

“Астана Медицина Университеті” АҚ
Ішкі аурулар интернатурасы кафедрасы

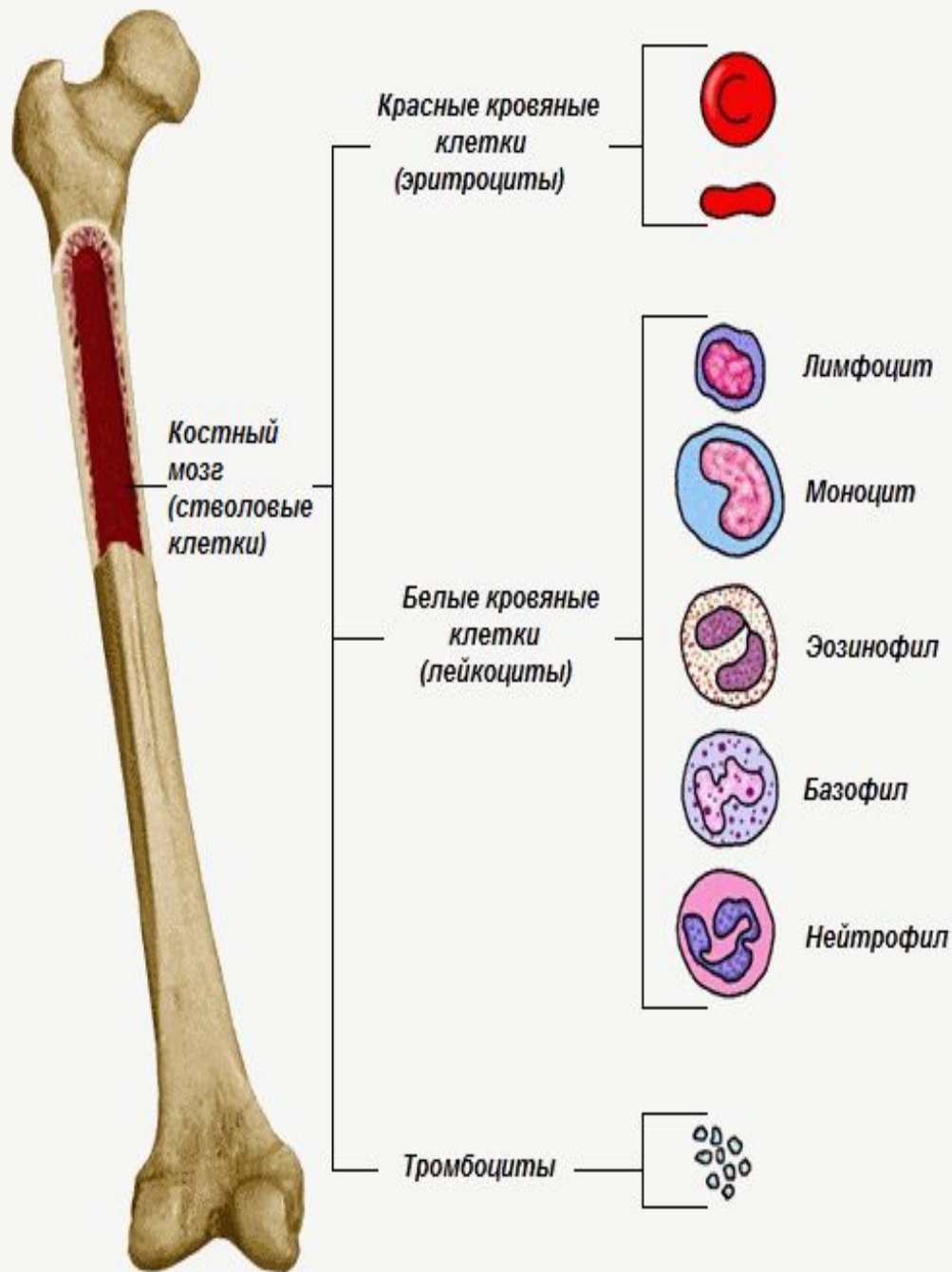
Сүйек кемігі трансплантациясы

789 топ

Астана -2016 жыл

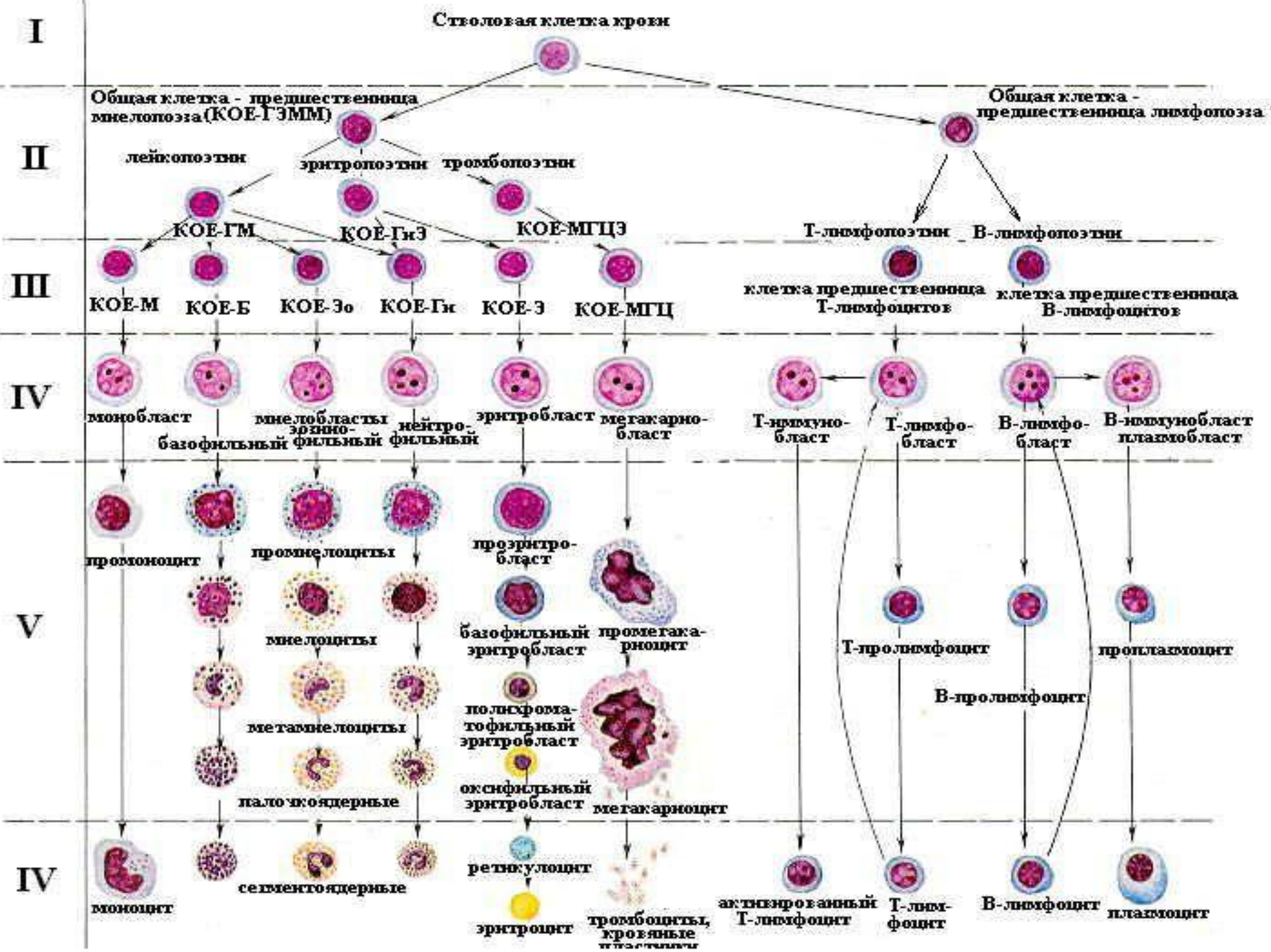
трансплантациясы

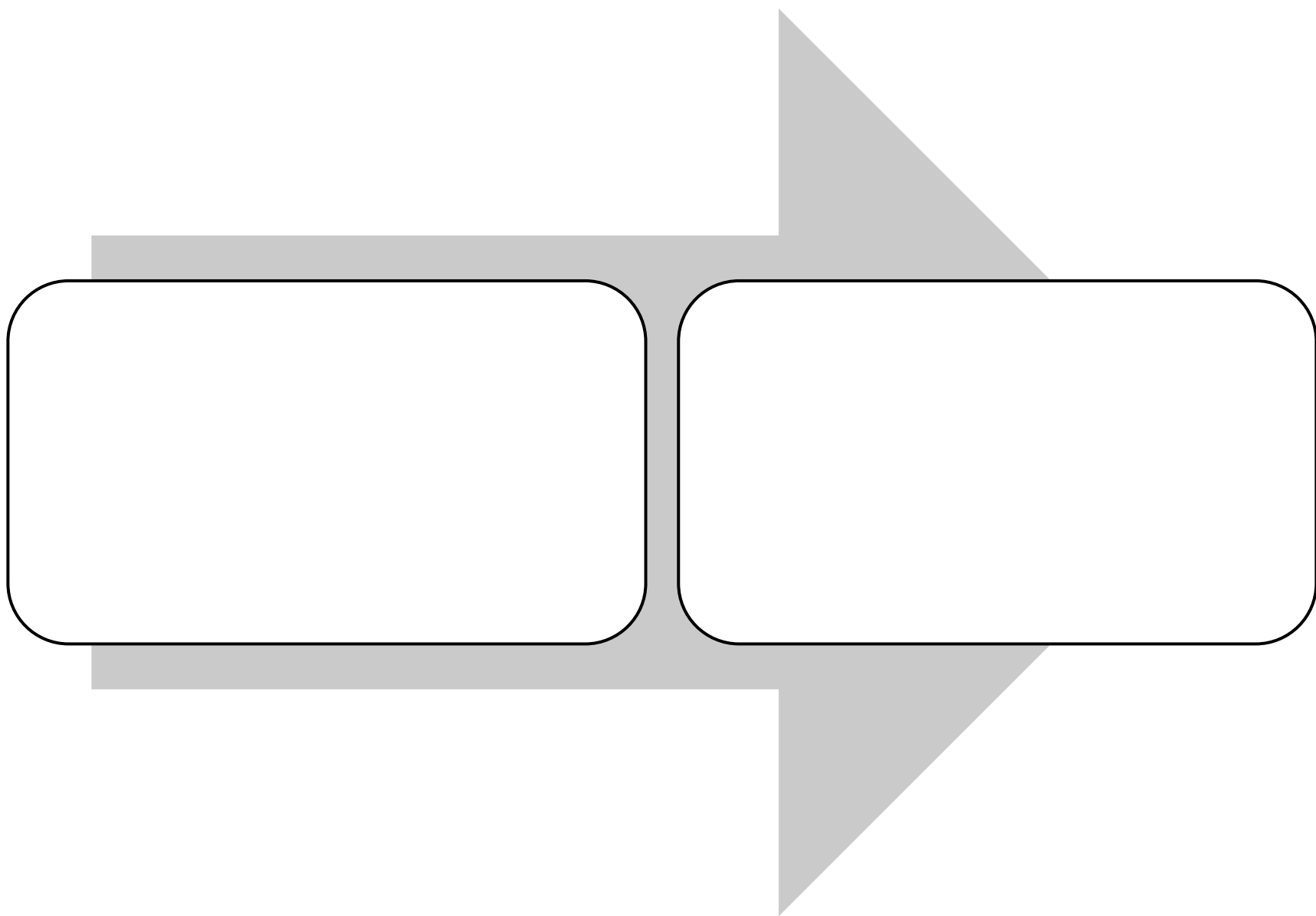
Науқасқа алдын ала дайындалған сүйек кемігілік немесе перифериялық қандағы **қанжасаушы бағаналы (дің) жасушаларды – CD 34** құюмен жүретін, гематологиялық, онкологиялық, аутоиммунды ауруларды емдеу әдісі.



