 7000 сум в год.

Вывод. Высокая экспрессия генов Vcl-2, Vcl-6 и GCET1 при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах печени и селезенки и индекс пролиферации Ki-67 выше 60% позволяют снизить высокий уровень смертности от осложнений заболевания. 29727000 бюджетных средств в год на одного больного

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Повышение эффективности современной диагностики и лечения при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 05 мая 2023 года. № 01-4/255.

3. Суть научной новизны. Доказано, что длительный эффект химиотерапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением, проводимой в рамках продолжающейся процедуры R-СНОР, имеет сильные положительные корреляционные характеристики для купирования негативных прогнозов неопластический процесс.

Значимость научной новизны: доказана долгосрочная эффективность и длительная безрецидивность химиотерапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением при проводимой процедуре R-СНОР. Внедрение научной новизны: приказом № 59-I § 2 от 1 июля 2022 года Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра Кашкадарьинской области филиала отделения химиотерапии и радиологии Республиканского специализированного онкологического и радиологического Научно-прикладной медицинский центр Филиал Ташкентской области введен в действие приказом №41 от 1 июля 2022 года по кафедре химиотерапии и радиологии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: длительный эффект химиотерапии, проводимой в рамках процедуры R-СНОР диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением, и применение комплексного подхода позволили улучшить положительные корреляционные характеристики, купировать негативные прогнозы опухолевого процесса.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: длительный эффект химиотерапии диффузной В-крупноклеточной экстранодулярной лимфомы с экстранодальным поражением при проводимой процедуре R-СНОР позволяет сократить сроки

госпитализации больных и сократить курс лечения в пациентов и увеличивает продолжительность жизни у 60,4% пациентов и экономию средств в размере 1 633 920 сумов в год за счет снижения затрат за счет экономии затрат и улучшения качества жизни.

Вывод. Отдаленный эффект от химиотерапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением, проведенной в рамках проводимой процедуры R-СНОР, позволил снизить тяжелые осложнения заболевания и улучшить системность организации лечебного мероприятия, сэкономить бюджетные средства на 340 200 сумов в сутки.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Повышение эффективности современной диагностики и лечения при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах» в другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 05 мая 2023 года. № 01-4/255.

4. Суть научной новизны: в результате оценки негативных факторов риска прогнозов у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодулярными поражениями разработаны критерии использования оценочной градации КОКсу которые улучшают качества жизни пациентов на основе систематической химиотерапии.

Значимость научной новизны: разработаны прогностические факторы негативных факторов риска диффузной В-крупноклеточной экстранодулярной лимфомы с использованием градации оценки КОКсу и разработан алгоритм с использованием 87,2% доверительного интервала результатов.

Внедрение научной новизны на практике: внедрен в практику клинических отделений Кашкадарьинского и Ташкентского областного филиалов Республиканского специализированного онкологического и радиологического научно-прикладного медицинского центра на основании приказов (№41 от 1 июля 2022 года и № 59-I § 2 от 1 июля 2022 г).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: рекомендуется процедура повышения качества лечения в результате градации факторов риска посредством предложенной градации оценки КОКсу.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение рекомендаций, разработанных для повышения эффективности современной диагностики и лечения диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфом, достигнута экономия средств за счет сокращения сроков госпитализации больных, излишних затрат.

Вывод: благодаря совершенствованию современной диагностики и лечения диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфом удалось сэкономить 367 440 сум в сутки за счет 1 пациента.

Расширенное использование научной новизны: Для внедрения научной новизны «Повышение эффективности современной диагностики и лечения при диффузных В-крупноклеточных экстранодулярных лимфомах» в

другие медицинские учреждения Министерством здравоохранения Республики Узбекистан направлено письмо Ташкентской Медицинской Академией 05 мая 2023 года. № 01-4/255.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе, на 2-х международных и 2-х республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 125 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы лечения и прогнозирования при диффузных В-крупноклеточных лимфом с экстранодальным поражением»** проведен глубокий анализ, обобщение и систематизация научной информации о возможностях лечения ДВККЛ с экстранодальным поражением, а также вопросами прогнозирования. Изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, рассмотрено современное состояние проблемы лечения и прогнозирования при ДВККЛ с экстранодальным поражением, сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки эффективности современной диагностики и лечения диффузных В-крупноклеточных лимфом с экстранодальным поражением»** даны свойства клинических групп и характеристика клинического материала. В исследование были включены 81 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями, проходивших лечение и находившихся под диспансерным наблюдением в условиях ТГФ РСНПМЦОиР. За шестилетние наблюдения у больных данной формой

болезни, находившиеся под нашим наблюдением 81 больных, несмотря на одинаковое лечение, пятилетнее выживание составило 60,5%. У 32 (39,5%) больных на фоне лечения отмечалась летальный исход из-за прогрессирования патологического процесса. Средний возраст больных составил $60,7 \pm 7,5$ лет.

