

“Астана медицина университеті” АҚ

Интернатура және резидентура бойынша ішкі аурулар кафедрасы

Гемобластоздар (миелопролиферациялық созылмалы лейкоздар)

764 ,765 топ

Астана 2016

Мазмұны

- Созылмалы миелолейкоз 3 - бет
- Созылмалы

Созылмалы миелолейкоз

Анықтама

— хромосомды аномалиясы бар патологиялық полипатентті бағана жасушалардың клональді таралуымен сипатталатын миелопролиферативті ауру.

Эпидемиология

- Гемоблатоз аурулары ішінде бесінші орында
- Ауру 1:100 000 тұрғындар арасында кездеседі
- Аурудың шыңы 30—50 жас
- 30% науқас 60 жастан асқан, балаларда 2—5% кездеседі
- Ер адамдар және әйел адамдар қатынасы 1/1,3
- 50% жағдайда ауру қан анализі арқылы анықталады
- 85% жағдайда созылмалы фазасында анықталады



Этиология

Этиологиясы белгісіз

Келесі факторлар әсер етеді: *радиациялық сәулелену, генетикалық бейімділік*

Патогенез

- Созылмалы миелолейкоздың цитогенетикалық маркері болып жүре пайда болған $t(9;22)$ хромосомасының транслокациясы немесе *филадельфиялық хромосома* ($Ph+$) жатады. Ph -хромосоманың пайда болуы 9 және 22 хромосомалардың генетикалық материалдарының реципрокты транслокация нәтижесінде 9 хромосомада *abl* протоонкогені, ал 22 хромосомада *c-sis* (маймылдардың саркома вирусының гомолог клеткасы, вирус – трансформациялайтын ген) және *bcr* гені бар. $t(9;22)$ транслокация салдарынан, химерлі BCR-ABL гені пайда болады.
- Қалыптыда ABL ақуызы **тирозинкиназа** ферментінің өндірілуін басқарады, мутантты геннің өнімі де тирозинкиназаға жатады, бірақ дұрыс емес тирозинкиназа. Лейкозды жасушалардың пайда болуында созылмалы миелолейкоз кезінде BCR-ABL-тәуелді тирозинкиназалардың өндірілуі басты рөлді атқарады. Үнемі жоғары тирозинкиназалардың активтілігі жасушалардың шексіз өсуіне, жасушалардың уақытылы жойылу процессінің тоқтауы, сүйек кемігінен қанға лейкозды жасушалардың шығуының жоғарлауына алып келеді.



Клиникалық жіктелуі:

- **Созылмалы миелолейкоздың клиникалық нұсқасы**
 - созылмалы миелолейкоз филадельфиялық хромосомамен (Ph+)
 - атипті созылмалы миелолейкоз филадельфиялық хромосомасыз (Ph-)
 - балалардағы созылмалы миелолейкоз
- **Созылмалы миелолейкоздың морфологиялық жіктелуі:**
 - Созылмалы эозинофильді лейкемия;
 - Созылмалы базофильді лейкемия;
 - Созылмалы моноцитарлы лейкемия;
 - Созылмалы нейтрофильді лейкемия.
- **Клиникалық ағым фазалары: (за Koeffler H.P..Gold D.V.,1981; Абдулкадиров К.М., 1998)**
 - созылмалы
 - өрістеуші (акселерация)
 - жед (бластты криз)

Клиникалық көріністері

Созылмалы фаза	Акселерация фазасы	Бластты криз
•Әлсіздік, жұмысқа қабілетінің төмендеуі •Түнгі тершеңдік •Сүйектердегі ауырсыну •Сол жақ қабырғаасты ауырсыну (жүрген, кезде, физикалық жүктеме кезінде) •Тәбеттің төмендеуі •Дене салмағын жоғалту •Дене қызуының жоғарлауы •Шырышты және тері қабаттарының бозаруы •Әлсіз геморрагиялық бөртпелер •Миокардиодистрофия симптомдары (физикалық жүктеме кезінде тахикардия, жүрек тондарының тұйықталуы, жүрек ұшы түрткісінде әлсіз систоалық шу, ЭКГ-да Т тісшесінің амплитудасының төмендеуі) •Спленомегалия, гепатомегалия.	•Жалпы жағдайының тез нашарлауы, жалпы әлсіздік, жұмысқа қабілеттілігінің жоғалуы •Тершеңдік, дене қызуының жоғарлауы •Омартқа, буындарда сыздап ауырсыну •Тәбеттің төмендеуі, жүдеу •Шырышты және тері қабаттарының айқын бозаруы •Терідегі көптеген геморрагиялар •Тері бетінен шығып тұратын, тығыз, ауырсынусыз, қоңыр немесе ашық-қызыл түстес терілік лейкомоидтар •Экстремедуллярлы ісіктік өсудің белгілері: лимфа түйіндердің ұлғаюы, бауыр мен көкбауырдың ұлғаюы •Өкпедегі лейкозды инфильтраттар, нейрорлейкемия симптомдары, бүйректердің, миокардтың спецификалық зақымдануы (жедел лейкоз	•Жедел әлсіздік •омыртқа, сүйектердің, буындардың қатты ауырсынуы •Қалтыраумен, профузды тершеңдікпен көрінетін •Локсу, құсу, тәбеттің болмауы •Сол жақ қабырғаасты аймақтың қатты ауырсынуы •Тері қанталауы және әртүрлі локализациялы қан кетулер •Тері және шырышты қабықтың бозаруы •Терілік лейкомоидтармен сипатталатын экстремедуллярлы ісіктік өсу ошақтары, лимфа түйіндерінің ұлғаюы, айқын спленомегалия, гепатомегалия •Свит синдромы – дене қызуының жоғарлауымен жүретін жедел нейтрофильді дерматоз. Дермада периваскулярлы нейтрофильді инфильтрат , денеде, қолда, сан аймағында және бетте пайда болатын,

Бластты криз фазасы

Гемограмма

- Лейкоцитоз немесе лейкопения;
- Нейтропения;
- Бласт жасушаларының жоғарлауы (бласт жасушалары 30% және одан жоғары);
- Лейкоформулада жедел лейкоздағыдай «лейкемиялық үңгір» феномені;
- Базофильдер санының жоғарлауы;
- Тромбоцитопения;
- Айқын анемия, нормохромды, нормоцитарлы, ретикулоциттердің толық жоғалуымен немесе төмендеуімен көрінеді.
- Созылмалы миелолейкоздың терминальді сатысындағы бласт жасушаларының морфологиялық және цитохимиялық ерекшеліктері бластты криздің бірнеше нұсқасын жіктеуге мүмкіндік береді:
- Миелобластты нұсқа;
- Миеломонобластты нұсқа;
- Монобластты нұсқа;
- Эритробластты нұсқа;
- Мегакариобластты нұсқа;
- Лимфобластты нұсқа;

Мысал:

- Гемоглобин – 58 г/л
- Эритроцит – $1,89 \times 10^{12}$ /л
- ТК – 0,9
- Ретикулоцит – 0%
- Тромбоцит – 63×10^9 /л
- Лейкоцит – $12,9 \times 10^9$ /л
- Миелобласт – 38%
- Промиелоциты – 0%
- Миелоцит – 0%
- т/я нейтрофил – 0%
- с/я нейтрофил – 32%
- Эозинофил – 10%
- Базофил – 8%
- Лимфоцит – 12%
- Моноцит – 0%
- СОЭ – 29 мм/час
- **Қорытынды:** бластемия, лейкоцитоз, нейтропения, эозинофильді-базофильді ассоциация, лимфоцитопения, моноцитопения, нормохромды анемия ауыр дәрежелі, тромбоцитопения.

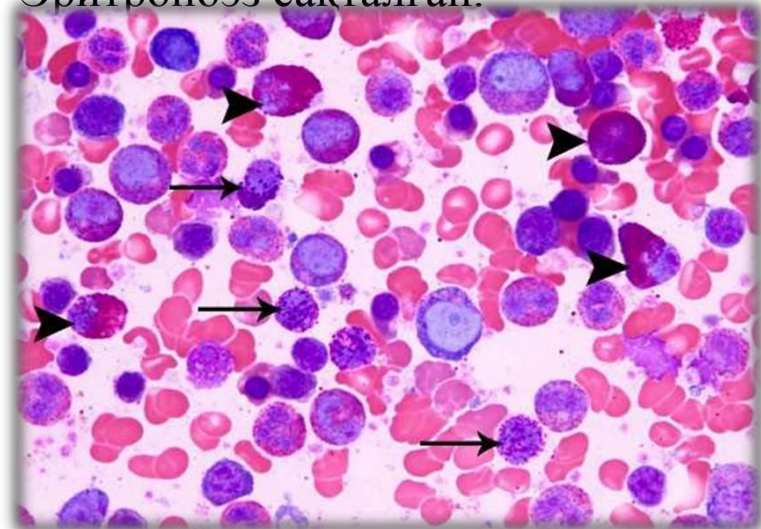
Миелограмма

- Сүйек кемігі гиперклеткалы – миелокариоцит және мегакариоцит құрамы жоғарылаған, гранулоциттер саны жоғарылаған, гранулоцитарлы қатардың барлық элементтері анықталады – жас және жетілген, аралық жасушалар. Бластты жасушалардың және промиелоциттердің саны 10% - дан аспайды. Базофильдер және эозинофильдер құрамы жоғары, нейтрофильді қатардың, миелоцит және метамиелоцит цитоплазмасында дөрекі түйіршіктер анықталады.
- Эритропоэз төмендеген, сүйек кемігінде эритрокариоцит құрамы төмендеген, бірақ жетілуі бұзылмаған.
- Гранулоцит/эритроцит қатынасы 10:31-30:1 (калыптыла 2:1-4:1)

Сүйек кемігін гистологиялық зерттеу

(трепанобиопсия)

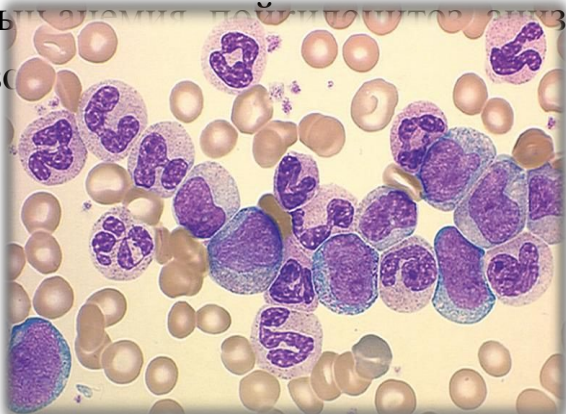
- Жетілудің әр сатысында т/я және с/я нейтрофильдер санын қосқанда гранулоцитарлы қатардың жасушалар санының жоғарлауы;
- Бластты жасушалардың аздаған мөлшері;
- Гиперплазияланған мегакариоцитарлы өсінді;
- Эритропоэз сақталған.



Акселерация фазасы

Гемограмма

- Лейкоциттер санының жылдам жоғарлауы;
- Лейкоформулада гранулоцитарлы қатардың жас жасушалар санының жоғарлауы (промиелоцит, миелоцит) бластты жасушалар санының 15%-дан жоғарлауы;
- Базофильдер санының 20%-ға және эозинофильдердің жоғарлауы;
- Тромбоциттер саны әртүрлі, кейбір науқастарда тромбоцитоз сақталады, жиі тромбоцитопения;
- Айқын нормохромды анемия, лейкоцитоз, эритроцитоз, анизотропия.



Мысал:

Гемоглобин – 75 г/л
Эритроциты– $2,45 \times 10^{12}$ /л
Түстік көрсеткіш – 0,9
Ретикулоцит – 0,3%
Тромбоцит – 125×10^9 /л
Лейкоцит – $58,2 \times 10^9$ /л
Миелобласт – 10%
Промиелоцит – 3%
Миелоцит – 2%
т/я нейтрофил – 1%
с/я нейтрофил – 40%
Эозинофил – 20%
Базофил – 7 %
Лимфоцит – 16%
Моноцит – 1%
СОЭ – 28 мм/час

Қорытынды: бластемия, лейкоцитоз, нейтропения, эозинофиль-базофильді ассоциация. Нормохромды анемия орташа ауырлық дәрежеде, тромбоцитопения.

Миелогра мма

- Промиелоциттер және бластты жасушалар санының жоғарлауы (бласттар саны 10%-нан жоғары);
- Эозинофильдер және базофильдер санының жоғалауы;
- Мегакариоциттер санының төмендеуі;
- Қызыл қан жасау өсіндісінің редукциясы.

Сүйек кемігін гистологиялық зерттеу (трепанобиопс

- Гранулоцитарлы қатар *ия*) жаушаларының саны жоғарлаған, бласттар және промиелоциттер жоғарлағанын және тығыздалғанын коруге болады;
- Эритропоздың төмендеуі, жиі мегакариоцитарлы өсіндіде;
- Цитостатикалық терапия және аурудың ұзақтығына байланысты фиброздың күшеюі.

Бластты криз фазасы

Гемограмма

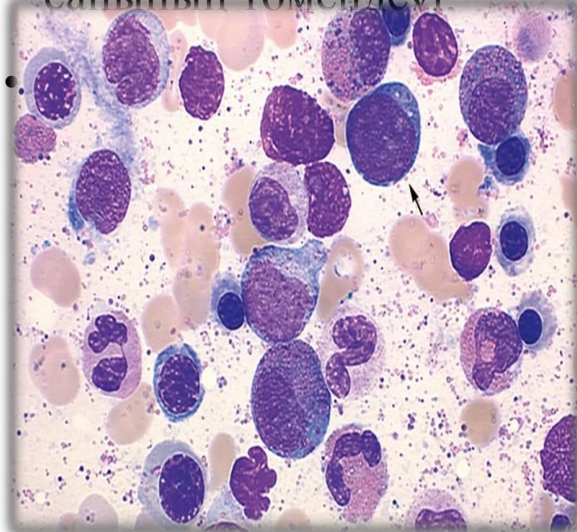
- Лейкоцитоз немесе лейкопения;
- Нейтропения;
- Бласт жасушаларының жоғарлауы (бласт жасушалары 30% және одан жоғары);
- Лейкоформулада жедел лейкоздағыдай «лейкемиялық үңгір» феномені;
- Базофильдер санының жоғарлауы;
- Тромбоцитопения;
- Айқын анемия, нормохромды, нормоцитарлы, ретикулоциттердің толық жоғалуымен немесе төмендеуімен көрінеді.
- Созылмалы миелолейкоздың терминальді сатысындағы бласт жасушаларының морфологиялық және цитохимиялық ерекшеліктері бластты криздің бірнеше нұсқасын жіктеуге мүмкіндік береді:
- Миелобластты нұсқа;
- Миеломонобластты нұсқа;
- Монобластты нұсқа;
- Эритробластты нұсқа;
- Мегакариобластты нұсқа;
- Лимфобластты нұсқа;

Мысал:

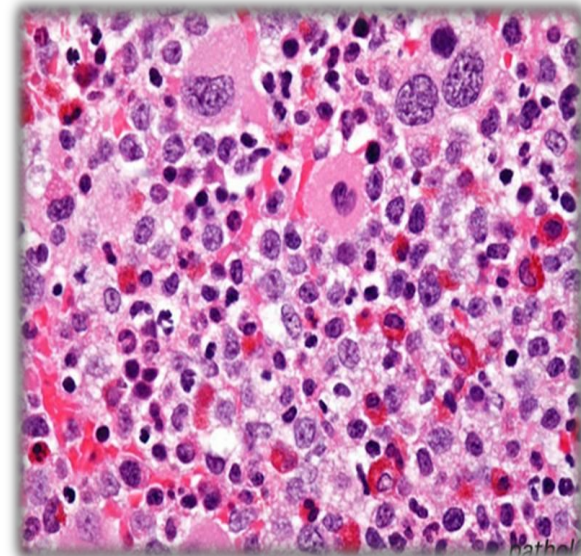
- Гемоглобин – 58 г/л
- Эритроцит – $1,89 \times 10^{12}$ /л
- ТК – 0,9
- Ретикулоцит – 0%
- Тромбоцит – 63×10^9 /л
- Лейкоцит – $12,9 \times 10^9$ /л
- Миелобласт – 38%
- Промиелоциты – 0%
- Миелоцит – 0%
- т/я нейтрофил – 0%
- с/я нейтрофил – 32%
- Эозинофил – 10%
- Базофил – 8%
- Лимфоцит – 12%
- Моноцит – 0%
- СОЭ – 29 мм/час
- **Қорытынды:** бластемия, лейкоцитоз, нейтропения, эозинофильді-базофильді ассоциация, лимфоцитопения, моноцитопения, нормохромды анемия ауыр дәрежелі, тромбоцитопения.

*Миелогра
мма*

- Бласт жасушаларының және промиелоциттердің санының жоғарлауы, бласт жасушаларының ядроларының өзгеруі, бласт жасушаларының диаметрінің үлкеюі;
- Гранулоциттер санының төмендеуі;

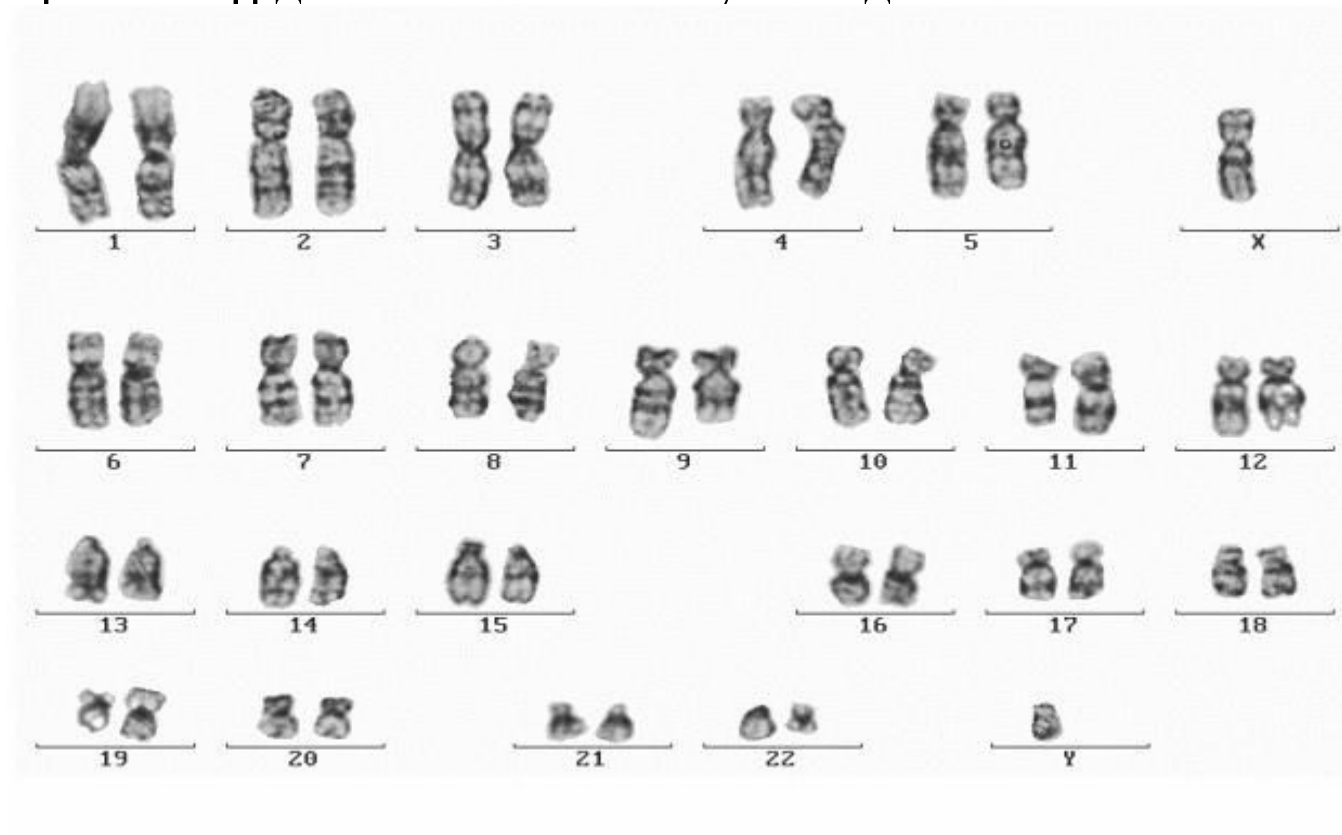


- Айқын бластты метаблазия, *псия)*
- Қызыл қан түзу өсіндісінің және мегакариоцитарлы өсіндінің қысқаруы;
- Фиброздың үдеуі.



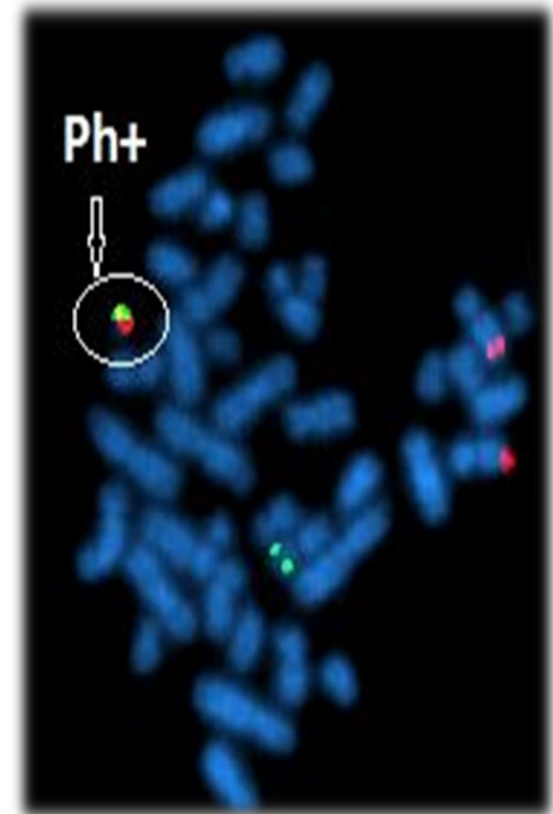
Цитогенетикалық зерттеу әдісі

- Стандартты цитогенетикалық зерттеу әдісі – хромосомалық жиынтықты анализ жасайтын жалғыз әдіс. Бұл әдіс қосымша хромосомалық аберрацияларды сонымен қатар науқаста акселерация фазасының бар-жоқтығын анықтауға мүмкіндік береді. Бұл әдістің максимальді көрсеткіші митоз кезіндегі жасушалардағы хромосоманың айқын бұзылыстарын ғана көруге болады. Бұл әдістің шешуші рөлі салыстырмалы түрде төмен 1-5% жасушаға дейін.



