

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**MİELOMANIN GEDİŞİNİN, MÜALİCƏSİNİN VƏ YANAŞI GEDƏN
XƏSTƏLİKLƏRİN PERİFERİK KÖK HÜCEYRƏ TOPLANMASINA
TƏSİRİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

İxtisas: 3232.01 - Hematologiya və qanköçürmə
Elm sahəsi: Tibb

Fəlsəfə doktoru
elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş

DİSSERTASIYA

İddiaçı: _____ V.T.Hüseynov

Elmi məsləhətçi: _____ T.e.d., professor G.M.Nəsrullayeva

Bakı - 2021

MÜNDƏRİCAT

	səh.
GİRİŞ.....	4
I FƏSİL. ÇOXSAYLI MİELOMANIN GEDİŞİ VƏ KLİNİKASI HAQQINDA MÜASİR TƏSƏVVÜRLƏR (ƏDƏBİYYAT İCMALI).....	11
1.1. Çoxsaylı mielomanın immünokimyəvi xarakteristikası.....	29
1.2. Çoxsaylı mielomalı xəstələrə periferik kök hüceyrələrin köçürülməsinin səmərəliliyi.....	33
1.3. Minimal qalıq xəstəliyi.....	42
II FƏSİL. TƏDQİQATIN MATERİALI VƏ ÜSULLARI.....	47
2.1. Klinik materialların xarakteristikası və həcmi.....	47
2.2. Autoloji periferik kök hüceyrələrin transplantasiyası.....	49
2.3. Klinik-laborator və instrumental müayinə metodları.....	51
2.3.1. Biokimyəvi müayinələr	51
2.3.2. İmmunofenotipləndirmə - axın sitometriyası (<i>flow cytometry-FCM</i>).....	54
2.3.3. <i>Abbott molecular, Vysis-Abbott protocol</i> ilə <i>fluorescence in situ hybridization (FISH)</i>	55
2.3.4. Instrumental müayinə metodları.....	55
2.4. Materialların statistik işlənilmə metodları.....	57
III FƏSİL. AZƏRBAYCANDA ÇOXSAYLI MİELOMANIN İMMUNOKİMYƏVİ VARIANTLARININ YAYILMASI VƏ ONLARIN XƏSTƏLİYİN GEDİŞİNƏ TƏSİRİ.....	59
3.1. Çoxsaylı mielomanın immünokimyəvi xüsusiyyətlərinin xəstəliyin gedişinə və autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri.....	59
3.2. Genetik faktorların çoxsaylı mielomanın gedişinə təsiri.....	70
3.3. Şəkərli diabet fonunda çoxsaylı mielomanın gedişi.....	78
3.4. Arterial hipertenziya fonunda çoxsaylı mielomanın gedişinin	

xüsusiyyətləri.....	88
IV FƏSİL. MÜXTƏLİF MÜALİCƏ ÜSULLARININ ÇOXSAYLI MİELOMANIN GEDİŞİNƏ TƏSİRİ.....	97
ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ.....	106
NƏTİCƏLƏR.....	113
PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR.....	114
ƏDƏBİYYAT SİYAHISI.....	115
İXTİSARLARIN SİYAHISI.....	134

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Çoxsaylı Mieloma (ÇM), monoklonal yüngül və ağır zəncir proteinlərin sintezinə yol açan plazmatik hüceyrələrin bədxassəli xəstəliyi olub, müasir təbabətin öz həllini axtaran ən vacib problemlərindən biridir. Belə ki, mieloma nisbətən az təsadüf olunan bəd xassəli xəstəlik olunmasına baxmayaraq, bütün dünyada onunla xəstələnmə hallarının sayına görə qan xərçəngləri arasında ilk yerlərdən birini tutur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən bu xəstəlik bədxassəli hematoloji xəstəliklərin 10-15%-ni, bütün xərçəng xəstəliklərinin isə 1%-ni təşkil edir [1, s.676-681; 2, s.13-6]. Hər il dünyada təxminən 86000 ilk dəfə diaqnoz qoyulmuş xəstə aşkar olunur ki, bunların da təxminən 47000-ni kişi, 39000-ni isə qadınlar təşkil edir və bu göstəricilər ilbəil artır [3, s.506-5013; 4, s.40-61]. Bununla bərabər hər il təxminən 63000-dən çox insan bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir ki, bu da xərçəng xəstəliyindən ölənlərin 0.9-2%-ni təşkil edir. Nəzərə almaq lazımdır ki, ilk dəfə ÇM diaqnozu qoyulan xəstələrin əksəriyyətinin yaşı 60-dan çoxdur və yalnız xəstələrin təxminən 2%-nin yaşı 40-dan azdır [4, s.40-61; 5]. ÇM ilə xəstələnmə ehtimalı yaş artdıqca çoxalır və qadınlara nisbətən kişilərdə çox rast gəlinir. Xəstəlik Afrika mənşəli amerikalılarda daha çox təsadüf olunur [6; 7, s.2101-2108]. Çoxsaylı mielomanın etiologiyası tam aydın olmasa da, piylənmə, genetik amillər, kimyəvi və radioaktiv maddələrin təsirinə məruz qalma onun inkişaf etməsi üçün zəmin yaradan amillər hesab olunurlar [8,s.225-249; 9, s.223-234]. Bundan əlavə, səbəbi dəqiqləşdirilməmiş monoklonal qammapatiyanın (MGUS) da mielom xəstəliyinə keçmə ehtimalı 1% təşkil edir [10, s.89-91].

Son illərdə aparılan tədqiqatlar nəticəsində ÇM zamanı hüceyrələrinin genetik quruluşunun və onların sümük iliyindəki digər hüceyrələrlə əlaqələrinin daha dərinə öyrənilməsinə başlanılmışdır. Alınan nəticələr Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu (BMİQ) tərəfindən ümumiləşdirilərək xəstəliyin diaqnostikası, müalicəsi və müalicəyə cavab kriteriyaları sistemləşdirilmişdir. Bundan əlavə Beynəlxalq

Mieloma İşçi Qrupu tədqiqatların nəticələrini ümumiləşdirərək xəstəliyin kliniki gedişini və proqnozunu yaxşılaşdırmaq məqsədilə bütün dünyada ilkin kimyəvi terapiyadan sonra yüksək dozalarla aparılan kimyəvi terapiyanı aparmaqla bərabər sonda autoloji periferik kök hüceyrələrinin köçürülməsini ÇM-in müasir müalicənin əsasını təşkil ediyi qərarına gəlmişdir [11, s.1467-1473; 12].

Hazırda autoloji periferik kök hüceyrələrinin (APKH) köçürülməsi Mieloma xəstəliyinin müalicəsində ən əsas yerlərdən birini tutmaqda davam edir. Belə ki, ilkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra qənaətbəxş nəticələr alınmış xəstələrə yüksək dozalarda melfalanla aparılan kimyəvi terapiyadan sonra autoloji kök hüceyrələrinin köçürülməsi yaşı 65-ə qədər olan xəstələr üçün artıq bir standartdır. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, ilk dəfə müalicə başlandığı vaxtda ümumi vəziyyəti kafi olan 70 yaşınadək xəstələrə də autoloji periferik kök hüceyrələrinin köçürülməsi mümkündür [12,13, s.24-26,].

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq, bütün dünyada periferik qandan toplanan autoloji kök hüceyrələrinin (APKH) transplantasiyası ilə müalicəni davam etdirmək sümük iliği köçürülməsinin alternativini kimi istifadə edilməkdədir. Belə ki, APKH transplantasiyası həm neytrofil, həm də trombositlərin sümük iliyində daha tez tutmasına və bununla da xəstələrin transfuziyaya və əməliyyata ehtiyacının azalmasına gətirib çıxarmışdır [12,13, s.24-26; 14, s.123-133].