В некоторых случаях использовали следующие дополнительные методы исследования – пункционную биопсию печени, радиофармпрепаратное сканирование костей скелета, компьютерная томография органов головы и шеи, ЭГДФС, рентгенологическое исследование органов брюшной полости, МРТ позвоночного столба, цитологическое исследование плевральной и асцитической жидкости, а также спинномозгового ликвора. Риск поражения при ДВККЛ центральной нервной системы повышается при массивном поражении средостения, яичек, придаточных пазух, лейкемической трансформации костного мозга. В этих случаях всегда вставили вопрос о диагностической люмбальной пункции с одновременным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона.

Морфологический субстрат ДВККЛ обычно представлен иммунобластами, центробластами, мультилобулярными ядерными клетками, полиморфными (анапластическими) ядерными клетками. Исходя от этого выделяют три варианта ДВККЛ: иммунобластный, центробластный, анапластический (или полиморфный). Фенотип ДВККЛ определяется с помощью экспрессии CD20, CD 79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD 45. Часть клеток полиморфной морфологией экспрессирует CD 30. Также определяли экспрессию CD10, BCL – 6, BCL – 2, MUM.1, Ki – 67, CD – 5. При экспрессии CD – 5 для исключения полиморфноклеточного бластоидного варианта лимфом из мантийного слоя проводили ИГХ с антителом sucln D1.

В рамках настоящего исследования химиотерапия была проведена 81 пациенту, всем пациентам были введены иммуномодуляторы. Выбор тактики лечения ДВККЛ основывалась на возрасте и соматическом статусе больных.

В третьей главе диссертации **«Результаты обследования больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями»** проведен анализ результатов диагностики пациентов, включенных в исследование. Из 81 больных диффузной В-клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями у 35 (43,2%) была А стадия, и у 46 (56,8%) В стадия лимфомы. С помощью УЗИ было констатировано наличие опухолевого поражения у 74 больных (91,4%). Из 81 больных у 37 (45,7%) наблюдались как экстранодальные, так и нодальные поражения с вовлечением подмышечных, паховых, забрюшинных, шейных и др. лимфатических узлов. В 44 (54,3%) случаях был диагностирован только экстранодальные опухолевые узлы.

КТ и МРТ исследование было проведено всем 81 больным. На основании данного метода исследования удалось всем больным визуализировать опухоль у больных, включенных в наше исследование (см. табл.1).

Таблица 1.

**Результаты КТ и МРТ исследований у больных диффузной В –
клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями**

Локализация поражения	Количество случаев
Поражение средостения	16 (19,8±2,59)
Поражение печени	19 (23,5±2,92%)
Поражение селезенки	27 (33,3±3,46%)
Поражение легких	5 (6,2±2,12%)
Поражение молочной железы	1 (1,2±1,2%)
Поражение яичка	2 (2,5±2,0%)
Поражение матки и яичников	4 (4,9±3,22%)
Поражение головного мозга	5 (6,2±3,29%)
Поражение костей скелета	2 (2,5±2,0%)

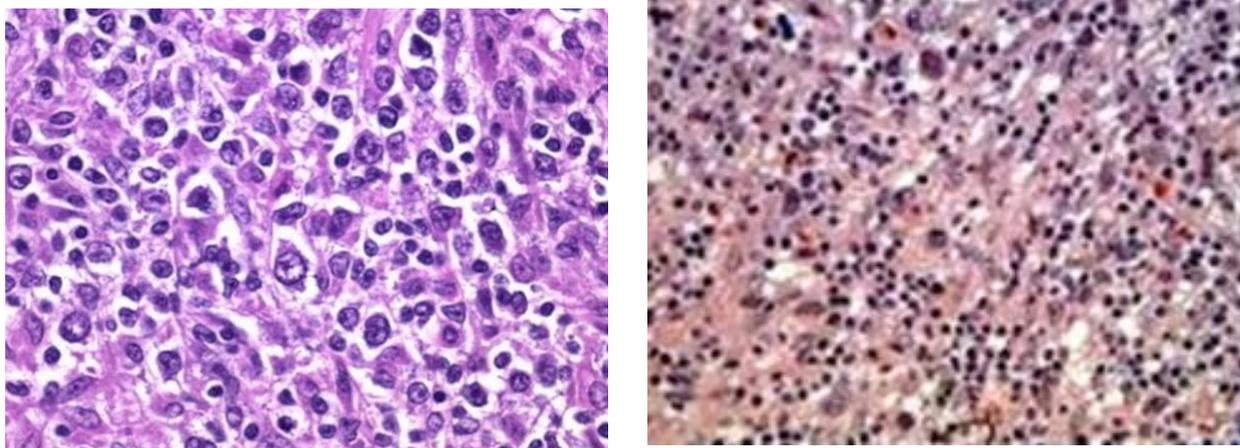
Наиболее распространенное экстранодальное поражение ДВККЛ локализовалась в селезенке, в печени и в средостении. Поражение легких было выявлено столько же, сколько лимфома головного мозга. Поражение костей скелета, яичка, молочной железы встречались в единичных случаях. С помощью данного метода был выявлен факт поражения и лимфатических узлов в 45,7% случаях.