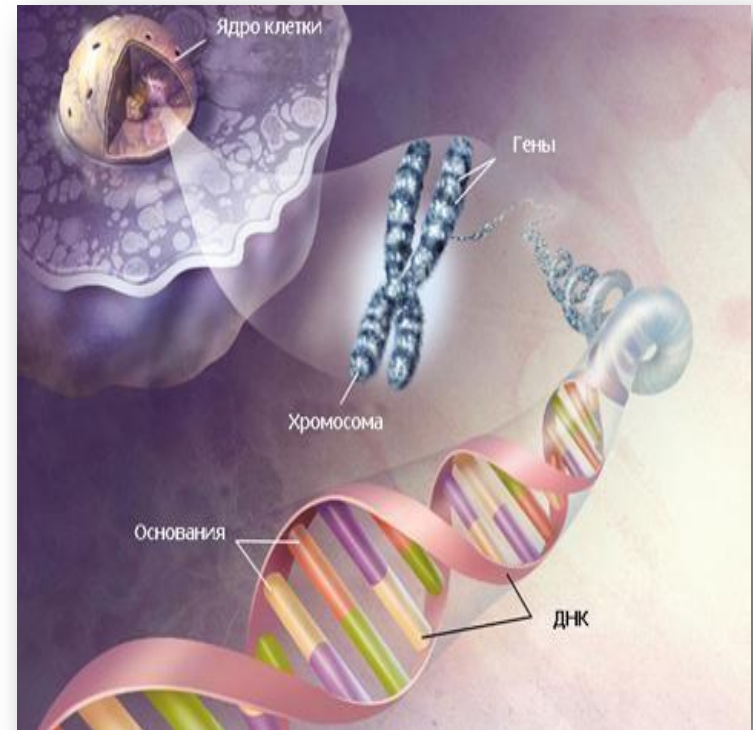
Флюоресцентті гибридизация әдісі *in situ* (FISH) - хромосомадағы (Ph+) bcr-abl анықталуы

- Флюоресцентті гибридизация әдісі *in situ* (FISH) спецификалы және сезімтал, ол 200-500 жасушадағы 1 лейкемиялық жасушаны анықтауға көмектеседі. Бұл FISH әдісін қолданған кезде бөлінбеген жасушалардағы патологиялық клондарды анықтауға болады. Сонымен қатар бұл әдісті перифериялық қанның кесінділерінде де қолдануға болады. BCR-ABL-қосылған генді анықтау үшін арнайы боялған зондтарды қолданылады: ABL-генге – қызыл түсті, BCR-генге – көк түсті.
- Қызыл нүктелер — бұл қалыпты 9-шы хромосомадағы екі ABL гені, ал екі жасыл нүкте — бұл қалыпты екі 22 хромосомадағы BCR-ң екі гені. Жасыл – қызыл түсті нүкте ABL және BCR генінің 22 хромосомадағы қосылуы болып табылады. Осылай жасушадағы фиделді фиделді хромосоманы



Полимеразды тізбекті реакция

- *ПТР* аурудың диагностикасында сонымен қатар терапия кезіндегі аурудың минимальді мониторингин көрсетеді. Бұл әдістің көмегімен 5% жағдайда СМЛ диагнозын қоюға болады, егерде цитогенетикалық зерттеу кезінде Ph- хромосоманы анықтай алмаған жағдайда. Анализді жүргізу үшін қан және сүйек кемігінің кесіндісін қолдануға болады. Бұл әдіс ДНҚ-полимераза ферменті арқылы ДНҚ-ң спецификалық қайталануын көпреттік көшірме (амплификация) жасау арқылы анықтайды, ол BCR-ABL-транскриптінің химерін және көптеген көшірмесін анықтауға мүмкіндік береді. Бұл әдістің сезімталдылығы өте жоғары және ол жалғыз спецификалық жасушаны ДНҚ немесе РНК-ны 10^4 - 10^6



Созылмалы миелолейкоз кезіндегі цитохимиялық зерттеу әдісі.

Созылмалы миелолейкоздың жалпыланған фазасының цитохимиялық көрінісі: нейтрофильдердің сілтілі фосфатазасының — 2-4 ед дейін төмендеуі (қалыптыда — 8-80 ед.). Қалыпты немесе жоғарғы көрсеткіштер созылмалы миелолейкоз диагнозын алып тастауға мүмкіндік бермейді.

Қанның биохимиялық анализі: Келесі көрсеткіштердің санының жоғарлауы:

- Зәр қышқылы (әйелдерде — 150 — 350 мкмоль/л; еркектерде — 210 — 420 мкмоль/л.);
- ЛДГ (135-250 ЕД/л);
- витамин В₁₂ (180-900 пг/мл);
- транскобаламин I және III.

Ультрадыбыстық зерттеу әдісі миелолейкозбен ауыратын науқастарда бауыр және көкбауырдың ұлғаюын бағалауға

□ **Созылмалы миелолейкоздың созылмалы фазасы:** аурудың басқа фазаларының белгілері жоқ; симптомдары жоқ (емнен кейін).

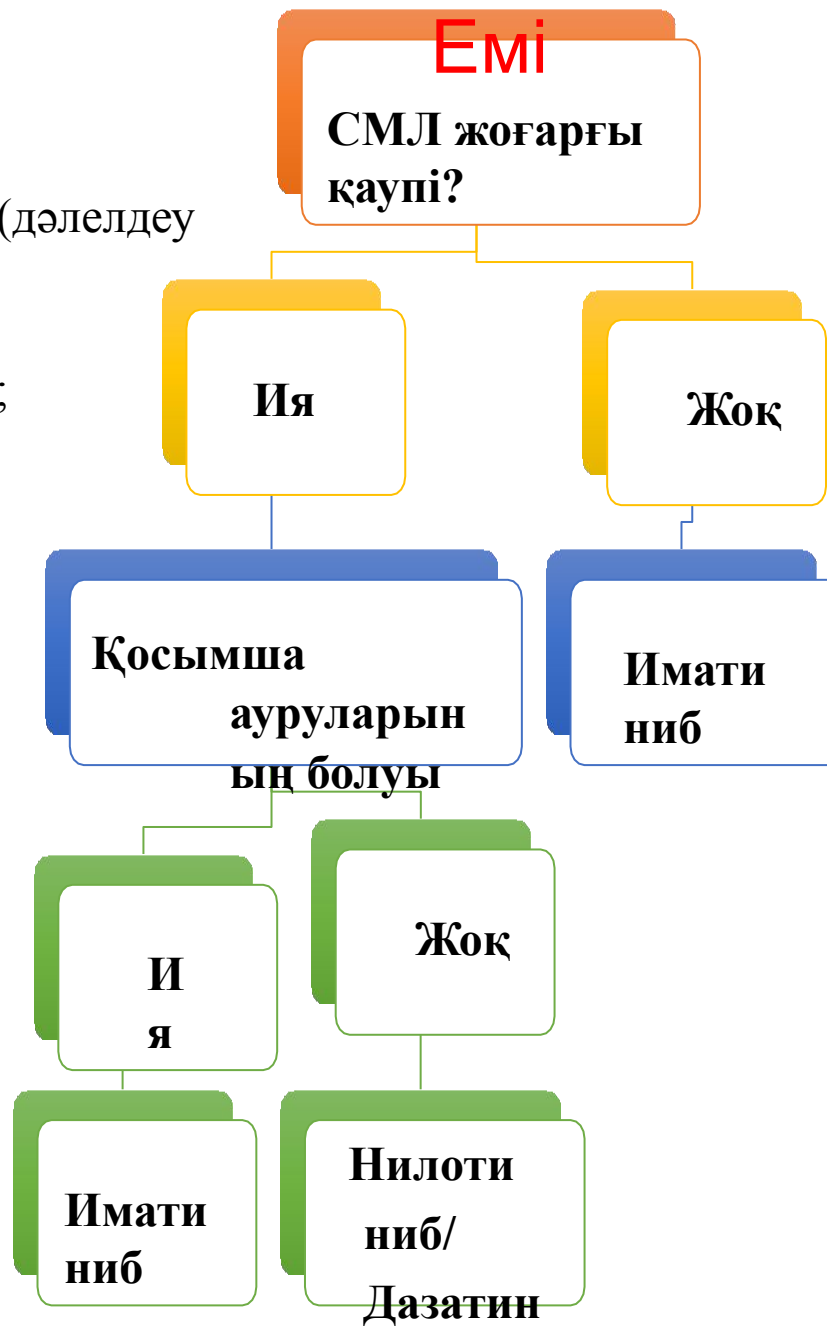
□ **Акселерация фазасы** созылмалы миелолейкоздың бір немесе бірнеше белгілерінің болуы:

- Қанда және сүйек кемігінде бласт жасушалары 10-19%;
- Перифериялық қанда базофильдер саны 20% төмен емес;
- Персистирленген тромбоцитопения ($100 \cdot 10^9/\text{л}$ төмен), еммен байланысты емес, немесе персистирленген тромбоцитоз ($1000 \cdot 10^9/\text{л}$ жоғары), терапияға резистентті;
- үдемелі спленомегалия және лейкоцитоз, терапияға резистентті (5 күнде лейкоциттер санының екі еселенуі);
- Жаңа хромосомды өзгерістер (жаңа клонның пайда болуы). Жоғарыда көрсетілген акселерация фазасының белгілері бойынша мегакариоциттердің пролиферациясы анықталады, ретикулинді немесе коллагенді фиброзбен біріккен немесе гранулоцитарлы өсіндінің айқын дисплазиясы.

□ **Созылмалы миелолейкоздың бластты кризі:**

Препараттардың дозасы (дәлелдеу сатысы бойынша А):

- Иматиниб 400 мг/тәул;
- Нилотиниб 300 мг/тәул;
- Дазатиниб 100 мг/тәул.



Созылмалы фаза		
Терапияның 1-ші линиясы	Барлық пациенттер	Имати ниб
Терапияның 2-і линиясы (иматинибтан кейін)	Уыттылық, көтере алмаушылық	Дазатиниб немесе Нилотиниб
	Субоптимальды жауап	Иматинибті бұрынғы немесе жоғары дозада жалғастыру, Дазатиниб немесе Нилотиниб
	Жауаптың болмауы	Дазатиниб немесе Нилотиниб Алло ГСКТ акселерацияға дейін үдеуі немесе T315I мутациясы бар бластты криз
Терапияның 3-ші линиясы	дазатиниб немесе нилотинибке субоптимальды жауап	Дазатиниб немесе Нилотинибты жалғастыру. Иматинибке резистенттілік бар, мутациясы бар науқастарда шкала EVTM $\leq$ 2 балл бойынша алло СКТ мүмкіндігін
	Дазатиниб немесе Нилотинибке жауаптың болмауы	қарау аллот КМ
Акселерация фазасы және бластты криз		
Терапияның 1-ші линиясы	Пациенты, которые не получали ИТК	Иматиниб 600мг немесе 800мг немесе Дазатиниб 140мг немесе нилотиниб 400мг x 2 рет күніне
Терапияның 2-і линиясы	Бұрын иматиниб алған науқастар немесе	келесі аллотКМ орындалуымен аллотКМ, Дазатиниб

Ph-негативті форма емі

- СМЛ-дың созылмалы стадиясында Ph-негативті вариантында **гидроксимочевина (гидреа)** терапиясы дәлелденген. Гидреа 20-30мг/кг бір немесе екі қабылдауға тағайындалады. Препаратты шектеусіз уақыт көлемінде қолдануға болады.
- Қазіргі күнге дейін созылмалы Ph-негативті миелолейкоздың созылмалы стадиясының оптимальды схемасы гидреаны лейкоциттердің $10 \times 10^9/\text{л}$ ге төмендеуіне дейін қолдану және әртүрлі варианттарда **интрон А (ИА – интерферон альфа)** тағайындау:
- ИА 5 МЕ/м² күнде, теріастына енгізіледі;
- ИА 5 МЕ/м² күн сайын цитозармен 10 мг/м² күніне 2 рет әр айдың 10 күн көлемінде тағайындалады.
- Мұндай терапия толық клинико-гематологиялық ремиссияға жеткенге дейін қолданылады. Екі апталық үзілістен кейін ИА және цитозардың аз дозасында комбинация емі жүргізіледі.
- Жанама әсерлері болмаса аурудың созылмалы фазасы бойы жалғастырады. 12 айдан кейін емнің цитогенетикалық жауабы (Ph-позитивті клеткалардың санының 50% ға дейін және одан төмендеп азаюы)

Гемопозэтикалық бағаналы жасушалар трансплантациясы

- Гемопозэтикалық бағаналы жасушалардың аллогенді трансплантациясы СМЛ науқастарының жазылуына әкелуі мүмкін. Көрсетілген емнің бұл түрі СМЛ-дың тек кейбір пациенттеріне, асқынудың жоғарғы қауіптілігі және өлім деңгейін есепке ала отырып қолданылады.
- СМЛ науқастарына диагноз қою және емдеу процесінде науқастың өмірінің ұзақтығын және болжамын анықтайтын болжамды факторларды ескеру керек.
- СМЛ науқастарының салыстырмалы қатерлігі терапия басталғанға дейін есептелуі керек.

Прогностические шкалы для пациентов с ХМЛ:

	Socal et al. [19]	EURO [20]	EUTOS [21]
Возраст (годы)	0,116 (возраст-43,4)	0,666 если старше 50	Не используется
Размеры селезенки (см) пальпаторно ниже реберной дуги	0,345 x (селезенка-7,51)	0,042 x разм. селезенки	4 x разм. селезенки
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,188 x [(тромбоциты/700) ² -0,563]	1,0956 если тромбоциты ≥ 1500	Не используется
Бласты в крови, %	0,887 × (бласты-2,1)	0,0584 x бласты	Не используется
Базофилы в крови, %	Не используется	0,20399 если базофилы более 3	7 x базофилы
Эозинофилы в крови, %	Не используется	0,0413 x эозинофилы	Не используется
Относительный риск	Экспонента от суммы	Сумма x 1000	Сумма

Низкий	<0,8	≤780	≤87
Промежуточный	0,8-1,2	781-1480	Не используется
Высокий	>1,2	>1480	>87

Прогностическая шкала вероятности ответа на препараты 2го поколения ИТК по Hammersmith [15]

Факторы	Ответ	Баллы
Максимальный ЦГ ответ на иматиниб	ПЦО	0
	1-94% Ph+	1
	≥95% Ph+	3
Риск по шкале Socal	Низкий	0
	Средний/высокий	0,5
Нейтропения	Да	1
	Нет	0

Баллы	Риск
<1,5	Низкий
≥1,5	Средний
<2,5	Высокий
≥2,5	

Емге жауаптың критериилері

Жауап категориясы

Анықтама

Толық гематологиялық жауап (ТГЖ):
 Лейкоцитте
 $\leq 10 \times 10^9/\text{лден}$
 төмен,
 Базофилдер
 $\leq 5\%$ дан
 төмен
 Лейкоцитарлы формулада миелоцит,
 промиелоцит, миелобласт жоқ
 Тромбоциттер $450 \times 10^9/\text{лден}$ төмен
 Көкбауыр өлшемі қалыпты

Лейкоциттер $10 \times 10^9/\text{лден}$ төмен,
 Базофилдер 5% дан
 төмен
 Лейкоцитарлы формулада миелоцит, промиелоцит,
 миелобласт жоқ
 Тромбоциттер $450 \times 10^9/\text{лден}$ төмен
 Көкбауыр өлшемі қалыпты

Цитогенетика

лық жауап
 (ЦЖ):
 Толық (ТЦЖ)
 Бөліктік
 (БЦО)
 Аз
 (АЦЖ)
 Минима
 льды
 (МинЦ
 Ж)

Ph+клеток 0%;
 Ph+ клеток 1% - 35%
 Ph+клеток 36 - 65%
 Ph+кле
 ток 66
 – 95%
 Ph+кле
 ток
 более
 чем в
 95%

ЭРИТРЕМИЯ (ШЫНАЙЫ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ВАКЕЗ АУРУЫ)

Анықтамасы

Эритремия – салыстырмалы қатерсіз клиникалық ағыммен сипатталатын, қатерлі ісікті ауруы. Өсудің негізі – миелопоэз ізашарының жасушасы, ісіктің негізгі субстраты - эритроциттер.

Тарихы

- Ауруды 1892 ж. Louis Henri Vaquez алғаш рет сипаттаған.
- 1903 ж. William Osler аурудың негізінде сүйек кемігінің жоғары белсенділігі жатқанын болжамдаған.
- 2005 ж. бірнеше топ зерттеушілердің еңбегінің нәтижесінде JAK2 генінде V617F мутациясы ашылды.

Эпидемиологиясы

- Аурудың жиілігі 0,5 – 1,7 100 000 адамға.
- Жиі үлкен және егде жаста (50-70 жас), сирек - балаларда.
- Жиі еврейлер арасында, өте сирек негрлерде және жапондықтарда (атом бомбасынан зардап шеккендерден басқа).

Этиологиясы

- Генетикалық бейімділігі:

Даун синдромы, Клайнфельтер синдромы, Блум синдромы, Марфан синдромы

синдром, Блум



- Ионизирленген радиация:

Рентгендік немесе гамма-сәулелер, радио-терапия



- Токсикалық заттар:

бензол, цитостатикалық дәрі-дәрмектер — азатиоприн, метотрексат, циклофосфан. Антибактериялық препараттар — хлорамфеникол (левомицетин).

- Вирустар:

Эпштейн-Барр, ретровирус, герпес, цитомегаловирус.



Эритремияның негізгі гематологиялық көрсеткіштері

Сүйек кемігі

Миелоидты жасушалардың ісіктік пролиферациясы

Темір алмасуының жылдамдауы

Аурудың соңғы кезеңінде постэритремиялық миелофиброз

Аурудың соңғы кезеңінде – панцитопения

Перифериялық қан

Эритроцитоз, Ретикулоцитоз, (ісіктік жасушалар)

Гематокриттің жоғарылауы

Қан тұтқырлығының жоғарылауы

Тромбоцитоз

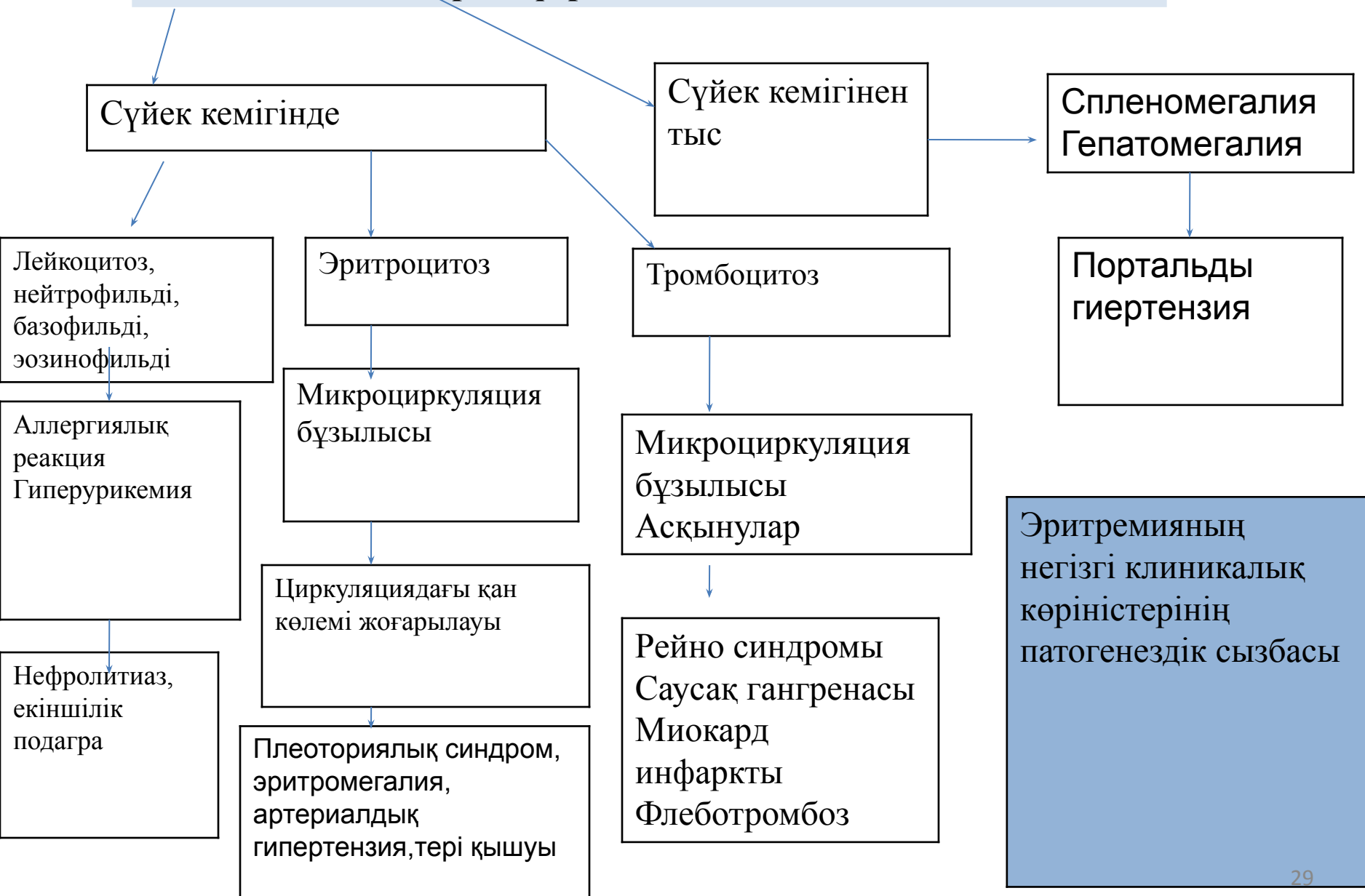
Лейкоцитоз

Эритроциттің гипохромиясы

Гиперволемия

Гемоглобин деңгейінің жоғарылауы

Үш өсінділі миелопролиферация

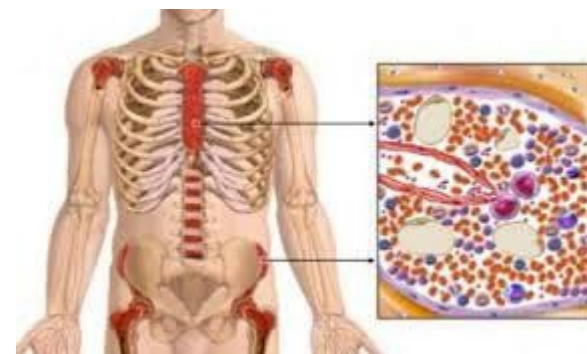


Кезеңдері	Клиникалық,гематологиялық сипаттама
I кезең-бастапқы,аз симптомды ұзақтығы-5жыл	Субъективное благополучие ,баяу плетора ,көкбауыр ұлғаймаған Қантамырлық асқынулар жоқ Шырышты қабат пен терінің баяу гиперемиясы,баяу эритроцитоз Қанда: тромбоцит ,лейкоцит қалыпты Сүйек кемігінде: панмиелоз
II А кезең — эритремиялық,көкбауыр миелоидты метаплазиясыз , ұзақтығы- 10-20 жыл	Жалпы жағдайдың нашарлауы,айқын плетора , спленогепатомегалия ,тері және шырышты қабаттың гиперемиясы Қанда: эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтроцитоз солға ығысусыз Сүйек кемігінде: тотальды үш өсінділі гиперплазия .Ошақты миелофиброз
II Б кезең — эритремиялық,көкбауыр миелоидты метаплазиямен	Айқын спленогепатомегалия ,уратты диатез, аллергиялық асқыну.Темір жетіспеушілігі болуы мүмкін,гиперсидеринемия Қанда: лейкоцитоз,миелоциттің жылжуымен Сүйек кемігінде: панмиелоз, ошақты миелофиброз
III кезең — терминальды (анемиялық), постаритремиялық, көкбауыр миелодты метаплазиясымен , миелофиброз дамуымен, нәтижесінде жедел лейкоз және созылмалы миелолейкоз дамуы мүмкін.	Анемия ,тромбоцитопения Себептері: плацдарма,эритропоэздің тарылуы, темір жетіспеуі геморрагиялық және гемолитикалық синдром инфекциялық асқынулар анықталмайды. Спленогепатомегалия

