

**6D110100 - "Медицина" мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған
Салиева Сымбат Сарыбаевнаның
"Қатерлі экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктері бар
балаларды емдеудің тиімділігіне әсер ететін болжамдық факторлар"
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының
АННОТАЦИЯСЫ**

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Қатерлі ісіктер маңызды медициналық-әлеуметтік проблема. Ісіктерді, әсіресе балалардағы, оның ішінде сирек кездесетін түрлерін зерттеу өзекті және маңызды міндет болып табылады.

Герминогенді жасушалық ісіктер (ГЖІ) – дифференциацияланбаған ұрық жасушаларынан дамиды және қатерсіз және қатерлі ісіктер тобы. Шығу тегі туралы жалпы теорияға қарамастан, ГЖІ - бұл әртүрлі жастағы адамдарда пайда болуы мүмкін және орналасуы, құрылымы және клиникалық ағымы бойынша ерекшеленетін ісіктердің гетерогенді тобы. ГЖІ 0-14 жас аралығындағы балалардағы барлық қатерлі ісіктердің 3%-н, 15-19 жас аралығындағы 14%-н құрайды.

Бүгінгі таңда ГЖІ химиопрепараттарға ең сезімтал аурулар қатарында және толық жазылу мүмкіндігі жоғары сырқат болып табылады. Құрамында платина бар полихимиотерапия режимдерін қолдану экстракраниалды ГЖІ бар балаларда 5 жылдық жалпы өмір сүру көрсеткішін шамамен 85-90% жеткізді [D'Angelo P., Derani S.]. Бүгінгі таңда емдеу тактикасын таңдау диагноздың гистологиялық вариантына, визуалды диагностикалық әдістер мен классикалық ісік маркерлері арқылы алынған ақпаратты біріктіруге негізделген. Алайда, кейбір науқастарда стандартты ем аяқталғаннан кейін аурудың өршуі немесе қайталануы дамиды және бұл "емдеудің жеткіліксіздігімен" байланысты болуы мүмкін. Химиотерапиядан кейін "шамадан тыс емдеуге" байланысты кеш асқынулардың алдын алу мәселесі де өзекті. Осыған сүйене отырып, пациенттерді тәуекел тобына стратификациялауға және одан әрі басқару тактикасын шешуге мүмкіндік беретін болжам факторларын зерттеу маңызды мәселе. Қолданылатын клиникалық болжам факторларына негізделген стратификация жүйелері емдеу нәтижесін дәл болжай бермейді. Сондықтан аурудың ақырын болжауды жақсартуға және емдеуді жекелендіруге көмектесетін жаңа биологиялық маркерлерді іздеу өзекті бағыт болып есептеледі.

МикроРНК-лар қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерінде аурудың рецидивын диагностикалауда, болжауда және бақылауда тиімділігін көрсеткен перспективті биологиялық маркерлер. Соңғы жылдардағы зерттеулер көрсеткендей, кейбір микроРНК-лар, мысалы, микроРНК 371-373 және микроРНК 302/367 кластерлері қатерлі ГЖІ үшін өте сезімтал және ерекше маркерлер болып табылады [Roger D. P., Murray M. J.].

Осылайша, экстракраниалды ГЖІ бар науқастарды емдеудің нәтижелерін жақсартуға бағытталған болжамдық факторларды зерттеу өзекті мәселе болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты: өмір сүру көрсеткішін жақсарту мақсатында қатерлі экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктерді емдеудің тиімділігіне әсер ететін болжам факторларын зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктері бар балалардың өмір сүру деңгейін бағалау.

2. Балалардағы экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктердегі қолайсыз болжаммен байланысты клиникалық-морфологиялық деректерге бір факторлы талдау жүргізу.

3. Экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктері бар балалардың өмір сүруіне айтарлықтай әсер ететін тәуелсіз болжаушыларды анықтау үшін Кокстың регрессиялық моделін қолдана отырып, көп факторлы талдау жүргізу.

4. Клиникалық-морфологиялық факторларға негізделген оқиғаның пайда болу ықтималдығының болжамды моделін құру.