ПЭТ/КТ позволяет обнаружить злокачественные опухоли от 6 мм в диаметре и правильно измерить размер по метаболическому следу очага. Для уточнения диагноза и мониторинга результатов лечения нами было проведено 63 (77,8%) больным ПЭТ-КТ исследование. В примечании приведена стандартный протокол исследования. С помощью ПЭТ-КТ исследования, из 63 больных, в 41 (65,1%) случаях удалось корректировать диагноз, установленный ранее с помощью других методов визуализации. При этом, проведенные методы исследования (УЗИ, КТ, МРТ) допустили гипердиагностику в 11 (17,5%) случаях из 63, гиподиагностику в 7 случаях (11,1%).

В случае гипердиагностики, узловое образования в органах и тканях обнаруженные с помощью традиционных методов визуализации оказались метаболическими неактивными тканями. Гиподиагностика была допущена из-за малых размеров (до 6 мм) образований, у которых при ПЭТ-КТ исследовании было обнаружено высокая метаболическая активность.

Также, больным по показаниям были проведены эндоскопические исследование проксимальных и дистальных отделов ЖКТ (ЭГДФС, ФКС) у 12 (14,8%) больных, бронхоскопические исследования у 21 (25,9%) больных, ларингоскопия у 3 (3,7%) больных. Лапароскопия с биопсией было

проведено в 33 (40,7%) случаях, торакоскопия с биопсией в 7 (8,6%) случаях.



а

б

Рис. 1. В-крупноклеточная лимфома. а) Центробластный вариант ДВККЛ; б) Смешанно-клеточный вариант ДВККЛ

В результате стандартного гистологического исследования, у 49 (60,5%) больных установлен центробластный (см. рис.3.2-а) морфологический вариант диффузной экстранодальной В – крупноклеточной лимфомы и в 32 (39,5%) случаях смешанно-клеточный вариант опухоли (см. рис. 1-б).

Обязательном порядке всем больным, включенных в наше исследование было проведено ИГХ исследование, для определения подтипа опухоли (см. табл. 2).

Таблица 2

Результаты ИГХ исследования больных диффузной В – клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями

Тип В-крупноклеточных лимфом	Количество случаев
Первичная медиастинальная ДВККЛ	16 (19,8±2,59%)
Первичная ДВККЛ ЦНС	5 (6,2±2,12%)
Внутрисосудистая ДВККЛ	15 (18,5±2,27%)
Лимфоматоидный гранулематоз	13 (16,0±2,11%)
Первичная ДВККЛ серозных полостей	5 (6,2±2,12%)
ДВККЛ с Т-клеточным преобладанием	11 (13,6±2,14%)
ALK позитивная ДВККЛ	3 (3,7±2,29%)
Плазмабластная ДВККЛ	2 (2,5±2,0%)
HHV8 позитивная ДВККЛ, NOS	7 (8,6±1,39%)
Крупноклеточная лимфома с IRF4 реарранжировкой	4 (4,9±4,22%)

Под нашим наблюдением находились 81 больных с 10 разновидностями ДВККЛ. Наиболее часто было выявлено первично медиастинальная форма (19,8%), внутрисосудистая форма (18,5%), лимфоматоидный гранулематоз, который при обычном гистологическом исследовании путают с лимфомой Ходжкина (16%) и с преобладанием Т – клеток. Реже встречались плазмобластная, ALK позитивная, с IRF4 реарранжировкой и первичная ДВККЛ серозных полостей.

Нами было изучено экспрессии пан-В-клеточных антигенов CD20, CD79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45, CD30, BCL-6, Ki-67, BCL-2, MUM1, GCET1, FOXP1, CD5. Для исключения полиморфно клеточного бластоидного варианта лимфомы при экспрессии CD5 из клеток мантии было изучено суclin D1.

Нас больше интересовала влияние наличия тех или иных маркеров на исход заболевания. В связи с чем, в первом этапе мы изучили само доленое распределение данных антигенов в изучаемой нами выборке больных (см табл.3).

Таблица 3

Иммунофенотипическая картина больных диффузной В – клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями.

Маркеры	Средние показатели экспрессии	
	Количество случаев	M±m%
CD - 5	22	27,2±2,64
CD – 10	46	56,8±5,39
CD – 30	31	38,3±4,02
CD – 45	67	82,7±6,99
CD – 79	49	60,5±5,49
PAX-5	33	40,7±5,37
Bcl-2	38	46,9±5,14
Bcl-6	61	75,3±6,48
MUM1	55	67,9±5,95
FOXP1	27	33,3±3,57
Ki-67	57	70,4±6,78
GCET1	33	40,7±5,37

Так как, изученные нами маркеры, традиционно используется для диагностики данной патологии, как видим из приведенной таблицы данных, все изученные маркеры у больных ДВККЛ имели умеренную или высокую экспрессию. Умеренная экспрессия была характерна для маркеров CD – 5,

CD – 30, PAX-5, FOXP1 и GCET1. Высокая CD – 10, CD – 45, CD – 79, Vcl-6, MUM1 и Ki-67.