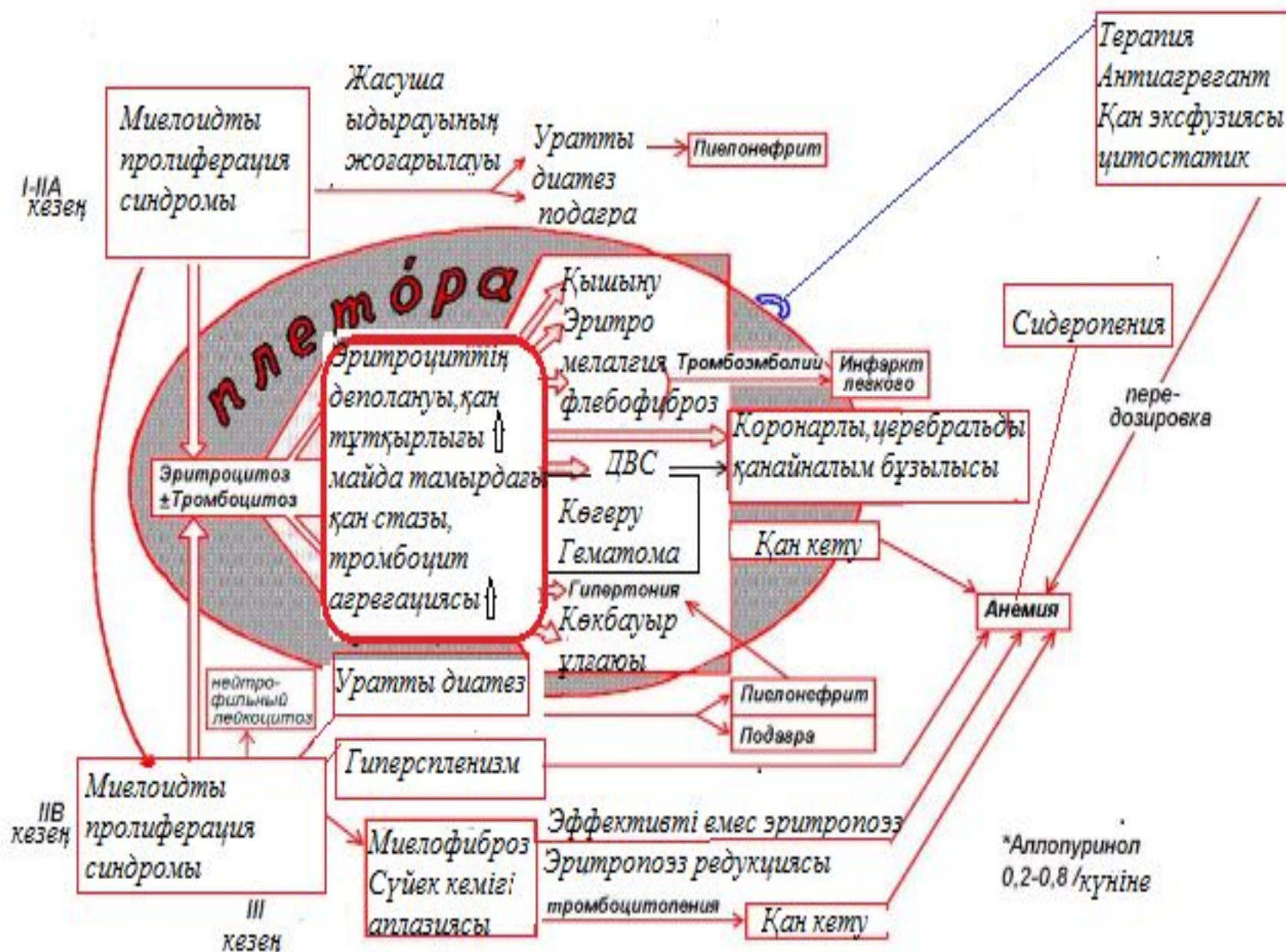
Клиника

Плетора - эритроцит деңгейінің жоғарылауы, Лейкоциттің, тромбоциттің жоғарылауы, бас айналуы, бас ауруы, саусақтардың, беттің, шырышты қабаттың, жұмсақ таңдайдың (Куперман симптомы) эритроцианозды болуы, артериалдық гипертензия, ыстықты сезіну, қанталау, сулы шаралардан кеңін күшейетін тері қышымасы, (простагландиннің , гистаминнің босауы).

Микроциркуляция бұзылысымен қан тұтқырлығының жоғарылауы. (тіндік гипоксия) – көз көруінің бұзылысы, құлақтағы шу, бас айналуы, эритро мелалгии, асқазанның шырышты қабатының ішектің трофикалық өзгерісі. (эрозия және жара), бас ауруы , стенокардиялық аурулар.



Шынайы полицитемия кезіндегі симптом мен синдромның динамикасының сызбасы



Тромбофилия – артерия және венадағы қантамырдың тромбозы. (ИМ, артерииты, тромбофлебиты, порталды гипертензия, Бадда-Киари синдромы, ДВС-синдром). Миелопролиферативті- сүйек кемігіндегі қантүзуінің өсіндісінің гиперплазиясы және экстрамедулярлы (әлсіздік, тершендік дене температурасының жоғарылауы, сүйектегі ауырсыну, қабырға астында ауырсыну (оң жақта сирек) – спленомегалия (75 % науқаста) және гепатомегалия (40 %) миелоидты метаплазия салдарынан).

Уратты диатез – зәр қышқылының алмасуының бұзылысы (жоғары эндогенді синтез) бүйрек шаншуымен, подагра, подагралық полиартралгия, нефролитиаз жедел және созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі нәтижесімен

Анемия



Шынайы полицитемияның диагностикалық критерийлері (PVSG, США 2007)

● А Категория:

А.1. Қанайналымдағы эритроциттің жоғарылауы ерлерде -36 мл/кг жоғары, әйелдер — 32 мл/кг жоғары.

А.2. Артериалдық қанның оттегімен қанығуы қалыпты (92% жоғары).

А.3. Спленомегалия.

● Категория В:

В.1. Лейкоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$ жоғары (инфекция және интоксикация жоқ кезде)

В.2. Тромбоцитоз $400 \times 10^9/\text{л}$ жоғары (қан кету жоқ кезде)

В.3. Сілтілі фосфатазаның 100 бірл жоғарылауы.(инфекция мен интоксикация жоқ)

В.4. Қан сарысуындағы В12 – байланыстырушы қабілеті (2200 пг/мл жоғары)

В.5. Қан сарысуындағы эритропоэтиннің қалыптыдағы және төмен құрамы

Диагноз А және В категорияның екі белгісі , немесе барлық үш белгі болғанда нақты болады

Шынайы полицитемияның диагностикалық критерийлері (ВОЗ, 2008)

● Үлкен критерии:

1. Гемоглобин >185 г/л ерлерде >165 г/л әйелдерде

2. Ген мутациясының болуы *JAK2(V617F)* немесе басқа қызметті мутация (мысалыға 12 JAK2генінің 12 экзоны)

● Кіші критерии:

1. Сүйек кемігінің биопсиясында гипержасушалық жастық қалыптыдан жоғары ,үшөсінділі миелопролиферациямен.

2. Қансарысуындағы эритропоэтин қалыпты көрсеткіштен төмен.

3. Эндогенді (тәуелсіз эритропоэтин) эритроидты колония in vitro

Диагноз 2 үлкен критерии және 1 кіші немесе 1 үлкен және 2 кіші критерии болуында қойылады

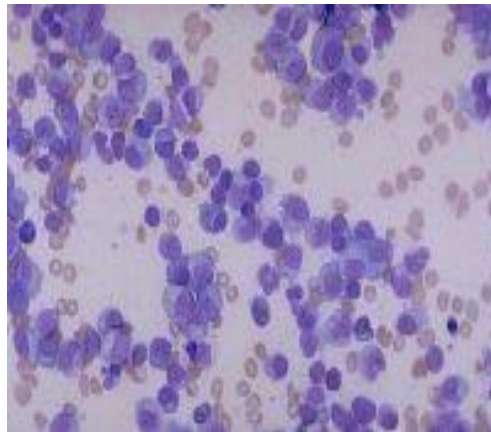
Диагностика

Эритропенияның кезеңіне байланысты ,қан анализіндегі өзгерістер

Көрсеткіштер	Қалыпты	Бастапқы кезең	Эритропениялы қ	Анемиялық
Эритроциттер	Ер: $4,0 - 5,0 \times 10^{12}$ Әйел: $3,5 - 4,7 \times 10^{12}/л$	$5,7 - 7,5 \times 10^{12}/л$ $5,2 - 7 \times 10^{12}/л$	$8 \times 10^{12}/л$ жоғары $7,5 \times 10^{12}/л$ жоғары	$3 \times 10^{12}/л$ аз $2,5 \times 10^{12}/л$ аз
Тромбоциттер	$180 - 320 \times 10^9/л$	$180 - 400 \times 10^9/л$	$400 \times 10^9/л$ жоғары	$150 \times 10^9/л$ аз
Лейкоциттер	$4,0 - 9,0 \times 10^9/л$	Өзгермеген	$12 \times 10^9/л$ жоғары (инфекция мен итоксикация жоқ кезде)	$4,0 \times 10^9/л$ аз
Ретикулоцит	Ер: $0,24 - 1,7\%$ Әйел: $0,12 - 2,05\%$	Өзгермеген Өзгермеген	2% жоғары 2,5 жоғары	Қалыпты ,төмен,жоғары болуы мүмкін
Гемоглобин	Ер: $130 - 170$ г/л Әйел $120 - 150$ г/л	$130 - 185$ г/л $120 - 165$ г/л	Ер: 185 г/л жоғары Әйел: 165 г/л жоғары	Ер: 130 г/л аз Әйел: 120 г/л аз
Түсті көрсеткіш	$0,85 - 1,05$	өзгермеген	0,8 ден төмен	Қалыпты ,төмен,жоғары болуы мүмкін
Гематокрит	Әйел: $38 - 47\%$ Ер: $42 - 50\%$	$42 - 52\%$ $38-50\%$	$53-60\%$ жоғары $51-60\%$ жоғар	40% аз 35% аз
ЭТЖ	Ер: $3 - 10$ мм/сағ Әйел: $5 - 15$ мм/сағ	Ер: $2 - 10$ мм/сағ Әйел: $3 - 15$ мм/сағ	Ер: $0 - 2$ мм/сағ Әйел: $0 - 3$ мм/сағ	10 мм/сағ жоғары 15 мм/сағ жоғары

Мысал:

- Эритроциттер – $8,0 \times 10^{12}/л$
- Hb – 210 г/л
- ЦВ- 0,78%
- Гематокрит – 63%
- MCV – 80фл
- MCH – 24пг
- MCHC – 23,6г/л
- Ретикулоциттер – 3,3%
- Лейкоциттер – $19 \times 10^9/л$
- Таяқшайдролы – 12%
- Сегментядорлы – 68%
- Эозинофилдер – 5%
- Базофилдер – 2%
- Моноциттер – 9%
- Лимфоциттер – 14%



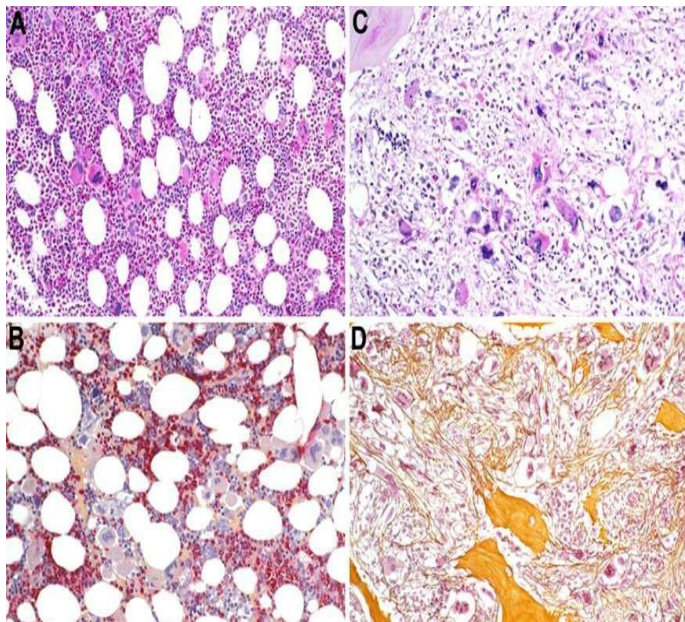
Қорытынды:
эритроцитоз,
ретикулоцитоз,
лейкоцитоз,
лимфопения,
тромбоцитоз.

Көрсеткіш	Норма	Бастапқы кезең	Эритромиялық кезең	Анемиялық кезең
<i>Қандағы темір мөлшері</i>	<i>Ер:</i> 17,9 – 22,5 мкмоль/л <i>Әйел:</i> 14,3 – 17,9 мкмоль/л	Өзгермеген	Қалыпты немесе төмендеген	төмендеген
<i>Қандағы АлАТ және АсАТ мөлшері</i>	<i>М:</i> до 41 Ед/л <i>Ж:</i> до 31 Ед/л	Өзгермеген	45 Ед/л көп (бірнеше жүздіктерге дейін) 35 Ед/л көп (бірнеше жүздіктерге дейін)	Қалыпты немесе шамалы жоғарлаған
<i>Билирубин (тік емес фракция)</i>	4,5 – 17,1 мкмоль/л	4,5 – 20 мкмоль/л	20 мкмоль/л көп	қалыпты 36

имиялық қан анализі

иді
ер
ер

Сүйек кемігінің биопсиясы



А - гиперклеткалы, үш өсінділі пролиферация;

В - гиперклеткалы, көп мөлшерде нейтрофильді гранулопоэз және эритропоэз;

С – бастапқы кезеңде постэритремиялық миелофиброз;

Д -постэритремиялық миелофиброз, толығымен сүйек кемігін толтыратын

Эритремия кезіндегі миелограммадығы өзгерістер

Ауру кезеңі	миелограммада
<i>Бастапқы кезең</i>	•Жалпы жасушалар санының жоғарлауы (көбінесе эритроидты өсіндіге байланысты); •возможно увеличение тромбоцитарлы және/немесе лейкоцитарлы өсінділердің жоғарлауы мүмкін (сирек).
<i>Эритремиялық кезең</i>	•Жалпы жасушалар санының айқын жоғарлауы; •гиперплазия (ұлғаю) үш қан түзу осінділерінің; •сүйек кемігінде темір жеткіліксіздігі; •қан түзу ошақтары сары сүйек кемігінде анықталады; •фиброз ошақтарының пайда болуы мүмкін.
	•жалпы жасуша саны төмендеген;

Эритропенияның дәрілік емі

Препарат аты	Емдік әсер ету механизмі	Қолданану түрі және мөлшері	Емнің эффективтілігін бағалау
Миелосан (Бусульфан)	Ісікке қарсы, миелопоздың бағаналы жасушаларының бөлінуін селективті төмендетеді. Эритроциттер, тромбоциттер және лейкоциттер түзілуін төмендетеді (басқа қан жасушаларына қарағанда).	•Ішке қабылдау, тамақтан кейін, қандағы лейкоциттер санына байланыты: 40 – 50 x 10⁹/л – 1 – 1,5мг үш рет тәулігіне; • 200 x 10⁹/л дейін – 1 – 2 мг үш рет тәулігіне; • 200 x 10⁹/л көп – 2,5 – 3,5 мг үш рет тәулігіне. Емдеу курсы 3 – 5 апта. Ремиссия басталуымен сүйемелдеуші доза – 0,5 – 2 мг тәулігіне.	•Емдеу кезінде аптасына 1 рет ЖҚА жүргізу қажет. Ремиссия кезінде айына 1 рет. Емнің эффективтілігінің критериясы: қандағы эритроциттер, лейкоциттер және тромбоциттер санының төмендеуі; •артериальды қысымның қалыпқа келуі; •терінің қызаруының және тері қышуының төмендеуі ; •көкбауыр және бауырдың өлшемдерінің төмендеуі.
Миелобромол	Ісікке қарсы препарат, сүйектің қызыл кемігінде қан түзуді басатын. Миелосанның эффективтілігі болмаған жағдайда көрсетілген.	•Ішке қабылдау, тамақтану алдында: Бастапқы доза – 250 мг тәулігіне 4 – 6 апта; •көрсеткіштердің қалпына келуімен дозаны 125 тәулігіне дейін төмендетеді және 4 апта қабылдайды. •сүйемелдеуші доза – 125 мг 1 – 3 рет аптасына, 12 апта.	Миелосан критериялары сияқты
	Ісікке қарсы препарат, ДНК-да түзілу процесстерін бұзады, жасушалар бөлінуін	Ішке қабылдау, 1 сағат тамақтануға дейін. Бастапқы доза 500 мг	

Қанның тұтқырлығын төмендететін әдістер

Медикаментозды әдіс			
Аты	Емдік әсерінің механизмі	Қабылдау әдісі және мөлшері	Емнің ефективтілігін бағалау
Ацетилсалицил қышқылы (Аспирин)	Қабынуға қарсы дәрілік зат. Тромбоциттердегі ферменттердің синтезін тежейді, соның барысында тромбоциттердің агрегацияға қабілеттілігі төмендейді (<i>бір – бірімен байланысу және тромбоцитарлы ұйынды түзу</i>).	Қан тұтқырлығын төмендету мақсатында ішке қолданады, дозасы 125 – 500 мг, тәулігіне 2 – 4 рет. Максимальді тәуліктік доза 8 г.	•Ем ефективтілігінің критериилері: қан қысымының төмендеуі; • қол-аяқ саусақтарының сезімталдығының қалпына келуі; • эритроциттердің жоғалуы.
Курантил (Дипиридамол)	Қантамыр кеңейтетін препарат. Перифериялық қантамырларды және жүрек тамырларының қанайналымын жақсартады (<i>артерияларда басым</i>). Аспиринмен комбинацияда аспириннің антиагреганттық активтілігін жоғарлатады, тромбтың түзілу ықтималдығын төмендету арқылы.	Ішке қабылдайды, тамақтанар алдында 1 сағат бұрын. Бастапқы доза 75 мг, тәулігіне 3 – 6 рет. Қажет болған жағдайда доза тәулігіне 3-4 рет 100 мг-ға дейін жоғарлатуға болады.	Ем ефективтілігі критериилері <u>аспирин</u> препаратына ұқсас.
Гепарин	Қан ұю факторларының активтілігін төмендететін (<i>тромбин, IXa, Xa, XIa және XIIa факторларды</i>), қан ұюға қарсы препарат. Эритроциттер кезінде, қан шығару кезінде қанның тұтқырлығын төмендету және қан ағуды жақсарту мақсатында қолданылады.	Тамыр ішіне енгізіледі, қан шығару алдында 20-30 мин бұрын, 5000 ЕД.	Қан ұюының тоқтауы болады және мына тесттермен дәлелденеді (<i>қан ұю уақытының ұзаруы, активтелген жармалай тромбоциттерді уақыттың жоғарлауы</i>).

Медикаментозды емес әдіс

Әдіс атауы	Емдік әсерінің механизмі	Орындау әдісі	Емнің ефективтілігін
------------	--------------------------	---------------	----------------------

Гемоглобин және гематокрит мөлшерін төмендету әдістері

Әдістің аты	Емдік әсер ету механизмі	Әдісті жүргізу	Емдік эффективтілікті бағалау
<i>Қан жіберу</i>	Емдік әсер механизмі, әдісті жүргізу және эффективтілікті бағалау қанның тұтқырлығын жою әдісіне ұқсас.		
<i>Эритроцитаферез</i>	Қан жіберуге альтернативті әдіс. Қаннан тек қана эритроциттер жиналады, соған байланысты гемоглобин және гематокрит мөлшері төмендейді.	Арнайы жабдықталған бөлмеде жүргізіледі. Шынтақ аймағында венаға катетр қойылады, ол арнайы аппаратқа қосылады. Аппарат 600 – 800 мл қан жинайды, селективті түрде эритроциттерді бөліп алады, қалған элементтер қайтадан плазмаға құйылады. Эритроцитаферез аптасына 1 рет жүргізіледі, емдеу уақыты – 3 – 5 апта.	•Емдеудің эффективтілік критериясы: эритроциттер $5 \times 10^{12}/л$ төмен; •гемоглобин 160г/л –ден төмендеуі; •гематокриттің 50% төмендеуі.

**Ағзада темір жеткіліксіздігін жоятын
дәрілік заттар**

Дәрі-дәрмектің аты	Әсер ету механизмі	Қолдануы және дозасы	Емдеу эффективтілігін бағалау
<i>Феррум Лек</i>	Темір кешені, осы дәрілік зат құрамына кіретін, ағзадағы темірге ұқсас келетін (<i>ферритин</i>), соған байланысты ағзада тез арада темірдің қалпына келуін көруге болады.	Бұлшықетке терең енгізіледі. Орташа дозасы – 100 – 200 мг тәулігіне. Емдеу ұзақтығы 4 аптадан кем емес уақыт.	•Емдеу эффективтілігінің критериясы: қандағы темір мөлшерінің қалпына келуі; •темір тапшылық симптомдардың жойылуы; •гемоглобин мөлшерінің қалыпқа келуі (<i>анемия кезінде</i>).
<i>Мальтофер</i>	Ішке қабылдайтын темір препараты. Әсер ету механизмі Феррум Лек препараты сияқты.	Ішке қабылданады, тамақтану кезінде немесе тамақтанудан кейін бірден, 100 – 150 мг дозада, 1 – 3 рет тәулігіне. Дәріні шайнау немесе жұту арқылы қабылдауға болады. Емделу ұзақтығы – 3 – 5 ай. Сүйемелдеуші терапия – 100 мг препарат 1 рет тәулігіне, 2	Препараттың эффективтілік критериясы Феррум Лек препаратына ұқсас.

Ағзада ураттардың алмасуына әсер ететін дәрілік заттар

Дәрі-дәрмектің аты	Әсер ету механизмі	Қолдануы және дозасы	Емдік эффективтілікті бағалау
<i>Аллопуринол</i>	Подаграға қарсы зат, ағзада зәр қышқылының синтезін бұзатын, ураттардың ағзаларда және тіндерде жиналуын алдын алады.	Ішке, тамақтанудан кейін. Бастапқы доза 200 – 400 мг тәулігіне, 2-3 қабылдауға бөлінген. Эффективтілігі болмаған жағдайда тәуліктік доза 600 мг дейін жоғарлатылуы мүмкін.	•<i>Емделудің эффективтілік критериясы:</i> қандағы зәр қышқылының мөлшері. •буындық көріністердің жоғалуы.
<i>Антуран (Сульфинпирозон)</i>	Зәр қышқылының зәрмен шығуын жоғарлатады, соған байланысты қандағы концентрациясы төмендейді.	Ішке, тамақтану кезінде. Бастапқы доза 100 – 200 мг, 3 – 4 қабылдауға бөлінген. Эффективтілігі болмаған жағдайда, тәуліктік дозаны 800 мг дейін жоғарлатады.	•<i>Емделудің эффективтілік критериясы:</i> зәр қышқылының зәрдегі мөлшерінің жоғарлауы; •зәр қышқылының қанда төмендеуі; •буындық көріністердің жоғалуы.

Интерферон- α

Әсер ету критерийлері толық ремиссия - қан ағызуда қажеттілігі жоқ , тромбоциттер $600 \times 10^9/\text{л}$ - ден төмен , толық емес ремиссия -қан ағызуда қажеттілігі 50%- ке төмен.

Артықшылықтары, емнің нәтижелері 60 % жағдайда толық ремиссияға жетеді , 70%-ұлғайған көкбауыр редукцияланады ,75%- тері қышынуы бақыланады .Жіті лейкоз жағдайы болмаса , су процедурасын қабылдауға байланысты тері қышынуын төмендетуге қабілетті.

Кемшіліктері , жанама әсерлеріне дене салмағын жоғалту (20 кг-ға дейін , аптасына 30 ХБ мөлшерде 1жыл қабылдау), психикалық бұзылыстар, бауыр мен бүйрек қызметтерінің бұзылыстары , кейде инфекциялық асқынулар дамиды . Емді тоқтатуға 10-20% науқастар мәжбүр болады. Бірнеше жылдар бойы парентеральді жолмен енгізу қолайсыз.

Әсер ету механизмі цитокиндер жанамасы патологиялық миелопролиферацияны тежейді , тромбоциттер , лейкоциттер мен эритроциттер санын төмендетеді , тромбоциттермен өндірілетін өсу факторына ингибиторлық қызмет етеді.