5. Балалардағы қатерлі экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктердегі микроРНҚ экспрессиясының диагностикалық және болжамдық мәнін зерттеу.

Ғылыми жаңалығы:

1. Қазақстан Республикасында алғаш рет экстракраниалды ГЖІ бар балаларға арналған клиникалық регистр жасалды.

2. Алғаш рет педиатриялық гонадты және экстрагонадты ГЖІ бар науқастарда микроРНҚ экспрессиясы зерттелді.

Алынған нәтижелерің пратикалық мәні:

1. Қатерлі экстракраниалды ГЖІ бар балаларда MAKEI хаттамасына сәйкес платинаға негізделген химиотерапияны қолдану тиімді болып табылады, бұл жалпы бес жылдық өмір сүру көрсеткішін 13% - ға, 68% - дан 81% - ға дейін арттыруға мүмкіндік берді.

2. Клиникалық – морфологиялық факторларға негізделіп құрастырылған болжамды модель бастапқы деңгейі сарысулық АФП мөлшері жоғары, АФП кинетикасы бұзылған және ісік резекция статусы толық емес қатерлі ГЖІ бар науқастарда қолайсыз оқиғаны ерте болжауға мүмкіндік береді.

3. МикроРНҚ 371, 372, 373, 367, 302d қатерлі ГЖІ –де сарысулық АФП-мен салыстырғанда жоғары спецификалық және жоғары сезімталды маркер болып табылады. Осы микроРНҚ мониторингі ГЖІ бар пациенттерде қолайсыз оқиғаның туындау қаупін уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

Зерттеу материалдары. «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ онкология/гематология бөлімшелерінде 2013 жылғы ақпаннан 2022 жылғы мамырға дейінгі аралықта экстракраниалды ГЖІ диагнозына байланысты MAKEI2005 хаттамасы бойынша платина препараттарына негізделген химиотерапиямен ем қабылдаған 18 жасқа

дейінгі балалардың ақпараттары зерттеу материалы болып табылды. Зерттеудің алдыға қойылған мақсаттарын жүзеге асыру үшін Қазақстан Республикасында алғаш рет экстракраниалды ГЖІ бар пациенттер үшін клиникалық регистр әзірленді. Талдау жүргізілген кезеңде барлығы 141 науқас тіркелді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының гистологиялық классификациясына сәйкес 45 науқаста (31,9%) тератома, 96 науқаста (68,1%) ГЖІ қатерлі нұсқалары анықталды.

Зерттеу әдістері: Клиникалық, зертханалық-диагностикалық, аспаптық, статистикалық.

Зерттеудің клиникалық әдісі анамнезді жинау және пациенттерді физикалық тексеруден тұрды. Зертханалық-диагностикалық және аспаптық зерттеу әдістеріне сарысулық ісік маркерлерінің (АФП, ХГЧ, ЛДГ) деңгейін анықтау, визуалды зерттеу әдістері (ультрадыбыстық, КТ/МРТ), ісік тіндерін гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу, сандық полимеразды-тизбекті реакция (ПТР) кері транскрипциямен кірді.

МикроРНҚ экспрессиясын зерттеу 2 кезеңнен тұрды: ретроспективті - ісік тініндегі микроРНҚ экспрессиясы және проспективті - ісік тіні мен пациенттердің қан сарысуында микроРНҚ экспрессиясын емнің әртүрлі кезеңдерінде анықтау. Ретроспективті талдауда ГЖІ бар 84 баланың және онкологиялық емес патологиясы бар 11 баланың ісік тіндері (бақылау тобы) зерттелді. Талдау үшін әдебиет деректерді шолудан алынған ГЖІ дамуымен байланысты болуы мүмкін 10 микроРНҚ қолдандық (микроРНҚ371-373, микроРНҚ302/367 кластерлері, микроРНҚ375, микроРНҚ200). Проспективті талдауда ГЖІ бар 20 баланың және онкологиялық емес патологиясы бар 7 баланың ісік тіндері мен қан сарысуында 9 микроРНҚ экспрессиясы зерттелді. Ретроспективті талдау нәтижесіне байланысты микроРНҚ200b проспективті талдаудан алынып тасталды.