В данной главе приводим лишь данные, определяющие риск, влияющий на исход заболевания, распределение больных по Международному прогностическому индексу IPI (см табл.4).

Таблица 4

Распределение больных с ДВККЛ в зависимости от прогностического индекса IPI

Степень риска	Количество больных	
	Абс.	Процент
0-1 фактор – низкий риск	Абс.	M±m%
2 фактор – низкий/промежуточный риск	8	9,87±3,64
3 фактор – высокий/промежуточный риск	17	20,9±2,19
4-5 фактор – высокий риск	25	30,9±4,08

Высокий и высоко-промежуточный риск, по критерию IPI выявлено у 56 (69,1%) больных, низкий риск всего у 9,9% и только 1/5 случаях (20,9%) выявлен низко-промежуточный риск.

Таким образом, включенные в исследование больные характеризовались с большим разбросом разновидностей ДВККЛ, высокой экспрессией изученных маркеров, относительно высоким прогностическим риском по критерию IPI.

В четвертой главе диссертации «**Влияние прогностических факторов на результаты лечения больных с диффузной В – клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями**» проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также выделены факторы прогноза, влияющий на исход заболевания (см. табл. 5).

Таблица 5

Схема лечения больных с диффузной В – клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями

Схема лечения	Количество больных	
	Абс.	M±m%
Циторедуктивная ХТ	17	20,9±2,45
R-CHOP	44	54,3±5,94
DNAP	37	45,7±4,66
ЛТ	40	49,4±5,01
Инtrateкальная ХТ	7	8,62±3,67

В приведенной в таблице данных видно, что у пятой части больных имелись крупные экстранодальные поражения, в связи с чем было проведено циторедуктивная терапия. У всех больных лечение начиналось с проведения ПХТ по схеме R-СНОР. В 37 случаях схему R-СНОР пришлось заменить на ДНАР, 23 (62,2%) случаях из-за малой эффективности первой линии химиотерапии, и 14 (37,8%) случаях после завершения полного курса (6 курсов) лечения. В течении ближайших трех месяцев отмечался продолженный рост (рецидив) опухолевого процесса. Таким образом, от начала до завершения полного курса получили ПХТ по схеме R-СНОР только 44 (54,3%) больных.

Непосредственный результат лечения оценивали через месяц после завершения полного курса запланированного лечения. Больным проводили весь комплекс исследований, которые были проведены для установления диагноза (см. табл.б).

Циторедуктивная химиотерапия во всех случаях выполнила свою задачу. С помощью данного метода удалось достичь полного эффекта в 9 (52,9%) случаях из 17, и частичного торможения процесса в 8 (47,1%) случаях. Данный метод не является самостоятельным, в связи с чем мы оценивали у больных получивших ЦРХТ конечный результат, т.е. результат лечения после запланированного курса химио - или химиолучевой терапии.

Таблица 6

Непосредственный эффект лечения больных с диффузной В – крупноклеточной экстранодальной лимфомой

Схема лечения	Непосредственный эффект лечения			
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогресс.
ЦРХТ	9 (52,9+4,61%)	8 (47,1+4,36%)	-	-
R-СНОР	33 (75,0+6,84%*)	11 (25,0+2,66%*)	-	-
ДНАР	8 (21,6+2,33%*)	7 (18,9+4,69%*)	12 (32,4+3,13%)	10 (27,0+2,90%)
ЛТ	23 (57,5+4,96%)	14 (35,0+3,96%)	3 (7,5+1,37%)	-
ИТХТ	2 (28,6+3,11%*)	2 (28,6+2,79%*)	2 (28,6+2,67%)	1 (14,3+10,6%)

Примечание: - ЦРХТ циторедуктивная химиотерапия; ИТХТ -интратекальное химиотерапия

** - P<0,05 достоверность различий при сравнении ЦРХТ*

Хотя все больные начинали лечения с получения полихимиотерапии по схеме R-СНОР, только 44 больных полностью получили лечение по данной схеме. Из них 17 (20,9%) после ЦРХТ. Полный эффект, выражающийся исчезновением всех клинических и лабораторных проявлений опухолевого заболевания выявлена у 75% больных. Частичный эффект у 25% больных. 11

(13,6%) больных с прогрессированием, 19 (23,5%) стабилизацией опухолевого процесса и 8 (9,9%) больных с частичным эффектом, для улучшения непосредственных результатов получили курс химиотерапии по схеме ДНАР.

После ДНАР, у 8 (21,6%) больных исчезли все клинические и лабораторные проявления опухолевого заболевания, у 7 (18,9%) отмечалась резкое уменьшение размеров опухоли (клиническим патоморфозом 3 – 4 ст.), у 12 больных была достигнута длительная стабилизация и у 10 больных рост опухоли несмотря на проведенное лечение продолжалось.