Periferik kök hüceyrələri xəstələrin müfəfiq hazırlığından, yəni yüksək dozada kimyəvi terapiya aparıldıqdan və koloniya stimüləedici faktorlar yeridildikdən sonra aferez üsulu ilə periferik damardan toplanır. APKH transplantasiyasının əsasını təşkil edən CD34⁺ hüceyrələri axın sitometriyası (flow sitometry) üsulu ilə sayılır və -196⁰ C azot tankında dondurulur. Nəzərə almaq lazımdır ki, APKH köçürülməsinin müvəffəqiyyətli olması birbaşa CD34⁺ sayından asılıdır. Son illərdə bir çox aparıcı klinikalarda sümük iliyində CD34⁺ tutması üçün hüceyrələrin minimal sayı 2,5 x 10⁶ hüceyrə/kq, optimal sayı isə 4-5x10⁶ hüceyrə/kq olaraq qəbul edilmişdir [15, s.937-941; 16, s.3757-3763]. İlk dəfə APKH transplantasiyasından sonra uzunmüddətli remissiya əldə olunmuş xəstələrdə residivlər müşahidə olunduqda onlar təkrar yeridilə bilər. Eyni zamanda ilk transplantasiyadan sonra uğurlu nəticə əldə

edilmədikdən sonra da kök hüceyrələri yenidən yeridilir. Buna görə də mieloma xəstəliyi zamanı bir dəfəyə iki transplantasiya üçün kifayət edəcək qədər kök hüceyrələri toplamaq məsləhət görülür.

Beləliklə, hər bir fərdi xəstədən nə qədər periferik kök hüceyrə - CD34⁺ toplamağın mümkün olması və bu prosesə təsir edən faktorların araşdırılması uzun müddət mübahisə mövzusu olmuşdur və APKH mobilizasiyasına təsir edən faktorlar üzərində elmi axtarışlar aparılıb və aparılmaqdadır. Klassik kök hüceyrə mobilizasiya metodları olan və yalnız qranulosit koloniya stimuledici faktorlar (QKSEF) və ya kimyəvi terapiya ilə birlikdə QKSEF tətbiq olunması çox effektiv hesab olunmuşdur. Lakin bunlara baxmayaraq, bəzi hallarda kök hüceyrələrinin toplanmasının uğursuzluğunun qarşısını almaq mümkün olmur. Belə ki, bəzi xəstələrdə bir dəfəyə kifayət qədər hüceyrə toplamaq mümkün olduğu halda, digər xəstələrdə yetərli sayda CD34⁺ əldə etmək üçün toplama işlərinin bir neçə dəfə təkrarlanmasına və yeni koloniya stimələdici faktorlara ehtiyac yaranır. Bir grup xəstələrdə isə yetərli sayda hüceyrə toplamaq mümkün olmamışdır.

Ədəbiyyat materiallarında əvvəlcədən aparılmış şua və kimyəvi terapiyada istifadə olunan dərmanların sayının və intensivliyinin toplanılan kök hüceyrələrin miqdarına təsir edən vacib faktorlar olduğu göstərilmişdir. Digər tədqiqatlarda Mieloma xəstəliyi zamanı verilən melfalan preparatının sonradan toplanılacaq kök hüceyrələrinin sayının əhəmiyyətli dərəcədə azaldığı qeyd olunur [13, s.24-26; 15, s.937-941, 16, s.3757–3763]. Bütün bunları nəzərə alaraq son illərdə kök hüceyrələrinin toplanmasına təsir edən digər faktorların daha ətraflı öyrənilməsi istiqamətində elmi araşdırmalar davam etdirilir.

GIMEMA işçi qrupu mieloma xəstələri üçün CD34⁺ hematopoetik kök hüceyrələrinin toplanmasının uğursuzluğunun qarşısının alınması üçün yeni bir risk şkalası hazırlamışdır [Musto P, EHA 2014]. Bu şkalaya diaqnoz qoyulan vaxtda sitopeniyalar, yaş, aparılan müalicələr və onların toksiki təsirləri daxil edilmişdir. Bizim klinikamızda və Ankara Universitetinin Tibb Fakültəsinin hematoloji bölməsində aparılan tədqiqatlar ÇM zamanı böyrək çatışmazlığının, hipertoniya xəstəliyinin, periferik neyropatiyanın və digər faktorların autoloji APKH

mobilizasiyasına və toplanmasına təsiri araşdırılmışdır [17, s.51-52]. Lakin bu faktorlarla bərabər yanaşı gedən digər xəstəliklərin (şəkərli diabet, arterial hipertoniya) və yeni dərman preparatlarının APKH mobilizasiyasına və toplanmasına təsiri hələ də ətraflı öyrənilməmişdir.

Bütün bunlarla bərabər qeyd etmək lazımdır ki, son illərdə ÇM-in molekulyar-genetik səviyyədə öyrənilməsi və yeni dərmanların istifadəsi nəticəsində aparılan müalicələrin effektivliyinin artması istiqamətində də elmi araşdırmalar davam etdirilir. Lakin əldə edilmiş nəticələrə baxmayaraq, müasir onko-hematologiyanın əsas məsələlərindən biri ÇM-ın patogenetik mexanizmlərinin daha dərinədən öyrənməklə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasına və orta yaşama müddətinin uzanmasına gətirib çıxaran yeni müalicə prinsiplərinin hazırlanmasına nail olmaqdır.

Əldə olunmuş uğurlara baxmayaraq, bizim ölkəmizdə ÇM-in daha dərinədən öyrənilməsinə son illərdə başlanılması və xəstələrin əksəriyyətinin müxtəlif səbəblərdən yüksək dozalı kimyəvi terapiya (YDKT) və bundan sonra APKH transplantasiyası ilə başa çatdırılan müalicə ala bilmədiklərini nəzərə alsaq, bu problemlərin hərtərəfli təhlil olunması, periferik kök hüceyrələrinin toplanması, transplantasiyası üçün zəmin yaradılması və bu proseduranın həyata keçirilməsi üçün xəstələrin düzgün seçilməsi və hazırlığın aparılması böyük aktuallıq kəsb edir [18, s.29].

Eyni zamanda ÇM-ın müalicəsində hər il yeni dərmanların tətbiq olunması və preparatların APKH toplanmasına təsirinin araşdırılması öz həllini tələb edir. Bütün bunlarla bərabər, sadalanan faktorların dərinədən təhlili nəinki ÇM-ın, hətta qanın digər bədxassəli xəstəliklərində (kəskin leykoz, limfomalar və s.) APKH transplantasiyasından əvvəl müalicə taktikasının daha da optimallaşdırılmasında faydalı ola bilər.

Beləliklə, yuxarıda sadalananları ümumiləşdirərək belə bir qənaətə gəlmək olar ki, ÇM-ın müalicəsində hər il yeni kəşf olunmuş dərman preparatlarının tətbiq edilməsi, periferik kök hüceyrələrinin toplanmasının texnikasının təkmilləşdirilməsi və onların toplanmasına təsir edən faktorların araşdırılması ilə bərabər, standart müalicə üsulu olan YDKT-dən sonra APKH transplantasiyasının tətbiq edilməsi

bütün dünyada olduğu kimi ölkəmizdə də çox aktual bir problem olaraq qalır.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Çoxsaylı mieloma zamanı şüa və ilkin kimyəvi terapiyanın aparılmasından sonra autoloji periferik kök hüceyrələrinin mobilizasiyasına və toplanmasına təsir edən faktorların araşdırılmasından, həmçinin mobilizasiya rejiminin və müalicə taktikasının optimallaşdırılmasından ibarətdir.

1. Respublikamızda Çoxsaylı Mielomanın immunoqlobulin tiplərinin, protein zəncirlərinin xəstəliyin gedişinə və periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsirinin öyrənilməsi;

2. Müxtəlif variantlı ilkin kimyəvi terapiyanın və rast gəlinən genetik mutasiyaların Çoxsaylı Mielomanın gedişinə və periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsirinin müəyyən olunması;

3. Yanaşı gedən xəstəliklərdən şəkərli diabetin və hipertoniya xəstəliyinin Çoxsaylı Mielomanın gedişinə və autoloji kök hüceyrələrin toplanmasına təsirinin araşdırılması;

4. Çoxsaylı Mieloma müalicəsində tətbiq olunan yeni dərmanların (velcade, talidomid, lenalidomid) periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsirinin araşdırılması;

5. Alınan nəticələr əsasında daha effektiv və səmərəli müalicə taktikasının alqoritminin hazırlanması.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- İlk dəfə olaraq Azərbaycanda Çoxsaylı Mieloma zamanı immunoqlobulinin tiplərinə və protein zəncirlərinə görə rast gəlməsi, kliniki-immunoloji xüsusiyyətləri, genetik mutasiyaları öyrənilmiş və onların xəstəliyin gedişinə təsiri araşdırılmışdır.

- Kimyəvi terapiya ilə birlikdə yeni dərman vasitələri ilə aparılan müalicənin kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri araşdırılmışdır.

- Yanaşı gedən xəstəliklərdən şəkərli diabetin və arterial hipertenziyanın Çoxsaylı Mielomanın kliniki gedişinə və periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri öyrənilmişdir.