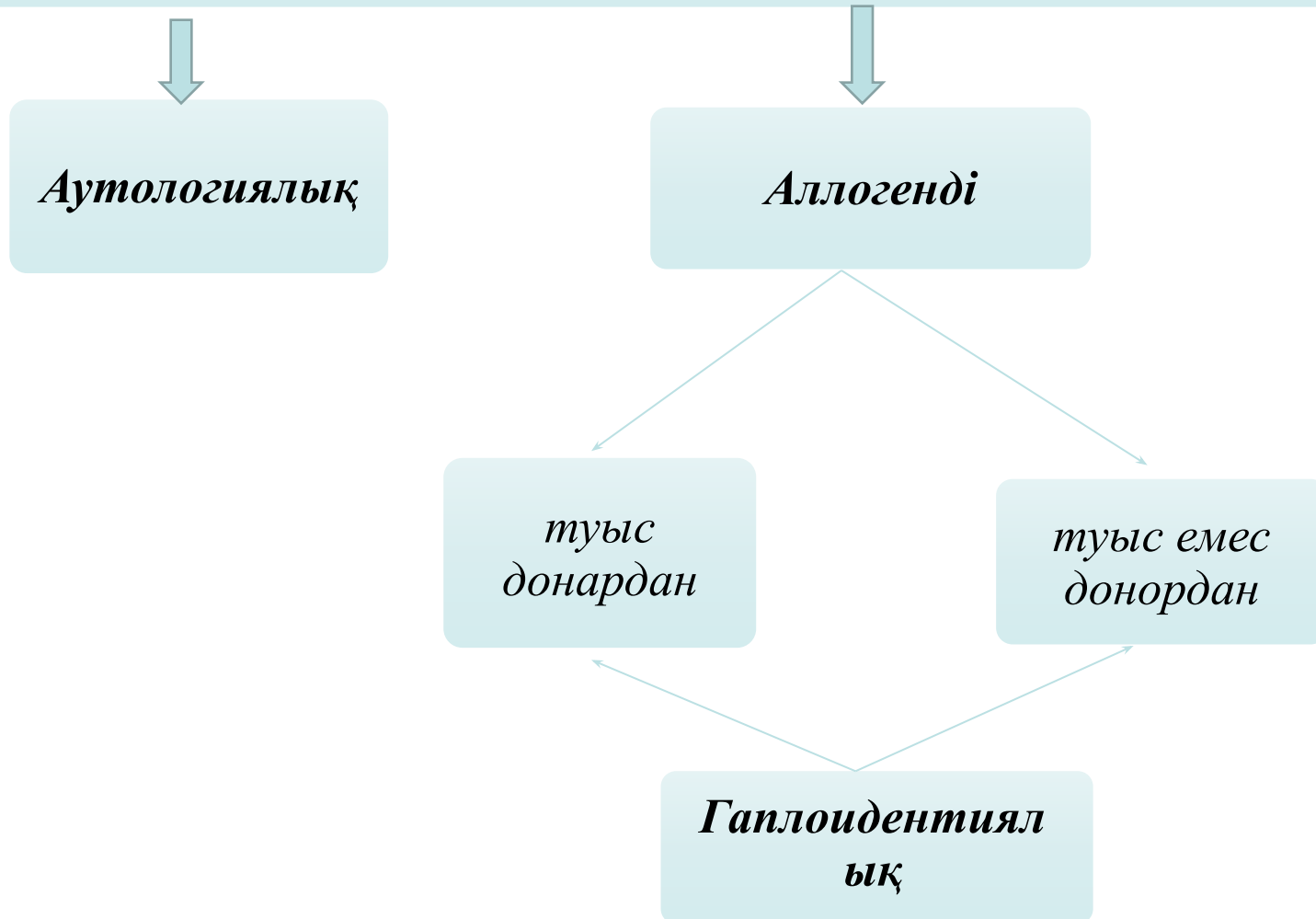
*Сүйек кемігі (костный мозг)
(medulla ossium, лат. medulla
— милық, os — сүйек)*

*қаңқа сүйектерінің жілік
бастарындағы, омыртқа
денелеріндегі және жалпақ
сүйектердегі сүйек кемігі
тақташаларының
аралықтарындағы
ұяшықтарды толтырып
тұрған қан тұзуші мүше.*





СКТ түрлері

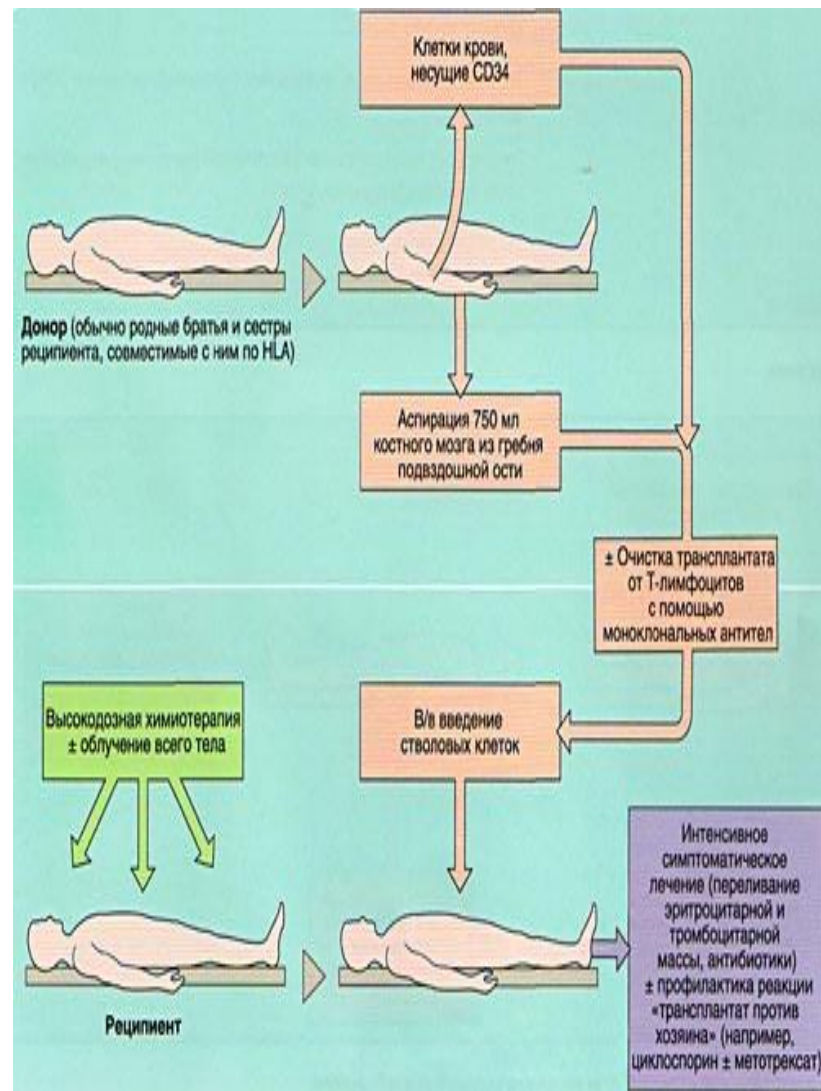


Аллогенді- (100 % сәйкес) науқасқа туыс немесе генетикалық құрылымы ұқсас туыс емес донордан сәйкес сүйек кемігін құю.

Сингенді - бір жұмыртқалы егізден алынған сүйек кемігін құю.

Туысы (сибс)- апасы, ағасы т.б

Туыс емес донор генетикалық құрылымы 100 % сәйкес донордан алынады.

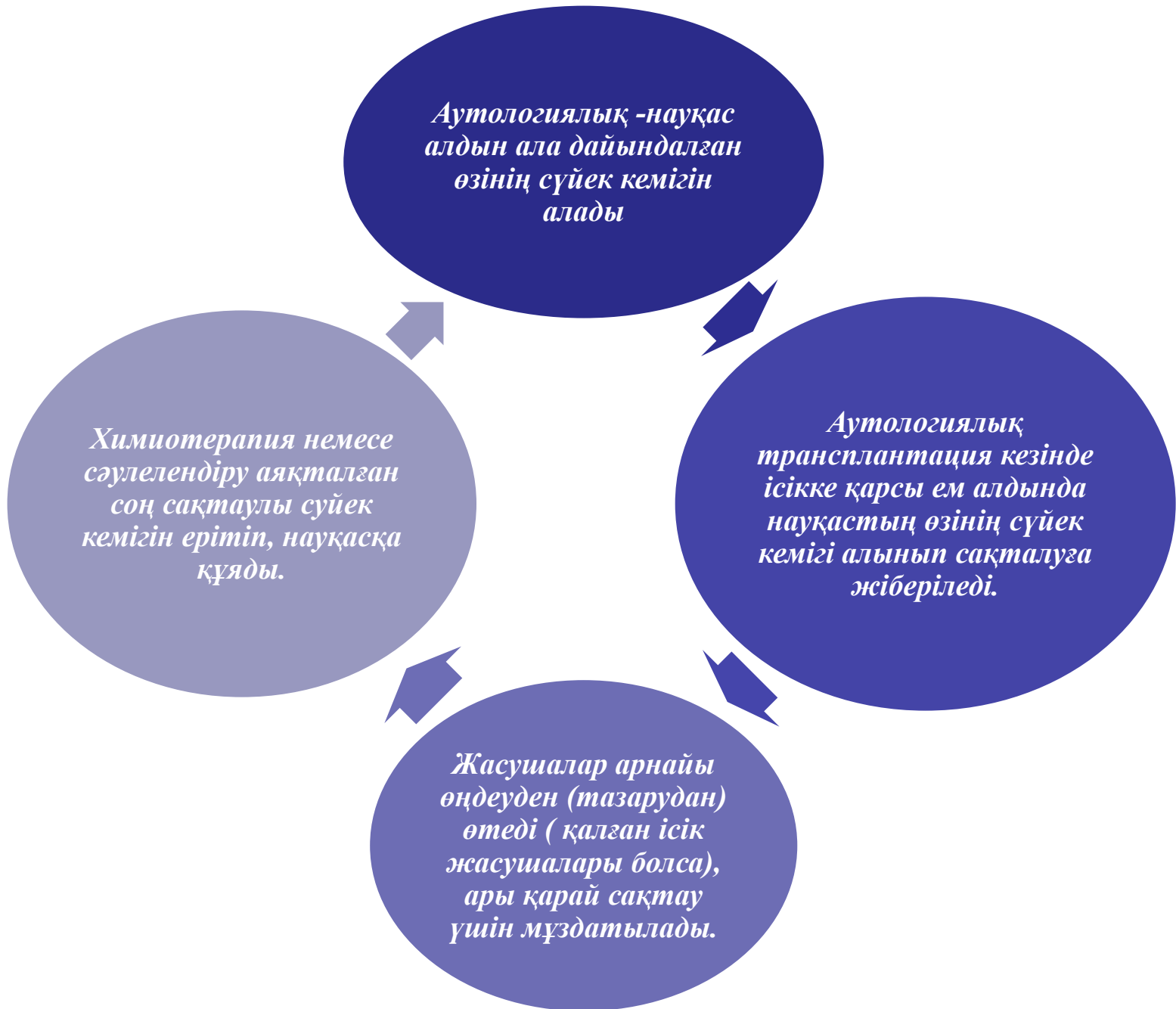


*Аутологиялық -науқас
алдын ала дайындалған
өзінің сүйек кемігін
алады*

*Аутологиялық
трансплантация кезінде
ісікке қарсы ем алдында
науқастың өзінің сүйек
кемігі алынып сақталуға
жіберіледі.*

*Жасушалар арнайы
өңдеуден (тазарудан)
өтеді (қалған ісік
жасушалары болса),
ары қарай сақтау
үшін мұздатылады.*

*Химиотерапия немесе
сәулелендіру аяқталған
соң сақтаулы сүйек
кемігін ерітіп, науқасқа
құяды.*



Сүйек кемігін, перифериялық қандағы бағаналы жасушалар трансплантациясын қандай ауру түрлерінде қолдануға болады?