Облучению подвергались основные (крупные) опухолевые узлы, по возможности с охватом регионарных зон распространения опухоли. При этом ДВККЛ показал высокую чувствительность к проводимой терапии. Полный эффект после завершения лечения зарегистрирована у 57,5%, у 35% больных достигнут частичный эффект, и стабилизация процесса отмечена всего у 7,5% больных. Прогрессирование облучаемого опухолевого очага на фоне лучевой терапии не выявлена. Надо отметить, что лучевая терапия является методом воздействия на локальные зоны. И приведенные данные касаются достижения эффекта в зоне облучения, при этом изменения в существующих вторичных очагах, которые не подвергались облучению не были зарегистрированы.

Интраоперационная химиотерапия было проведено на фоне химио- или химиолучевой терапии у 7 больных. После завершения полного курса лечения у 28,6% отмечен полный терапевтический эффект, у 28,6% частичный эффект. Стабилизация процесса было также у 28,6%, и только у одного больного отмечалась прогрессия опухолевого процесса, с появлением новых опухолевых узлов в других органах и тканях.

Таблица 7

Распределение больных в зависимости отдаленных результатов от метода лечения

Схема лечения	Отдаленные результаты лечения (мес.)				
	До 60 и <	До 48 мес.	До 36 мес	До 24 мес	До 12 мес
ЦРХТ	-	-	1 (5,8+5,8%)	8 (47,1+3,04%)	8 (47,1+3,04%)
R-СНОР	34 (77,3+6,94%)	6 (13,6+6,79%)	3 (6,8+1,39%)	-	1 (2,30+2,30% *)
ДНАР	5 (13,5+5,64%)	9 (24,3+2,66%)	13 (35,1+3,77% *)	7 (18,9+3,42% *)	3 (8,10+1,64% *)
ЛТ	20 (50,0+3,69%)	10 (25,0+2,71%)	7 (17,5+3,42% *)	3 (7,5+2,68% *)	-
ИТХТ	-	3 (42,9+4,62%)	2 (28,6+3,11% *)	1 (14,3+9,45% *)	1 (14,3+9,45% *)

Примечание: - ЦРХТ циторедуктивная химиотерапия; ИТХТ -интраоперационная химиотерапия

** - P<0,05 достоверность различий при сравнении ЦРХТ*

Таким образом, всего после завершения запланированного курса лечения полный эффект был зарегистрирован у 53 (65,4%) больных, частичный эффект у 21 (25,9%), стабилизация у 5 (6,2%) и прогрессия патологического процесса зарегистрирован у 2 (2,5%) больных.

Нами также было изучено отдаленные результаты лечения больных в зависимости от проведенного метода лечения (см. табл.7).

ЦРХТ изначально было проведено у больных с массивной опухолью, в связи с чем, ближайшее время после завершения лечения у данных больных произошло прогрессирование процесса, что и привело летальному всех больных исходу в течение трех лет после начала лечения.

При чувствительности опухоли к химиотерапии по схеме R-СНОР, можно достичь хороших отдаленных результатов. В нашем наблюдении у 77,3% больных получившие курс ПХТ по данной схеме пережили 5-летний рубеж без признаков рецидива и прогрессирования процесса.

Как и при ЦРХТ, больные получившие химиотерапии по схеме ДНАР изначально имели прогностические неблагоприятные признаки – либо опухоль имела большие размеры, или были малочувствительные к проводимой терапии. Хотя и схема ДНАР улучшил непосредственный эффект лечения, пятилетний рубеж пережили только 13,5% больных получившие курсы ПХТ по данной схеме.

Таблица 8

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных в зависимости от локализации экстранодального очага поражения при диффузной В – крупноклеточной лимфоме

Локализация поражения	Результаты лечения	
	Полный непосредственный эффект	5 – летняя выживаемость
Поражение средостения	13 (81,3%)	13 (81,3%)
Поражение печени	11 (57,9%)	9 (47,4%)
Поражение селезенки	11 (40,7%)	11 (40,7%)
Поражение легких	4 (80%)	4 (80%)
Поражение молочной железы	1 (100%)	1 (100%)
Поражение яичка	2 (100%)	1 (50%)
Поражение матки и яичников	4 (100%)	4 (100%)
Поражение головного мозга	5 (100%)	4 (80%)
Поражение костей скелета	2 (100%)	2 (100%)
Итого	53 (65,4%)	49 (60,5%)

Среди больных, переживших 60 месяцев и более, 20 получили в составе комбинированного лечения радиотерапию. Остальные 20 больных прожили от 20 до 60 месяцев. Причиной этого факта является применение данного метода у больных более благоприятным расположением экстранодального узла.

Таким образом, пятилетняя выживаемость больных с диффузной В – крупноклеточной экстранодальной лимфомой составила 60,1%. Из 49 больных, переживших 5-летний рубеж, 29 больных получили иммунохимиотерапию, 20 иммунохимиотерапию сочетали с облучением экстранодального узла.