Көрсеткіштері химиятерапияның альтернативасы , әсіресе қинайтын тері қышынуы мен тромбоцитозы бар жас науқастарға тағайындайды.

Қолдану әдісі мен мөлшері әдетте ем аптасына 9ХБ мөлшерде басталады және қажеттілікке қарай 1-3 айдан соң мөлшерін еселейді , ары қарай мөлшерді өсіруді жалғастырады , бірақ 43 аптасына 30ХБ тен көп емес. Ем схемасына НТ (40-45%) қалыпты болғанша қан ағызуды

Эритремия кезінде спленэктомияның көрсеткіштері мен қарсы көрсеткіштері.

Көрсеткіші

- Гемолиздік анемия және тромбоцитопения, гиперспленизм түрде туындаған, және де аутоиммунды механизммен;
- Өте ұлғайған көкбауыр, қысылу асқынуын туындататын;
- Қайталамалы көкбауырдың инфаркты;

Қарсы көрсеткіші

- Миелодиспластикалық синдром (көкбауырды алып тастаған соң науқаста жедел лейкоз дамуы мүмкін)
- Жоғары лейкоцитоз;
- значительное увеличение печени;
- ДВС синдром;
- Бүйрек қызметінің, жүрек тамыр жүйесінің бұзылыстары

Симптоматикалық терапия :

- Жоғары артерияльды қысымды коррекциялау – антигипертензивті дәрілер (*Лизиноприл, Амлодипин*).
- Тері қышынуынуын жою – антигистаминды препарат (*Периактин*).
- ~~Жүрек жұмысының жақсарту (допpler жеткіздігі) ылжарек~~
Жүрек жұмысының жақсарту (допpler жеткіздігі) ылжарек
триквидіштері (*Синдофатин, Коргликон*).
- Асқазан жарасының дамуының алдын алу – гастропротекторы
- Көкбауырда қан жасушаларының ыдырауының күшеюін
коррекциялау – хирургиялық жолмен ағзаны алып тастау.
(басқа емдік әдістердің әсері болмаған кезде).



Созылмалы мегакариоцитарлы лейкоз.

Анықтама

Мегакариоцитарлы жолдың жетілген формасына дейінгі дифференцировкасы жақсы сақталған жасушалардың бағаналы жасушада шексіз пролиферациялануыан дамидын созылмалы лейкоз. Синонимдары: біріншілікті тромбоцитемия, шынайы тромбоцитемия, эссенцияльды тромбоцитоз, идиопатиялық тромбоцитемия, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ).

Эпидемиология

Таралуы Еуропа мен АҚШ та 100 000 ересек тұрғынға шаққанда жиілігі үшеуден келеді, жылына жана 6 000 аурулар тіркеледі. Диагноз қойылған сәттегі науқастардың орташа жасы— 65-70, жастарға (шамамен 20% - 40 жастан томен) және тіпті балаларға да (1 реттік жағдай 10 000 000 тұрғынға) сипатты. Ерлер мен әйелдер қатынасы — 1,5:2. Көп жағдайда ЭТ баяу өршімелі ауру. Қан анализінде өзгеріс анықталғаннан бастап клиникалық симптомдар пайда болуына дейін

Этиология және патогенез

Созылмалы мегакариоцитарлы лейкозды алғаш рет жылы Эпштейн және Геддел сипаттап жазды, бірақ этиология мен қауіп факторлары осы күнге дейін анық айқын емес. Процесске сүйек кемігінің полипотентті ізашар жасушалары қатысатыны белгілі. Тромбоцит өндірілуінің көбеюі мүмкін мегакариоциттердің цитокиндерге сезімталдығының жоғарылуынан туындаған, керісінше төмендеуі ингибирлеуші факторлардың әсері. Мүмкін белгілі рөлді сүйек кемігінде микроортаның бузылысы ойнайды. Эритропения кезінде тромбогеморрагиялық симптомның дамуының механизмі жақсы анықталған, және оған агрегацияның төмендеуі және жоғарылауы, химиялық заттардың жасуша ішіне жиналуы, Виллебрандтың ристоцетинді факторының белсенділігі төмендеуі, Виллебранд факторының мономерінің молекулалық массасының жоғарылауы, III антифibrин,

Клиникалық көрінісі:

- 30-50% науқастарда ауру симптомсыз өтуі мүмкін.
- Вазомоторлы симптомдар: бас ауру, көрудің бұзылыстары, транзиторлы ишемиялық шабуыл.
- Тромбоздар мен қан кету әдеттегі асқынуы болып саналады.



I. Геморрагиялық көрінісі:

- Геморрагиялық көрінісі азқазан -ішек жолдары, өкпе , бүйрек тен қан кету және терілік геморрагиялармен сипатталады . Сирек емес спленомегалия (40-50%), бауыр ұлғаюы (20%), жалпы әлсіздік, бас айналу, бас ауруы, ес пен зейіннің бұзылыстары дисфория, эритромегалия, аяқ қолдың дистальді бөлігінде, құлақ сырғалығы мен мұрын ұшында ұйып қалу сезімі , эпигастрий аймағының ауырсынуы . Лимфаденопатия , салмақтың төмендеуі, субфебрилитет тән. Диагноз қоярда 30% науқаста СИМПТОМСЫЗ,

II.Тромбоз көрінісі:

Қарт науқастарда жиі тамырлардың зақымдалуына байланысты тромбоз симптомы кездеседі.
Тромботикалық асқынулардың арасында жиі

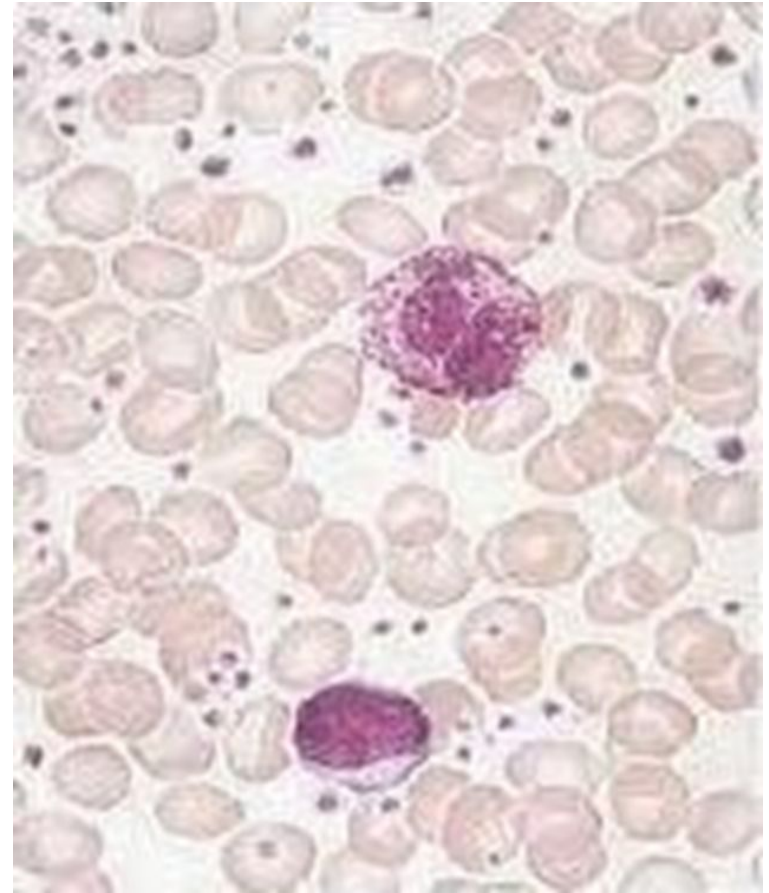
Диагностика

Қазіргі уақытта ЭТ
диагностикалауға
арнайы
лабораторлы
әдістер жоқ,

1. Гемограмма:

- тромбоцитоз әртүрлі
дәрежедегі
айқындылықпен ,
гигантты тромбоциттер
кездесуі мүмкін.

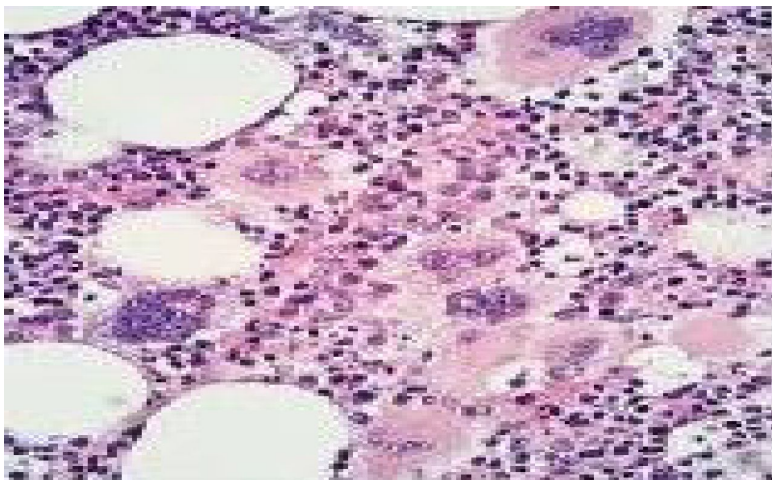
- Лейкоциттер мен
эритроциттер
нормада сақталады,
Шамалы эритроцитоз
және базофилиялық,
эозинофилиялық



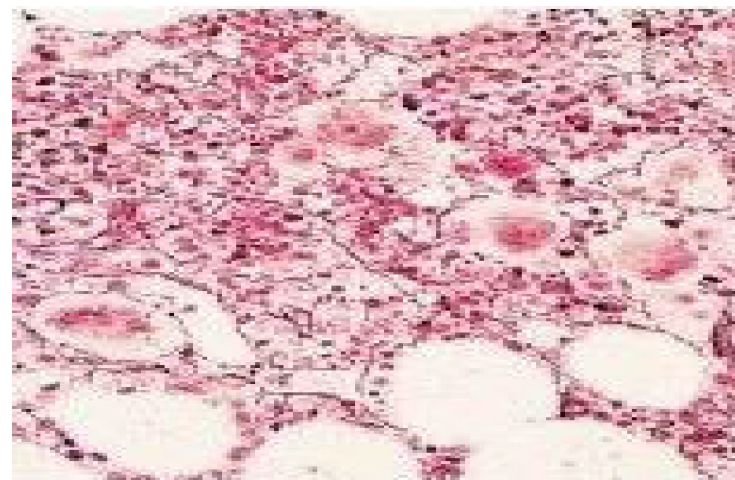
ЭТ тән перифериялық
қан

2. Миелограмма:

-жасушаланудың жоғарлауы анықталады (90% жағдайда) және мегакариоцитоз байқалады. Мегакариоциттер Эссенциальді Тромбоцитемия кезінде диспластикалық және де өлшемі гиганттық(аса ірі),жоғары пloidтығы бар.Ал Полицитемия мен созылмалы миелолейкозға қарағанда айырмашылығы, қызыл өсіндінің және гранулоциттік өсіндінің гиперплазиясы әдетте анықталмайды. Сүйек кемігінің биоптатында ретикулиндік талшықтардың мөлшері жоғарлаған, бірақ коллагендік фиброз аз мөлшерде анықталады .



Сүйек кемігі
(гемотоксинмен және эозинмен)



Сүйек кемігі
(ретикулиндік талшық)

•3. Коагулограммада:

- -Тромбоциттер қызметінің кемістігі,оны адгезиялық және агрегациялық қызметінің активтілігін зертханалық сынамалар арқылы анықтауға болады. Протромбиндік уақытты және активтендірілген жартылай тромбопластиндік уақыт әдетте қалыпты деңгейде қалады.Қан ағу уақыты қалыпты немесе ұзарған күйде болуы мүмкін. Қан пластинкасының өмір сүру ұзақтығы өзгермеген.

•4. Цитогенетикада:

- Мутация 50% -ға дейін JAK2,Сонымен қатар нағыз полицитемия және біріншілікті миелофиброз кезінде де кездеседі.
- Мутация MPL, 10 экзон (V617F-негативті науқастарда) • Трисомиясы 8 және 9 жұп хромосоманың.
- Гиперметириленуі ақуыздың SOCS-1 немесе SOCS-3 (SOCS – супрессорлары цитокиндік сигнал жүргізілуі – suppressor of cytokine signaling) белсендіре алады JAK-STAT сигналды беру жолын немесе альтернативті немесе баламалы жолды JAK2 мутациясы ұштастыра алады.
- Мутациялар LNK, NF1, cCBL, TET2, EZH2, ASXL1, IDH1/2, DNMT3A
- Цитокиндердің биосинтезінің арттыру (IL-1 бета, IL-6, TNF-альфа, ICAM-1, фибронектин, тромбомодулин, тромбоксан A2)

ЭТ –нің диагностикалық критерилері :

Американдық гематолог әріптестермен (WHO 2008) келесі критерилер ұсынылды:

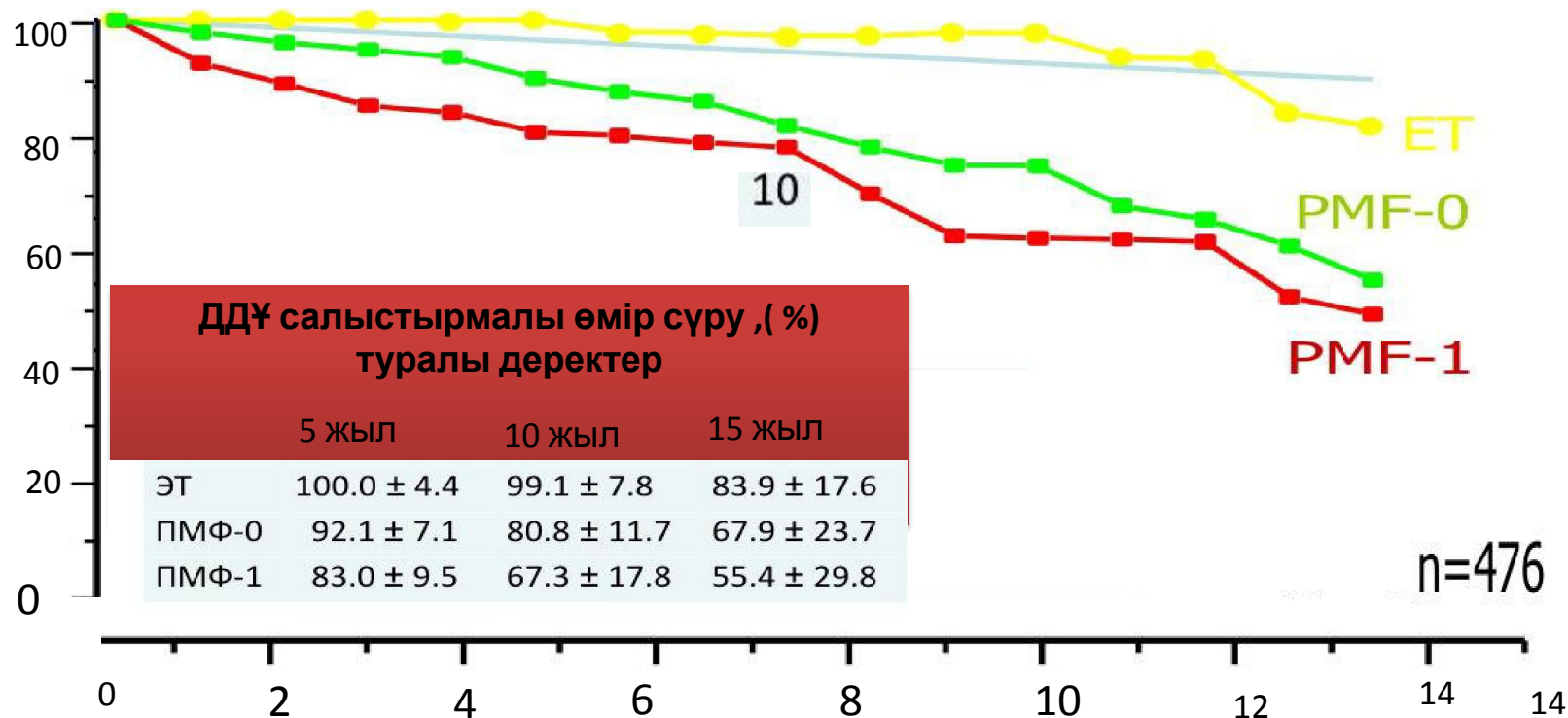
- 1) Тромбоциттер саны қанның екі қатарлы анализінде 600 000 мкл –ден астам, бір айлық интервалымен жүргізілген қортындыда;
- 2) Реактивті тромбоцитоздың идентифицирленген себебінің болмауы;
- 3) Эритроциттердің қалыпты мөлшері;
- 4) Сүйек кемігінде айқын фиброздың болмауы (препараттың кемінде 1/3 де);
- 5) Филадельфиялық хромосоманың болмауы;
- 6) Ультрадыбыстық немесе физикалық зерттеулер көрсеткіші бойынша спленомегалия;
- 7) Сүйек миі гипержасушалы мегакариоциттер гиперплазиясы;
- 8) Интерлейкин- 3 ке аса сезімталдығы бар эритроидты немесе мегакариоциттік сериясы колониясында патологиялық сүйек кемігі гемопоэтикалық жасушалар қатысуымен;
- 9) Қалыпты С-реактивті ақуыздың мөлшері және интерлейкин-6;
- 10) Теміртапшылықты анемияның болмауы;
- 11) Әйелерде – гендік полиморфизмі Х-хромосоманың.

Көп өлшемдер бар болса 1-5 және 6-11 үш өлшемдері тромбоцитозды эссенциальді ретінде қарастыруды ұсынылады

ЭТ –нің диагностикалық критерилері

PSVG-1997, 1999	ВОЗ-2008 *	BCSN 2010*
Тромбоцитоз >600×109/л	Тромбоциттердің тұрақты жоғарлауы ≥ 450×109/л	A1:Тромбоциттердің тұрақты жоғарлауы ≥ 450×109/л
Гематокрит <40% немесе эритроциттердің қалыпты мөлшері	Сүйек кемігінің биопсиясы: Мегакариоциттердің пролиферациясы, ірі жетілген мегакариоциттердің санының аздаған ұлғаюмен ; Нейтрофильдік гранулопоэздің немесе эритропоэздің жетілмеген формасына қарай ығысуының болмауы.	A2: Алған патогенді Мутация (мысалы . , JAK2 в немесе MPL)
МДС –тің болмауы	Диагностика үшін ДДҰ критерийлерін сақтамау диагностикалық мақсатта ИП немесе ПМФ, BCR-ABL1-оң ХМЛ, МДС немесе басқа да миелойдты жаңатүзілімдерді	A3: миелойдты ісіктердің басқа түрлерінің болмауы, әсіресе ИП, ПМФ, ХМЛ немесе МДС
Ph'-хромосоманың болмауы	JAK2 (V617F) маркерін табу немесе басқа клональді маркерді.; ал клональді маркердің жоқ болуы–реактивті Тромбоцитозға мәлімет жоқ	A4: Реактивті тромбоцитозға себеп жоқ болуы және қалыпты темір қорында.
реактивті тромбоцитозға себептің болмауы		A5: Сүйек-милық аспират және трепанобиопсия мегакариоциттің санының жоғарлауын көрсетеді аз мөлшерде анықталып. Ірі мегакариоциттердің гиперлобулярлы ядросымен және артық цитоплазмамен
Коллагендік миелофиброздың жоқ болуы Немесе миелофиброз кесіннің 1/3 ең кемінде КМ, айқын спленомегалия жоқ; жоқ	*ЭТ диагностикасында барлық критерилер маңызды болып келеді.	*A1-A3 или A1 + A3-A5 ЭТ-нің диагностикасы үшін аса керекті

ЭТ және ПМФ кезіндегі өмір сүруді болжау



Емдеу принциптері:

ЭТ науқастарды даралап емдеу тромбогеморрагиялық асқынудың қауіп факторына негізделген (European Leukemia Net, 2011).

- Қауіп факторы (науқаспен байланысты):

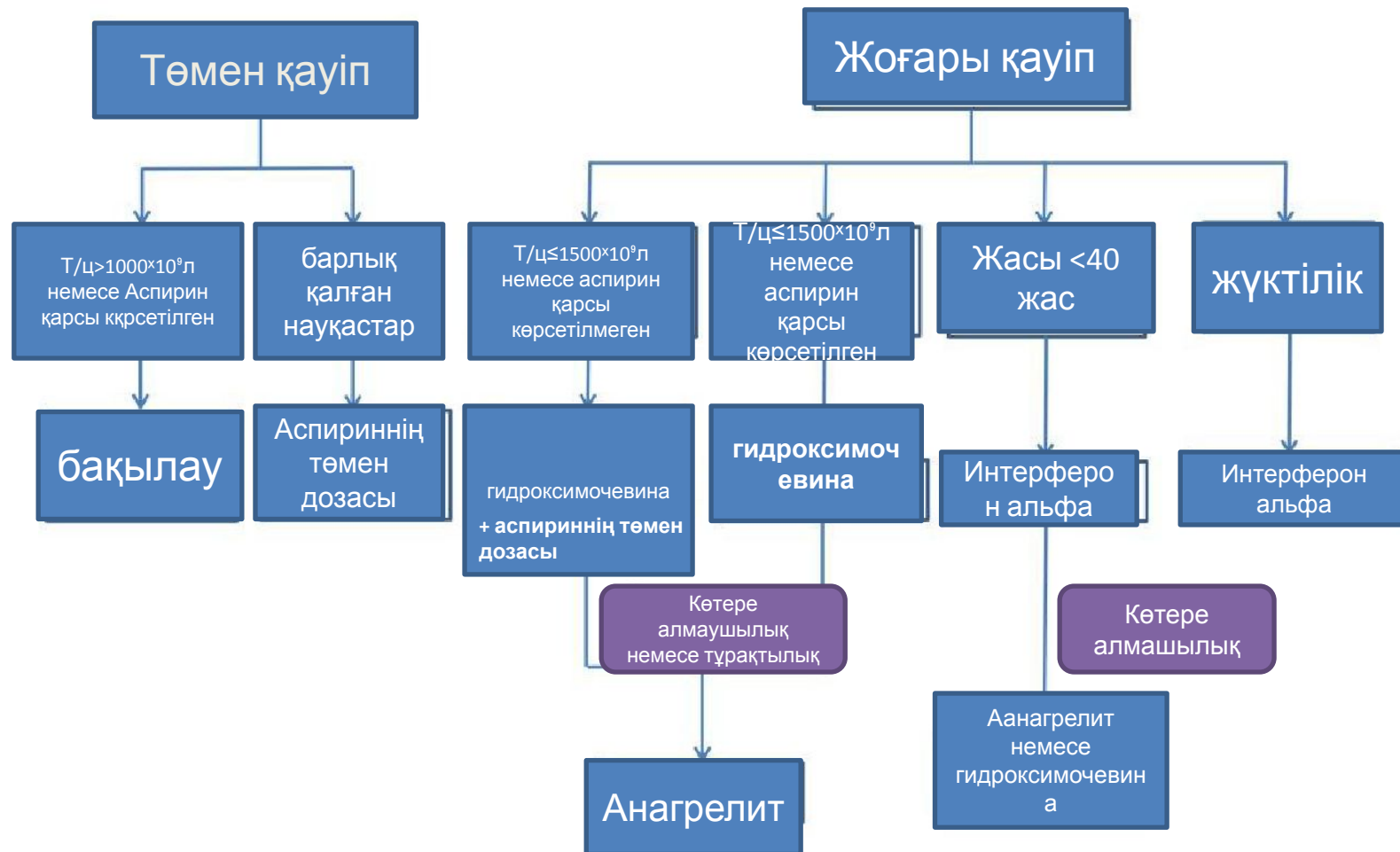
- жасы > 60 жастағы
- анамнезінде тромбоздар тромбоциттер саны 1500×10^9 /л
- дене салмағының жоғарылығы
- жүрек-қан тамырлық қауіп факторы (шылым шегу, артериальді гипертензия, гиперхолестеринемия)
- тромбофиликалық қауіп факторының болуы (фактор V Лейден, антифосфолипидті антидене)

- ЭТ науқастарға біріншілікті нұсқаулық өмір сүру салтын модификациялау (дене салмағын төмендету, семіздік кезінде .Шылым шегуді доғару), сонымен қатар АД –ны қадағалау

холестерин деңгейін қадағалай отырып. Сәйкес келетін науқастарда

ЭТ-ға сәйкес келетін қауіп факторлары бар: тромбоциттердің биохимиялық және функциональді бұзылыс, лейкоциттер санының жоғарлауы және олардың, JAK2 V617F немесе басқа маркері клондарының болуы.