Статистикалық талдау мәліметтердің қалыпты таралытылуын анықтауды, өмір сүруді бағалауды, регрессиялық талдауды және ROC талдауды қамтыды. Мәліметтердің қалыпты таратылуын анықтау үшін Шапиро - Уилк сынағы, гистограмма жүргізілді және сандық деректер қалыпты заңға қарама-қарсы екені анықталды. Бұл параметрлік емес салыстыруларды қолдануға негіз болды. Салыстырмалы талдау үшін екі топты салыстыру кезінде Манн - Уитни, үш топты салыстыру кезінде Краскел-Уоллис критерийі қолданылды. Өмір сүру деңгейі Каплан-Мейер әдісімен талданды және логарифмдік дәреже сынағымен салыстырылды. Байланыс коэффициенттерін қолдана отырып, айнымалылар мен алынған белгілердің өзара байланыс моделінің сапасы анықталды. Жиынтық фактораралық әсер Кокстың пропорционалды тәуекелдерінің регрессиялық моделін қолдану арқылы бағаланды. Зерттеу диагностикалық тесттің ақпараттылығын, атап айтқанда оның сезімталдығын, ерекшелігін анықтауды бағалады. Сезімталдық пен ерекшелік мәндеріне сүйене отырып, "Medcalc" биомедициналық ғылымдарға арналған бағдарламалар пакеті, 12.2.1.0 нұсқасы арқылы сипаттамалық қисықтар (ROC-қисық) салынды.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар:

1. Қатерлі экстракраниалды ГЖІ бар балаларда 5 жыл ішінде жалпы өмір сүру деңгейі 84%, оқиғасыз өмір сүру деңгейі 79% құрады және әлемнің ірі орталықтарының нәтижелерімен салыстыруға тұрарлық көрсеткіш.

2. Резекция статусы, АФП мөлшерінің бастапқыда 10000нг/мл-ден жоғары болуы мен АФП кешіктірілген кинетикасы қолайсыз болжамның статистикалық маңызды болжаушылары болып табылады.

3. Клиникалық-морфологиялық факторларға негізделген болжамды модель оқиғаның пайда болу қаупі жоғары пациенттер санатын анықтауға мүмкіндік береді. R0 резекция статусы бар емделушілерде R1 резекция статусы бар емделушілерге қарағанда 9,1 есе және R2 резекция статусы бар емделушілерге қарағанда 15,8 есе қолайсыз оқиға орын алуы мүмкін. Бастапқы АФП деңгейі 10 000 нг/мл-ден асатын пациенттерде АФП деңгейі 10 000 нг/мл-ден аз пациент тобымен салыстырғанда қолайсыз нәтиже алу қаупі 3,9 есе жоғары. АФП кинетикасы бұзылған емделушілерде АФП деңгейінің қалыпты төмендеуі бар топпен салыстырғанда оқиғаның пайда болу ықтималдығы 3,2 есе жоғары.

4. МикроРНҚ 371-373, 367 және 302d қатерлі ГЖІ-нің жоғары диагностикалық және болжамды маркерлері болып табылады және емдеудегі жекелендірілген тәсілді анықтауға мүмкіндік беретін жаңа биомаркерлер ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Қорытындылар:

1. Зерттеуге енгізілген барлық пациенттердің жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейі 84%, оқиғасыз өмір сүру деңгейі 79% құрады. Қатерлі ГЖІ тобында жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейі 81%, оқиғасыз өмір сүру деңгейі 73% құрайды.

2. Экстракраниалды ГЖІ бар балалардағы қолайсыз болжам факторлары келесілер: экстрагонадты локализация ($p < 0,0001$), ауру стадиясы ($p = 0,0141$), АФП бастапқы деңгейі 10 000 нг/мл-ден жоғары болуы ($p = 0,0216$), АФП кешіктірілген кинетикасы ($p = 0,0002$), толық емес резекция ($p < 0,0001$) және терапияға толық емес жауап ($p = 0,0079$)

3. Көп факторлы талдау кезінде қолайсыз оқиғаның пайда болуының статистикалық маңызды болжаушылары анықталды: ісіктің толық емес резекциясы, АФП бастапқы деңгейі 10 000нг/мл-ден жоғары және АФП кинетикасының баяулауы ($p < 0,0001$).