- Aparılmış şüa və müxtəlif variantlı ilkin kimyəvi terapiyanı, həmçinin yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə almaqla daha effektiv müalicə taktikasının alqoritmi

hazırlanmışdır.

Tədqiqatın praktiki əhəmiyyəti:

- Tədqiqatın nəticələri yüksək dozalı kimyəvi terapiyanın aparılması məqsədilə yetərli sayda kök hüceyrə mobilizasiyasına təsir göstərən yanaşı gedən xəstəliklərin və digər faktorların təsirinin müəyyən olunması üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir.
- Çoxsaylı mieloma zamanı yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə almaqla fərdi effektiv müalicə protokollarının tərtib olunması optimal müalicə taktikasının işlənilib hazırlanmasında böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edir.
- Tədqiqatın nəticələri gündəlik hematoloji və onkoloji tədqiqatlar, eləcə də müvafiq tədris-metodik vasitələrin hazırlanması üçün mühüm praktiki əhəmiyyətə malikdir.

Müdafiyyə çıxarılan elmi müddəalar:

- Çoxsaylı mielomanın immunoqlobulin tiplərinə və protein zəncirlərinə görə rast gəlməsi öyrənilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, kliniki-immunoloji xüsusiyyətlərin xəstəliyin kliniki gedişinə əhəmiyyətli təsiri yoxdur.
- Xəstəlik zamanı aşkar olunmuş genetik mutasiyar ÇM-in kliniki gedişinə təsir etsə də, periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına əhəmiyyətli təsir etmir.
- Çoxsaylı mieloma zamanı yanaşı gedən şəkərli diabet, arterial hipertenziyza və onların müalicəsində istifadə olunan preparatlar əsas xəstəliyin kliniki gedişinə və periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına mənfi təsir göstərir.
- Yanaşı gedən xəstəliklər nəzərə alınmaqla şüa və müxtəlif variantlı ilkin kimyəvi terapiya aparılmış xəstələrin müalicəyə cavab reaksiyalarına əsaslanaraq daha effektiv müalicə taktikasının alqoritmi hazırlanmışdır.

Tədqiqatın nəticələrinin tətbiqi:

- Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-terapevtik klinikasının hematoloji şöbəsində, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Talassemiya Mərkəzi, Mərkəzi Klinik Xəstəxanası və Türkiyə Respublikası Ankara Universitetinin Tibb fakültəsinin hematoloji bölməsində tətbiq

edilmişdir.

Dissertasiya işinin müzakirəsi və publikasiya. Dissertasiyanın nəticələri Avrasiya Hematoloji Kongresi (oktyabr 2017, İstanbul, Türkiyə) və Azərbaycan Hematoloji Mütəxəssislər Beynəlxalq Konqresində (22 may 2019, Bakı, Azərbaycan) məruzə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas müddəaları 10 elmi işdə öz əksini tapmışdır. Alınmış nəticələr müəllifin 6 jurnal məqaləsində 2 elmi tezisdə verilmiş, 2 elmi-praktiki konfransının yekun toplusunda nəşr olunmuşdur.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya işi 135 səhifədə yazılmış, giriş, ədəbiyyat icmal, tədqiqatın materialı və metodları, müəllifin şəxsi tədqiqatları, alınmış nəticələrin müzakirəsi fəsilərindən, nəticələr, praktiki tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 7 şəkil və 22 cədvəllə illüstrasiya olunmuş, 206 ədəbiyyat mənbəyindən istifadə edilmişdir.

I FƏSİL. ÇOXSAYLI MİELOMANIN GEDİŞİ VƏ KLİNİKASI HAQQINDA MÜASİR TƏSƏVVÜRLƏR (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Çoxsaylı Mieloma (ÇM) müasir təbabətin ən aktual problemlərindən biridir. Belə ki, mieloma nisbətən az rast olunan bəd xassəli xəstəlik olmasına baxmayaraq, bütün dünyada xəstələnmə hallarına görə qan xərçəngləri arasında ilk yerlərdən birini tutur. Eyni zamanda bu xəstəlik bədxassəli hematoloji xəstəliklərin 10-15%-ni, bütün xərçəng xəstəliklərinin isə 1%-ni təşkil edir [8, s.225-249]. Təqdim olunan icmalda ÇM-in epidemiologiyası, patofiziologiyası, kliniki gedişinə təsir göstərən faktorlar və müalicəsinə müasir baxışlar nəzərdən keçiriləcəkdir.

ÇM sümük iliyyində yaranan monoklonal yüngül və ağır zəncir proteinlərinin (IgA, IgG, IgD, IgE) və (κ , λ) əmələ gəlməsinə səbəb olan plazmatik hüceyrələrin bədxassəli xəstəliyidir. Belə ki, bu xəstəlik zamanı sümük iliyyindəki limfoid kök hüceyrələrindən əmələ gələn B limfositlərdən klonal plazmatik hüceyrələr əmələ gəlir. Bu hüceyrələr isə öz növbəsində monoklonal immunoqlobulinlər və ya immunoqlobulinlərin yüngül zəncirini (paraprotein, M-protein) sintez edirlər. Bununla əlaqədar olaraq xəstələrdə normal immunoqlobulinlərin sintezi pozulur, sümüklərin destruktiv zədələnmələri, qanın reoloji xüsusiyyətlərinin pozulması, immun çatışmazlıq, böyrəklərin ağır zədələnmələri ilə xarakterizə olunan kliniki mənzərə müşahidə olunur. ÇM terminini ilk dəfə 1873-cü ildə J.Rustizky işlətməmiş, 1889-cu ildə xəstəlik Otto Kahler tərəfindən təsvir olunmuşdur [2, s.13-6; 9, s.223-234]. Xəstəlik dünyanın bütün ölkələrində əsasən yaşlı insanlarda rast olunur. “Yaşlı insanların xəstəliyi” olan bu problem orta yaş dövründə də təsadüf olunur. Blade və b. 1996-cı ildə 3278 xəstə üzərində apardığı tədqiqatlar göstərmişdir ki, onların 2,2%-ni 40, 0,3%-ni isə 30 yaşdan kiçik xəstələr təşkil edir. Son illərdə kişilərin qadınlara nisbətən daha çox xəstələnməsi (hər 10000 əhaliyə 4,3:3,2) qeyd olunur [2, s.13-6; 4, s.40-61;12,].

Qeyd etmək lazımdır ki, dünya praktikasında mieloma xəstəliyi ilə əlaqədar ən əhatəli statistik məlumatlar inkişaf etmiş ölkələrdə Durie B.G.M. tərəfindən

yekunlaşdırılmış icmala əsaslanır [4, s.40-61; 5, 8, s. 225-249; 11, s.1467-1473; 12]. Bizim Respublikamızda bu sahədə geniş elmi araşdırmalar aparılmamışdır.

Mieloma sümük iliyinin plazmatik hüceyrələrinin bədxassəli xəstəliyidir. Bu xəstəlik zamanı bədxassəli plazmatik hüceyrələr sümük iliyində toplanaraq, nəzarətsiz çoxalib monoklonal (strukturası təhrif olunmuş) immunoqlobulinlər (İg) və ya onların yüngül zəncirini (paraprotein, M-protein) sekresiya edirlər. Plazmositlər yalnız sümük iliyində deyil, həm də sümük iliyindən kənarında aşkar olunarsa, xəstəlik çoxsaylı mieloma (ÇM) adlanır.

ÇM-in etiologiyası tam aydın deyil. Bunun səbəbi ÇM-lı xəstələrin ayrı-ayrı ölkələrdə qismən sıxlığının az olması və dolayısı ilə kifayət qədər elmi araşdırmaların olmamasıdır. Araşdırmalar bəzi faktorların ÇM-ya tutulma riskinin artırdığını göstərmişdir. Bu faktorlardan ən vacibləri aşağıda göstərilmişdir. Lakin qeyd etməliyik ki, ÇM-in yaranmasında heç bir faktorun həlledici rol oynadığı təsdiqlənməyib. Bəzi alimlər müxtəlif səbəblərdən immun sistemin zəifləməsinin, genetik faktorların, piylənmənin, xüsusi peşə zərərlərinin, qidalanmanın, zərərli adətlərin (siqaret, alkoqol), kimyəvi maddələr və şüalanmaya məruz qalmanın ÇM-in yaranmasına təkan verdiklərini qeyd etmişlər [9, s.223-234; 19, s.116-119].