Лучшие непосредственные и отдаленные результаты сравнительно лучше у больных с поражением средостения и легких, хуже при поражении печени и селезенки ($p < 0,05$). Таким образом, экстранодальная локализация существенно влияет на окончательный результат лечения. Для выяснения данной гипотезы необходимо проведение исследования в большой выборке больных с различной локализацией лимфом.

Как было отмечено в третьей главе данного исследования, у 49 (60,5%) больных было установлено центробластный морфологический вариант и в 32 (39,5%) случаях смешанно-клеточный вариант диффузной экстранодальной В – крупноклеточной лимфомы. Полный непосредственный эффект лечения при центробластной опухоли составил 35 (71,4%) больных, пятилетняя выживаемость 33 (67,3%) больных. При смешанно – клеточном варианте опухоли 18 (56,3%) и 16 (50%) соответственно, в связи с чем можно утверждать, что результаты лечения смешанно – клеточного варианта экстранодальной диффузной В- крупноклеточной лимфомы сравнительно хуже, чем при центробластной форме.

Первичная медиастинальная ДВККЛ, лимфоматоидный гранулематоз, ДВККЛ с Т-клеточным преобладанием показали достоверно положительные отдаленные результаты при ПХТ. При первичной ДВККЛ ЦНС из-за комплексного подхода к лечению, включающего радикальное удаление опухоли, облучение головного мозга с последующей химиотерапией показали хорошие результаты. Одним из условий положительного эффекта при данной форме опухоли являлась радикальное - тотальное удаление всей массы опухоли. В одном случае, при субтотальном удалении опухоли головного мозга, у больной в течении двух лет после завершения лечения отмечалась прогрессия процесса, который закончился летальным исходом заболевания. При АЛК позитивной ДВККЛ, HHV8 позитивной ДВККЛ, NOS, ДВККЛ с IRF4 реарранжировкой лимфомах однозначно оценить их прогностическую ценность не удалось из-за малого количества наблюдений. Таким образом, первичная медиастинальная ДВККЛ, лимфоматоидный гранулематоз, ДВККЛ с Т-клеточным преобладанием являются прогностической благоприятной формой ДВККЛ, при условии достижения полного эффекта от проводимой терапии.

Мы также изучали влияние Международного прогностического индекса (PI) на исход заболевания. По нашим данным, данная прогностическая

шкала помогает определить, насколько больной переносит проводимое лечение, но не влияет на исход заболевания. Только при высоких показателях ЛДГ наблюдается статистически достоверное ухудшение течения заболевания, ранние рецидивы и летальный исход заболевания.

Мы изучали, насколько данные маркеры могут помочь определению прогноза заболевания, как использовать данные знания для решения тактики при ДВККЛ. Высокая экспрессия Vcl-2, Vcl-6, GCET1, Ki-67 более 60%, является прогностическим неблагоприятным фактором, достоверно отрицательно влияющий на исход заболевания. В нашем наблюдении наихудшие результаты были отмечены при сочетании Vcl-2, Ki-67 более 60%, CD – 45. Тандем Ki-67 более 60%, CD – 79, MUM1 также во всех случаях дали неблагоприятный исход заболеванию.

Таблица 9

Факторы неблагоприятно влияющие на исход заболевания у больных с ДВККЛ

Факторы прогноза	Балл
Частичный эффект от проведенного лечения	3,24±0,22
Стабилизация опухолевого процесса	4,05±0,34
Прогрессирование опухолевого процесса	5,13±0,44
Поражение печени	2,0±0,14
Поражение селезенки	2,0±0,10
Поражение легких	1,0±0,11
Поражение яичка	3,32±0,29
Поражение матки и яичников	2,0±0,21
Поражение головного мозга	2,2±0,19
Поражение костей скелета	2,1±0,16
Первичная ДВККЛ ЦНС	2,0±0,17
Внутрисосудистая ДВККЛ	3,11±0,22
Первичная ДВККЛ серозных полостей	3,05±0,26
ALK позитивная ДВККЛ	3,15±0,25
Плазмабластная ДВККЛ	3,22±0,19
HHV8 позитивная ДВККЛ, NOS	2,11±0,12
ДВККЛ с IRF4 реарранжировкой	3,33±0,27
Высокая экспрессия Vcl-2	4,05±0,37
Высокая экспрессия Vcl-6	4,18±0,30
Высокая экспрессия GCET1	4,22±0,37
Ki-67 более 60%	4,05±0,29
Высокие показатели ЛДГ	4,0±0,30

Мы разработали таблицу прогноза, куда внесли все неблагоприятные факторы, которые достоверно ухудшают результаты лечения. Факторы их удельного веса на неблагоприятный исход были оценены в балах. Сумма приведенных баллов с высокой достоверностью (вероятность 87,2%) может предсказать исход заболевания (табл.9).