ЭТ емі (F. Cervantes, ASH, 2011)



Гидроксимочевина:

- Миелосупрессивті агент, ДНҚ құрлымын еселеуге қабілетті, ДНҚ қайта құрылуының және синтезінің ингибиторы
- Гемопоздін ізашар плюрипотентті жасушалардың тежелуі есебінен мегакариоциттің азаюы
- Барлық қан түзуші тіндердің өсуіне селективті емес әсерлі, әсіресе лейкопозгге
- Жүктілікте тиым салынған
- p53 Антагонисті (яғни ісіктік өсуге қабілетті)
- 5-10% жағдайда гидроксимочевинаны қабылдау жедел лейкоз/МДС трансформациясына алып келеді.

Гидроксимочевинаның резистенттілігі/көтереалмаушылдық *

- Гидроксимочевинаның кез келген дозасында- 3 ай ең төменгі дозада 2 г/тәу (2,5 г/тәу.80 кг салмақтан жоғары кезде) қабылдау барысында тромбоциттер саны 600×10^9 /л жоғарылайды
- тромбоциттер саны 400×10^9 /л жоғары және лейкоциттер саны $2,5 \times 10^9$ /л төмен
- Тромбоциттер саны 400×10^9 /л жоғары және гемоглобин деңгейі 100 г/л төмен
- • терінің және шырышты қабаттың токсикалық белгілері және аяқтың қанталаулыры
- • гидроксимочевинамен байланысты ,лихорадка
- • * Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6): 761-770.

Анагрелид :

- простагландинсинтезды мегакариоциттің ингибиторы
- Тромбоциттердің түзілуінің және мегакариоциттердің жетілуінің төмендеуі
- Гемопозддің ізашар плюрипотентті жасушаларына әсер етпей , селективті әсер көрсетеді.
- Лейкопозға әсер етпей 1/3 науқастарда эритроциттердің санын бастапқы деңгейінен 10% -ға төмендетуі мүмкін.
- Жүктілік кезінде болмайды
- Анагрелид қабылдау кезіндегі жедел лейкозға/МДС ауысуы белгіленбеген.
- 1997 жылы АҚШ –та анагрелид миелопролиферативті аурулармен ассоциирленген, трмбоцитозбен ауыратын науқастарға 1-ші линиядағы дәрі ретінде рұқсат берілген.
- 2001жылы 15 Европидтық/Европоидтық емес елдердеТромборедуктин симптомдардың дамуы ретінде жеке бағалау негізінде (4 клиникалық зерттеу) эссенциальды тромбоцитомиялық емі ретінде қабылданды

Интерферон α:

- Қан түзу тіндерініңіөсуінде селективті емес әсер көрсетеді,гемопозддің ізашар плюрипотентті жасушаларынтежеп, миелосупрессивті әсер көрсетеді,биологиялық жауаптың модификаторы
- Жүктілік кезінде көрсеткіш
- Пегирленген интерферон қолдануы қолайлы болғанымен ем жүргізуде аздап жағымсыз әсер көрсетеді,стандартты интерфероннан улы әсері аз.
- Интерферон –альфа лейкозогенділік көрсетпейді
- 30-50% жағдайда науқастар өзін-өзі нашар сезіну және улы симптомдар нәтижесінде емнен бас тартады – қызба, грипп тәрізді синдром, бқлшыұет және буын ауырсынулары, лоқсу, анорексия депрессия, ұйқы бұзылысы, неврологиялық, гастроинтестинальды және кардиоваскулярлы көріністер көрінуі.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

•Анықтамасы

- Миелодиспластикалық синдром – сүйек кемігінің дисплазиясымен және жедел лейкозға ауысу қаупімен жүретін, шеткері қанда цитопениямен сипатталатын гетерогенді клональды тобының ауруы.

- Эпидемиология.** МДС – үлкен жас тобының патологиясы. 80% жағдайда МДС 60 жастан жоғары беттерде болады. Еуропалық елдерде 50-65 жас арасында МДС 1 млн халықтан 40 жаңа жағдайлар тіркеліп отырады, ал 70 жастан жоғары 150 жаңа жағдай 1 млн тұрғынға шаққанда тіркеліп отырады.

- Этиология.** Көп ретті зерттеулерге қарамастан МДС –ті шақыратын себептері осы күнге дейін анық емес. Жасушаның мутациясына және ісік дамуына алып келетін этиологиялық факторлар тобын қарастырады: вирустар, иондаушы сәулелер, химиялық агенттер. Бүгінгі таңда қандай да бір МДС-қа арнайы этиологиялық фактор тіркелмеген.

Қауіп қатер факторы

Біріншілік (идиопатиялық) тип — 80-90 % құрайды.

біріншілікті МДС қауіп қатер факторы

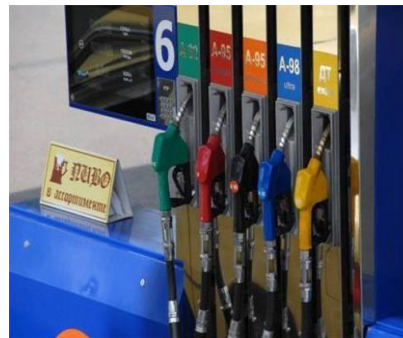
токсинмен қатнаста болу (бензин, органикалық ерітінділер, пестицидтер) Радиация

Темекі тарту

Тұқымқуалайтын және туа пайда болған

аурулар

Егде жас



екіншілікті (химиотерапия салдарынан және басқа факторлар) — 10-20 %

КЛАССИФИКАЦИЯ МДС ВОЗ (2001Г.)

Заболевание	Периферическая кровь	Костный мозг
Рефрактерная анемия	Анемия, отсутствие или единичные бластные клетки	Дисплазия эритроидного ростка, <5% бластов, <15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами	Анемия, отсутствие бластов	Дисплазия эритроидного ростка, <5% бластов, >15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная цитопения, многоростковая дисплазия	Цитопения (би- или панцитопения), отсутствие или единичные бласты, менее 10^9 /л моноцитов	Дисплазия 2 и более ростков клеток, <5% бластов, а также: тип 1 с <15%, тип 2 с >15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная цитопения с избытком бластов	Цитопения, менее 10^9 /л моноцитов, а также: тип 1 <5% бластов, тип 2 – 5–19% бластов	Дисплазия всех или нескольких ростков, число бластных клеток: тип 1 – 5–9%, тип 2 – 10–19%
Рефрактерная цитопения с избытком бластов, трансформирующаяся	Цитопения, менее 10^9 /л моноцитов, более 5% бластов	21–30% бластов и/или наличие палочек Ауэра в бластных клетках
Неклассифицируемая миелодисплазия	Цитопения, единичные бласты или их отсутствие	Многоростковая дисплазия гранулоцитов или мегакариоцитов, менее 5% бластов
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	Более 10^9 /л моноцитов, менее 5% бластов	До 20% бластов
Миелодисплазия с изолированной делецией 5-й хромосомы (5q-)	Анемия, менее 5% бластов, число тромбоцитов повышено	Нормальное или повышенное число мегакариоцитов с неразделенными ядрами, менее 5% бластов, делеция 5-й хромосомы

МДС Клиникалық көрінісі

Интоксикациялық — дене субфебрильді температурасы, тершейдіктің кушеюі, Әлсіздік, аппетиттің төмендеуі, дене салмағының төмендеуі.

Анемиялық — шырышты қабаттардың және тері жабындысының бозаруы микроциркуляцияның бұзылуы

Геморрагиялық синдром — экхимозды-петехиальды бөртпелер, шырышты қабаттардан қан кету

Спленомегалия, гепатомегалия (сирек)



Терілік инфильтраттар
Лейкопенияның салдарынан инфекциянды асқыну

Патогенез

- МДС дамуындағы негізгі нүкте ол ізашар қан жасушасының мутациясы. Мутацияланған жасушаның ұрпағы гемопоэтикалық қалыпты жасушаларға қарағанда биологиялық артықшылығы болады. Соған байланысты мутациялық жасушалар сүйек кемігін толық колонизациялап қалыпты гемопоэтикалық жасушаларды тежей алады. МДС кезіндегі мутациялық бағаналы жасушаның ерекшелігі жетілген жасушаға дейінгі пісіп жетілуі қабілеті жартылай сақталған. Бірақ пісіп жетілу процесі эффективті емес сипатта. Сол себептен перифериялық қанда жетілген жасуша саны азаяды. Перифериялық қандағы жасушалық құрамының сандық өзгерісімен қатар олардың функциональды активтілігімен төмендеуі болады. Гемопоэтикалық жасушаның патологиялық клонының пайда біршама роль атқаратын микроайнала болып табылады. Бірақ МДС дамуындағы патологиялық процесске стромалық тіннің қатысу механизмі толық анықталмаған.

Трепанобиопсия

Сүйек миының жасушалығы:

- гипержасушалы (50% жоғары жағдайда)
- қалыпты жасушалы (30-40% жағдайда)
- гипожасушалы (20% аз жағдайда)

• Гистотопография:

- жетілмеген ізашар жасушалардың атипиялық локализациясы эритроидты ізашар жасушалардың атипиялық локализациясы.
- мегакариоциттердің атипиялық локализациясы
- гемопозетикалық жасушалардың интраваскулярлы орналасуы.

Стромальды өзгерістер:

- эритроциттер
экстравазациясы
- синусоидтар үзілуі
- синусоид склерозбен
қабырғасының
кеңеюі
- интростициальды
парамегакариоцитарлы
фиброз
- лимфоидтты түйіндер
- плазмацитоз
- лимфоцитоз
бұлтты жасушалар ұлғаюы
- сүйектік претүзілімнің
ұлғаюы

ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИИЛЕР

- МДС минимальды диагностикалық критериилері міндетті диагностикалық шарттардан құралады (NCCN, 2009 бойынша):
- Стабильді цитопения 6 айдан кем емес, (мына жағдайлардан басқа , цитопения спецификалық кариотиппен қосарланған жағдайда немесе қан жасаушы екі бағанның дисплазиясымен — осы жағдайларда стабильды цитопения ұзақтығы 2 айдан кем уақытты құрауға тиіс.).
- дисплазия немесе/мен цитопения даму себебі болуы мүмкін ауруларды жоққа шығару.
- МДС диагнозын қою үшін осы екі диагностикалық шарттара қосымша үш негізгі критериидің біреуі сәйкес болуы керек:
- дисплазия (сүйек миындағы бір немесе үш негізгі қанжасау өсінділерінің $\geq 10\%$ жағдайда).
- Сүйек миында бластты жасушалар 5-19 % болуы.
- Спецификалық кариотип, мысалы делеция (5q-), делеция (20q-), +8 немесе -7/делеция (7q-).
- Сонымен қатар , МДС диагностикасы үшін қосымша критериилер қолданады , оның ішінде ағымды цитометрия нәтижесі , сүйек миының иммунногистохимиялық және гистологиялық зерттеулері, молекулярлы маркерлерді анықтау.
- Биоптаттың морфологиялық зерттеулері, трепанобиопсия жолымен алынған , МДС⁶⁶ диагнозының верификациясы үшін маңызды болып табылады. Сонымен қатар

Цитогенетикалық зерттеулер

Қауіп-қатер тобы	Кариотип (22 топтың)	Орташа өміршеңдік (ай)	25 % науқаста ЖМЛ дамуы мүмкін уақыты	
Жағымды	5q-, 12p-, 20q-, +21, -Y, 11q-, t(11(q23)), қалыпты; кез келген екі аномалия, құрамында 5q- мен	51	71,9	
Аралық-1	+1q, аномалиялар 3q21/q26, +8, t(7q), +19, -21, кез келген бірлі бұзылыс; кез келген екі аномалия, 5q и 7 хр қатысуынсыз .	29	16	
Аралық -2	-X, -7 немесе 7q-, кез келген екі аномалия с -7 немесе 7q-, 3 аномалиялы комплекс.	15,6	6	
Жағымсыз	3 аномалиядан көп.	5,9	2,8	

IPSS шкаласы бойынша қауіп* қатер тобына байланысты

МДС мен науқастардың болжамды көрсеткіштері.

IPSS-бұл болжамды симптомдардың халықаралық шкаласы.

Балл соммасы	IPSS бойынша қауіп-қатер	25 % науқастарда ЖМЛ ға өту уақыты (жыл)	Жалпы өміршеңдік медианасы (жыл)	науқастар %	
0	Төмен	9,4	5,7	31 %	
0,5-1,0	Аралық-1	3,3	3,5	39 %	
1,5-2,0	Аралық-2	1,1	1,2	22 %	
≥ 2,5	Жоғары	0,2	0,4	8 %	

WPSS шкаласы бойынша қауіп қатер тобын анықтау

Баллдар	0	1	2	3	
ВОЗ классификациясы бойынша МДС түрі	РА, РАКС, 5q-	РЦМД, РЦМД-КС	РАИБ1	РАИБ2	
Кариотип	жақсы	орташа	нашар	—	
гемотрансфузияда қажеттілік	жоқ	Регулярлы	—	—	

Кариотип:

Жақсы : қалыпты, -Y, del 5q, del 20q

Нашар: 3х аномалиядан көп немесе 7 хромосомалар аномалиясы

Орташа: қалған барлығы

Регулярлы гемотрансфузиялар — минимум 1 эр.масса құю әр 8 апта 4 ай аралығында.

Өміршендік WPSS қауіп-қатер тобына байланысты.

Қауіп- қатер тобы	Баллдар	Өміршендік медианасы (ай.)
Өте төмен	0	136
Төмен	1	63
Орташа	2	44
Жоғары	3-4	19
Өте жоғары	5-6	8

Төмен қауіп-қатер тобындағы МДС мен науқастарды емдеу.

Emi

МДС кезіндегі адекватты жүргізуші терапияның принциптері.

Трансфузия	Геморрагиялық эпизодттар кезінде лейкофилтрленген немесе тромбоциттермен трансфузия жүргізгендегі симптоматикалық анемия кезіндегі эритроциттер трансформациясы. Тромбоциттер қолданылмауы керек, тромбоцитопения мен қан кету жоқ науқастарда. Сүйек кемігінің трансплантациясы жоспарланып отқан науқастарда және туысқандар мен HLA-сәйкес донорларда қан компоненттерін сәулелендіру міндетті.
Анемия	Эритропоэтиннің бастапқы деңгейін анықтау ұсынылады. Науқастарда 20-30% ды жауап , 1-2 ай аралығында.
Нейтропения/инфекция	>50% науқастарда. 30-35% науқастарда нейтрофилдер $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ немесе $1.5 \times 10^9/\text{л}$, тек 10% да клиникалық маңызды инфекциялар бар. Барлық науқастарға антибактериальды профилактика тағайындау қажеттілігі жоқ. КСФ нейтрофилдер санын көбейтеді 75% науқастарда, бірақ жалпы өміршеңдікке әсер етпейді.
Тромбоцитопения	25-50% науқастарда. Тромбопоэтикалық агенттер гемкомпоненттік қажеттілікке әсер етпейді. (TPO, MGDF, IL-11)
	70

Трепанобиопсия

Сүйек миының жасушалығы:

- гипержасушалы (50% жоғары жағдайда)
- қалыпты жасушалы (30-40% жағдайда)
- гипожасушалы (20% аз жағдайда)

Гистотопография:

- жетілмеген ізашар жасушалардың атипиялық локализациясы
- эритроидты ізашар жасушалардың атипиялық локализациясы.
- мегакариоциттердің атипиялық локализациясы
- гемопозетикалық жасушалардың интраваскулярлы орналасуы.

Стромальды өзгерістер

:

- эритроциттер
- экстравазациясы
синусоидтар үзілуі склерозбен
- синусоид
қабырғасының и
- кенәуі
интерстициальды
парамегакариоцитарлы
фиброз
- лимфоидтты түйіндер
- плазмацитоз
- бұлтты жасушалар ұлғаюы
лимфоцитоз
- сүйектік претүзілімнің
ұлғаюы

ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИИЛЕР

- МДС минимальды диагностикалық критериілері міндетті диагностикалық шарттардан құралады (NCCN, 2009 бойынша):
- Стабильді цитопения 6 айдан кем емес, (мына жағдайлардан басқа , цитопения спецификалық кариотиппен қосарланған жағдайда немесе қан жасаушы екі бағанның дисплазиясымен — осы жағдайларда стабильды цитопения ұзақтығы 2 айдан кем уақытты құрауға тиіс.).
- дисплазия немесе/мен цитопения даму себебі болуы мүмкін ауруларды жоққа шығару.
- МДС диагнозын қою үшін осы екі диагностикалық шарттара қосымша үш негізгі критериінің біреуі сәйкес болуы керек:
- дисплазия (сүйек миындағы бір немесе үш негізгі қанжасау өсінділерінің $\geq 10\%$ жағдайда).
- Сүйек миында бластты жасушалар 5-19 % болуы.
- Спецификалық кариотип, мысалы делеция (5q-), делеция (20q-), +8 немесе -7/делеция (7q-).
- Сонымен қатар , МДС диагностикасы үшін қосымша критериілер қолданады , оның ішінде ағымды цитометрия нәтижесі , сүйек миының иммунногистохимиялық және гистологиялық зерттеулері, молекулярлы маркерлерді анықтау.
- Биоптаттың морфологиялық зерттеулері, трепанобиопсия жолымен алынған , МДС ⁷² диагнозының верификациясы үшін маңызды болып табылады. Сонымен қатар

Цитогенетикалық зерттеулер

Қауіп-қатер тобы	Кариотип (22 топтың)	Орташа өміршеңдік (ай)	25 % науқаста ЖМЛ дамуы мүмкін уақыты	
Жағымды	5q-, 12p-, 20q-, +21, -Y, 11q-, t(11(q23)), қалыпты; кез келген екі аномалия, құрамында 5q- мен	51	71,9	
Аралық-1	+1q, аномалиялар 3q21/q26, +8, t(7q), +19, -21, кез келген бірлі бұзылыс; кез келген екі аномалия, 5q и 7 хр қатысуынсыз .	29	16	
Аралық -2	-X, -7 немесе 7q-, кез келген екі аномалия с -7 немесе 7q-, 3 аномалиялы комплекс.	15,6	6	
Жағымсыз	3 аномалиядан көп.	5,9	2,8	

IPSS шкаласы бойынша қауіп* қатер тобына байланысты

МДС мен науқастардың болжамды көрсеткіштері.

IPSS-бұл болжамды симптомдардың халықаралық шкаласы.

Балл соммасы	IPSS бойынша қауіп-қатер	25 % науқастарда ЖМЛ ға өту уақыты (жыл)	Жалпы өміршеңдік медианасы (жыл)	науқастар %	
0	Төмен	9,4	5,7	31 %	
0,5-1,0	Аралық-1	3,3	3,5	39 %	
1,5-2,0	Аралық-2	1,1	1,2	22 %	
≥ 2,5	Жоғары	0,2	0,4	8 %	

WPSS шкаласы бойынша қауіп қатер тобын анықтау

Баллдар	0	1	2	3	
ВОЗ классификациясы бойынша МДС түрі	РА, РАКС, 5q-	РЦМД, РЦМД-КС	РАИБ1	РАИБ2	
Кариотип	жақсы	орташа	нашар	—	
гемотрансфузияда қажеттілік	жоқ	Регулярлы	—	—	

Кариотип:

Жақсы : қалыпты, -Y, del 5q, del 20q

Нашар: 3х аномалиядан көп немесе 7 хромосомалар аномалиясы

Орташа: қалған барлығы

Регулярлы гемотрансфузиялар — минимум 1 эр.масса құю әр 8 апта 4 ай аралығында.

Өміршендік WPSS қауіп-қатер тобына байланысты.

Қауіп- қатер тобы	Баллдар	Өміршендік медианасы (ай.)
Өте төмен	0	136
Төмен	1	63
Орташа	2	44
Жоғары	3-4	19
Өте жоғары	5-6	8

Төмен қауіп-қатер тобындағы МДС мен науқастарды емдеу.

Emi

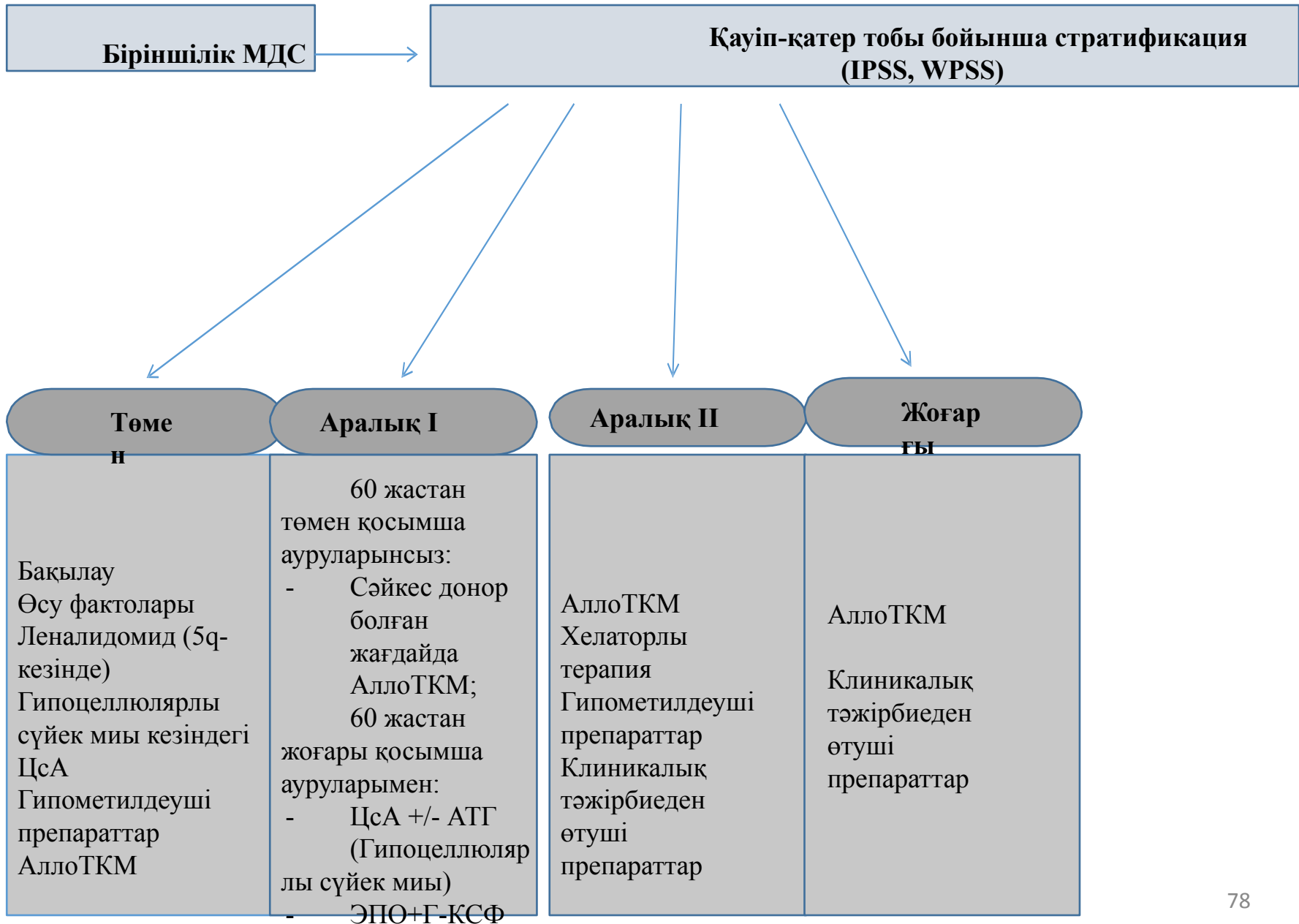
МДС кезіндегі адекватты жүргізуші терапияның принциптері.