İmmun sistem. Mieloma xəstəliyi ilə xroniki infeksiyalar və autoimmun xəstəliklər arasında əlaqələrin öyrənilməsi məqsədilə bir çox elmi işlər aparılmışdır. Məsələn, bəzi elmi işlərdə allergik (bronxial astma, ekzema) və ya yoluxucu (vərəm) xəstəliklərin ÇM-in yaranması ilə əlaqəsi aşkar edilməmişdir [9, s.223-234]. Bundan fərqli olaraq revmatoid artrit və digər autoimmun xəstəliklərin mieloma xəstəliyinin etiologiyasında rolu haqqında bir-birini təkzib edən araşdırmalar vardır. Son illərdə QİÇS, Herpesvirus-8 və HCV-li xəstələrdə ÇM-in yaranma riskinin ciddi şəkildə yüksək olduğunu bildirən elmi işlər aparılmışdır və HHV-8 virusu əksər xəstələrin sümük iliyində aşkar olunmuşdur [20, s.876-885]. Onkoloji xəstəliklərin əsasən yaşlılarda inkişaf etməsini bəzi alimlər yaş artdıqca fizioloji immun çatışmazlığın yaranması ilə əlaqələndirirlər [21, s.824-842; 22]. Beləliklə, çoxsaylı mielomanın yaranmasında immun sisteminin iştirakı hələ də tam aydın deyil və daha dərinədən öyrənilməsini tələb edir.

Peşə amilləri və zərərli maddələr. Müşahidələr göstərir ki, xam neft, dəri və kosmetika sahələrində çalışanlarda ÇM-ya tutulma halları daha çoxdur. Herbisidlərlə, insektisidlərlə, neft məhsulları ilə, ağır metallarla, benzinlə, plastik və asbest kimi materiallarla sıx təmas xəstəlik riskini artırır [23, s. 311-9; 24, s.510-516]. Kənd təsərrüfatında çalışan, DDT (dixlor-difenil-trixloretan) maddəsi ilə işləyən əkinçilərdə ÇM riskinin yüksək olduğu göstərilmişdir [24, s.510-516; 25, s.889-895]. Siqaret və alkoqol istifadəsinin mielomala xəstələnmə riskini artırdığı haqqında dürüst nəticələr alınmamışdır [26, s.122-5].

Qidalanma. Bir çox elmi işlərdə meyvə və tərəvəzi daha çox istifadə edən insanlarda mieloma ilə xəstələnmə halları nisbətən az rast olunması bildirilsə də, bunu təkzib edən işlər də vardır [27, s. 626-628; 28, s.421-430]. Qırmızı ət, balıq və digər ət məhsullarının istifadəsi və ÇM-ın yaranması arasında ciddi bir əlaqə aşkar edilməmişdir. Piylənmənin mieloma üçün bir risk faktoru olub-olmadığını göstərən fərqli nəticəli işlər vardır [27, s.626-628; 29].

Radiasiya. İonlaşdırıcı radiasiyaya məruz qalan insanlar arasında ÇM yaranma riskinin yüksək olması haqqında bir-birini təkzib edən çox sayda elmi işlər vardır. Atom bombası sonrası yaponlarda və yüksək doza radioterapiya alan insanlarda mieloma xəstəliyinə tutulma hallarının artması təsdiq olunmuşdur [31, s. 68-29]. Amerikada aparılmış işlər göstərir ki, radioloqlar arasında ÇM daha çox rast gəlinir Çində aparılmış elmi işlərdə isə belə bir fərq aşkar edilməmişdir [32, 889-895].

Yaş və cinsiyyət. Bu xəstəliyə tutulanların böyük əksəriyyətinin yaşının 65-dən çox olması yaşın mieloma üçün ən önəmli faktor olduğunu göstərir. “*Multiple Myeloma Research Foundation*”-nin 2013-cü ildəki məlumatına görə xəstələrin 96%-nin yaşı 45, 75%-ki isə 70-dən çoxdur. Kişilərin qadınlara nisbətən ÇM-ya tutulma riski daha yüksəkdir. Bu rəqəm təxminən 1.25/1 nisbəti kimidir [33, s.21-33; 34, s.32-75; 35, s.479-488; 36, s.39-45].

İrq. Amerika xalqı içində qara irqin (Afrika mənşəli) ağ irqə nisbətən xəstəliyə tutulma ehtimalı 2 dəfə çoxdur [23, s.311-9; 30, s.533-540]. Asiya mənşəli Amerikalılarda isə bu nisbətən aşağıdır. Çində yaşayanlar dünyada ən aşağı ÇM-a

tutulma riskinə malikdirlər (cədvəl 1.1).

Cədvəl 1.1.

Çoxsaylı mielomanın epidemiologiyası

İrq/Xalq	Çoxsaylı mielomaya tutulma ehtimalı (100.000 nəfərdə)
ABŞ	3-4
Qara (Afrika mənşəli amerikalı)	9.8
Qafqaz mənşəli amerikalı	4.3
Ağ (Qərb ölkələri)	4
Çin	<1

Durie BGM. Concise Review of the Disease and Treatment Options Multiple Myeloma // published by International Myeloma Foundation, 2011/2012 ed. [12].

Ailə və irsiyyət. Bir çox araşdırmalar ÇM xəstəliyi olan ailələrdə xəstəliyə tutulma riskinin 2-4 dəfə yüksək olduğunu göstərmişdir. Müxtəlif çalışmalarda gen mutasiyalarının, xüsusilə də interleykin-6 (İL-6) və İL-10 gen polimorfizmlərinin ÇM-lə əlaqəli ola biləcəyi iddia edilir [33, s.21-33; 34, s.32-75].

Mahiyyəti bilinməyən monoklonal qammopatiya (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS) - asimptomatik plazma hüceyrə xəstəliyidir. Bu zaman zərddabda M-protein səviyyəsi <3g/dl, sümük iliyində isə <10% monoklonal plazmatik hüceyrələr müşahidə olunur. Qeyd olunanlarla yanaşı xəstədə orqan və sümük sistemi zədələnməsi müşahidə edilmir [37, s.389-400; 38, s.3016-3022]. Diaqnoz qoyulduğunda mütləq digər plazmatik hüceyrə xəstəlikləri (MM, SMM, Plazma hüceyrəli leykemiya, plazmasitoma, AL-amiloidoz, ağır zəncir xəstəliyi), monoklonal qammopatiya ilə keçən sindromlar (POEMS, soyuq aqqlütinin xəstəliyi, krioglobulinemiya, skleromiksedema və s.) və limfoproliferativ xəstəliklər (Valdenstrem makroqlobulinemiyası, xroniki limfoleykoz, qeyri-Hoçkin limfoması) inkar edilməlidir [39; 40, s.457-468]. Xəstəlk üç subtipdə (qeyri-İgM, İgM, yüngül zəncir) rast gəlinir. 50 yaşdan yuxarı populyasiyada 3-4% (orta yaş 72) müşahidə

olunur [40, s.457-468]. Mayo Klinikası (ABŞ) tərəfindən MGUS-un ÇM-ə keçməsinə qeyri-İgG izotip, serum M-protein səviyyəsinin 1,5 g/dl-dən yüksək olması və anormal sərbəst kappa/sərbəst lambda nisbəti üç böyük risk faktoru olaraq qəbul edilmişdir. Xəstələr risk faktorlarının sayına əsasən aşağı (0), aşağı-orta (1), yüksək-orta (2) və yüksək (3) qruplara bölünmüşdür. 20 illik analiz bu qruplarda müvafiq olaraq ÇM-ə keçmə faizinin 5, 21, 37, 58 (orta hesabla 20%) olduğunu müəyyən etmişdir [41, s.31-35; 42, s.945-948]. 2010-cu ildə İMWG (Beynəlxalq mieloma işçi qrupu) tərəfindən Mayo Klinikasının risk faktorları əsas götürülərək MGUS-lu xəstələrin müayinə və müşahidə olunması üçün rəhbərlik hazırlanmışdır [42. s.945-948].

Simptomsuz mieloma (*smoldering multiple myeloma* - SMM) zamanı monoklonal protein səviyyəsi ≥ 3 g/dl və/və ya sümük iliyində $\geq 10\%$ plazma hüceyrəsi müşahidə olunur, orqan və sümük zədələnməsi olmur [38, s. 432-439; 39, s.5573-5581]. SMM-in simptomatik mieloma illik keçmə riski 10% və bütün mielomalı xəstələrin 15%-ini təşkil edir [41, s.31-35].