Қатерлі аурулар:

- Жедел лимфобластты лейкоз
- Жедел миелобласты лейкоз
- Созылмалы миелолейкоз
- Созылмалы лимфолейкоз
- Миелодиспластикалық синдром
- Ходжкин лимфомасы
- нейробластома

Қатерсіз аурулар:

- идиопатиялық апластическалық анемия
- Фанкони анемиясы
- Даймонд –Блекфенаанемиясы
- Талассемия
- амегакариоцитозды тромбоцитопения
- комбинирленген иммунодефицит х-байланысқан лимфопролиферативті синдром
- лейкоциттер тапшылық адгезиясы
- Костман синдромы
- Барра синдромы
- Харлер синдромы
- Леш-Нихан синдромы
- Гюнтер ауруы

Басқа жүйелі аурулары:

- резистентті ювенильді артрит
- туа пайда болған иммунды тапшылықтар
- склероз
- Крон ауруы
- коллагеноздар
- жүйелі қызыл жегі

Қарсы көрсеткіштер



<i>Ішкі органдар қызметі бұзылысы (бүйрек, бауыр, өкпе, жүрек қантамыр жүйесі)</i>
<i>Белсенді инфекция</i>
<i>Жалпы соматикалық статустың төмен болуы</i>
<i>Химиотерапияға резистенттілік</i>
<i>Тромбоциттер трансфузиясына рефрактерлік</i>

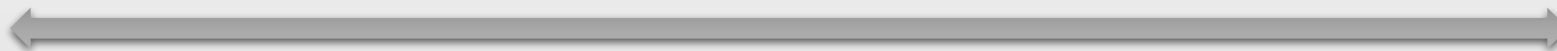
*Трансплантация
кезінде донорлық
бағаналы жасушалар
қалай таңдалады?*

*Жеке белоктардың антигенді тіндік
сәйкестігін (гистосәйкестік немесе HLA-
антигендері) анықтайды. Оны арнайы
қан анализдері арқылы анықтайды.*

*Астана қаласында “Ғылыми-өндірістік
трансфузиология орталығында”
жасалады.*



Ғылыми-өндірістік трансфузиология орталығы



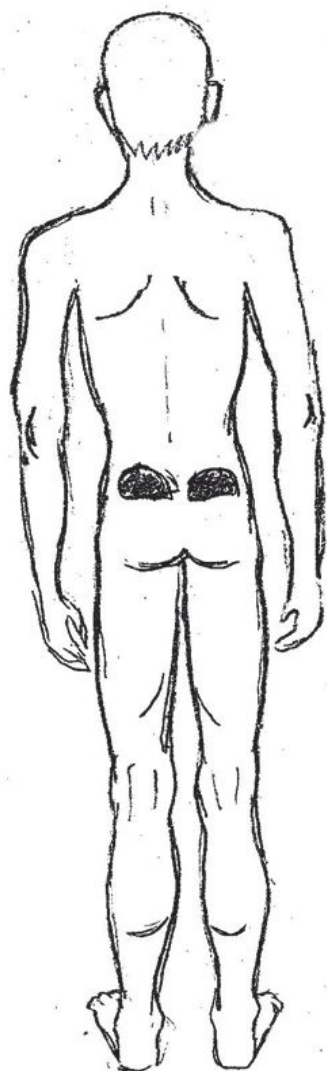
Сүйек кемігін алу әдістері

Миелоэкспузия

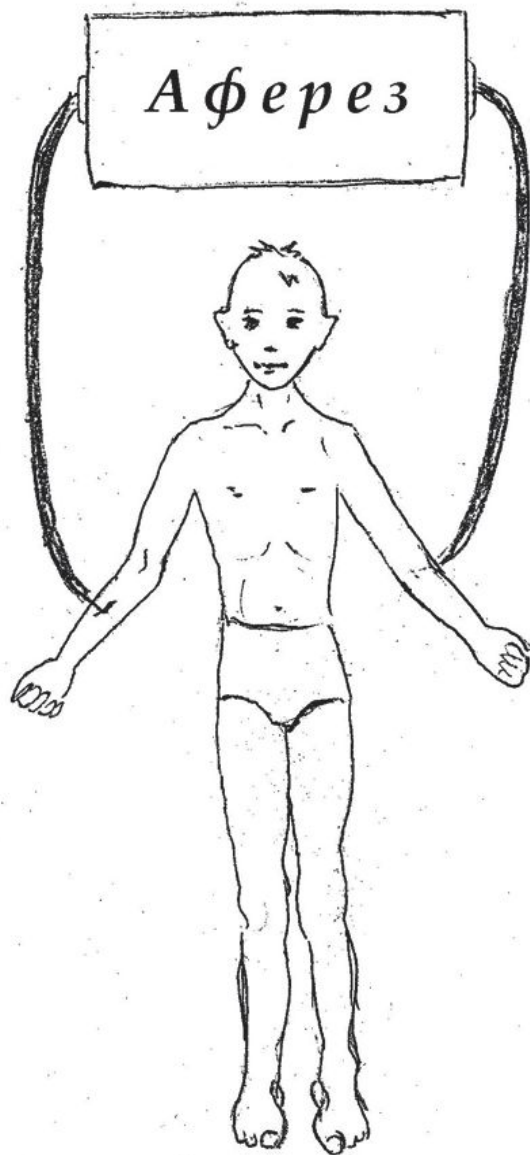
Перифериялық
қан

Кіндік қан

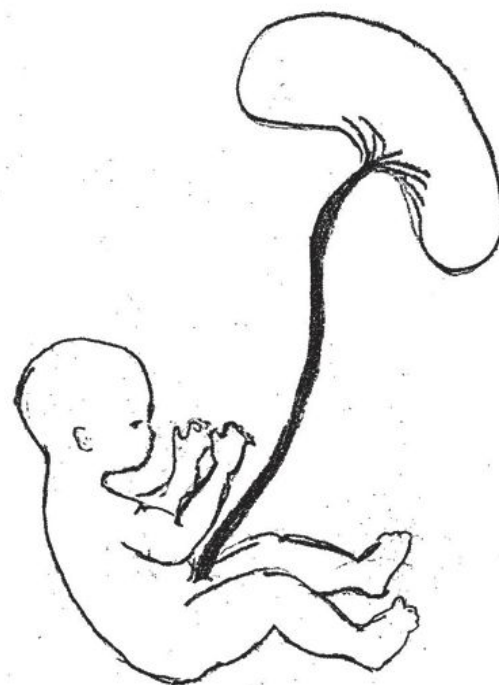




Костный мозг



Периферическая
кровь



Пуповинная
кровь

Перифериялық қандағы бағаналы жасушаларды трансплантация үшін қалай алады?

Бағаналы жасушаларды қаннан алады.

Бұл процедура аферез немесе лейкофарез деп аталады. 3-4 күн бойы бұл процедура алдында донорға бағаналы жасушалар санын көбейтетін арнайы препараттар береді. Аферез кезінде қанды венадан немесе орталық веналық катертер арқылы алады. Іріктелген бағаналы жасушаларынан босаған қан қайтадан донорға құйылады, бөліп алынған жасушалар мұздатылып сақталанады. Аферез 4-6 сағатқа созылады.

Перифериялық қандағы бағаналы жасушалар алу кезінде донорға қауіптілік туу мүмкін бе?

Аферез минимальды дискомфорт тудырады. Сол кезде донор бас айналу, ерінде сезімталдықтың жоғалуы, қолында талма белгілері болуы мүмкін. Ал, донорға берілетін стимуляциялық препараттар бұлшық еттер мен сүйектердегі ауырсыну, бас ауру, шаршағыштық, жүрек айну, ұйқы бұзылу белгілерін тудыруы мүмкін. Бұл жағымсыз белгілер препаратты қабылдауды тоқтатақан соң 2-3 күнге созылуы мүмкін.

***Кіндіктен бағаналы
жасушаларды
трансплантация
үшін қалай алады?***

Ол үшін бала дүниеге келмес бұрын анасы кіндік қанының банкымен келісімге отыруы керек. нәресте туғаннан кейін кіндік кесілгенен соң, қан кіндіктен және плацентадан алынады. Бұл процедура анамен балаға қауіпті емес, алынған қанды банктарда мұздатып сақтауға болады

Миелоексфузия

- *Донор медициналық тексеруден өтеді.*
- *Ота бөлмесінде сүйек кемігін алу жүргізіледі.*
- *Донор жалпы анестезия алады.*
- *Дәрігер арнайы қуысы бар шприцке жалғанған инені алып, теріні тіліп инені мықын сүйек қырына енгізеді.*
- *Керек мөлшерде сүйек кемігі жиналғанша шприцті тартып сорады. Инені мықын сүйектің басқа да қырларына енгізіп, процедураны бірнеше рет қайталайды.*



- *Алынған сүйек кемігі сүйек және басқа да тіндерден тазартылуы үшін бірнеше филтрдан өткізіледі.*

- *Содан соң пластикалық қапқа құйылады*

- *Сүйек кемігі донардан алынып болған соң бірнеше сағат немес бір тәуліктен кем емес уақытта құйылады.*

- *Сүйек кемігін мұздатуға болады. Мұздатылған сүйек кемігі бірнеше жылға жарамды.*









Бағаналы жасушалар саны

- Аутологиялық трансплантация кезінде жасушалар саны **$1,5 \times 10^6$ л/кг** кем емес

- Аллогенді трансплантацияда:
 - ✓ Туыс донордан **2×10^6 л/кг** кем емес
 - ✓ Туыс емес донордан **3×10^6 л/кг** кем емес

Сүйек кемігін беру кезінде донорға қауіптілік туу мүмкін бе?

Аса донорға қауіп тудырмайтын процедура, тек анестезиялық процедуралар ауырлық тудыруы мүмкін және бірнеше күн сүйек кемігі алынған жерде ауырсыну болады.

Донорда әлсіздік, шаршағыштық белгілері болуы мүмкін ол 2-3 күн ғана, бірақ кейбір адамдарда 3-4 аптаға созылуы мүмкін.

Сүйек кемігінің трансплантациясы этаптары

1. Кондиционерлеу

**2. Бағаналы
жасушалардың
трансплантациясы**

3. Асқынуларымен күрес

Кондиционерлеу

Кондиционерлеу (имуносупрессивті терапия) дегеніміз көп дозалы цитостатиктермен химиотерапия арқылы пациенттің сүйек кемігін трансплантацияға дайындау.