Трансфузия	Геморрагиялық эпизодттар кезінде лейкофилтрленген немесе тромбоциттермен трансфузия жүргізгендегі симптоматикалық анемия кезіндегі эритроциттер трансформациясы. Тромбоциттер қолданылмауы керек, тромбоцитопения мен қан кету жоқ науқастарда. Сүйек кемігінің трансплантациясы жоспарланып отқан науқастарда және туысқандар мен HLA-сәйкес донорларда қан компоненттерін сәулелендіру міндетті.
Анемия	Эритропоэтиннің бастапқы деңгейін анықтау ұсынылады. Науқастарда 20-30% ды жауап , 1-2 ай аралығында.
Нейтропения/инфекция	>50% науқастарда. 30-35% науқастарда нейтрофилдер $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ немесе $1.5 \times 10^9/\text{л}$, тек 10% да клиникалық маңызды инфекциялар бар. Барлық науқастарға антибактериальды профилактика тағайындау қажеттілігі жоқ. КСФ нейтрофилдер санын көбейтеді 75% науқастарда, бірақ жалпы өміршеңдікке әсер етпейді.
Тромбоцитопения	25-50% науқастарда. Тромбопоэтикалық агенттер гемкомпоненттік қажеттілікке әсер етпейді. (TPO, MGDF, IL-11)

Эритропоэтин

- **Эритропоэтин (ЭПО)** -эритропоэздің негізгі регуляторы - кеш клеткалы ізашарлардан эритроциттер түзілуін стимуляциялайды және сүйек кемігінен ретикулоциттердің бөлініп шығуын жоғарылатады.
- ЭПО мен терапия МДС мен науқастардың жалпы тобында тек 15-30% ға эффективті және 70% ға дейін жоғарылайды, келесі көрсеткіштер бойынша тағайындалса : Hb < 100 г/л, эндогенді ЭПО < 200 ЕД/мл, төмен немесе аралық I IPSS бойынша қауіп-қатер тобында.
- **Бастапқы терапия**(коррекция сатысы).Препаратты көктамырға енгізгенде бастапқы доза 40 МЕ/кг дене массы на 3 рет аптасына (жоғары доза 720 МЕ/кг дене массынан аптасына аспауы керек).
- **терапия.**Гемотакритті 30-35% деңгейде қолдап тұру үшін дазаны алғашқы салынған дозаның жарты мөлшеріне дейін төмендету керек . Қолдаушы дозаны индивидуальды таңдайды, бір немесе екі апта интервал аралығымен.
- Енгізу мөлшерін төмендету мен өмір сүру сапасын көтеру мақсатымен қолданылуы мүмкін ;
ЭПО ұзақ әсерімен (мысалы, Аранесп 300 мкг т/і 1 рет 3 аптада).

МДС кезіндегі негізгі терапевтикалық бағдар



ХЕЛАТОРЛЫ ТЕРАПИЯ

Ауыр металдармен уланудың стандартты әдісі. Әдіс 1950-ж ауыр металдар-свинц, темір, сынап және мыстармен улану емінде қолдану үшін ойлап табылған.

Әдіс МДС кезінде темірмен артық дозалану емінде қолданылады. Хелаторлы терапия басталуының стандартты көрсеткіші - ферритин деңгейінің 1000 мкг/л жоғары болуы.

Дефероксмин (Десферал). Тәуліктік орташа доза -20-40 мг/кг. Орташа бастапқы доза –500 мг. Егер қан сарысуындағы ферритин мөлшері қалыптыға жақын болса ем эффективті болып саналады (300 мкг/л төмен). Бастапқыда 20 мг, күнне 1 рет ішке.

МДС КЕЗІНДЕГІ ИММУНОСУПРЕССИВТІ ТЕРАПИЯ

МДС кейбір иммундық жүйе зақымдалуымен бір уақытта дамиды. МДС науқастарда иммундық жүйе зақымдалуының жиі кездеседі: аутоантидене, дисглобулинемия, аутореактивті Т-клетка клондары, Т-клетканың әртүрлі популяция сының арасындағы дисбаланс, NK-клеткалық бұзылыс, Т-регулярлы (CD4+25+; FoxP3+) популяция жоғарлауы, ИЛ-17 Т-клеткалар өнімі жоғарлауы (қабынуға дейінгі, проапоптикалық цитокин). Кейбір науқастарда NK-клеткалар және басқа лимфоциттер МДС-клонға жатады.

Иммундық дисрегуляция клональды гематологиялық аурулардың дамуына бейімдеуі мүмкін. Сүйек миының бағаналы клеткаларына бағытталған иммундық реакция МДС шақыруы немесе МДС негізінде болады. Белсендірілген цитотоксикалық лимфоциттер және Т-клеткалардың қызметінің бұзылуы МДС дамуында маңызды. Цитотоксикалық лимфоциттер сүйек миының апластикалық немесе диспластикалық өзгерісін, апаптозды бастап және хромосомальды сынулар шақыруы мүмкін.

МДС гипопластикалық вариантында (гипопрлиферативті) апластикалық анемиямен аналогында иммуносупрессивті теапия қолданылады. ИСТ қолдануға негізгі көрсеткіш сүйек миының гистологиялық зерттеуінде қантүзудің гипоплазиясы дәлелденуі, IPSS бойынша томен немесе аралық I қауіп-қатер тобы.

МДС кезіндегі негізгі ИСТ препараттар:

ЦИКЛОСПОРИН А

Т-клеткалардан ИЛ-2 өндірілуін және босап шығуын тежейді, Т-клеткалар супресиясын шақыады, гемопоэзді тежей алатын цитокиндер өнімін (интерфеондар, TNF) төмендетеді. Моноцитті және макрофагтармен негізделген ммунитетке әсер етпейді. Басқа иммуносупрессивті препараттар қолданудан екіншілікті инфекция қаупі аз.

Циклоспоринмен терапия :

3-5 мг/кг/ күніне 2 рет per os.

Циклоспориннің қандағы оптимальды концентрациясы 300 нг/мл дейін.

Сүйек гипопласиясы сүйек кемігінде мезгаполиклональды лимфойдты элементтер жиналумен, калыпты

АНТИЛИМФОЦИТАРНЫЙ

Тазартылған гамма-глобулиндер, көбіне мономерлі IgG, жылқы, қоян, ешкі қан сарысуынан алынған, сәйкесінше адам тимоциттерімен Немесе лимфоциттерімен иммунизацияланған. Жылқының антитимоцитарлы иммуноглобулиндері.

(Атгам) көктамыр ішіне тамшылатып инфузия түрінде қолданылады, 10-20-40 мг/кг дене салмағына 500-1000 мл натрий хлор изотониялық ерітіндісінде 3-18 сағат ішінде 5 күн. Қанның иммунокомпентті жасушалардың және сүйек миының жоғары емес белсенділігі кезінде АТГ 5-10 мг/кг дозада қолданылады.

ХИМИОТЕРАПИЯ

МДС емінде қолданылады: “цитозар аз дозасы” схемасы бойынша химиотерапия және жедел лейкоздар бағдарламасы бойынша терапия.

АЗ ДОЗАЛЫ ARA-C

10 мг/м² (20 мг көп емес) дозада тағайындалады, күніне 2 рет т/а 14-28 күн. 15% науқастарда толық ремиссия болады, жартылай-20%. 10% жағдайда миелотоксикалық агранулоцитозда инфекциялық асқынулар фонында летальды аяқталады.

Жедел лейкоздар бағдарламасы бойынша цитостатикалық терапия ауру үдегенде жүргізіледі, кейбір жағдайларда нормо- немесе гиперклеткалы сүйек кемігімен РАИБ-да жүргізіледі. Бұл жағдайда толық ремиссия 10-12 ай ұзақтықпен 50-60% науқастарда байқалады.

	Біріншілікті ЖМЛ	Екіншілікті ЖМЛ	МДС
ПР	32%	16%	16%
Ұзақтығы ПР (айлар)	9,5 ай	10,5 ай	10,5 ай
Жалпы тірі қалу (айлар)	9 ай	3 ай	15 ай

5q- 1974 жылы VandenBerghe сипаттап жазған. 5q- синдромның клиникалық белгісіне жатады: макроцитоз, анемия, қалыпты немесе жоғары көсеткішті тромбоциттер, сүйек миында гиполобулялы мегакариоциттер.

МДС 5Q- НАУҚАСТАРДЫҢ ЕМІНДЕ ЛЕНАЛИДОМИДА ҚОЛДАНУ

Леналидомидтің иммуномодулирлеуші, антиангиогенді қасиеттері бар. Ұсынылатын бастапқы дозасы 25 мг 1 рет күніне 1-21-ші күндері қайталамалы 28-күндік цикл. 67% науқастарда қан құюға тәуелділік азайуы байқалған.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ЕМІТРОМБОПОЭЗ СТИМУЛЯТОР - ПРЕПАРАТТАРЫ

Лонифарниб (Сарасар),
Типифарниб (Занестра)
Ингибиторы киназ семейства Src (SFK) Агонисты рецепторов к тромбопоэтину Ромиплостим
AMG 531 (TPO-R peptibody)
Эльтромбопаг (TPO-R агонист-GSK)

AKR-501 (Ym477; TPO-R агонист-AkaRx)

Ромиплостим- эндогенді тромбопоэтин сияқты мегакариоциттер және тромбоциттер

ГИПЕРМЕТИЛДЕУШІ ИНГИБИТОРЛАРЫ

МДС кезінде CpG жұбында цитозиннің аномальды көп метиляциясы кең дамыған, ген транскрипциясы және олардың инактивациясы (феномен silencing) желумен жүреді. Бұл жағдай ісік супрессор генінің қосымша инактивация механизмі болып саналады. Метилирленген ісік-супрессивті гендер деңгейі МДС үдемелігіне байланысты өседі.

Гипометилдеуші агенттерден жиі Азацидин және Децитабин жиі қолданылады. Децитабин Қазақстан Республикасында тіркелген.

Децитабин—цитидин аналогы, S-фаза спецификалық агенті. Ісікке қарсы белсенділігі қамтамасыз етіледі:

- Цитотоксикалық жоғары дозада тура ДНҚ тізбегін тежеу.
- Төмен доза тағайындағанда гипометилдену индукциясы жасушалар дифференцирленуіне әкеледі.
- Супрессорлы онкогендер Ре-экспрессиялар.
- Иммундық механизмді стимуляциялау
- Ісік өсуін супрессиясы.

Режим	% толық ремиссия
20 мг/м ² в/і 1р/к x 5 күн	39% (25/64) *
10 мг/м ² т/а x 5 күн	21% (3/14)
10 мг/м ² в/і 1р/к x 10 күн	24% (4/17)

МДС ЕМІНДЕ ДЕЦИТАБИННІҢ КЛИНИКАЛЫҚ АРТЫҚШЫЛЫҒЫ:

- Тұрақты жауап деңгейі
- FAB класқа және IPSS катер тобына тәуелді емес.
- Толық және жартылай жауап
- Ұзақ уақыт жалғасады
- Өмір сүру жоғары
- ЖМЛ дамуын созады және өмірді ұзартады
- Өмір сапасын жақсартады
- Трансфузияға тәуелді емес
- Азациитидин FAB классификация бойынша МДС әртүрлі типтерін емдеуге арналған.
- Рефрактерлі анемия немесе сидеробласты сакинамен рефрактерлі анемия (егер қан құю қажат ететін нейтропениямен немесе тромбоцитопениямен жүрсе)
- Бласттар көп рефрактерлі анемия
- Бласттар көп және трансформациямен рефрактерная анемия (РАИБ-Т)
- Созылмалы миеломоноцитарлы лейкоз (ХММЛ)
- Азациитидин - пиримидинді нуклеозид, репликация кезінде ДНК-да кездесетін цитидин аналогы. Гипометилирленген ДНК шақырады. Пролиферациялық жасушалар дифференсациясы үшін қажет ген белсенділігін қалпына келтіреді. Тез бөлінетін клеткалар, сонымен қатар жасушалық өсу бақылауы қалыпты механизмі бұзылған ісік жасушаларын өлімін шақырады.

МДС КЕЗІНДЕГІ СҮЙЕК МИЫНЫҢ АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫ

МДС-пен ауатын науқастардың емінде радикальды әдістің негізгі түрі – сүйек кемігінің аллотрансплантациясы. Бұл әдістің оңтайлы болуы науқастың жасына, донор типіне, HLA жүйесінің сәйкестігіне, сүйек кемігінің дұрыс дамуына, бласты клеткалардың санына байланысты. МДС науқастары СКАлло ТР кейін толықтай ремиссия сатысына өтуі 60-70% көрсетеді, бірақ ремиссия өмірінің соңына дейін емес.

Сүйек кемігінің аллогенді трансплантациядан кейінгі рецидивтің емі

1.Донор лимфоциттерін енгізу

- DLI (жиілігі 0.25%)

-DLI+ПХТ (жиілігі 40%)

2.Гипометилдеуші препараттар

МДС ауыратын науқастарды емдеуде көптеген әдістер қолданылуда және іздестірілуде. Соның ішінде ДНК ингибиторы (5- азацитидин, децитабин) және иммуномодулятор- леналидомид. 5- азацитидин екі механизмдік әсері бар. Ол тек ДНК молекуласымен байланысып қоймай, РНК молекуласымен тығыз байланыса алады. Бұл жүйеде ДНК метилденуін гипометилдеуші агенттер ДНК-метилтрансферазамен ковалентті байланыстырады, ол гендердің реактивациясына, гемопоэтикалық із-ашардың дифференцировкасы мен қалыпты қан түзілуін қайта қалпына келтіреді. Азацитидин РНК молекуласымен байланысқаннан кейін , клеткаішілік санын тежейді соған орай клеткалық фазаға байланыссыз цитостатикалық әсер көрсетеді. 3 фазалы AZA-001 зерттеудің қорытындысын негіздеу- халықаралық, мультицентрлі, бақыланатын, қарама қарсы топтармен, яғни МДС жоғары қауіп/ ЖМЛ да стандартты еммен (қосалқы терапия, интенсивті химиотерапия, цитарабиннің төменгі дозасы) осылармен салыстырғанда азацитидин тіркелген, осы науқастарды емдеуге болады. Көрсеткіш бойынша,

Аллогенді трансплантациядан кейін метильдік ингибиторлармен терапия

МДС кезінде сүйек кемігінің трансплантация нәтижесін « трансплантат лейкозға қарсы»эффектін күшейте отыру арқылы жақсартуға болады. Т лимфоциттердің цитокиндік гені эпигенетикалық терапияға сезімтал. Прогрессерленген экспресс гендердің төмендеуі және Т клетканың клеткалық активациясы – CCNG2, MTCPI, CD58, ADK. Клеткалық циклдың гендік блокаторларының экспресс жоғарылауы - DCUN1D2, U2AF2, GADD45B, p53. Препараттарды ұзақ қолданғанда FOXR3 промоторлардың , оның гиперэксперсиясына, Т- жасушаларды реттейтін экспасияларға алып келеді. 5-aza C колдануы трансплантациядан кейінгі транспланттың қз егесіне қарсы болуын алдын алу үшін, сүйек кемігінің трансплонтациясы толық сәйкес келмегенде ағзалардың тіріленуін жоғарлатуына

Біріншілікті миелофиброз

(ПМФ, созылмалы идиопатиялық миелофиброз, агногенді миелоидті метаплазия, миелосклероз миелоидті метаплазиямен, сублейкемиялық миелоз, созылмалы гранулоцитарлы-мегакариоцитарлы миелоз)

❖ АНЫҚТАМАСЫ:

Сүйек кемігінің фиброзымен ,спленомегалиямен, экстрамедуллярлы гемопоэзбен көрінетін миелопролиферативтік ісік.Ісіктің өсу көзі -сүйек кемігінің гемопоэтикалық полипотентті клондық бұзылысы.Сүйек кемігінің жағымсыз BCR- ABL 1 пролиферациясымен,сүйек кемігінің фиброзымен, гепатоспленомегалиямен ,сонымен қатар ісіктік интоксикациямен , кахексиямен, шеткері канда лейкоэритробластозбен,лейкемиялық прогресспен және өте жоғары емес жағымды болжаммен сипатталады.

❖ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

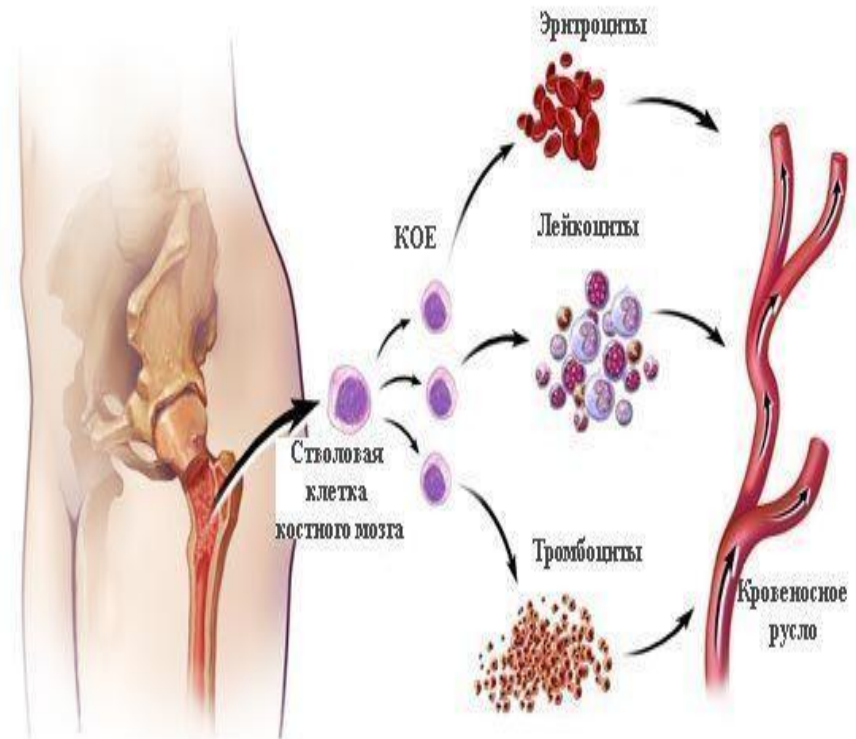
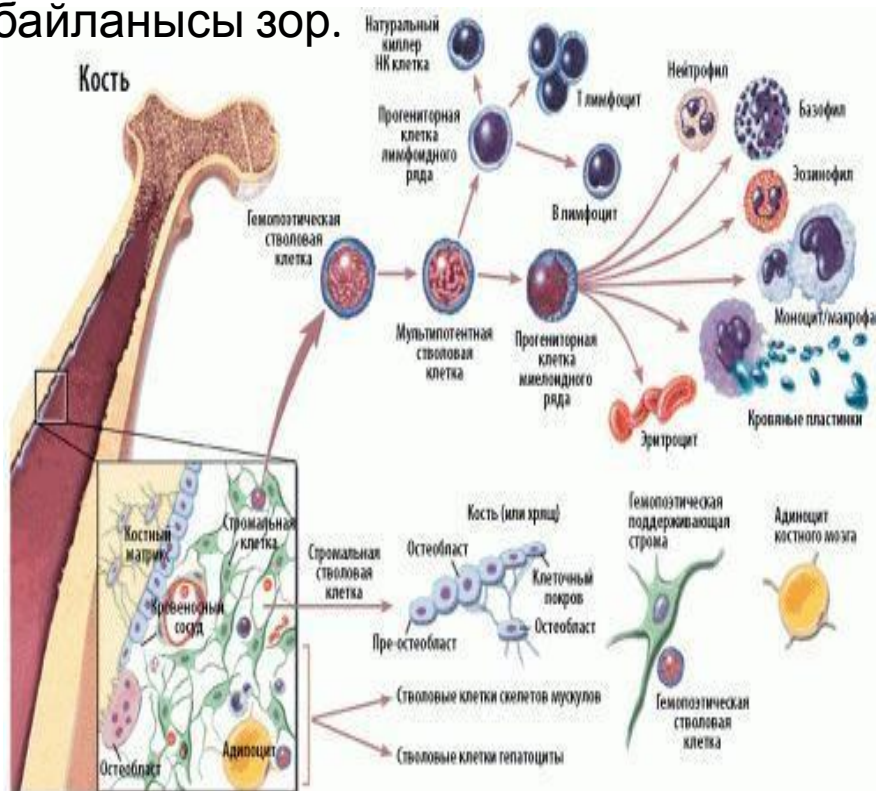
БМ -өте аз кездесетін ауру,бір жылға шаққанда 1:100000тұрғындар саны бойынша.Әйелдер мен еркектере кездесу жиілігі 2: 1, орташа жас уақыты 61жас.

❖ ТАРИХЫ

Лейкемия тусініксіз суйек кемігімен 2 жағдай тіркелген,оны алғаш рет 1879жылы G.HEUK анықтады. 1907 W.DAMESHEK миелопролиферативтік аурулардың ішінде жеке назология ретінде **Идиопатиялық немесе агногендік миелоидтық метаплазия** деп бөліп шығарды.Сонғы жылдары мұндай аурулардың көбеюіне және зерттеулердің тереңдеуіне байланысты көптеген жаңалықтар енгізілуде.

❖ ЭТИОЛОГИЯ

Толықтай зерттелмеген, бірақ эндогенді,экзогенді факторлардың аса байланысы зор.



❖ Патогенез

Біріншілікті миелофиброз- миелопролиферативті жүйенің клоны, қатерлі трансформация салдарынан ерте гемипоэз ізашар жасушаларының сигналдық жолдарының, жасушалардың өсуінің реттелуі, активациясы, дифференцировкасы, адгезиясы және апаптоз бұзылытары дамиды.

Патогенездің көзі- янускиназа (JAK) генінің мутацияға ұшырауы. JAK2V617F эритропоэтин немесе *CALR* (кальретикулин), рецептор құрылысының өзгеруі немесе аз кездесетін гендердің *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH1/IDH2*, *LNK*, *EZH2*, *IKZF1/Ikaros* мутациясы сигналдық жолдардың және тромбопоэтин *MPL* рецепторлар жасушалардың пролиферациясын стимулдайды. Клондық миелопролиферация екіншілікті қабынумен жүре отырып, сүйек кемігінің стромасын бұзады және патологиялық цитокиндер продукцирленеді. Біріншілікті миелофиброз кезінде- миелоидты ізашардағы бета өсу факторы ($TGF-\beta$), өсу факторы, тромбоциттердің өндірілуі (PDGEP) және қантамыр эндотелиінің өсу факторы (VEGE) әсер етеді. Патологиялық цитокиндер, хемокиндер, және металлопротеиназа өнімдері клеткааралық нейтрофилдер, моноциттер, мегакариоциттер әрекеттесуінің бұзылуына себепкер болады, сонымен қатар CD34+ миелоды клетка ішінен шығып, перифериялық қанға туседі.