Aparılan araşdırmalar göstərmişdir ki, MGUS-un ÇM-a keçmə riski 1%, SMM üçün isə 10% təşkil edir. Sağlam insanlar arasında hətta mieloma xəstəliyinə tutulma riski yüksək olan qara irqdə bu ehtimal 100.000-də 10 nəfərdir. Bütün sağlam insanlar üçün mielomaya tutulma ehtimalı 100.000-də 4 olaraq qəbul etsək, MGUS-lu xəstələr 250 qat, SMM-lilər isə 2500 qat daha yüksək riskə sahibdirlər [43, s.4529-4535; 44, s.65-71].

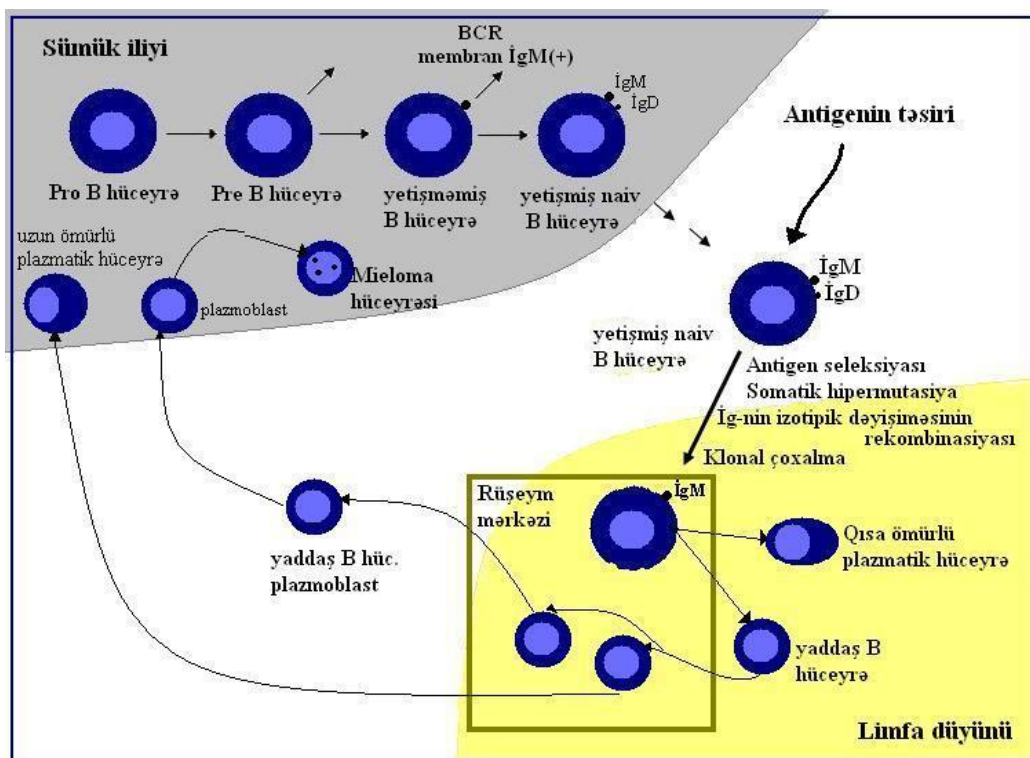
MGUS və SMM-li xəstələr ÇM və ya digər limfoproliferativ xəstəliklərin klinik, laborator və instrumental müayinələrlə təsdiq edilmiş əlamətləri ortaya çıxanadək müalicə olunmamalıdırlar [45, s.175-181; 46, s.3003-3015; 47, s.213-219].

Plazma hüceyrəli leykemiya (PHL). ÇM-in nadir rast gəlinən və aqressiv variantı olmaqla yanaşı, xəstəliyin terminal mərhələsində inkişaf edə bilər. Periferik qanda $>2 \times 10^9/L$ və ya 20% plazmatik hüceyrələr təyin edilir, orqanomeqaliya, sümük iliyinin atipik plazmatik hüceyrələrlə infiltrasiyası, yüksək miqdarda laktatdehidrogenaza (LDH), yüksək yüngül zəncir (*Bence Jones* zülalları) səviyyələri

və ekstramedullyar ocaqların olması ilə müşayiət olunur. PHL xəstələri standart müalicə protokollarına cavab vermirlər və pis proqnoza sahibdirlər. Xəstələrin çox az bir hissəsi 6 aydan çox yaşayır [48, s.396-78].

Simptomatik mieloma. Mieloma diaqnozu qoyulması üçün serum və ya sidikdə monoklonal protein (xəstələrin 3%-i non-sekretordur), sümük iliyində 10%-dən yüksək klonal plazmatik hüceyrələrin və ya klonal plazmasitom, orqan zədələnməsini göstərən anemiya, sümük zədələnməsi, böyrək çatışmazlığı, hiperkalsemiya kimi əlamətlərinin hər hansı birinin olması vacibdir [49, s.432-439]. Xəstələrin böyük əksəriyyəti sümük ağrısı, çəkinin azalması, anemik sindrom, təkrarlanan infeksiyaların olmasından şikayət edirlər.

Patogenezi. Plazmatik hüceyrələr immun sistemin yaranmasında böyük rol oynayan B limfositlərdən, onlar isə sümük iliyindəki limfoid kök hüceyrələrdən əmələ gəlir. Sümük iliyində polipotent kök hüceyrələrdən pro-B, onlardan isə pre-B hüceyrələr əmələ gəlir. Pre-B hüceyrələrində sitoplazmatik μ (İgM ağır zəncir) təyin edilir [50, s. 6333-6338]. Bu hüceyrələr yüngül zəncir olan kappa və lambda sintez edərək əvvəlcə yetkin olmayan B hüceyrələrə çevrilir (ilk dəfə membranda İgM təyin olunur). Bu hüceyrələrdə B hüceyrə antigen reseptoru (BCR) əmələ gəlir, daha sonra isə hüceyrə membranında yeni İgD reseptoru və tam yetkin B limfositlər yaranır [51, s.1362-1369].

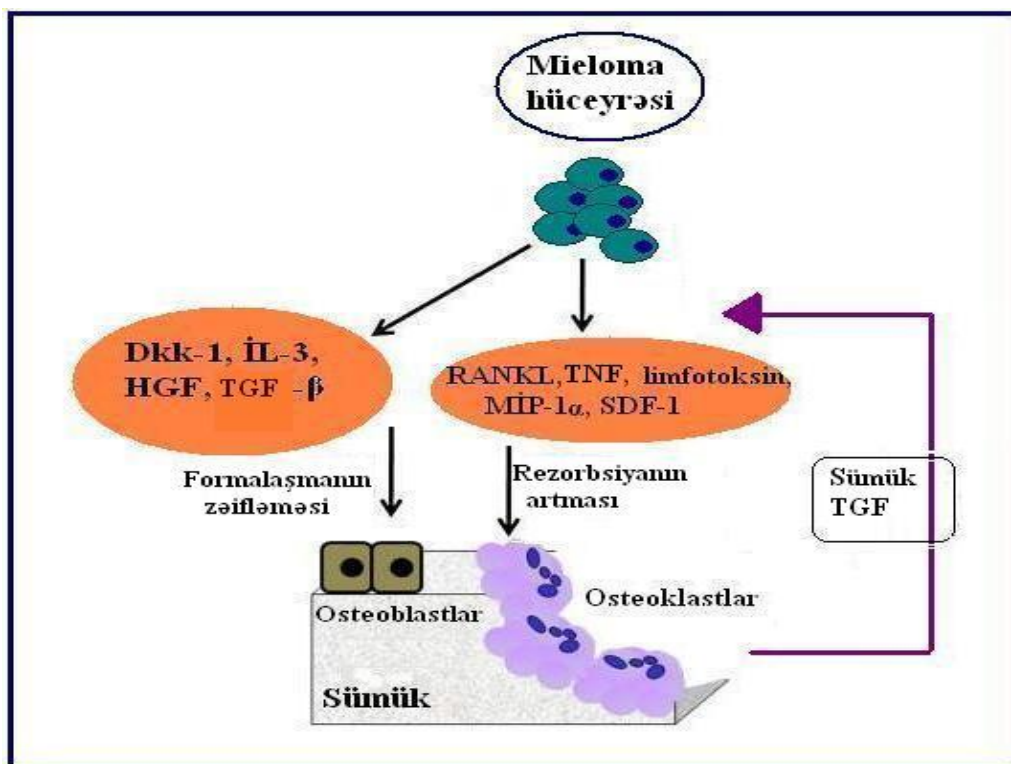


Şəkil 1.1. B-limfositlərin yetkinləşmə mərhələləri (Bergsagel 2005)