Кондиционерлеудің мақсаты:



«Организмдегі ісік жасушаларының санын максималды жою»;



трансплантаттың ажырауының (отторжение) алдын алу үшін науқастың иммунитетін басу.

Кондиционирлеу түрлері

```
graph TD; A[Кондиционирлеу түрлері] --> B[Миелоаблатиялық (өз бағаналық жасушаларын толық жою)]; A --> C[Миелоаблатиялық емес (өз бағаналық жасушаларын жартылай жою)];
```

Миелоаблатиялық
(өз бағаналық
жасушаларын толық
жою)

Миелоаблатиялық
емес (өз бағаналық
жасушаларын
жартылай жою)

Кондиционерлеу тәртібі

- 
- Ол химиотерапия және сәулелі терапия түрінде болуы мүмкін.
 - Кондиционерлеу трансплантация алдында бір апта ішінде жүзеге асырылады.
 - Кондиционерлеудің нақты хаттамасын таңдау трансплатацияның (аутологиялық немесе аллогендік) түріне, аурудың жай-күйіне байланысты.

Увеличение токсичности

Flag/Ida
Flu/Treo 30 g/m²
Treo 30 g/m²
Flu/Cy±ATG
Flu/TBI 200 cGy
TBI 200 cGy

NMA

Flu/BU 8 mg/m²
Flu/Mel
FLAMSA
Flu/Treo 48 mg/m²/Mel
Flu/Treo 48 mg/m²
Treo 48 mg/m²

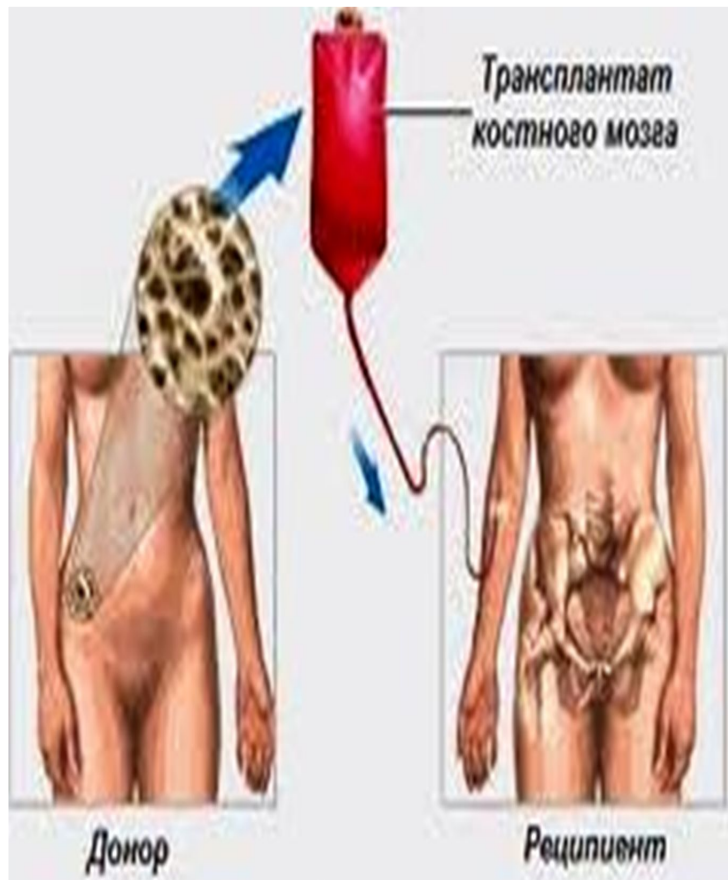
RIC

BU 16 mg/m²/Cy/Mel
BU 16 mg/m²/Cy
BU 16 mg/m²/Mel
Cy 120 /TBI 12-14 Gy

MAC

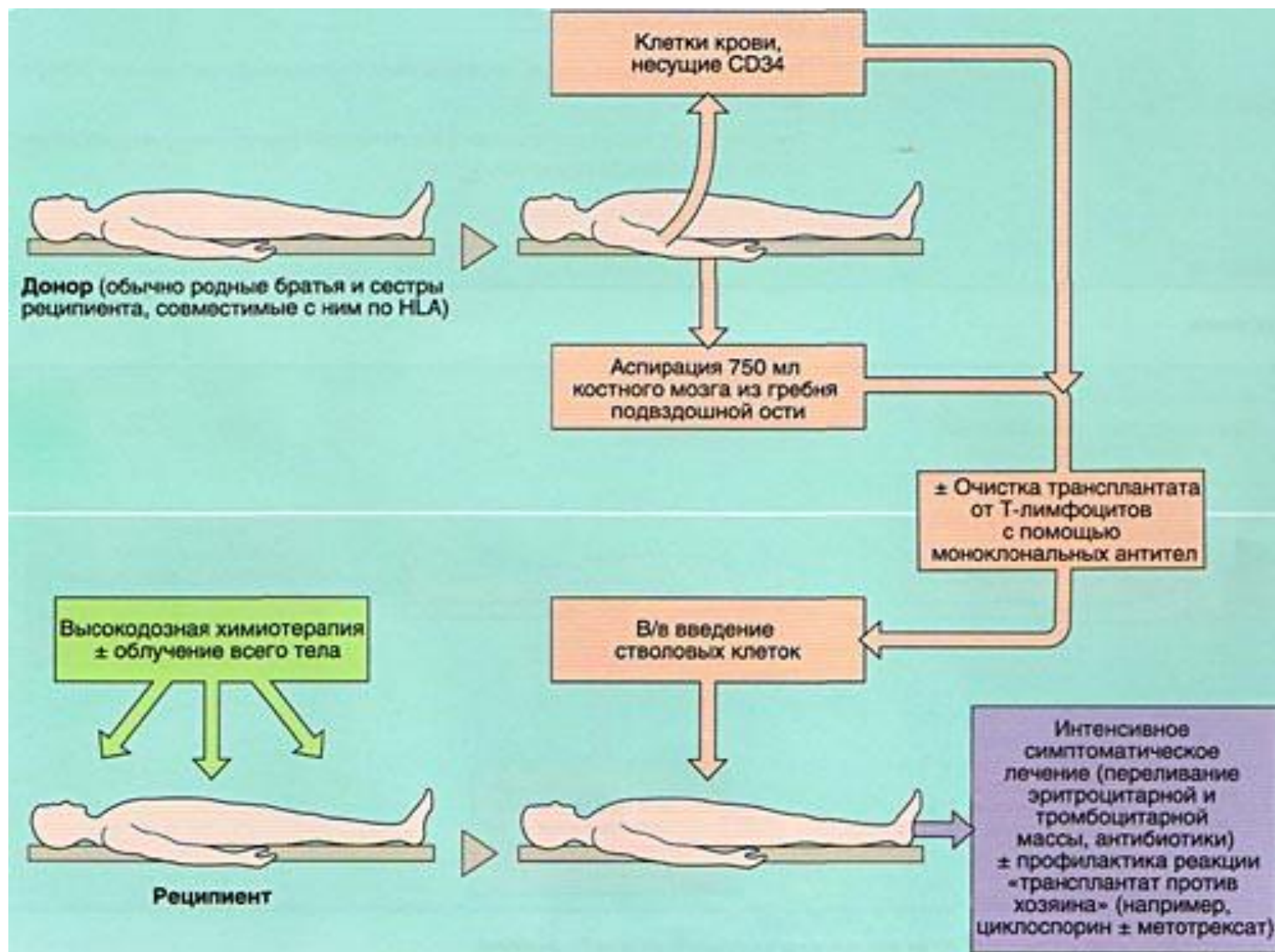
Увеличение интенсивности

Сүйек кемігін трансплантациялау процесі

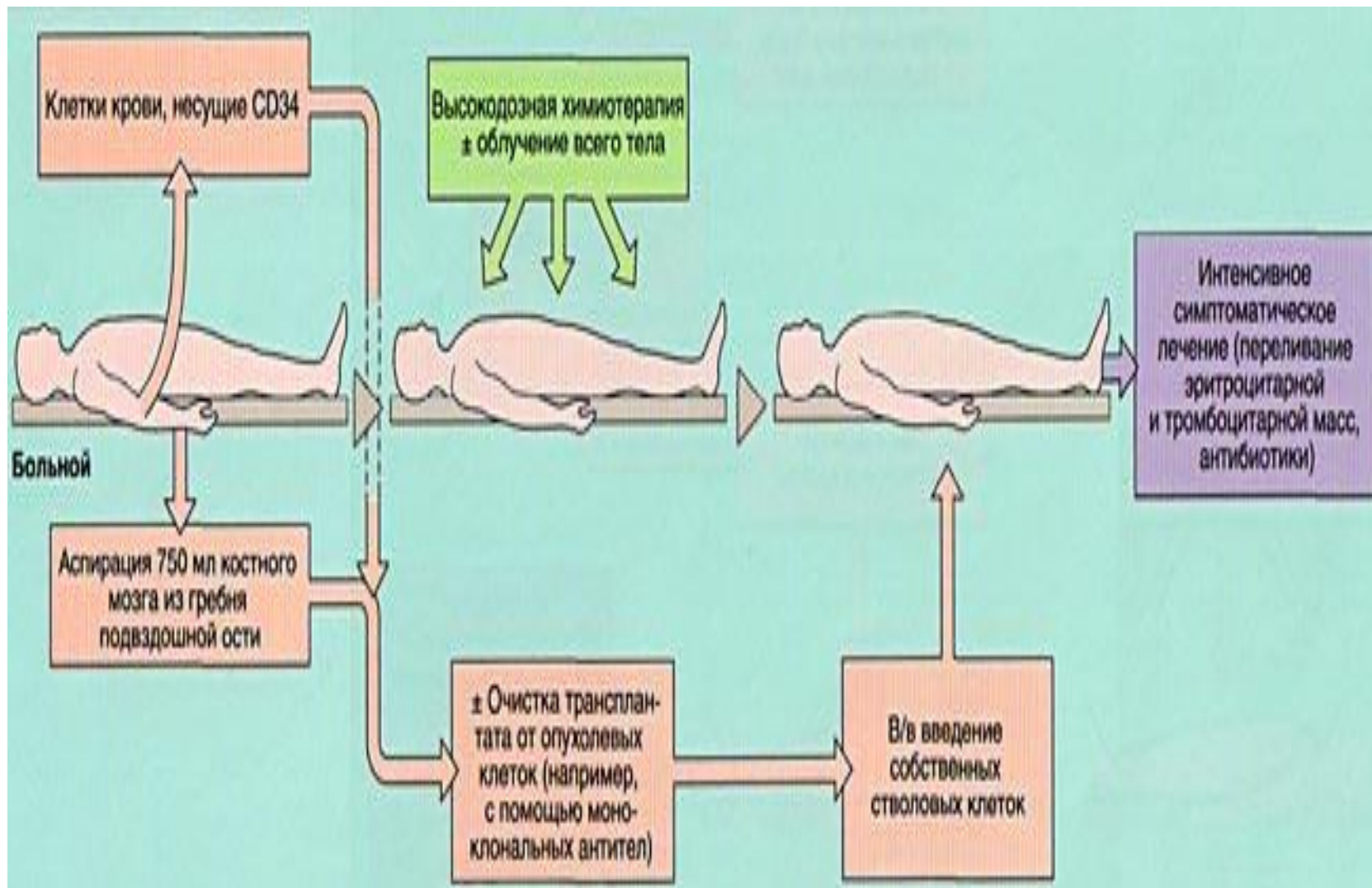


Химиотерапия аяқталғаннан 1-2 күннен кейін, жиналған бағаналы жасушалар пациентке қан құю процедурасы сияқты 1 сағат аралығында енгізіледі. Донорлық сүйек кемігі трансплантация күні алынып, өңделіп сол күні реципиентке енгізіледі.