4. Өзірленген болжамды модельге сәйкес, ісікті толығымен алып тастаған науқастарда оқиғаның пайда болу ықтималдығы микроскопиялық қалдық ісігі бар науқастарға қарағанда 9,1 есе және макроскопиялық қалдық ісігі бар науқастарға қарағанда 15,8 есе төмен. АФП бастапқы деңгейі 10 000 нг/мл-ден жоғары болған кезде тәуекелдер АФП 10 000нг/мл-ден төмен жағдайлармен салыстырғанда 3,9 есе, АФП кинетикасы кешеуілдеген кезде тәуекелдер АФП деңгейінің қалыпты төмендеуімен салыстырғанда 3,2 есе жоғары.

5. МикроРНҚ 302/367 және микроРНҚ 371-373 шамадан тыс экспрессиясы қатерлі ГЖІ тән, ал тератомаларға тән емес.

6. Қан сарысуындағы микроРНК 302d, 367, 371, 372, 373 қатерлі ГЖІ бар науқастарды жоғары ерекшелік пен сезімталдықты көрсететін диагностикалау, болжау және бақылаудың әлеуетті маркерлері болып табылады. Терапия кезеңдерінде қан сарысуындағы микроРНК деңгейін бақылау сарысулық АФП-ға қарағанда оқиғаларды ерте анықтауда жоғары ақпараттылықты көрсетеді.

Практикалық ұсыныстар:

1. Құрамында платина бар химиотерапия режимдерін қолдану қатерлі экстракраниалды ГЖІ бар балаларда өмір сүрудің жоғары (81%) ықтималдығымен тиімді.

2. МикроРНК 371, 372, 373, 367 және 302d сарысулық АФП-ге қарағанда қатерлі ГЖІ бар науқастардағы қолайсыз оқиғалардың жоғары сезімтал ықтимал болжаушылары болып табылады.

3. Көп факторлы талдаудың нәтижесін ескере отырып, өңірлерде ГЖІ-ке күдікті пациенттерде және стандартты онкомаркерлердің жоғары деңгейлерінде радикалды емес операцияларды жүргізуден аулақ болу және кешенді тексеру және терапия тактикасын шешу үшін республикалық орталықтарға шұғыл жіберу қажет.

4. Емдеу аяқталғаннан кейінгі алғашқы 24 айдағы оқиғаларды ерте диагностикалау үшін сарысулық биохимиялық маркерлердің (АФП және ХГЧ) деңгейін мұқият бақылау ұсынылады, өйткені сырқаттың қайталануларының көпшілігі осы уақыт аралығында болады.

5. Сарысулық микроРНК экспрессиясын ескере отырып, қатерлі ГЖІ бар пациенттерді стратификациялаудың әзірленген схемасы практикалық денсаулық сақтау дәрігерлеріне басқару тактикасын одан әрі таңдай отырып, қолайсыз оқиғалардың туындауы бойынша тәуекел тобының контингентін уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

Докторанттың жеке үлесі. Автор зерттеудің барлық кезеңдеріне тікелей қатысты, зерттеудің мақсаты мен міндеттерді қоюдан, зерттеу дизайнын әзірлеуден бастап, мұқият әдеби шолу жүргізді, деректерді жинаумен, клиникалық регистрді әзірлеумен, алынған деректерді талдаумен, статистикалық өңдеумен және нәтижелерді түсіндірумен айналысты. Автор қан сарысуындағы микроРНК экспрессиясын зерттеу бойынша жоба дайындады және диссертациялық жұмыстың осы фрагменті Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі қаржыландыратын "Геномиканың қазіргі заманғы тәсілдерін ескере отырып, қатерлі ауруларды ерте диагностикалау мен емдеудің инновациялық технологияларын әзірлеу және дамыту" BR 11065390 нысаналы бағдарламасы шеңберінде орындалды.