Limfositlərin fizioloji funksiyaları pozulmadığı hallarda B limfositlər hər hansı infeksiyaların (antigenin) təsirinə məruz qaldıqda dəyişikliyə uğrayaraq plazmatik hüceyrələrə çevrilir və anticisimlər – immunoqlobulinlər sintez edərək xəstəlik törədicilərinə qarşı mübarizəyə qoşulurlar [50, s.5573-5581; 51, s.1362-1369]. Antigenlə qarşılaşdıqdan sonra B limfositlər tərəfindən ilk sintez olunan İgM anticismi birincili immun reaksiyada fəal iştirak edir. Antigenlərlə sonrakı qarşılaşmanın nəticəsində daha güclü ikicili immun cavab yaranır və İgG, İgA, İgE sintez olunur. Növbəti mərhələdə limfa düyünlərinin rüşeym (germinal) mərkəzində B limfositlər klonal çoxalma, antigen seleksiyası, somatik hipermutasiya və immunoqlobulinlərin izotipik dəyişilmə rekombinasiyası mərhələlərini keçirlər (*affinity maturation*). Burada DNT modifikasiyaları (İgH translokasiyası, hiperdiploidiya, siklin D disreqlulyasiyası və s.) nəticəsində ilk pre-mieloma hüceyrələr olan yaddaş B hüceyrələri/plazmoblastlar və qısa ömürlü plazmatik hüceyrələr yaranır [52, s.1121-1127; 54, s.780-791]. İmmun reaksiyanın məhz bu mərhələsində ilk onkogen təsir yaranır.

Beləliklə, B-hüceyrələr əvvəlcə sümük iliyyində, sonra isə limfoid toxumaların germinal mərkəzində müəyyən differensiasiya mərhələləri keçərək, yenidən sümük

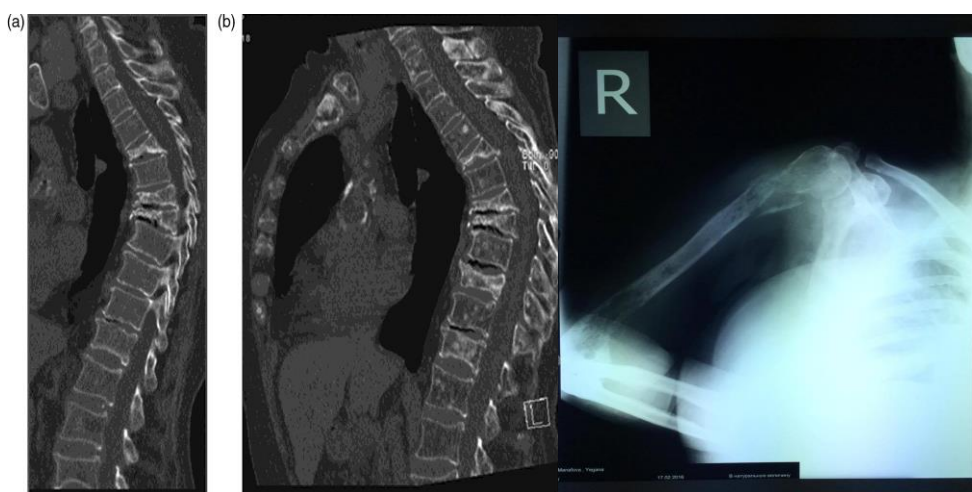
iliyinə qayıdırlar (şəkil 1.1). Növbəti mərhələdə plazmablastlar sümük iliyinə yerləşərək ikinci onkogen təsirə məruz qalırlar və klonal mieloma hüceyrələrinə çevrilirlər [52, s.1121-1127]. Mieloma hüceyrələri CD138⁺, CD56⁺, CD38⁺ markerlərini daşıyırlar [53, s.3045-3049]. Sümük iliyinin mikro-əhatəsində mieloma hüceyrələri ilə stroma hüceyrələrinin qarşılıqlı təsiri nəticəsində stroma hüceyrələri ilə yanaşı osteoblast və ostoklastlar da İL-6 (mieloma inkişaf faktoru), TNF- α , İGF-1, VEGF, RANKL kimi sitokinlər sintez edirlər [50, s.5573-5581; 51, s.1362-1369]. Bunun nəticəsində mieloma hüceyrələrinin İL-1 β sintez edərək mieloma xəstəliyinin sürətlənməsində iştirak etdikləri ehtimal edilir. Sitokinlərin təsiri ilə osteoblastların aktivliyinin azalması, osteoklastların isə aktivləşməsi baş verir ki, bu da sümüklərin rezorbsiyasını artıraraq osteolitik ocaqların yaranmasına gətirib çıxarır (şəkil 1.2, 1.3). Eyni zamanda ÇM zamanı sitokinlərin sekresiyasındakı dəyişikliklərlə əlaqədar olaraq angiogenezin aktivləşməsi baş verir [50, s.5573-5581].



Şəkil 1.2. Plazmatik hüceyrələr və sümük hüceyrələri arasındakı maddələr mübadiləsi (Bergsagel 2005)

ÇM zamanı, sümük iliyində plazmatik hüceyrələr anormal və nəzarətsiz çoxalaraq monoklonal immunoqlobulinlər (İg) və ya İg-in yüngül zəncirini (paraprotein, M-protein) sekresiya edirlər. Mieloma hüceyrələrin xarakterik xüsusiyyəti onların monoklonal zülallar sintez etməsidir ki, bunlar da qana keçir və sidiklə xaric olurlar. Mieloma hüceyrələrdə immunoqlobulinlərin hazırlanmasına cavabdeh olan genlərdə mutasiyalar baş verir ki, bu zaman onların hazırladığı M-zülallar yəni monoklonal zülalların strukturunda aminturşuların ardıcılığı pozulmuş olur. Belə hallarda immunoqlobulinin normal anticisim funksiyası itirilir. İmmunoqlobulinlərin strukturunun və funksiyasının pozulması aşağıdakı nəticələrə gətirib çıxarır [55, s.1889-1893].

Mieloma hüceyrələrinin nəzarətdən çıxaraq sürətlə inkişafı skletin destruksiyasına (şəkil 1.3), sümük iliinin çatışmazlığına, plazmanın həcmnin və onun özülülüyünün artmasına səbəb olur. Bu zaman normal immunoqlobulinlərin hasilatı azalır və böyrək çatışmazlığı inkişaf edir. Bununla bərabər, MGUS zamanı xəstəlik uzun illər boyunca simptomuz gedişə malik ola bilər [56, s.791-5; 57, s.6333-6338]. Xəstəliyin simptomatik mərhələsində klinikada ancaq sümüklərdə ağrılar müşahidə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, xəstəliyin gedişində çoxlu sayda residiv və remissiya dövrləri müşahidə oluna bilər.



Şəkil 1.3. Mieloma xəstəliyində çoxsaylı sümük zədələnmələri Hideshima T., Bergsagel P.L. 2004

Mieloma mahiyyəti bilinməyən monoklonal qammapatiya (MGUS) kimi bilinən mielomaöünü xəstəlikdən başlayır [57, s.6333-6338; 58, s.607-611]. MGUS zamanı sümük iliyində 10%-dən az monoklonal plazmatik hüceyrə, zərdabda 3g/dl-dən az monoklonal protein olması, orqan və sümük zədələnməsinin olmaması müşahidə olunur. MGUS hər il 1% hallarda ÇM-ə keçir. Bir çox araşdırmalar bütün mielomalı xəstələrin MGUS mərhələsindən keçərək “səssiz mieloma” (SMM, asimptomatik), sonra isə ÇM-ə, plazmasitom və plazma hüceyrəli leykoza keçdiyini göstərir [43, s.4529-4535; 46, s.3003-3015; 57, s.6333-6338]. SMM-li xəstələrdə monoklonal protein səviyyəsi 3g/dl-dən, sümük iliyində plazmasitozun 10%-dən yuxarı olması, orqan və sümük zədələnməsinin olmaması müşahidə edilir. SMM ilk 5 ildə 10%, sonrakı illərdə 1-3% hallarda ÇM-ə keçir [41, s.31-35; 42, 43, s.4529-4535; 58, s.607-611]. Son illər mieloma genomu araşdırmalarında bəzi epigenetik faktorların, C-Myc, K-Ras, N-Ras onkogenləri, xromosom 13 delesiyası, t (4;14) və digərlərinin mielomanın patogenezinə ciddi rol oynadıqları hesab edilir [59, s.842-854; 60, s.3412-8]. FISH analizlərində mieloma klonundakı hüceyrələrin təxminən yarısında İg ağır zəncir translokasiyaları (14q32) təyin edilir. Bu xəstələrdə proqnozun daha pis, Del17p olanlarda isə plazma hüceyrəli leykemiya keçmə ehtimalının daha yüksək olması təsdiqlənmişdir [59, s.842-854]. Qeyd etmək lazımdır ki, çoxsaylı araşdırmaların aparılmasına baxmayaraq hələ də mieloma xəstələyinin yaranmasında ilk onkogen təsirin mahiyyəti tam dəqiq öyrənilməmişdir.