Аллотрансплантация



Аутотрансплантация





Науқаста бағаналы жасушалар орналастырғанан кейін не болуы мүмкін?

Сүйек кемігіне түсіп, лейкоциттер, эритроциттер мен тромбоциттер өндіре бастайды, бұл процесс «бітісу (приживление)» деп аталады. Ол трансплантация жасағаннан соң 2-4 аптадан кейін дамиды. Дәрігерлер бласты жасушалардың қайта пайда болуының алдын алу мақсатында ретті түрде анализдер алып, науқасты толық жазылғанша бақылайды.

Химеризм

Организмде бір мезгілде әр түрлі генетикалық
жасушалардың өмір сүруі

• ***Толық донорлық химеризм-*** 95-100%
донордың
жасушалары анықталды.

Толық емес химеризм –екі типті
ДНК, яғни донордың және
реципиенттің жасушаларының
анықталуы. Донордың
жасушаларының 95%-дан аз болады.

СКТ –мен байланысты асқынулар

Ерте пайда болатын

Гастроэнтерит

Мукозит

Геморрагиялық цистит

Синусоидалдық обструкциялық синдром (Вено-окклюзиялық ауру)

Тромбоцитарлық тромбоцитопениялық пурпура (ТПП)

Трансплантациямен ассоциирленген микроангиопатия (ТАМ)

Гемолиз

Лейкоэнцефалопатия

Жедел ТИҚР (РТПХ)

Бітіспеу (неприживление)

Инфекциялар

Иммунитеттің тапшылығы

Интерстициялық пневмония

Сүйек кемігінің дисфункциясы

Психиканың өзгеруі

Созылмалы ТИҚР

Обструкциялық бронхиолит

Аутоиммундық аурулар

Эндокриндік бұзылулар

Өсудің баяулауы

Фертильдікті жоғалту

Екіншілікті ісіктер

Катаракта

Тістердің бұзылуы

Радиациялық нефрит

Кеш пайда болатын

Рецидив !!!!!

Отторжение трансплантата

Геморрагиялық цистит (кездесу жиілігі 5-25%)



гематурия

I дәреже - микроскопиялық зерттеу кезінде эритроциттерді анықтау;

II дәреже – микроскопиялық бағалау кезде эритроциттерді анықтау

III дәреже—зәр тоқтаусыз, зәрде қан ұйындылардың пайда болуы

IV дәреже – қан ұйындыларының нәтижесінде зәр шығару жолдарының обтурациясы.

Веноокклюзиялық ауру (ВОА) (кездесу жиілігі-2 %)

2 көрсеткіш бойынша анықталады:

Сиэтл критеріі:

- СКТ кейін алғашқы 20 күнде апйда болады. Билирубиннің >34 ммоль/л жоғарлауы; гепатомегалия немесе оң қабырға астында ауру сезімі, дене салмағының жоғарлауы (бастапқы дене салмағынан $> 2\%$).

Балтимор критеріі:

- СКТ кейін алғашқы 21 күні пайда болады. Билирубиннің >34 ммоль/л жоғарлауы, оң қабырға астында ауру сезімі, гепатомегалия, асцит дене салмағының жоғарлауы (бастапқы дене салмағынан $> 5\%$).

Ерту бітісу синдромы (синдром раннего приживления)

TR Spitzer критеріі: 2.Кіші критери:

1.Үлкен критери:



Идиопатиялық пневмония синдромы(5-7% кездесу жиілігі)

Клиникалық көріністері: дене температурасының жоғарлау, жөтел, тахипноэ, гипоксемия және рентгенде немесе КТ диффузды альвеолярлы немесе интерстициалды инфильтрат көрінеді.СКТ кейін 21 күні дамиды.

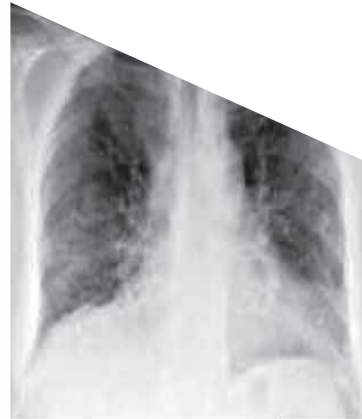


Рисунок 3. Рентгенограмма легких больной с ОИП: деуст-рентгенограмма, преимущественно в нижних и средних отделах легких

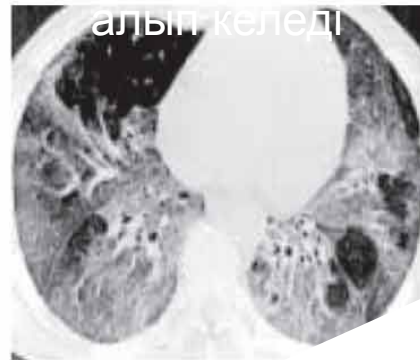


Рисунок 4. КТ легких с распространенными изменениями «стекла» и «мешков» в междолевых и бронхо-венозных сегментах

Диагностикасы: ИПС келесі факторларға негізделіп қойылады : альвеолалардың зақымдалуы; •тыныс алу жолдарының төменгі бөлімінде инфекция ошақтарының анықталмауы; •жүрек дисфункциясының анықталмауы

Инфекциялық асқынулар (30-35% кездесу жиілігі)

Хронология преобладающих инфекционных осложнений после ТКМ

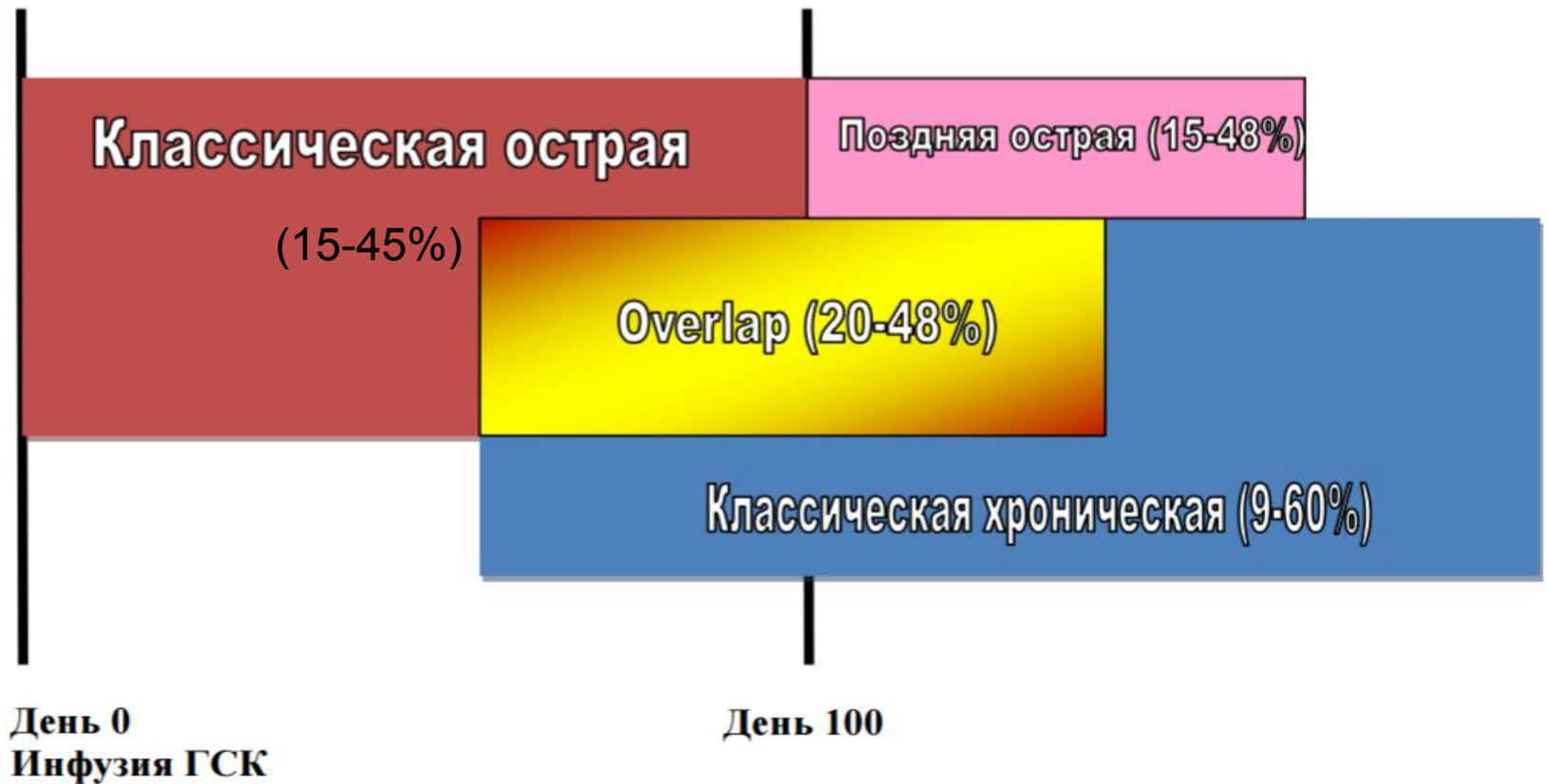
ФАЗА	I: до приживления (от 0 до Д+30)	II: после приживления (от Д+30 до Д+100)	III: поздняя (от Д+100 до >365)
Факторы риска	Нейтропения, повреждение барьеров, ↓T- /↓B- лимфоцитов Функциональная аспления	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение <u>острой РТПХ</u>	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение <u>хронической РТПХ</u>
Бакте- риальные	Грамотрицательные палочки		Инкапсулированные бактерии
	Грамположительные кокки		
Грибы	Aspergillus spp.		
	Candida spp.		
		Pneumocystic jiroveci	
Вирусы	Herpes simplex virus		
		Cytomegalovirus	
			Varicella zoster virus
		Epstein Barr PTLD	
		HHV-6, RSV и др.	

Трансплантаттың иесіне қарсы реакциясы (ТИҚР) (кездесу жиілігі 35-40%)

Донорлық лейкоциттердің (трансплантаттың) пациент (иесінің) организмнің жасушаларын бөгде ДЕНЕ ретінде анықтап, оларға қарсы шығу кезіндегі ИММУНДЫҚ реакциясы.