Жұмысты апробациялау.

Диссертация тақырыбы бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижелері республикалық және халықаралық деңгейдегі конференцияларда баяндалды және талқыланды:

➤ "Жас зерттеуші: қазіргі заманғы педиатрия мен балалар хирургиясының сын-қатерлері мен даму перспективалары" халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, 01.03.2019 ж., Алматы қ.

"Балалардағы экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктердің клиникалық-морфологиялық ерекшеліктері" тақырыбындағы баяндама.

➤ Қазақстан онкологтары мен радиологтарының VII съезі, жас ғалымдар сессиясы, 18-19 қазан 2019ж. Нұр-сұлтан қ. "Балалардағы экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктерді емдеудегі болжам факторлары" тақырыбындағы баяндама

➤ "XXI ғасырдағы Педиатрия. Қазіргі заманғы сын-тегеуріндер мен үрдістер", 6 желтоқсан 2019ж, Алматы қ. "Балалардағы экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктер кезіндегі болжам факторларын бағалау" тақырыбында баяндама.

➤ С. Д.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың 90 жылдығын мерекелеу аясында "Жас зерттеуші: заманауи педиатрия мен балалар хирургиясын дамытудың сын-қатерлері мен перспективалары" атты Халықаралық ғылыми-практикалық конференция, 3 наурыз 2020ж. Алматы қ. "Балалардағы экстракраниалды герминогендік жасушалық ісіктерді емдеудегі болжамды факторлардың рөлі" тақырыбындағы баяндама. Баяндама "үздік ауызша баяндама" номинациясы бойынша 1 орын дипломымен марапатталды.

➤ Молдова Республикасы онкологтарының V съезі, 8-9 қазан 2020ж. "Эстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктері бар балалар мен жасөспірімдерді емдеу нәтижелері" тақырыбындағы баяндама.

➤ Н.Н.Ахпаровты еске алуға арналған "Жас зерттеуші: заманауи педиатрия мен балалар хирургиясының сын-қатерлері мен даму перспективалары" халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, 22 сәуір 2020ж., Алматы қ. "Герминогендік жасушалық ісіктердегі микроРНК экспрессиясын талдау" тақырыбындағы баяндама.

➤ V Халықаралық ғылыми – білім беру нысаны "Ана мен бала", 19-20 мамыр 2022 ж., Алматы қ. "Жаңа туған нәрестелердегі тератомалар кезіндегі онкоқауіптілік" баяндама.

➤ ҚР-дағы онкогематологиялық қызметтің 30 жылдығына арналған "Балалар онкологиясы мен гематологиясындағы заманауи емдеу және диагностикалық технологиялар" Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, 11-12 мамыр 2023ж., Алматы қ. "Герминогенді жасушалық ісіктерді диагностикалау мен мониторингтеудегі сарысулық микроРНК" тақырыбындағы баяндама

➤ SIOP ASIA XV Congress, Yerevan, Armenia. 18-21 May, 2023. Poster presentation «Circulating microRNAs in diagnosis of children with germ cell tumors».

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар.

Диссертация материалдары бойынша 14 баспа жұмысы жарияланды, оның ішінде:

➤ Scopus деректер базасында индекстелген журналда кемінде 25 процентиль – 2, 25 процентильден төмен – 2 ғылыми жарияланым;

➤ Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда – 3;

➤ Халықаралық конференция материалдарындағы жариялым – 7.

4 авторлық куәлік алынды

"Экстракраниалды герминогенді жасушалық ісіктері бар балаларды ерте диагностикалау және емдеу" әдістемелік ұсынымы әзірленді және жарыққа шығарылды.

Диссертациялық жұмыстың құрылымы мен көлемі.

Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтіннің 126 бетінде баяндалған, кіріспе, әдебиеттерді шолу, зерттеу материалдары мен әдістерін сипаттау, өзіндік зерттеу нәтижелері, талқылау, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Жұмыс 51 сурет және 28 кестемен суреттелген. Библиографиялық тізімде 189 дереккөз бар.