Mieloma diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün aparılan müayinələrlə yanaşı, xəstəliyin mərhələsini və proqnozunu müəyyən edən müayinələr də aparılmalıdır. Bu müayinələrə laborator (hemoqramm, EÇS, kreatinin, albumin, sidik cövhəri, sidik turşusu, sidik və serum immunfiksasiyalı elektroforezi, kalsium, b2 mikroqlobulin, LDH, CRP), sümük iliği biopsiyası, aspirasiyası, axın sitometriyası, sitogenetik, FISH analizi və instrumental müayinələr (Rg, MRT, CT, PET CT) daxildir .

İmmunoqlobulinlərə görə ÇM-in İgG, A, yüngül zəncir, biklonal, non-sekretor, M, D, E izotiplərinə rast gəlinir. ABŞ-ın Mayo Clinic mərkəzində 1027 xəstədə aparılan araşdırmaya əsasən İgG tip 52%, İgA 30%, yüngül zəncir xəstəliyi (*Bence Jones* mieloma) 16%, qeyri-sekretor, İgD və biklonal ÇM 2-3%, IgE, IgM çox nadir

ÇM-li xəstələrdə rast gəlməmişdir [61, s.187-192].

Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu (IMWG) tərəfindən “aktiv mielomanın diaqnostik kriteriyaları” hazırlamışdır və bunlar aşağıdakılardan ibarətdir: zərdab və ya sidikdə M protein, sümük iliyində klonal plazmatik hüceyrələr və ya təsdiqlənmiş plazmasitom olması ilə yanaşı aşağıdakılardan birinin olması əsas şərtidir [62, s.21-26].

C - hiperkalsemiya ($>11.5\text{mg/dl}$ - $> 2.65\text{mmol/l}$)

R – böyrək çatışmazlığı (kreatinin $>2\text{mg/dl}$, $>177\text{mmol/l}$)

A – anemiya ($<\text{Hb } 10\text{ g/dl}$ və ya normadan 2g/dl az)

B – sümük xəstəliyi (litik ocaqlar və ya osteopeniya).

İmmunofenotipik xüsusiyyətlər. Mieloma hüceyrələrində CD38+ və CD138+, CD56+, bəzən CD10, CD28, c-kit müsbət olur. Normal plazmatik hüceyrələrdə CD19+ və CD56 olur. CD19+, CD28+, CD81+ və CD117 olan xəstələrin proqnozu daha pisdır [53, s.3045-3049].

M proteinin (M komponent, mieloma proteini və ya M “spike”) olması xəstəliyin əsas xüsusiyyətidir, 97% hallarda Ig və ya sərbəst yüngül zəncir şəklində zərdab və sidik protein immunfiksasiya elektroforezi analizləri ilə təyin edilir [63, s.1312-1317]. 3% xəstələrdə monoklonal protein təyin edilmir (qeyri-sekretor mieloma), lakin bu xəstələrin əksəriyyətində anormal sərbəst kappala/lambda nisbəti müşahidə olunur [64, s. 842-854; 65, s.1-10].

Mieloma xəstəliyinin əsas klinik əlamətlərindən olan anemiya sümük iliği infiltrasiyası və İL-6 tərəfindən edilən təsirlər nəticəsində eritropoezin zəifləməsi ilə bağlıdır. Böyrək çatışmazlığı olarsa, eritropoetin sintezinin azalması da anemiya yaradır. Aparılan kimyəvi və radioterapiyalar, yanaşı xəstəliklərin olması (hipotiroidizm, diabet, autoimmun hemoliz və s.) anemiyayı dərinləşdirə bilər.

Mieloma sümüklərdə litik, destruktiv ocaqlara, osteopeniya və patoloji sınıqlara səbəb olur. Sümüklərdə mieloma ocaqları 75% hallarda rast gəlir, daha çox kəllə, onurğa, qabırğa, döş, qalça və digər sümüklərdə olur [62, s.21-26; 64, s. 842-854]. 25% xəstələrdə kreatinin yüksəkliyi ($>2\text{mg/dl}$) müşahidə olunur. Müalicə ilə 50% xəstələrdə böyrək funksiyaları bərpa oluna bilər [65, s.1-10]. Yüngül zəncir

xəstəliyi, İgD mieloma, hiperkalsemiya, nefrotoksik dərmanlar, bifosfonatlar böyrək çatışmazlığı yaranma riskini artırır amillərdəndir. Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə orta yaşama müddəti və müalicənin effekti xeyli azdır [66, s.621-631].

Hiperkalsemiya 18-30% xəstələrdə müşahidə olunur, 11.5mg.dl-dən yüksək olması müalicə başlanması üçün əsas göstərişlərindən biridir [67, s.529-534].

Qan qatılığı sindromu mieloma xəstələrinin 7%-də müşahidə olunur, yüksək səviyyədə patoloji immunoqlobulin və paraprotein sintezinə bağlıdır. Dəri və selikli qişa qanamalarına, görmə zəyifləməsi, nəfəs və ürək çatışmazlığı, tromboz və nevroloji əlamətlərə səbəb olur [67, s.529-534; 68, s.771-778].

Təsnifatı və proqnostik kriteriyaları. Mieloma xəstəliyində ən vacib proqnostik kriteriyalarından biri diaqnoz qoyulan zaman xəstəliyin mərhələsidir. 1975-ci ildə Durie və Salmon tərəfindən hazırlanan təsnifat indiyə qədər ən çox istifadə olunan və əksəriyyət tərəfindən qəbul olunan sistemlərdən biridir [64, s. 842-854]. Bu təsnifatda monoklonal protein, hemoqlobin, kalsium səviyyəsi, sümük ocaqlarının sayı nəzərə alınır. Eyni zamanda qan zərdabında kreatinin səviyyəsinə görə mərhələlər yarımqruplara bölünür (cədvəl 1.2). PET və maqnit rezonans tomoqrafiyasının müayinələrinin nəticələrinin də əlavə edilməsi ilə bu təsnifat daha da təkmilləşdirilərək Durie-Salmon PLUS sistemi kimi istifadə olunur. Sonrakı illərdə qan zərdabında β_2 -mikroqlobulin və albuminin səviyyəsi də nəzərə alınmaqla yeni təsnifatlar təklif olunmuşdur (SWOG, İSS, İMWG).

Cədvəl 1.2.

Durie-Salmona görə çoxsaylı mielomanın kliniki mərhələləri (Durie B.G., Salmon S.E.1975)

Mərhələ	Kriteriya	Təxmini şiş kütləsi
I	1. Hemoqlobin > 10g/dl 2. Kalsium normal və ya < 12mg/dl 3. Sümük rengenogramında normal və ya tək solitar plazmasitom	< 0.6x10 ¹² hüceyrə/m ³

	<p>4. Zəif M-protein sintezi</p> <p>a. İgG <5g/dl</p> <p>b. İgA <3g/dl</p> <p>c. Sidikdə yüngül zəncirli <i>Bens Cons</i> zülalları <4g/24s</p>	
II	I və III-cü mərhələlərə uyğun olmayan xəstələr	0.6-1.2x10 ¹² hüceyrə/m ³
III	<p>1. Hemoqlobin <8.5 g/dl</p> <p>2. Kalsium>12mg/dl</p> <p>3. Çox sayda sümük ocaqları</p> <p>4. Yüksək M-protein sintezi</p> <p>a. İgG> 7g/dl</p> <p>b. İgA>5g/dl</p> <p>c. Sidikdə yüngül zəncirli <i>Bens Cons</i> zülalları >12g/s</p>	>1.2x10 ¹² hüceyrə/m ³

Qan zərdabında kreatinin səviyyəsinə görə hər bir mərhələ öz növbəsində 2 yarımmərhələyə bölünür: A< 2mg/dl; B >2mg/dl.

Bu təsnifata görə orta yaşama müddəti hesablanmışdır: IA – 61ay; II A, B – 55ay; IIIA - 30 ay; IIIB - 15 ay təşkil etmişdir [68, s.771-778].