Категория	Клиникалық белгілердің пайда болу уақыты	Жедел ТИҚР көріністері	Созылмалы ТИҚР көріністері
Жедел ТИҚР			
Жедел классикалық түрі	<100 күн	+	-
Персистирленген , рекуррентті немесе жедел кеш сатысы	>100 күн	+	-
Созылмалы ТИҚР			
Созылмалы классикалық	Уақытқа шектелмеген	-	+
Overlap синдромы	Уақытқа шектелмеген	+	+

ТИҚР кездесу жиілігі



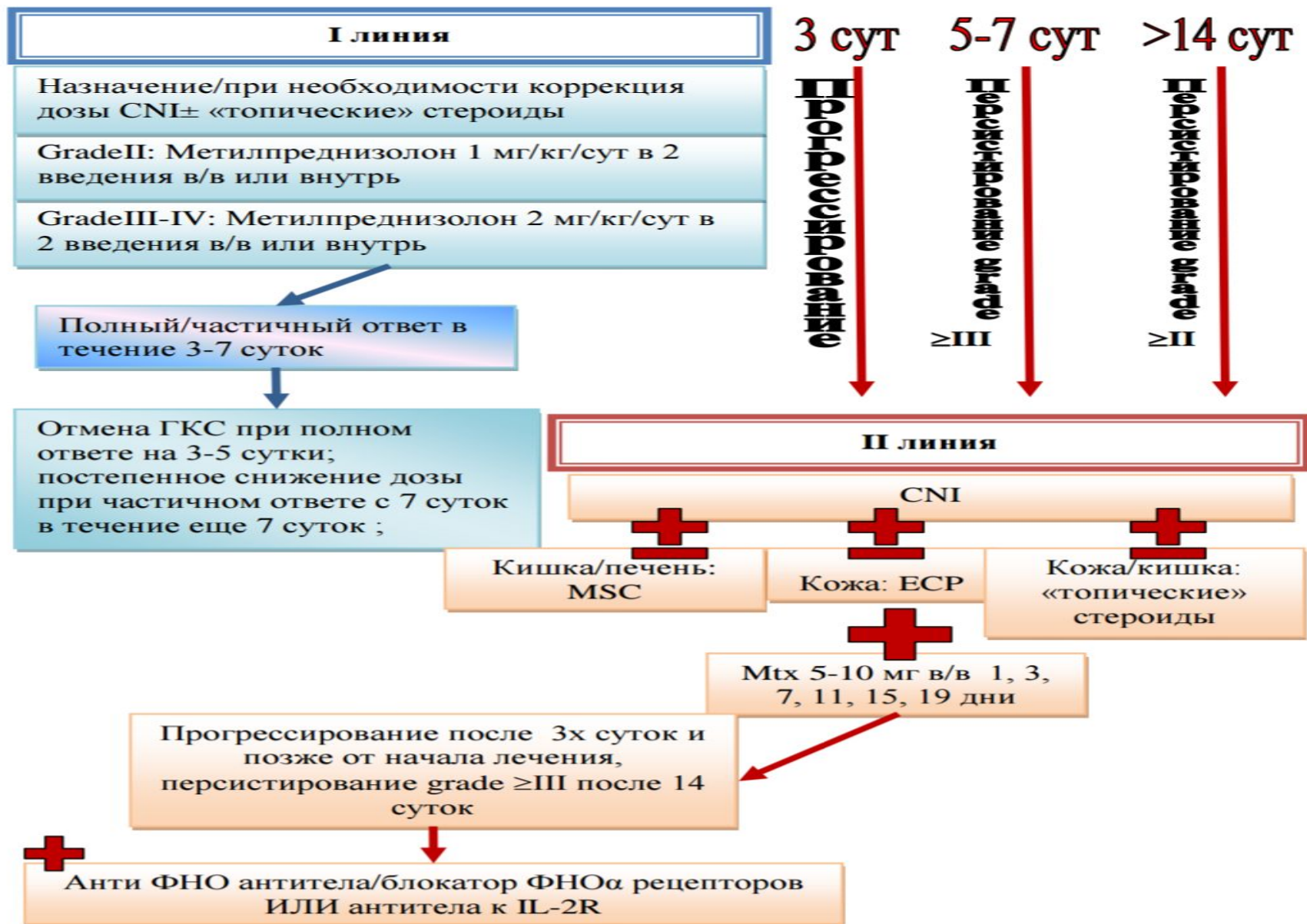
Жедел ТИҚР мүшелерді зақымдау көріністері

Тері	Бауыр	АІЖ	Өкпе	Бүйрек
Дақты папулезді бөртпе	Билирубин 34-50 ммоль/л Цитолиз	Диарея - тәуілігіне 500-1000мл іш өту немесе жүрек айну, құсу	Ентігу, жөтелу	Креатинин, мочевина жоғарлайды

Жедел ТИҚР мүшелерді зақымдау көріністері

Көз	Көрінетін шырышты қабаттар	Буын	Жыныс жолдары	Тырнақ
Кебу, жасаурау, ашу, ісу, қызару, фотофобия	Папулезды бөртпелер, қабыршақтану шырышты қабаттардың атрофиясы	Буындардың ісінуі, артралгия, артрит, буын қозғалысының шектелуі	Фимоз, атрофиялық вагинит	Тырнақтар сынғыш, қабықтану

Алгоритм лечения острой РТТХ, grade II-IV



Құжаттық бөлім

- Науқастың аты-жөні: Т.Е.
- Жасы: 28
- Жынысы: әйел
- Білімі:
- Мамандығы:
- Қызмет бабы мен жұмыс орны: жұмыс істемейді
- Науқастың мекен-жайы: Астана қ., Самал мөл.ауд. 4-32

Аурудың шағымдары

- Ірі буындардағы (тізе, жамбас, шынтак, иық буындары) ауырсыну сезімі мен қимыл-әрекеттің шектелуі;
- Кешкі уақытта дене температурасының көтерілуі (максималды 37,5С)

Anamnesis morbi

Аурудың бастамасы 2015 жылы ақпан айында ЖРВИ-ның жиіленуімен көріне бастады. Өзіндік ем жүргізген (*цефуроксим, флемоксин-солютаб, амоксиклав*), бірақ оң нәтиже болмаған.

09.02.2015 жылы науқастың жағдайы нашарлаған: дене температурасының 39,5 С-ке дейін көтеріліп, қалтырау және маңдай аймағының ауырсынуымен көрінген.

10.02.2015 жылы Астана қ., № 2 Қалалық ауруханасына жіберіліп, ЛОР бөлімшесінде госпитализацияланды.

10.02.2015 жылы

МКҚ рентгенограммасында: оң жақты гаймор қуысының тотальды қараюы, оң жақты маңдай қуысында сұйықтық деңгейі анықталды. “*Жедел оң жақты іріңді гемисинусит*” диагнозы қойылды.

Жүргізілген ем: 3 рет маңдай қуысының пункциясы, дәрілік заттардың инстилляциясы және мұрын қуысын жылжу әдіспен жуылуы жүргізілді.

ЖҚА-де:

Гемоглобин, г/л	Лейкоциттер, *10 ⁹ /л	Тромбоциттер , *10 ⁹ /л
113	25,33	84

Анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопенияның болуынан гематологпен консультация жүргізіліп, **жедел лейкозға** күдік туды.

13.02.-17.03.2015 жылы аралығында тексерілу және емделу мақсатында Астана қ. ҰҒОТО-ның онкогематология, СКТ және трансфузиология бөлімшесіне госпитализацияланды.

14.02.2015 жылғы зерттеулер нәтижелері:

ЖҚА:

Гемоглобин, г/л	Лейкоциттер, *10 ⁹ /л	Тромбоциттер, *10 ⁹ /л	Бластты жасушалар, %
97	119	73	50

Миелограмма:

Бластты жасушалар, %	Лимфоциттер, р, %	Моноциттер, %	Т/я, %	С/я, %.
49,60	6,60	5,60	1,20	1,8

Иммунофенотиптеу әдісі: сүйек кемігінде жедел лейкоздың FAB классификациясы бойынша М4-жедел миеломонобластты лейкозға тән мынадай иммунофенотиптерімен:
CD34+/CD117+/CD13+/CD33+/CD38+/HLA-DR +/cytMPO+/CD64+/CD11+/CD14-/CD15-/CD7-/CD19- CD79a(cyt)-/CD3(cyt-) бластты жасушалардың CD45dim-61.9% популяциясы анықталды.

Цитогенетикалық әдіс: сүйек кемігінің жасушаларында хромосомалық патология анықталған жоқ.

18.02.2015 жылы протокол бойынша нейролейкемияның алдын алу мақсатында люмбальды пункциясы жасалды.

Цитологиялық зерттеу: 15 жасуша цитоз, 1 бластты жасуша анықталды.

Цитофлюорометриялық зерттеу: жұлын сұйықтығында мынадай иммунофенотиптерімен:
CD34+/CD117+/CD13+/CD8+/cytMPO+/CD64+/
CD14-/CD15-/CD7-/CD19- бластты жасушалардың CD45 moderate-53% популяциясы анықталды.

Зерттеулер нәтижелерін негіздей
отырып науқасқа

**“Жедел миелобластты лейкоз, FAB
бойынша M4 вариант. Жоғары қауіп-
қатер тобы. Нейролекоз”
диагнозы қойылды.**

18.02-24.02.2015 жылы аралығында
 ересектердегі ЖМЛ емінің
 протоколына сәйкес “7+3DNR60мг/м²”
 сызбасы бойынша **индукциялық ХТ**
курс жүргізілді.

				1К	2К	3К	4К	5К	6К	7К
Препарат	Доза			18. 02	19. 02	20. 02	21. 02	22. 02	23. 02	24. 02
Цитозар	200	100мг/м ² /2р.к	к/т	+	+	+	+	+	+	+
Даунорубицин	110	60мг/м ² /к	к/т					+	+	+

24.02.2015 жылы (7К ПХТ) лейкоциттердің
0,7мың/мкл минимальды деңгейімен
миелотоксикалық агранулоцитоз дамыды.
ПХТ-ның 9 күнінде лейкоциттер саны
1 мың/мкл көтерілді.

ПХТ үзілісінің 14 күнінде сүйек кемігінің
цитологиялық зерттеуінде - **1,4% бластты**
жасушалар анықталды.

Ремиссияға!!! қол жеткізілді.

31.03-02.04.2015 жылы аралығында “HAI”
сызбасы бойынша **консолидациялық ХТ курс**
жүргізілді.

				1К	2К	3К
Препарат	доза			31.03	1.04	2.04
Цитозар	3000	5000 мг/тәу	к/т	+	+	+
Идарубицин	12	20 мг/м ² /к	к/т	+	+	+

Нейролейкоз емі

- Емнің 1-ші күні $12,5 \text{ мг/м}^2$ метотрексат енгізумен қатар бірінші диагностикалық люмбальды пункция жасалды;
- Триплетті (3 препараттарды) интратекальді енгізілді (жұлын сұйықтығының санациясына дейін):
 - метотрексат $12,5 \text{ мг/м}^2$;
 - цитозин-арабинозин(Ara-C) 20 мг/м^2 ;
 - преднизолон 30мг.5 рет 2-3 күн аралықпен, кейін триплетті интратекальды 3 жыл бойы 3 айда 1 рет жиілікпен жалғастыру;
- 3 рет люмбальды пункция жасалып, жұлын сұйықтығының 3 “таза” анализдері алынды.

Бас миының КТ және МРТ зерттеу нәтижелерінде

13.03.15ж: **КТ–да** жарты шар аралық саңылауда, оң төбе аймағында гиперденсивті ошақтың және маңдай аймағында жаңа ошақтардың пайда болуымен көрінеді.

13.03.15ж: **МРТ–да** ми қабығының зақымдалуымен жүретін нейролейкоз белгілері байқалады.

Жүргізілген емі

ОЖЖ-нің экстрамедуллярлы
зақымдалуымен болған нейролейкозды
есепке ала отырып, СКТ алдында,
науқасқа 40Гр СІД-мен
краниовертебральды аймаққа сәулелік
терапия жүргізілді.

Науқаста жедел миелобластың жоғарғы қатер тобын, жасының жас (27жаста) екенін ескеріп **сүйек кемігінің трансплантациясын** жүргізу ұйғарылды.

Сүйек кемігінің трансплантациясын жүргізбесе аурудың болжамы жағымсыз.