- Патогенезі



*Рисунок 3.
Схема клинического течения ПМФ.*

КЛИНИКАЛЫҚ КЛАССИФИКАЦИЯ

Ағымына қарай : созылмалы және бластты фаза

СОЗЫЛМАЛЫ ФАЗА

- Алғашқы сатысы, алғаш анықталған науқастарды тез арада диагностикалауға болады. Жалпы қан анализінде өзгерістер : лейкоэритробластоз, нейтрофилдердің жылжуы, бауыр мен көкбауыр өлшемдерінің ұлғаюы, ісіктік интоксикация белгілері.

БЛАСТТЫ ФАЗА

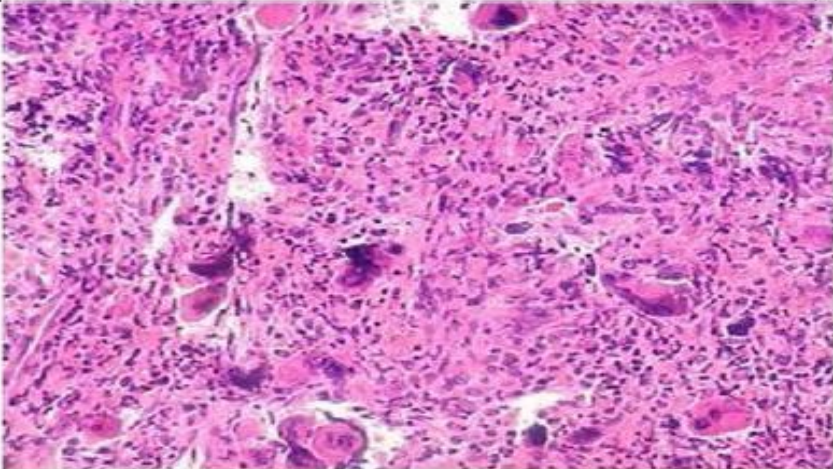
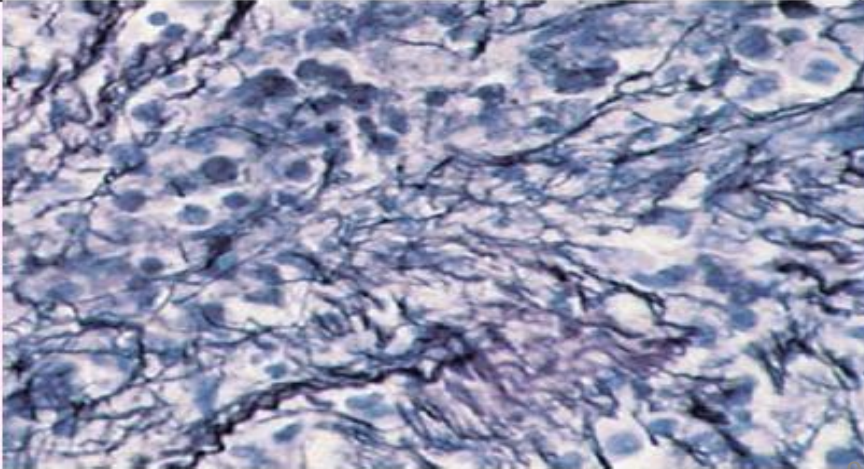
- Патологиялық процестің терминальды сатысы болып табылады. Перифериялық қанда немесе сүйек кемігінде бластты клеткалардың 20 табылуы.

- Морфологиялық көрініске байланысты фиброз алды/ерте сатысы и фиброзды сатысы деп бөлінеді

Суйек кемігінің трепанобиопсияны гистологиялық зерттеу нәтижесін негіздей отырып дифференциальды диагностика жүргізіледі.

фиброз алды/ерте трансформация сатысында фиброз 65% анықталады. 4,2 жыл бақыланады, жедел лейкоз трансформацияда 5-30% бақыланады. ПМФ ның фиброз алды/ерте сатысында прогресиясыз 10 жыл дай фиброз сатысында сақталуы мүмкін.

Морфологиялық сатылыларға сипаттама.

Пре-фиброзная/ранняя стадия	Фиброзная стадия
Характеризуется гиперклеточностью костного мозга с расширением гранулоцитарного ростка, пролиферацией мегакариоцитарного ростка с атипией гистотопографии и структуры мегакариоцитов, отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом (по Европейской системе градации MF-0, MF-1).	Характеризуется ретикулиновым или коллагеновым фиброзом костного мозга или остеосклерозом, редукцией эритроидного ростка, выраженной атипией элементов мегакариоцитопоза.
	

Ісіктік пролиферация синдромы — көкбауырдың ұлғаюына байланысты сол жаққа қарай ауырлық сезімі және ауырсыну, ПМФ науқастарының 90% пальпаторлы зерттегенде анықтауға болады. Сонымен қатар бауырдың ұлғаюы анықталады, науқастарда аурудың ұзақ ағымында экстрамедуллярлық қанөндіру ошақтары дамуы мүмкін және басқа мүшелерде-лимфатикалық түйіндерде, өкпеде, плеврада, ішастарда, бас миы мен жұлында, теріде, аяқтың жұмсақ тіндерінде және т.б. зақымдалуына байланысты **клиникалық көріністері** көрінеді.

Анемиялық синдромы — анемияның сатысына сай келмейтін өрлеуші әлсіздік, тәбеттің төмендеуі, салмақты жоғалту, тершеңдік, субфебрильді температура, сүйек пен буындарда ауырсыну, терінің қышуы, қосалқы аурулардың ағымының нашарлауы. Бұл синдром белгілерін науқастардың көбінде дұрыс анамнез

Анемиялық синдром — жалпы әлсіздік, ентікпе, физикалық жүктемеге толеранттылықтың төмендеуі, терінің және шырыштың бозаруы, айқын тахикардия, гипотония, жүрек-қантамыр ауруларының ағымының нашарлауы;

Тромботикалық асқынулар — ПМФ симптомсыз ағымында әртүрлі мүшелер мен тіндер тамырларының тромбозы мен тромбозмболиясы пайда болуы мүмкін және перифериялық тамырлардың, миокард инфаркты және ми қанайналымының бұзылуының тромбофлебитінен кейін қойылған диагноздарды зерттеу барысында себептердің бірі болуы мүмкін.

Инфекциялық асқыну синдромы — қарапайым инфекциялық аурулардың аса ауыр ағымдарында немесе оппортуниялық дамуы;

Геморрагиялық синдром — аздаған жарақаттарда қан кету немесе спонтанды петехиальды немесе көгерген бөртпелердің болуы.

Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов

❖ Гемограмма:

- ✓ Аурудың бастапқы сатыларында гемоглобин деңгейі қалыпты немесе аздап жоғарылаған.
- ✓ Көбінесе анемия аурудың терминальді сатыларында немесе гемолиз кездерінде дамиды.
- ✓ Перифериялық қанда әрқашан нормобласттар анықталады.
- ✓ Лейкоциттер қалыптының жоғарғы шекарасында немесе аздап көтерілген.
- ✓ Лейкоцитарлық формулада нейтрофильдердің жас формаларының жылжуы анықталады.
- ✓ Тромбоциттердің саны, әдетте жоғарылаған, сағатына $1000 \times 10^9/\text{л}$ немесе одан да жоғарылап, перифериялық қанда мегакариоциттердің және тромбоциттердің гигантты формалары пайда болады.

• Мысал

ПМФ созылмалы ағымды, баяу өрлемелі.

Қан анализі

Эритро *10 ¹² /л	Гемо г/л	ЦП	лейк *10 ⁹ /л	Тромб *10 ⁹ /л	СОЭ мм/сағ
7,02	136	0,6	9,5	1000	2

Лейкоцитарлық формула (%)

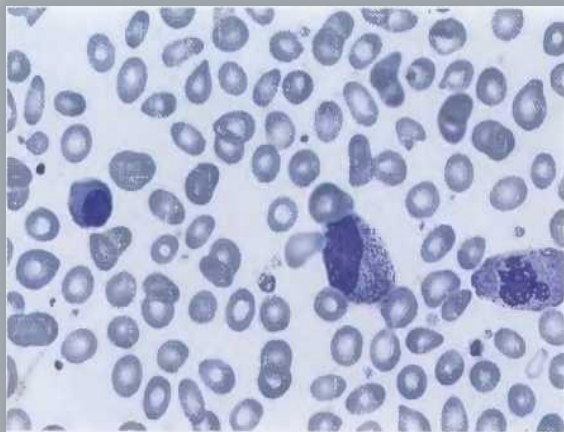
Ми е ло- бла сты	Пр о ми ло цит ты	Ми е ло цит ты	Мо но цит ты	П/ я не й тро фи л ы	С/ я не й тро фи л ы	Эо з ин фи л ы	баз о фи л ы	Ли м фо цит ы	Мо но цит ты
0	0	0	0,5	16	69,5	4	2	6	2

Қорытынды: Гипохромды анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилдердің жас формасына дейін лейкоцитарлық ығысуы.

❖ Гемограмма:

✓ Қан көрінісі апластикалық анемия кезіндегі өзгерістерді еске салады және панцитопениямен көрінеді.

- ✓ Эритроциттер саны $< 2,0 \times 10^{12}/л$,
- ✓ Лейкоцитер- до $2,0 \times 10^9/л$,
- ✓ Гранулоцитопения айқын
- ✓ Тромбоциттер саны көбінесе $6,0 \times 10^9/л$ құрайды.
- ✓ Сүйек кемігінде және қанда бластты жасушалар анықталады.(10-15% дейін).



Қанның микрофотографиялық жағындысы. Идиопатиялық миелофиброз. Қанның Лейкоэритробластты жағындысы, тамшы тәрізді пойкилоциттер және овалоциттер.

• Мысал

Аса қатерлі нұсқасы – жедел

Қан анализі

Эритроциттер *1 0 12/ л	Гемоглобин г л г/л	Ц/П	лейкоциттер *1 0 9/ л	Тромбоциттер *1 0 9/ л	СОЭ мм/ч а с
1,9	79	1,5	3,1	19	56

Лейкоцитарлы формула (%)

Миелоциттер бл а с т ы	Промылоциттер и о л о и т ы	Миелоциттер и ло ц и т ы	Мегалоциттер ме ло ц и т ы	Появление я не й т р о ф и л ы	Синцити я не й т р о ф и л ы	Эозинофилы з о и н ф и л ы	Базофилы з о ф и л ы	Лимфоциты ли м ф о ц и т ы	Моноциты мо н о ц и т ы
10	1	2	7	8	16	4	4	42	6

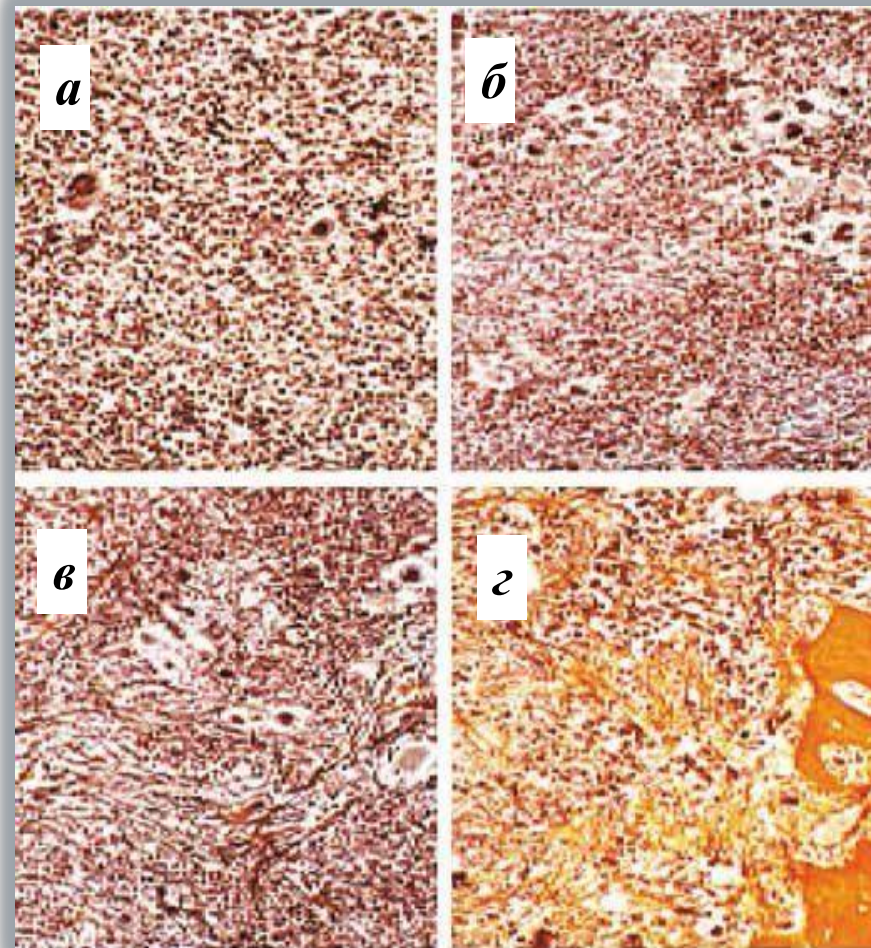
Қорытынды: Гиперхромды анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ЭТЖ жоғарылауы. Нейтрофильдердің жас формаларының кездесуі.

Стернальды пункция жиі «кұрғақ»

немесе перифериялық қанмен айқын араласқан.

ПМФ диагностикасында маңыздысы сүйек кемігінің фиброзды сатысын *гистологиялық бағалау*, патоморфологтардың *Еуропалық консенсус шкаласы* бойынша жүргізіледі, төменде көрсетілгендей:

- ❖ **MF-0** – қалыпты сүйек кемігіне сәйкес ретикулиннің қиылыспаған сирек талшықтары;
- ❖ **MF-1** – ретикулиннің көптеген қиылыстарымен көрінетін тығыз емес торы, әсіресе периваскулярлы аймақтарда болады;
- ❖ **MF-2** – ретикулиннің көптеген тығыз қиылыстарының диффузды ұлғаюы, коллагеннің фокальді түзілістерімен немесе фокальді остеосклерозбен көрінеді.
- ❖ **MF-3** – ретикулиннің өте көп тығыз қиылыстарының коллаген талшықтарымен диффузды ұлғаюы, жиі айқын остеосклерозбен байланысты.



Патоморфологтардың Еуропалық консенсус шкаласы бойынша сүйек кемігінің микробиоптаты (а – MF-0; б – MF-1; в – MF-2; г – MF-3). По J. Thiele et al.⁹⁷

«Біріншілікті миелофиброз» диагнозының **верификациясы** мақсатында 2007 ж халықаралық ұйымдармен диагностикалық критерийлер ұсынылған, Бүкіләлемдік Денсаулық сақтау ұйымымен (ВОЗ) бекітілген және бұл қазіргі кезде диагнозды нақты қою үшін қолданылады. Критерии үлкен және кіші болып бөлінеді. Диагнозды қою үшін әр кезінде үлкен немесе кіші критерий болуы керек.

Үлкен критерийлер

Кіші критерийлер

1. Мегакариоциттердің пролиферациясы немесе атипиясы, сүйек кемігінің коллагенді немесе ретикулинді фиброзымен қосарласқан;
айқын ретикулинді фиброз болмағанда – эритропоэздің тежелуімен (ПМФ префиброзды жасушалық фазасы) және гранулоцитарлық қатар жасушаларының пролиферациясымен сүйек кемігінің жоғарғы жасушалылығы.

1. ЛДГ белсенділігінің жоғарылауы

2.Басқа миелопролиферативты аурулардың критерийлерінің болмауы (нр, ИП, BCR/ABL1+ХМЛ, МДС).

2.Көкбауырдың пальпациялануы

3.Клональды маркерлердің анықталуы (нр, *MPLW515K/L*, *JAK2V617F*) немесе реактивті миелофиброздың белгілерінің болмауы (инфекциялар, аутоиммунды аурулар, созылмалы қабынулар, түктіжасушалы лейкоз, басқа лимфопролиферативты аурулар, солидты ісіктердің метастазы, токсикалық миелопатиялар)

3.Лейкоэритробластоз

4.Анемия

5.Конституциональды симптомдар (көп мөлшерде түнгі терлеу, салмақты жоғалту >10% 6 айда, себепсіз қызу >37,5°C немесе сүйектерде диффузды ауырсыну)***

Диагностикалық критерийлер Campbell & Green Италияндық Біріккен Зерттеу топтары:

ВОЗ, 2008		Campbell & Green, 2006		ItalianCooperativeStudyGroup, 1999	
Диагнозды қою үшін қажетті критерийлер					
A1-A3 және тек 2 В		A1 + A2 және тек 2 В		A1-A3 және тек 2 В немесе A1-A2 және 4 В	
А тобының критерийлері					
A1	Мегакариоцитарлық атипия және фиброз немесе мегакариоцитарлық атипия, гранулоцитарлық жасушалылықтың жоғарылауы немесе фиброзсыз эритроидты жасушалылықтың төмендеуі	A1	Ретикулин 3 саты(шкал бойынша 0-4)	A1	Сүйек кемігіндегі диффузды фиброз
A2	ИП, ХМЛ, МДС және басқа миелопролиферативты аурулар үшін ВОЗ критеріі жоқ	A2	Патогенетикалықмутация (JAK2 или MPL) немесе BCR-ABL1 болмауы	A2	BCR-ABL1 болмауы
A3	Жүре пайда болған мутациялар немесе клональды маркер немесе реактивті фиброз себептерінің болмауы			A3	Пальпацияланатын спленомегалия

99

В тобының критерийлері

B1	Лейкоэритробластоз	B1	Пальпацияланатын спленомегалия	B1	Дакриоциттер***
B2	ЛДГ белсенділігінің жоғарылауы	B2	Себебі белгісіз анемия	B2	Циркуляциялық жетілмеген миелоидты жасушалар
B3	Анемия*	B3	Дакриоциттер	B3	Циркуляциялық эритробласттар
B4	Пальпацияланатын спленомегалия	B4	Лейкоэритробластоз	B4	Мегакариоцитарлы атипия
		B5	Конституциональды симптомдар**	B5	Экстрамедуллярлы гематопоз
		B6	Экстрамедуллярлы гематопоз		

*Гемоглобин 115 г/ ерлер үшін; <100г/л әйелдер үшін;

**Салмақ жоғалту >10% 6 ай ішінде, айқын терлеу немесе сүйекте диффузды ауырсыну.

***Эритроциттер жас немесе тамшылы формалы.

• International Prognostic Scoring System (IPSS)

- жасы > 65 жас
- гемоглобин > 100 г/л
- лейкоциттер > $25 \times 10^9/\text{л}$
- шеткері қандағы бласттар $\geq 1\%$
- ісіктік интоксикация симптомдары (конституциялық)

0 – төмен	11,3 жыл
1 – аралық-1	7,9 жыл
2 – аралық-2	4,0 жыл
≥ 3 – жоғары	2,3 жыл

• Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+)

- гемотрансфузияға тәуелділік
- тромбоцитопения < $100 \times 10^9/\text{л}$
- қолайсыз кариотип (шектелген немесе 2 бұзылыс +8, 7/7q, inv(3), 5/5q, 12p немесе 11q23 қайта құрылуы, комплексті кариотип)

0 – төмен	15,4 жыл
1 – аралық-1	6,5 жыл
2–3 – аралық-2	2,9 жыл
≥ 4 – жоғары	1,3 жыл

ПМФ қауіп тобын анықтау - IPSS жүйесі

Белгілері	Қауіп стратификациялау жүйесі бойынша балл саны	
	IPSS	DIPSS
65 жастан жоғары	1	1
гемоглобин деңгейі < 100 г/л	1	2
лейкоциттер саны > $25 \times 10^9/\text{л}$	1	1
шеткері қанда бласттар 1% тең немесе көп	1	1
ісіктік интоксикация симптомдарының болуы	1	1

IPSS және DIPSS стратификациялау жүйелері бойынша қауіптерді санау

ПМФ қауіп тобы - DIPSS+ жүйесі (IPSS жүйесіне қосымша)

Қауіп MIPSS стратификациялау жүйесі бойынша	Балл саны	Медиана, жыл	Төмен қауіпті топтағы өлім қауіпінің салыстырмалы көрсеткіші
Төмен	0–0,5	26,4	1,0
Аралық-1	1,0–1,5	9,7	4,7
Аралық-2	2,0–3,5	6,4	9,9
Жоғары	4,0, жоғары	1,9	36,5

MIPSS стратификациялау жүйесі бойынша болжамын анықтау

Белгілері	Қауіп стратификациялау жүйесі бойынша балл саны
DIPSS бойынша қауіп тобы	
Төмен	0
Аралық-1	1
Аралық-2	2
Жоғары	3
Гемотрансфузияға тәуелді*	1
Тромбоциттер деңгейі $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1
Қолайсыз кариотип (шектелген немесе 2 бұзылыс +8, 7/7q, inv(3), 5/5q, 12p немесе 11q23 қайта құрылуы, комплексті кариотип)	1

DIPSS+ стратификациялау жүйесі бойынша қауіпті санау

Белгілері	Қауіп стратификациялау жүйесі бойынша балл саны
Жасы 60 жастан жоғары	1,5
Ісіктік интоксикация симптомдары (конституциялық)	0,5
Гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$	0,5
Тромбоциттер $< 200 \times 10^9/\text{л}$	1,0
Үштік негативті статус (JAK2, CALR, MPL гендерінде мутацияның болмауы)	1,5
JAK2 н/е MPL гендеріндегі мутация	0,5
ASXL1 н/е SRSF2 гендеріндегі мутация	0,5

MIPSS стратификациялау жүйесі бойынша қауіпті санау

• **Инструментальды зеттеулер:**

- • Кұрсақ қуысы ағзаларының УДЗ: бауыр, көкбауыр өлшемдерінің, порталды жүйе тамырларының, бүйрек артерияларының ұлғаюы.
- КТ, МРТ
- • Фиброгастродуоденоскопия: порталды гипертензия белгілері болған жағдайда өңеш және асқазан веналарының варикозды кеңеюін жоққа шығару мақсатында;
- • Түтікті сүйектердің рентгенографиясы: науқас трепанобиопсиядан бас тартқан кезде остеосклерозды жанама түрде бағалау;
- • Кеуде клеткасының рентгенографиясы: өкпенің созылмалы аурулары және ісіктері фонында екіншілік миелофиброзды жоққа шығару мақсатта;
- • ЭКГ: жүрек бұлшықеттерінде импульс өткізу бұзылысы;
- • ЭхоКГ: жүрек жеткіліксіздігі белгілері (ЛФ<60%), жиырылуының төмендеуі, диастолалық дисфункция, өкпелік гипертензия, ақаулар және клапандардың регургитациясы.

Жиі гепатомегалия анықталады. Порталды гипертензия көкбауыр венасының тромбозы, порталды ағыс бойында пролиферациялық жасушалардың экстрамедуллярлы инфильтраттар түзуі немесе оның қанмен толуының жоғарылауы.



Диагнозы	СМЛ	БМФ	ИП
Көкбауыр	ұлғайған	айқын ұлғайған	аздап, айқын емес ұлғайған
Лейкоциттер саны	50*10 ⁹ /л және жоғары	20–30*10 ⁹ /л	10–20*10 ⁹ /л
Ph-хромосома	анықталады	анықталмайды	анықталмайды
ЈАК2V617F генінің мутациясы	анықталмайды	40–50% жағдайда анықталады	90–95% жағдайда анықталады
Лейкоциттердегі сілтілі фосфатазаның мөлшері	төмен, кейбір жағдайда қалыпты немесе жоғары	жоғары, сирек жағдайда қалыпты немесе жоғары	жоғары
Қан сарысуында В 12 витаминінің мөлшері	жоғары	қалыпты немесе аздап төмендеген	қалыпты немесе жоғары
Миелограмма	сүйек кемігі жасушалың элементтерге бай, гранулопоэздың жетілмеген формаларының басым болуы, қызыл өсіндінің тарылуы	сүйек кемігінде жасушалық элементтер аз, гранулопоэздың жетілген формаларының басым болуы	гемопоздін барлық 3 өсіндісінің кеңеюі
Трепанобиопсия	жетілмеген гранулоциттері басым келген миелоидты гиперплазия	- сүйек кемігінң полиморфты құрамы, мегакариоцитоз; - ошақты фиброз, жасушалы сүйек кемігі, мегакариоцитоз; - диффузды миелофиброз, сүйек кемігінің қызметі сақталған өсінділерін тежеу	гемопоздін барлық 3 өсіндісінің кеңеюі

❖ Емі:

Ем мақсаты:

- ✓ Ауруды бақылау: өршудің алдын алу, жалпы және рецидивсіз өмір сүру уақытын ұзарту.
- ✓ Симптомдардың басылуы: өмір сүру сапасын жақсарту (анемия және басқа цитопенияларды емдеу, спленомегалияның кішіреюі, интоксикация симптомдарын бақылау).
- ✓ Асқынудың алдын алу.