По нашим подсчетам проведенной с помощью непропорционального риска по Коксу, при использовании суммировании баллов приведенной в таблицы предопределяет прогноз с вероятностью 87,2%. Таким образом, при сумме баллов до 15 вероятность неблагоприятного исхода составляет 19,2%, при сумме от 16 до 22 баллов вероятность неблагоприятного исхода составляет 31,2%. 23-35 вероятность неблагоприятного исхода составит уже 63,3% и при выше 36 баллов вероятность прогрессирование процесса и непродолжительной жизни составят 64-100%.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации (PhD) на тему: «Современные аспекты диагностики, прогнозирования и оценки эффективности лечения у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями» сформулированы следующие выводы:

1. Больные ДВККЛ с экстранодальными поражениями характеризовались большим разбросом гистологических разновидностей, высокой экспрессией маркеров CD – 10, CD – 45, CD – 79, Vcl-6, MUM1 и Ki-67, а также относительно высоким прогностическим риском по критерию IPI ($p < 0,05$).

2. Применение последовательных курсов иммунохимиотерапии при ДВККЛ с экстранодальными поражениями позволяет достичь полного эффекта в 65,4% случаях, частичного эффекта в 25,9%, стабилизации в 6,2% случаях и прогрессии патологического процесса в 2,5% ($p < 0,05$). Отсутствие полного эффекта от проводимой иммунохимиотерапии лечение ДВККЛ с экстранодальным распространением коррелирует с положительно неблагоприятным исходом неопластического процесса ($p < 0,05$).

3. Лучевая терапия на основные опухолевые узлы с охватом регионарных зон распространения опухоли является методом воздействия на локальные зоны с зарегистрированным у 57,5% полным эффектом, при этом изменения в существующих вторичных очагах, которые не подвергались облучению, не были зарегистрированы ($p < 0,001$).

4. К неблагоприятным иммуногистохимическим характеристикам ДВККЛ с экстранодальными поражениями относятся: высокая экспрессия Vcl-2, Vcl-6, GCET1, индекс пролиферации Ki-67 более 60% ($p < 0,001$).

5. Предложенная прогностическая шкала, с использованием непропорционального риска по Коксу позволяет предсказать прогноз ДВККЛ с экстранодальными поражениями с вероятностью 87,2%. Таким образом, при сумме баллов до 15 вероятность неблагоприятного исхода составляет 19,2%, при сумме от 16 до 22 баллов вероятность неблагоприятного исхода составляет 31,2%. 23 – 35 вероятность неблагоприятного исхода составит уже 63,3% и при выше 36 баллов вероятность прогрессирования процесса и непродолжительной жизни составят 64-100%.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

QOBILOV ODILJON RUSTAMOVICH

**INCREASING THE EFFICIENCY OF MODERN DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF DIFFUSE B-LARGE CELL EXTRANODAL
LYMPHOMAS**

14.00.14 – Oncology

**ABSTRACT OF DOCTORAL (PhD) THESIS
IN MEDICAL SCIENCES**

Tashkent–2023

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under number B2022.2.PhD/Tib2790.

Dissertation has been done at the Tashkent medical academy.

Abstract of the doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) information–educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific Advisor: **Atakhanova Nigora Ergashevna**
Doctor of medicine, professor

Official opponents: **Kamishov Sergey Viktorovich**
doctor of medical sciences.

Isxakov Eldor Djasurovich
doctor of medical sciences.

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense will be taken place on “_____” _____ 2023 at _____ o’clock at the meeting of the Scientific Council on awarding the scientific degree DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology (Address 100174, Tashkent city, Farobi Street, 383. Phone: (+99871)227-13-27, fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of Oncology and Radiology (Registration number №____), (Address 100174, Tashkent City, Farobi Street, 383. Phone: (+99871)227-13-27, fax: (+99871)246-15-96;

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2023 year.

(Mailing report №_____ on «_____» _____ 2023 year).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral thesis)

The aim of the research work. Improving the principles of diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions, based on the optimization of treatment tactics, taking into account unfavorable prognostic factors.

The object of the scientific research. The study included 81 patients with diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions who underwent treatment and were under dispensary observation in the conditions of THE RSNPMCOR and RSPMCOR and R from 2015 to 2021.

The scientific novelty of the research consists of the following:

DBYHL with extranodal lesions is characterized by high heterogeneity of the clinical presentation, histological characteristics, and high prognostic risk by the IPI criterion.

The absence of the full effect of the ongoing immunochemotherapy treatment of DBYHL with extranodal spread strongly positively correlates with an unfavorable outcome of the neoplastic process.

DBYHL with extranodal lesions involving the liver and spleen, high expression of Bcl-2, Bcl-6, GCET1, and Ki-67 proliferation index above 60% statistically significantly correlates with the aggressive course of the disease, while the best immediate and long-term results of treatment are observed in-group of patients with lesions of the mediastinum and lungs.