Увеличение токсичности

Flag/Ida
Flu/Treo 30 g/m²
Treo 30 g/m²
Flu/Cy±ATG
Flu/TBI 200 cGy
TBI 200 cGy

NMA

Flu/BU 8 mg/m²
Flu/Mel
FLAMSA
Flu/Treo 48 mg/m²/Mel
Flu/Treo 48 mg/m²
Treo 48 mg/m²

RIC

BU 16 mg/m²/Cy/Mel
BU 16 mg/m²/Cy
BU 16 mg/m²/Mel
Cy 120 /TBI 12-14 Gy

MAC

Увеличение интенсивности

Кондиционирлеу тәртібі

Препарат	Жүргізілген күн	Есептік доза	Суммалық доза (мг)
Флюдарабин	10.06.15-14.06.15	30 мг/м ²	250
Алкеран	14.06.15	140 мг/м ²	238

Реципент және Донорға сипаттама:

	РЕЦИПИЕНТ	ДОНОР*
Жасы	18.05.1988ж 27 ж	30.05.1964 ж 51 ж
Дене салмағы, кг	65	89
Қан тобы АВ0	A(II)	A (II)
Rh фенотип	оң CcDEe Kell-теріс	оң CcDee Kell-теріс
CMV статус	оң	оң

HLA типирлеу

Реципиент

донор

A*	02:01; 30:01	02:01; -
B*	13:01; 51:01	13:02; 51:01
C*	06:02; 16:02	06:02; 16:02
DRB1*	13:01; 16:01	07:01; 13:01
DQB1*	05:02; 06:03	02:01; 06:03

Сүйек кемігінің трансплантациясы

- Күн 0: 16.06.2015ж 17:00 –18:00 Гаплоидентиялы трансплантациясы анасының сүйек кемігінен **CD 34 +2.06 $\times 10^6$ кл/кг** науқасқа трансфузия жүргізілді.
- Күн 0: 17.06.2015ж 17:00 –18:00 Анасының перифериялық қанынан гемопоэтикалық бағаналы жасуша **CD 34 +1.94 $\times 10^6$ кл/кг** науқасқа трансфузия жүргізілді.

ТИҚР (РТПХ) профилактикасы ретінде жүргізілген терапия :

- Такролимус 0,03 мг/кг 5 К-дан бастап;
- +21 К-дан бастап науқас прографқа ауыстырылады: 2 мг/тәулігіне ішке
- Циклофасфан LuznikL әдісі бойынша: циклофасфан 50 мг/кг +3,4 К;
- Мофетил Микофенолат +5 К

- 08.07.15, К-21(яғни трансплантациядан кейінгі 21-ші кун) бастап лейкоциттер саны 1 мың/мкл-ден жоғарылады, қан көрсеткіштерінің жоғарылауға тенденциясы байқалады. Трансплантаттың **нейтрофильдік бітісуі (приживление)** тіркелді.

Ремиссияны бақылау:

- 02.07.15ж. Миелограммада бласты жасушалар 3.8%. Сүйек кемігі полиморфты, жасушалы.
- 20.07.15ж. Миелограммада бласты жасушалар 1%. Сүйек кемігі полиморфты, жасушалы. Қан түзілу типі нормобласты.

Науқаста СКТ-нан кейін дамыған асқынулар:

- **Фебрильді нейтропения**
- *Фебрильді нейтропения-қандағы нейтрофильдердің абсолюттік саны $0,5 \cdot 10^9$ /мл-ден төме науқастарда дене температурасының 1 сағат көлемінде 38 С-тан жоғары болуы.*
- +1 К, 17.06.15 ж.- фебрильді нейтропения
- дене температурасының 38,1 С-қа дейін жоғарылауы
- СРБ дәрежесі 115 мг/мл-ге дейін жоғарылау.

Сепсис

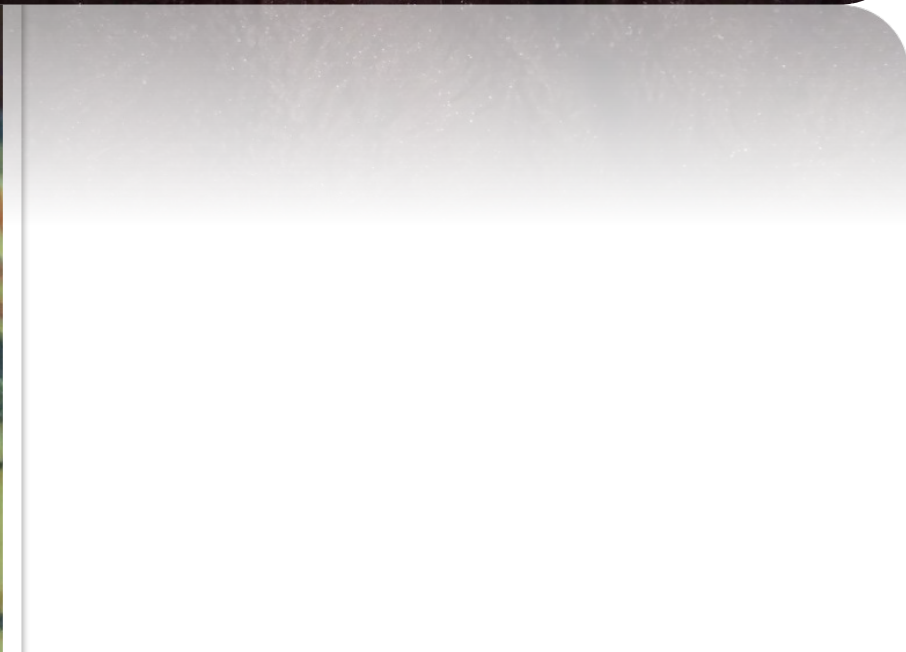
- 18.05.15 ж. қанның бактериологиялық егу нәтижесінде **staphylococcus epidermidis** анықталды.

Терінің жіті ТИКР. Stage++

- +5 К. 22.06.15: Науқастың аяқтарының, қолдарының, іші мен арқасының гиперемияланған терісіне нүктелі папулезді-геморрагиялық бөртпелер пайда болады.
- +23 К, 10.07.15 ж. терінің қышынуының сақталуы, денесінің 50% алатын макуло-папулезді бөртпелер мен кешкі уақыттағы қышынулар
- Емі:** преднизалон 2 мг/кг/тәу №3 мөлшерінде тағайындалды. 13.07.15 ж преднизалонмен терапия тоқтатылды.

Шырышты қабаттардың мукозиті.

- +5 К. 22.06.15: Науқаста көлемі 1 литрге дейін жететін, жасыл түсті, 5-ретке дейінгі сұйық нәжіс; тамақ ішкеннен кейін пайда болатын жүрек айну, көп реттік құсу.
- Емі:** квамател 10 мг т/і және имодиум 1 рет тәулігіне тағайындалады.



Терісінде ИҚТР-дан (РТПХ) қалған гипер- және гипопигментациялық қалдық өзгерістер



Жіті ішек ТИҚР. Stage +

- +43 К. Құрамында тағам қалдықтары бар сұйық, сулы нәжіс.
- Кальпротектин 30.07.15 51 мкг/г, 3.08.15 күні 1000 мкг/г-нан жоғары.
- **Емі:** буденофальк 3 мг 1 тамшыдан*3 рет қосылды. Преднизалон 50мг тәулігіне, мөлшері біртіндеп төмендетілген.
- Бақылау: кальпротектин 7.08.15 8,3 мкг/г.

- +150 К. Бақылау мақсатында сүйек кемігін цитологиялық зерттеу нәтижесінде **42,3%** бластты жасушалар анықталды. **Сүйек кемігілік рецидив!!!** қойылды. «НА» схемасы бойынша жоғары дозалы химиотерапия жүргізілді:
 - *Цитарабин 2000-3000 мг/м² 1,3,5-ші күндері әр 12 сағат сайын күніне 2 рет тамыр ішіне 3 сағат бойы.*
- 14.12.15 ж: бақылау миелограммасыда бластты жасушалар 3,2% көрсеткішімен **ремиссияға** қол жеткізілі.

- 21.12.15ж күні анасынан CD34+ 6,73 млн жасуша мөлшерінде **boost-инфузия** жүргізілді.
- Донорлық лимфоциттердің инфузиясы - науқастың қанына донордың аллогенді гемопоэздік жасушаларын енгізуге негізделген, транспланттантың лейкозға қарсы реакциясын индукциялау мақсатында жүргізілетін терапияның иммунноадаптивті формасы.
- Терапияның нәтижелілігінің индикаторлары:

Индикатор	сипаттамасы
Жауап жоқ	Ремиссия жоқ немесе аралас химеризм
Толық жауап	Ремиссия немесе толық донорлық химеризм

17.06.16 ж. сүйек кемігінің бақылау
миелограммасында бластты жасушалар 2%
құрады. Сүйек кемігілік **ремиссия** сақталып
тұр.

Клиникалық диагнозды негіздеу

Клиникалық диагноз: Жедел миелобластты лейкоз, FAB бойынша М4 вариант. Жоғары қауіп-қатер тобы. Нейролейкоз 18.02.2015ж. ХТ «7+3DNR 60мг/м2» бойынша индукциялық курс 18.02.15-24.02.15 ж. Сүйек кемігілік ремиссия 11.03.2015 ж.. «НАI» сызбасы бойынша консолидациялық курс 01.04.-03.04.2015ж. Бас миында экстремедуллярлы ошақ. Бас миын сәулелендіру (СОД 40Гр.). **Гаплоидентиялық сүйек кемігінің трансплантациясы (5/10)** анасынан 16.06.2015 ж. Толық донорлық химеризм 30.07.15 ж. Толық емес донорлық химеризм (89-90%) 09.11.2015 ж. Ерте сүйек кемігілік рецидив 16.11.2015 ж. "НА" сызбасы бойынша индукциялық ХТ курс 26.11-30.11.15ж. Сүйек кемігілік ремиссия 14.12.2015 ж. Анасынан BOOST-инфузия 21.12.15 ж. Толық донорлық химеризм 08.02.16ж; 20.07.2016 ж., 07.10.201ж.

Асқынулары: Сепсис (Sta epidermidis) 22.06.2015ж

Шырышты қабаттың мукозиті +5 К 22.06.15ж

Созылмалы терілік ТИҚР Stage + +. +5 К 22.06.15ж

Созылмалы ішектік ТИҚР +43 К 15.08.2015ж

Созылмалы бауырлық ТИҚР. + 25.03.16ж

Созылмалы буындық ТИҚР, БҚБ 1. 21.09.2016ж

Жедел миелобластты лейкоз

FAV бойынша М4 вариант

- **ЖҚА:** гиперлейкоцитоз $119 \times 10^9/\text{л}$, **бластоз 50%**, анемия орташа дәрежелі 97 г/л , тромбоцитопения $73 \times 10^9/\text{л}$, (18.02.15ж)
- **Миелограмма:** **бластты клеткалар 49,60 %**, лимфоциттер 6,60%, моноциттер 5,60%, т/я 1,20, С/я 1,8%.
- **Цитогенетикалық зерттеулер:** сүйек кемігінің клеткаларында хромосомды патологиялар анықталмады.
- **Иммунофенотиптеу:** сүйек кемігінде бластты клеткалардың популяциясының CD45dim-61,9% иммунофенотиппен анықталуы:
CD34+/CD117+/CD13+/CD33+/ CD38+ /HLA-DR+ /
cytMPO+/CD64+ /CD11+ /CD14- /CD15- /CD7- /CD19-
CD79a(cyt)-/ CD3(cyt-)жедел миелобластты лейкоздың FAV бойынша М4 классификациясына тән қасиеттер.