Ем барысы:

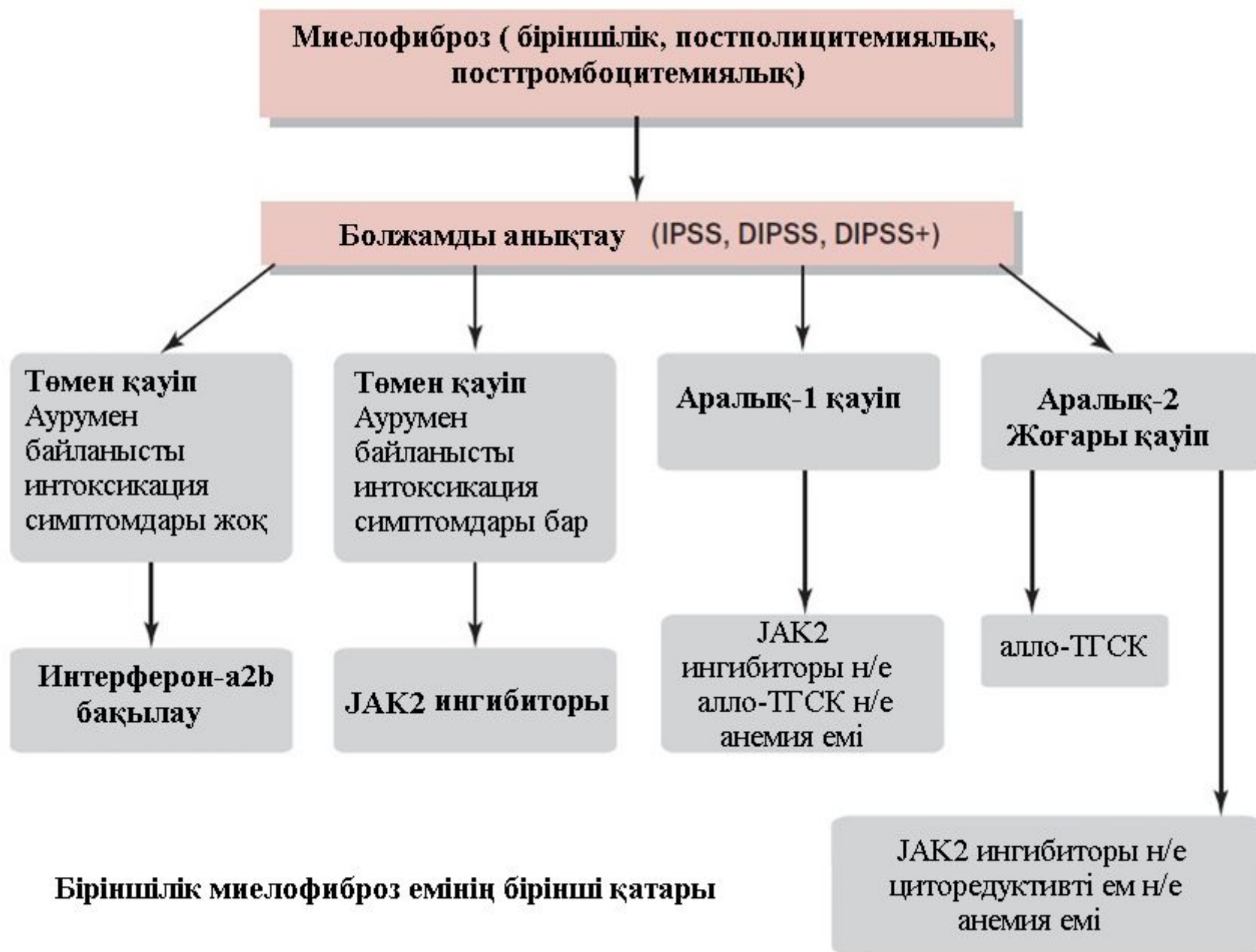
ХФ БМФ емі, негізінен, цитопродуктивті ем, интерферонотерапия немесе екеуінің комбинациясы түрінде дәрілік заттар көмегімен жүргізіледі. Бластты фазадағы ем науқастың жасы және коморбидтілігін есепке алып жедел лейкоз емінің программасымен жүргізілуі мүмкін. Диагноз расталған соң және БМФ болжамалы топтары анықталған соң арнайы терапия тактикасы анықталу керек.

Ем түрін анықтауға әсер ететін негізгі факторлар; :

- ✓ қауіп тобы (IPSS, DIPSS, DIPSS+ жүйелері бойынша);
- ✓ Аурудың симптомдарының болуы және айқындылық дәрежесі;
- ✓ науқастың жасы;
- ✓ коморбидтілік;
- ✓ Донорлардың HLA жүйесінің сәйкес келуі, алло-ТГСК жүргізуге мүмкіндік пайда болуы.

Медикаментозды емес емі:

- ✓ Режим II, жалпыламалы.
- ✓ Диета: нейтропениямен науқастарға арнайы диетаны ұстану ұсынылмаған. (B дәлелді деңгейі).



□ **Төмен қауіп тобы.**

Төмен қауіптегі науқастар, бұл қалыпты немесе аздап гемоглобин деңгейі төмен, аздаған бластемиясыз лейкоцитозы, сүйек кемігінің аздаған фиброзы бар науқастар. Осы топтың БМФ науқастарының мүмкін болатын өмір сүру ұзақтығы 7-15 жыл және аурудың трансформация қаупі төмен.

Бұл науқастарға жүргізілетін агрессивті ем әдістерін қолдану аурудың өршу қаупін басуға қарағанда көптеген жанама әсерлердің даму қаупі жоғары б.т. Интоксикация симптомдарының және асқынулардың жоқ болуы жиі тек динамикалық бақылау жүргізіледі.

Төмен қауіп тобының науқастарына ауру белгілері пайда болған жағдайда симптоматикалық ем жүргізіледі:

- анемияны коррекциялау,
- ісіктік интоксикация симптомдарын басу.

□ **Аралық-1 қауіп тобы.**

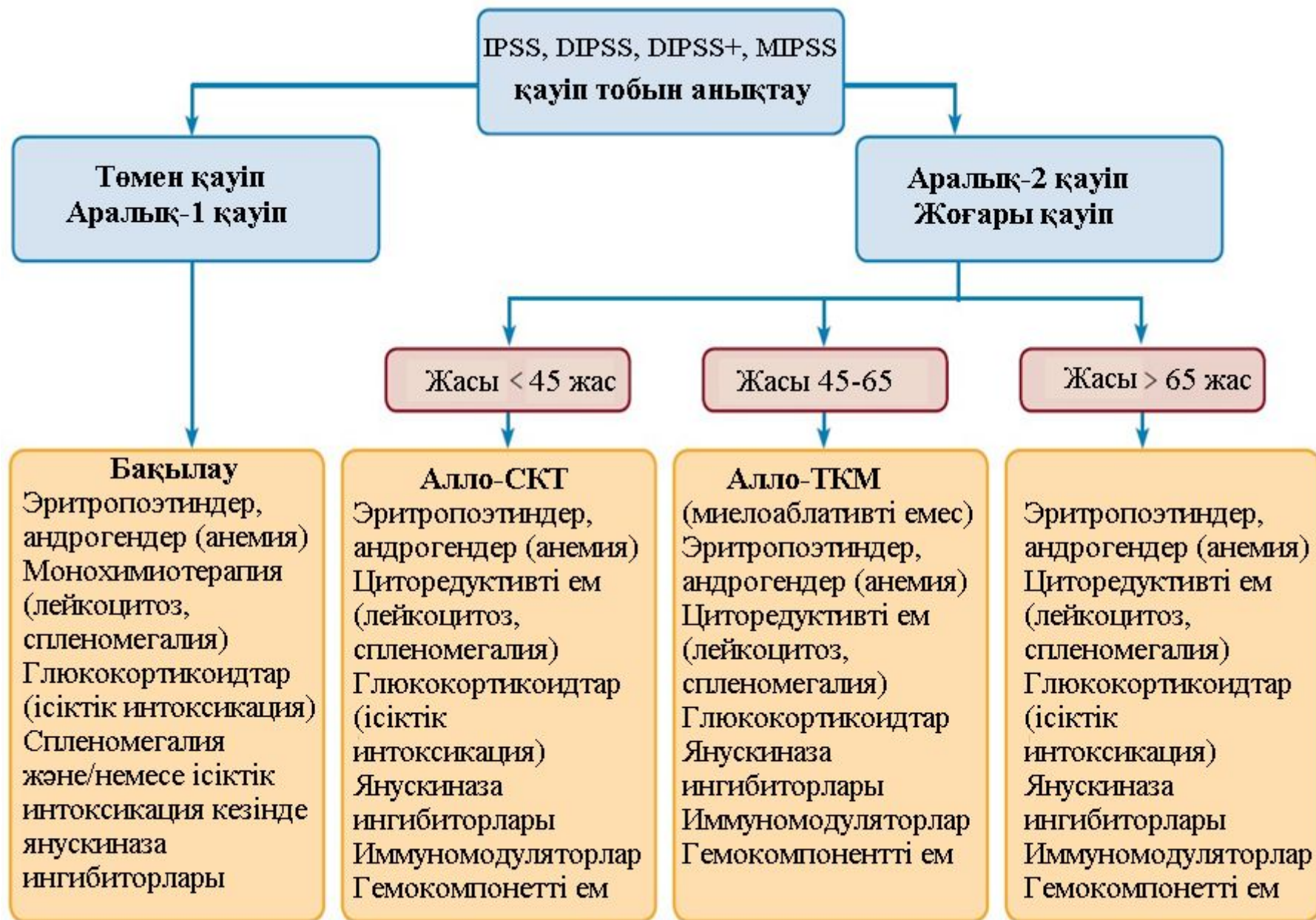
Аралық-1 қауіп тобындағы науқастарға симптоматикалық ем жүргізіледі: анемияны коррекциялау, ісіктік интоксикация симптомдарын басу.

Тезөршімелі симптоматикалық спленомегалия (жыртылу қаупі), конституциональды симптомдардың болуы, жүргізілген симптоматикалық емнің әсерінің болмауы циторедуктивті сонымен қатар JAK2 ингибиторларымен ем жүргізілуге көрсеткіш болып табылады.

□ **Аралық-2 және жоғары қауіп тобы.**

Аралық-2 және жоғары қауіп тобындағы жасы <65 науқастарда HLA-сәйкес донор болған жағдайда сүйек кемігінің аллогенді трансплантациясы туралы сұрақтарды қарастыру.

Аралық-2 және жоғары қауіп тобындағы жасы <65 науқастарға JAK2 ингибиторларымен (руксолитиниб) емдеу тиімдірек.



Стационарлы деңгейде көрсетілетін медикаментозды ем:

шығарылу түріне байланысты қолданылатын дәрілік заттар (100% қолданылу мүмкіндігі бар):

❖ Антинеопластикалық және иммуносупрессивті дәрілік заттар

- гидроксимочевина (гидроксикарбамид) 500 мг, капсулада;
- меркаптопурин 50 мг, таблеткада;
- цитарабин 100 мг/5 мл, сұйықтық үшін ерітінді;
- бусульфан 200 мг, таблеткада;
- интерферон-альфа 1000000 ХБ, Лиофилизат ерітінді дайындау үшін;
- эритропозитин* 2000МЕ/0,5мл, 40000 ХБ/1 мл ерітінді қантамырішілік және бұлшықетішілік енгізу;
- преднизолон 30мг, инъекция үшін ерітінді;
- даназол* 100 мг, 200 мг, капсулада;
- руксолитиниб* 5мг, 15 мг, 20мг, таблетка.

- ~~шығарылу түріне байланысты қолданылатын қосымша дәрілік заттар тізімі (100% дан төмен қолданылу мүмкіндігі бар):~~

Қатерлі ісікке қарсы препараттың токсикалық әсерін әлсірететін дәрілік заттар:

- филграстим, инъекция үшін ерітінді 0,3мг/мл, 1 мл;
- ондансетрон, инъекция үшін ерітінді 8 мг/4мл;
- аллопуринол* 100 мг, таблетка.

❖ Алло-ТКС (А деңгейі дәлелдігі).

Қазіргі таңда алло-ТКС біріншілікті миелофиброзбен ауыратын науқастарда жалғыз емдеу тәсілі болып табылады, науқастардың көп бөлігі толыққанды сауығуға қол жеткізуге жағдай туғызуы, көкбауыр өлшемінің қалпына келуі, ісіктік интоксикация симптомының жойылуы, миелофиброз регресі, толық цитогенетикалық және молекулярлы ремиссияға қол жеткізу. Жалпы өміршеңдік жайлы мағлұмат үшін, 2-ші аралық және жоғарғы топ қаупін қарастыру, 35 және 16 айға сәйкес келетін, алло-ТКС осы топқа қатысты біріншілікті миелофиброзбен ауыратын науқастарда жалғыз емдеу тәсілі болып табылады. Алайда алло-ТКС-нің орындалуы жайлы шешімі әрбір науқас үшін жеке түрде қабылдануы тиіс. ТКС-нің сол және басқа да түрінің шұғыл көрсеткішінің орындалуы болмайды. ТКС әдістеріне байланысты, емдеу әдісі жиі қиын болады, науқастардың толыққанды жазылуы анағұрлым қауіпті, әсіресе ерте кезеңінде, бірақ басқа емдеу әдістерімен салыстырғанда анағұрлым қауіпсіз, алайда болжамы біршама нәтижесіз. Өмір сүру ұзақтығына, қауіп қатер тобы тәуелділігіне байланысты, басқа да қосымша факторларды ескере кеткен жөн, мысалы, егде жас, сәйкес келетін донор, ауру кезеңі, трансплантациялық индекс, анықталған спленомегалия.

алло-ТКС нәтижелері көп жағдайда, ауру кезеңіне және трансплантация кезінде қауіп қатер тобына байланысты болады. Сонымен 5-жылдық алло-ТКС дан кейін, жалпы өміршеңдік қауіп қатер тобы аз науқастарда DIPSS бойынша 76% құрайды, 1-аралық топта- 48%,- 2 және жоғары аралық топта— 38%, трансформациямен науқастарда ОМЛ де 2-жылдық ОВ шамамен 40% құрайды. Сондай ақ, алло-ТКС ны жүргізу жайлы сұрақтарды шешу өз уақытында қабылдануы керек, және кейінге қалдырылмауы тиіс, әсіресе жағымсыз факторлар бар науқастарда, және HLA-сәйкестік туыстық доноры бар жағдайда. Бұл үшін міндетті түрде динамикалық болжамдық шкаламен кезеңдік қауіпін бағалап отыру шарт, бұл терапевтикалық тәсілге ауысу сұрақтарын өз уақытында шешуге мүмкіндік береді.

❖ Қосымша иммуносупрессивті дәрілік заттар:

- дексаметазон, инъекция үшін ерітінді 4 мг/мл 1 мл;
- метилпреднизолон, таблетка 16 мг, инъекци үшін ерітінді 250 мг;
- преднизолон, инъекция үшін ерітінді 30 мг/мл 1мл, таблетка 5 мг.

❖ Қанның ұю жүйесіне әсер етуші дәрілік заттар:

- Аминокапронды қышқыл, ерітінді 5%-100 мл;
- Антиингибиторлы коагулянтты жиынтық, инъекцияланған ерітінді дайындау үшін қолданылатын лиофилизденген ұнтақ, 500 ХБ;
- гепарин, инъекция үшін ерітінді, 5000 ХБ/мл, 5 мл, тубадағы гель 100000ХБ 50г;
- Гемостатикалық сорғыш, өлшемі 7*5*1, 8*3;
- надропарин, инъекция үшін ерітінді алдын ала толтырылған шприцте, 2850 ХБ анти-Ха/0,3 мл, 5700 ХБ, анти-Ха/0,6 мл;
- эноксапарин, инъекция үшін ерітінді шприцте 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл, 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл.

❖ Сәулелік терапия (С дәлелділік деңгейі).

Сәулелі терапияны бауыр және көкбауыр аймағына қолдану қысқамерзімді (3-6 айды) құрайды, нәтижесі және түйіні цитопенияның ұлғаюына қауіп қатер тудырады, негізінде спленэктомияға қарсы көрсеткіші бар науқастарға жүргізіледі.

СТ мына науқастарға көрсетіледі:

- Симптоматикалық спленомегалияда, тромбоцит саны $>50 \times 10^9$ / спленэктамияға сәйкес келмейтін.
- Өмірге маңызды ағзаларға қатысты экстремедуллярлы қанталану ошағы бар болған жағдайда.
- Жұлында компрессия дамуында.
- Сүйекте ауырсыну пайда болғанда.

Кіші доза түрінде тағайындалады (0,1-0,5 Гр, 5-10 сеанстан бөлінуінде).

❖ Спленэктомия (С деңгейі дәлелдігі)

Бірыңғай тек мына жағдайларда, операция және операциядан кейінгі асқынуларға жоғары қауіп болғанда, альтернативті емдеу әдісі көмек бермеген жағдайда жүргізіледі.

Спленэктомия жүргізу үшін көрсеткіштер:

- Спленомегалияға рефрактерлі терапия;
- үдемелі спленомегалия компрессионды синдроммен;
- анемияға рефрактерлі терапия;
- рефрактерлі гемолиз;
- тромбоцитопения, дәстүрлі емдеу әдісіне резистентті терапия;
- симптоматикалық порталды гипертензия (асцит, тамырлардың түйнеліп кеңеюінде қан кету);
- айқындалған катаболикалық симптомдар, кахексия.

❖ Профилактикалық іс-шаралар: тромбоздардың алдын алу.

ПМФ ағымы тромбоздың даму қаупі жүрек қантамыр жүйесі аурулары ағымының ұлғаюымен байланысты. ПМФ пен ауыратын науқастарда тромбозға қауіп қатер факторы боп дәлелденген жасы 60 тан жоғары науқас және JAK2V617F мутациясы болуы, әсіресе лейкоцитозбен сәйкес келетін.

Тромбоздың алдын алуда ацетилсалицил қышқылы (аспирин), тромбоциттер деңгейі $50 \times 10^9/\text{л}$ жоғары болғанда қолданылады.

Тромбоциттер деңгейі жоғары болғанда гидроксимочевиналар тағайындалады. Екіншілікті профилактика жоғарылаған тромбоздан кейін қан көрсеткіші қалыптысымен, қан ұю жүйесі көрсеткішімен сәйкес келеді және қан ұю кезінде тура және тура емес антикоагулянттар, қанның ұюын бақылай отырып тағайындалады.

Эффективті ем

Зерттеулер	<u>индикаторы</u>
Жалпы (клиникалық) қан анализі	Мониторинг периодтылығы Диагноз қойылған уақытта, содан соң анемияның ауырлық дәрежесіне байланысты 3 айда 1 реттен сирек емес
Биохимиялық көрсеткіштер (ЛДГ, зәр қышқылы) (сарысулық темір, ЖТБҚ, ферритин, фолий қышқылы, В 12 витамині жетіспеушілігінде)	Диагноз қойылған уақытта, содан соң 3 айда 1 реттен сирек емес
Коагулограмма (АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген)	Диагноз қойылған уақытта, тромбоздардың болуына байланысты антикоагулянтты терапия кезінде 3 айда 1 реттен сирек емес
Құрсақ қуысының УДЗ бауырдың, көкбауырдың өлшемдері, порталды қан ағысты бағалау	Диагноз қойылған уақытта, содан соң жылына 1 реттен сирек емес
Стернальды пункция миелограмманың цитогенетикалық әдісінің есебі бойынша. Сүйек кемігінің трепанобиопсиясы гистологиялық зерттеумен және фиброз дәрежесінің бағасымен	Диагноз қойылған уақытта, содан соң жылына 1 реттен сирек емес, сонымен қатар панцитопения дамуы немесе бластемияның пайда болуы

Толық
ремиссия

- Аурумен байланысты толық симптом резолуциясы, пальпацияланатын спленомегалиямен қоса. Перифериялық қан көрсеткішінің толық жауабы. Бұл жағдайда барлық үш гематологиялық көрсеткіштер (Hb, лейкоциттер, тромбоциттер) қалыпты деңгейінен жоғарыламауы тиіс. Қалыпты лейкоцитарлық саралану. Сүйек кемігінің гистологиялық ремиссиясы

Бөлім
екте
нген
ремиссия

- Барша айтылған критерийлер сүйек кемігі ремиссиясын жоққа шығарады.

Клиникалық
жақсару

- Кішігірім Hb жоғарылауы 20 г/л за немесе гематрансфузия тәуелділігіне байланысты жойылуы. Спленомегалия 50% дейін төмендеуі пальпацияланатын спленомегалияда, немесе пальпацияланбайтын спленомегалия, пальпацияланатын көкбауырдан 5 см жоғары қабырға доғасынан шығыңқы. Ең кемі тромбоцитарлы есеп 100%-дан жоғары және тромбоциттердің абсолютты саны $50.000 \times 10^9/\text{л}$. Ең кемі нейтрофильді есептің 100%-жоғарылауы және нейтрофильдің абсолютты саны $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан кем емес.

Аурудың
үдеуі

- Прогрессирленген спленомегалия, пайда болатын пальпацияланатын спленомегалия 5 см жоғары сол жақ қабырға доғасынан төмен деңгейде анықталады, бұған дейін анықталмаған түрінде, немесе ең кемі 100%- жоғарылауы пальпацияланатын спленомегалия болжамды деңгейде $5 \div 10 \text{ см}$ ден төмен сол жақ қабырға доғасынан анықталады. Лейкемиялық трансформация, сүйек кемігінің бластты жасушаларының 20%дан кем анықталған биопсиясы.

Перифериялық қанда бластты жасушалардың деңгейі соңғы 8

Стабилизация

- Жоғарыда айтылған критерийлерге ешқайсысы сәйкес келмегенде.

Өршу

- Толық ремиссияның жойылуы, бөліктік ремиссия немесе клиникалық жақсару. Басқаша сөзбен айтқанда, ешбір критерийлерге ремиссияға және де клиникалық жақсаруға сәйкес келмейді.

Қолданылған әдебиеттер тізімі:

- Руководство по гематологии. Под редакцией А. И. Воробьева. – Москва: Медицина, 2005
- Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. – Москва: Мед. Лит., 2001 – том 4
- Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров КМ., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения, первичный миелофиброз. 2014
- Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева, Л.Ю. Колосова, С.Н. Бычкова «Первичный миелофиброз». Ж: онкогематология 4/2011
- Гематологический атлас С.А. Луковская, М. Е. Почтарь. – Москва, 2004
- Протоколы диагностики и лечения гематологических заболеваний у взрослых 2013, 2015
- Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.:ГОЭТАР-Медиа, 2007
- <http://sestrinskij-process24.ru/hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz/>
- [http://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/bone_marrow/chronic_myelogenous_leukemia_\(cmle\).aspx](http://www.pathpedia.com/education/atlas/histopathology/bone_marrow/chronic_myelogenous_leukemia_(cmle).aspx)