Implementation of the research results. Based on the results obtained to improve the diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions:

approved guidelines "The choice of treatment tactics and building a prognosis for diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions" (approved by the Ministry of Health on 25.01.23, №. 8 p-r / 151). This methodological recommendation has improved the accuracy and efficiency of diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions;

scientific information on improving the diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions has been introduced into healthcare practice, in particular (certificate of the Expert Council at the Tashkent Medical Academy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №. 03-23 / 02-x dated 04.05.23). The tactics of treating diffuse large B-cell lymphoma with extranodal lesions were introduced into practice, depending on the degree of risk.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations, and a list of cited literature. The volume of the text material is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I БЎЛИМ (I ЧАСТЬ; I PART)

1. Атаханова Н.Э. Кобилов О.Р. Анализ непосредственных и отдаленных результатов диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями в зависимости от прогностических характеристик. //Журнал Медицины и новизны. 2022. №4(8). стр. 255-261.

2. Атаханова Н.Э. Кобилов О.Р. Особенности клинического течения и диагностики больных диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями //Журнал Медицины и новизны. 2022. №4(8). стр. 330-335.

3. Atakhanova N.E. Qobilov O.R. Immunohistochemical characteristics and their effect on the clinical course and prognosis of diffused B-large cell lymphoma with extranodal lesions //European Journal of Technical and Natural Sciences. 6/2022.-P. 69-75.

II БЎЛИМ (II ЧАСТЬ; PART II)

5. Кобилов О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы). Вестник науки и образования 2019. №17(71) стр.68-72

6. Камышов С.В., Еникеева З.М., Кобилов О.Р. Экономические проблемы, связанные с фебрильной нейтропенией, и разрабатываемый способ ее нивелирования. Colloquium-journal №14 (66), 2020 P.21-25

7. Кобилов О.Р. Экономические и стоимостные проблемы, связанные с фебрильной нейтропенией. Colloquium-journal №14 (66), 2020 P.26-29

8. Камышов С.В., Еникеева З.М. Кобилов О.Р. Экономические проблемы, связанные с фебрильной нейтропенией и разрабатываемый способ ее нивелирования. Назарий ва клиник журнал № 2 2020г. Стр 77-79.

9. Кобилов О.Р., Атаханова Н.Э., Камышов С.В. Изучение категории больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой с распространёнными формами заболевания. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана. Сборник тезисов Андижан 24-25 сентября 2021г. стр. 167

10. Кобилов О.Р., Атаханова Н.Э., Камышов С.В. Изучение частоты рецидивов у больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана. Сборник тезисов Андижан 24-25 сентября 2021г. стр. 168.

11. Evaluation of the efficacy of immunochemotherapy in the treatment of diffused B-large cell lymphoma with extranodal lesions. Innovative developments and research in education International scientific-online Canada, ottava 23 October, 2021. P. 79

12. Атаханова Н.Э, Кобиллов О.Р., Ниёзова Ш.Х. Экстранодуляр лимфомаларда замонавий диагностика ва даволашнинг такомиллаштирилган дастурни мобил иловаси. Заявка на регистрацию программы для ЭВМ №DGU 14104 от 29.12.2021 г.
13. Atakhanova N.E. Qobilov O.R. Sex and age distribution of patients with diffused large B-cell lymphoma with extranodal lesions. India international scientific online conference the theory of recent scientific research in the field of pedagogy. 21 October 2022. - С.80
14. Atakhanova N.E Qobilov O.R. Analysis of the clinical course of diffused large B-cell lymphoma with extranodal lesion. India international scientific online conference the theory of recent scientific research in the field of pedagogy. 21 October 2022. -С.81
15. Ultrasound in the diagnosis of diffused b-large cell lymphoma with extranodal lesions. Innovation in the modern education system USA, 25 October, 2022. P. 120
16. Атаханова Н.Э., Кобиллов О.Р., Эркинова Ч.О., Зияев Ш.В., Сагдуллаева С.Н., Маннапова Н.М. Анализ клинического течения диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. XIX Республиканская научно-практическая конференция на тему “Современные технологии в диагностике и лечении опухолей” Сборник тезисов Хива 19-20 мая 2023г. стр.39
17. Атаханова Н.Э.1, Кобиллов О.Р., Эркинова Ч.О., Зияев Ш.В., Сагдуллаева С.Н., Алимжанова Д.М. Ультразвуковое исследование в диагностике диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. Республиканская научно-практическая конференция на тему “Современные технологии в диагностике и лечении опухолей” Сборник тезисов Хива 19-20 мая 2023г. стр.206
18. Атаханова Н.Э., Кобиллов О.Р., Эркинова Ч.О., Зияев Ш.В., Сагдуллаева С.Н., Рисхиходжаева Н.А. Половое и возрастное распределение пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. XIX Республиканская научно-практическая конференция на тему “Современные технологии в диагностике и лечении опухолей” Сборник тезисов Хива 19-20 мая 2023г. стр.209.
19. Атаханова Н.Э., Кобиллов О.Р., Выбор тактики лечения и построение прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями. // Методические рекомендации – Ташкент, 2023 – С. 18.
Атаханова Н.Э., Кобиллов О.Р., Выбор тактики лечения и построение прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодальными поражениями. // Методические рекомендации – Ташкент, 2023 – С. 18.