- **Клиникасы (02.2015ж):**

1. **Интоксикация синдромы:** температураның максимальді $39,5^{\circ}\text{C}$ дейін көтерілуі, әлсіздік, тәбетінің төмендеуі.
2. **Иммундытапшылық синдром** -гайморит, фронтит (мандай бөлігінде ауру сезімі). МҚҚ - ППН рентгенограммалық зерттеуінде: оң жақты гаймор қуысының тотальді қараюы, оң жақты мандай қуысында сұйықтық. Жедел оң жақтық іріңді гемосинусит деп бағаланды.

- **Пролиферативті синдром**

1. Гепатоспленомегалия (оң бөлік 14,2см, сол бөлігі 9,2 см). Көкбауыр 15,2 * 5,5см, ауданы: 83,6кв.см.
2. Перифериялық лимфа түйіндері – шап лимфа түйіндері екі жақты үлкейген 2-3 тен, көлемі 1,0 *0,6 дан 1,8 *0,7 см дейін, контуры тегіс; Қолтық асты лимфа түйіндері екі жақты үлкейген оң жақта 3-4, сол жақта 2-3, көлемі 1,3 *0,6 дан 2,0 *1,0 см дейін, барлық лимфа түйіндері контуры айқын және тегіс, бірен саран парапанкреатикалық аймақтағы лимфа түйіндерінің ұлғаюы, көлемі 1,1 *0,6 см, біртекті гипозхогенді құрылым.

Жоғары қауіп-қатер тобы

- Аурудың нейролейкозбен басталуы және лейкоциттер санының $10 \times 10^9/\text{л}$ -ден жоғары болуы (ЖҚА 10.02.2015: лейкоцитоз – $119 \times 10^9/\text{л}$)

Нейролейкоз

- Біріншілікті люмбальді пункция 18.02.15 ж.: ликворда цитоз 15 клетка, **1 бластты клетка** анықталды. ИФТ бластты клеткалардың популяциясының CD45 moderate – 53,0% анықталуы, келесі иммунофенотиптермен CD34+/CD117+/CD13+/CD38+/cytMPO+/CD64+/CD14-/CD15-/CD7-/CD19. Нейролейкоз анықталды.
- Ликвор цитофлюорометриялық зерттеу 16.03.15 ж. Жұлынми сұйықтығын зерттеу кезінде лимфоциттер CD3-88%, CD4-69,0%, CD8-21,0%, CD19-1,2%, CD16/56-2,0%. Гликофорин A+/CD34-/CD117-негативті популяция CD 45- анықталды.

«7+3DNR60 мг/м²» хаттамасы бойынша индукциялық курс

- 18.02.-24.02.15ж. аралығында

Препарат	доза			Д1	Д2	Д3	Д4	Д5	Д6	Д7
Цитозар	200	100 мг/м ² /2 р.дн	в/в	+	+	+	+	+	+	+
Даунорубин	105	60 мг/м ² /дн	в/в					+	+	+

Сүйек кемігілік ремиссия

Курстан кейін 14 күні миелограммада
бласты жасушалар 1,4% (11.03.2015ж)

- «НАІ» сызбасы бойынша консолидациялық курс 01.04.-03.04.2015ж..

Бас миында экстрамедуллярлы ошақ. Бас миын сәулелендіру (СОД 40Гр.)

- **Бас миының КТ зерттеуінде 13.03.15:** оң жақ самай бөлігі, маңдай бөлігіндегі гиперинтенсивті жаңа ошақтардың анықталуы.
- **Бас миының контрастталған МРТ зерттеуі 13.03.15ж.:** МРТ –бас миының әсіресе миы қабатындағы нейролейкоз белгілері
- краниовертобральді аймақтың сәулелі терапиясы 40 Гр жүргізілді

***Анасынан сүйек кемігінің
гаплоидентиялық трансплантациясы***

- 16.06.2015г 17:00 – 18:00 с. CD34 саны
реципиенттің кг дене салмағына : 2.06
 $\times 10^6$ кл/кг (сүйек кемігінен алынған) енгізілді

***Анасынан перифериялық гемопоэздік
бағаналы клеткалар трансфузияланды.***

- 17.06.2015г 17:00 – 18:00 с. саны CD34
реципиенттің кг дене салмағына : 1.94
 $\times 10^6$ кл/кг (перифериялық ГБЖ) енгізілді

Толық донорлық химеризм 30.07.15 ж. – 99% құрады

Толық емес донорлық химеризм

09.11.2015 ж - 89-90% құрады.

Ерте сүйек кемігілік рецидив: 16.11.2015 ж – ерте сүйек кемігінің цитологиялық зерттеуінде – 42,3% бластты жасушалар анықталды

"НА" сызбасы бойынша индукциялық ХТ курс

26.11-30.11.15ж. аралығында цитоарабин 3000 мг/м², әр 12 сағат сайын күніне екі рет, 1-3-5 күндері тамыр ішіне 3 сағат ішінде енгізді.

Сүйек кемігілік ремиссия: миелограммада бластты жасушалар -3,2 % 14.12.2015 ж.

Анасынан BOOST-инфузия: енгізілген CD34+ саны 6,73 млн кл/кг 21.12.15 ж.

**Толық донорлық химеризм: 08.02.16ж;
20.07.2016ж; 07.10.2016ж. - 98,75% құрады**

*Сурет
химеризмнің
Самалда*

Асқынулары:

Грамм оң сепсис 22.06.2015 Staphylococcus epidermidis анықталуы, дене температурасының 38,1 С-қа дейін жоғарылауы

- СРБ дәрежесі 115 мг/мл-ге дейін жоғарылау.

Шырышты қабаттың мукозиті 1 саты. +5 К
22.06.15ж - сұйық нәжіс күніне 5 рет, жалпы көлемі 1 литрге дейін, жасыл түсті. Тамақ қабылдағаннан кейін көп реттік құсулар, жүрек айну.

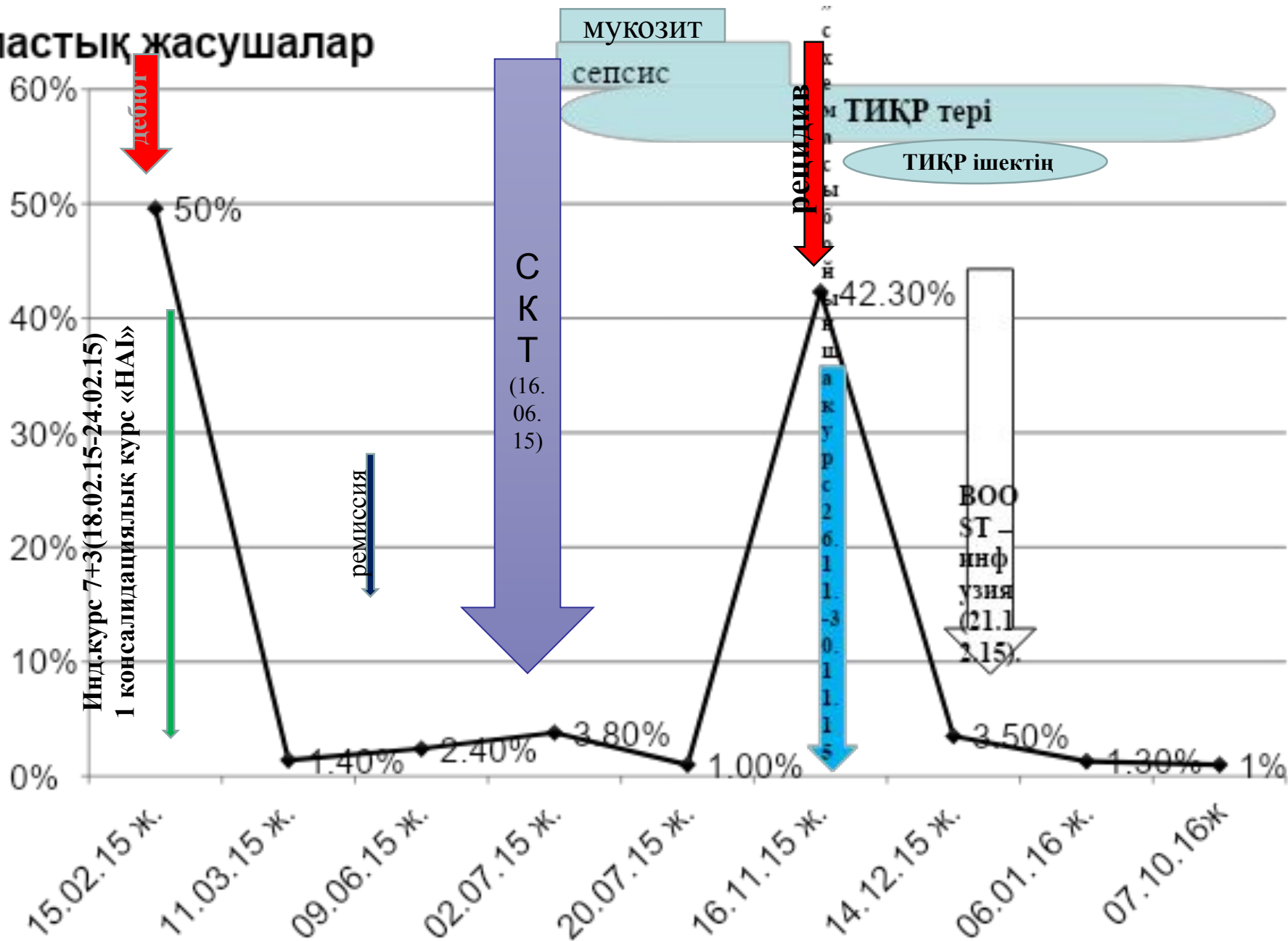
Терінің жімі ТИҚР . Stage++.

- +5 К. 22.06.15: Науқастың аяқтарының, қолдарының, іші мен арқасының, денесінің 50% алатын макуло-папулезді бөртпелер мен кешкі уақыттағы қышынуларды пайда болуы..

Жедел ішек ТИҚР Stage +.

- гаплоСКТ кейін+43 К сулы, қорытылмаған тамақ аралас қалдықтармен сұйық нәжістің пайда болуы.
- Кальпротектин 30.07.15ж. - 51 мкг/г, 03.08.15ж. - 1000 мкг/г жоғары, 07.08.15ж. - 83 мкг/г.

Бластық жасушалар



Нұсқаулар

- №15 Диета (ауыр қорытылатын, майлы және ащы тағамдарды шектеу, аздаған порциямен күніне 4-5 рет бөліп қабылдау).
- Гематологта Д-есепте тұру, ЖҚА +тромбоциттер + лейкоформула 1 рет/2 аптада, ҚБхА (жалпы ақуыз, альбумин, ЛДГ, креатинин, сілтілі фосфатаза, АЛТ, АСТ, жалпы билирубин, тікелей билирубин, СРБ) – 1 рет/айына бақылау жүргізу.
- Преднизолон – 0,5 мг/кг/тәу => 30 мг/тәу (дозаны аптасына 50%-ға =>0,25 мг/кг төмендету, дәрілік препаратты алып тастағанша дейін)
- Воринол 200 мг/тәу ішке (преднизолонды алып тастағанша дейін қабылдау)
- Фамо 40мг 1 кап/тәу (преднизолонды алып тастағанша дейін қабылдау)

Болжам

Посттрансплантациялық рецидив болған жедел миелолейкозы бар науқастарда 5 жылдық өмір сүру мүмкіндігі 25-30%-ды құрайды.

**Назарларыңызға
рахмет**