2003-cü ildə Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu β_2 -mikroqlobulin və albuminin səviyyəsinə görə yeni təsnifat təklif etmişdir (cədvəl 1.3). β_2 -mikroqlobulin, mielomada ən vacib proqnostik kriteriyalardan biri olaraq, şişin kütləsini və böyrək zədələnməsini göstərir. Bu təsnifata əsasən birinci mərhələdə olan xəstələrin orta yaşama müddəti 62 ay, ikincidə 44 ay, üçüncüdə isə 29 ay təşkil etmişdir [69].

Cədvəl 1.3.**Mielomanın beynəlxalq mərhələndirmə sistemi**

Mərhələ I	β_2 -mikroqlobulin < 3.5 mg/l Albümin \geq 3.5 g/dl
Mərhələ II	β_2 -mikroqlobulin < 3.5 mg/l Albümin < 3.5 g/dl və β_2 -mikroqlobulin 3.5-5.5 mg/l
Mərhələ III	β_2 -mikroqlobulin > 5.5 mg/l

(ISS Greipp PR, Miguel JS, 2005).

Qeyd etmək lazımdır ki, bu sistemdən yalnız mielomanın digər diaqnostik kriteriyaları ilə müşahidə olunan xəstələrdə istifadə etmək olar. Belə ki, MGUS və asimptomatik mielomalı, həmçinin diabet və hipertenziya nəticəsində böyrək disfunksiyası olan xəstələrdə β_2 -mikroqlobulin səviyyəsinin çox yüksəlməsini mielomanın III mərhələsi kimi qiymətləndirmək olmaz. Bu səbəb Beynəlxalq mərhələndirmə sisteminin çatışmayan cəhətidir. Ona görə də Beynəlxalq mərhələndirmə sistemini Durie-Salmona görə çoxsaylı mielomanın kliniki mərhələləri ilə birlikdə istifadə etmək məsləhət görülür.

Yuxarıda göstərilənlərlə yanaşı ÇM zamanı xəstənin ümumi vəziyyəti, yaşı, aparılmış müalicə nəticəsində alınan cavab, C reaktiv zülal və laktat dehidrogenazanın fəallığı, sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin klonlaşmasını və bölünmə sürətini göstərən PCLİ (plazma hüceyrə işarələnmə indeksi) xəstəliyin proqnostik kriteriyalardandır [68, s. 771-778].

Son illər mielomanın genetik faktorlar əsasında tərtib olunmuş təsnifatlarından da istifadə olunmaqdadır (mSMART) [69]. Artıq məlumdur ki, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 17p13 delesiyası və PCLİ > 3% olan xəstələr yüksək risk qrupuna aid edilirlər [70, s.1283-1296]. Bu xəstələr 25% təşkil edir və standart müalicə protokollarına cavab vermirlər. 75% xəstələr əsasən t(6;20), t(11;14)-ə və yaxşı proqnoza malikdirlər [70, s.1283-1296; 71, s. 863-879].

Müalicə. Çoxsaylı mielomanın spesifik müalicəsini yalnız xəstəliyin simptomların əmələ gəldiyi və M-zülalların qanda toplandığı mərhələdə başlamaq məsləhət görülür. Belə ki, mieloma və ya mieloma zülalları ilə əlaqədar sümüklərin

disfunksiyası (sümüklərin zədələnməsi və ya osteoporoz), böyrək çatışmazlığı, progressivləşən sitopeniya (anemiya, neytropeniya), qanda kalsiumun miqdarının artması, sinir sisteminin və həyati vacib orqanların zədələnməsi halları müalicə tələb edir [67, s.389–400]. Müalicənin əsas məqsədi spesifik problemlərlə mübarizə aparmaq və xəstəliyin gedişini nəzarət altında saxlamaqdır. Bunun üçün aşağıdakı müalicə metodları tətbiq olunur.

Şüa terapiyası. Şüa terapiyası mielomanın müalicəsinin əsas metodlarından biridir. Sümüklərin destruksiyası, güclü ağrı simptomları, sinirlərin və yaxud onurğa beynin sıxılması kimi ağır lokal problemləri olan xəstələrdə yerli şüa müalicəsi çox faydalıdır. Lakin bu metodun çatışmazlığı ondan ibarətdir ki, şüa müalicəsi daima müalicə zonasında sağlam sümük iliyi hüceyrələrini zədələyir. Belə hallarda, böyük normal sümük iliyi zonasını əhatə edən geniş şüalanma sahələrindən çəkinmək lazımdır. Ümumi strategiya sistemətiq kimyəvi terapiyaya əsaslanaraq problemlə nahiyələr üzərində şüa müalicəsinin istifadəsini azaltmaqla, xəstəliyə ümumi nəzarət etməkdir. Bütün bədənin ümumi şüalandırılması (*total body irradiation*) və yaxud, növbəli olaraq bədənin yarısının şüalandırılması yüksəkdozalılı kimyəvi terapiya transplantasiya ilə birlikdə, tez-tez residivlər verən və müalicəyə qarşı refrakterlik olan hallarda tətbiq olunur. Əvvəllər transplantasiyaya hazırlıq məqsədilə bütün bədənin şüalandırılmasından istifadə olunmasına baxmayaraq müasir tədqiqatlarla bu metodun nəinki əlavə üstünlüyü müəyyən olunmadı, əksinə, yüksək toksikliliyi aşkar edildi. Beləliklə, artıq kök hüceyrələrinin transplantasiyasına hazırlıq məqsədilə bədənin ümumi şüalandırılması metodu məsləhət görülmür. Müalicəyə refrakterliyi olan xəstələrin şüalandırılması xəstəliyi müvəqqəti olaraq nəzarətdə saxlamaq məqsədilə aparılır. Bu metod aqressiv və aktiv mieloma zamanı çox az hallarda müvəffəqiyyətli olur. Bundan başqa, böyük ərazinin şüalandırılması normal sümük iliyini dağıdaraq, özündən sonra digər müalicə metodlarının tətbiq edilməsini çətinləşdirir və hətta mümkünsüz edir.

Dəstəkləyici müalicə. Son illərdə bir çox tədqiqatçılar adi və ya yüksək dozada kimyəvi terapiyanın köməyi ilə alınmış remissiyanın uzunmüddətli olmasını alfa-interferonun tətbiqi ilə əlaqələndirirlər. Lakin bu sahədəki digər araşdırmalar

birmənalı olmayan nəticələr verir. Digər tədqiqatlar isə interferonun effektivliyinin başlanğıcda kimyəvi terapiya ilə birlikdə aparıldıqda artmasını qeyd edirlər.

Standart kimyəvi terapiya. Mielomanın ilk müalicəsi melfalan kəşf olunduqdan sonra 1962-ci ildə aparılmışdır. Melfalanla prednizalonun birlikdə istifadə olunması mielomanın müalicəsinin əsasını təşkil etsə də, bu preparatın sümük iliyinin sağlam kök hüceyrələrinə zədələyici təsirini nəzərə alaraq hazırda digər müalicə variantları da nəzərdən keçirilir [13, s.24-26]. Bu nöqteyi-nəzərdən melfalan/prednizalonun alternativ kimi talidomid/deksametazon kombinasiyasından da istifadə olunur ki, bu kombinasiya normal kök hüceyrələrini zədələmir. Bundan əlavə, təhlükəsiz və tətbiqi çətinlik törətməyən sotoksana (siklofosfamidə) da üstünlük verilir. ÇM-in standart kimyəvi terapiyasında VAD protokolunu qeyd edə bilərik, lakin son illərdə o öz yerini proteosom inhibitoru olan bortezomib və immunomodulyator lenalidomidə vermişdir [72].

Son 5 ildə kliniki praktikaya daxil edilmiş yeni dərman preparatları ÇM-in müalicəsində seçim imkanlarını daha da genişləndirir. Bu dərmanlardan carfilzomib [74, s.142-152], proteaz inhibitorları, immunomodulyatorlar və lenalidomide [75, s. 1621-1634] Amerika və Avropanın klinikalarda çox müvəffəqiyyətlə geniş tətbiq olunur. Yeni aktiv dərmanların müxtəlif kombinasiyaları xəstəliyin residivlərinin qarşısının alınmasında və müalicəsində istifadə oluna bilər. Bir kombinasiyaya qarşı refrakter olan xəstələr digərlərinə cavab verirlər. Residivlərin müalicə taktikası kompleks şəkildə olmalıdır. Müalicə rejiminin seçilməsi isə xəstəliyin dövründən, əvvəlki müalicəyə cavabından, əvvəlki müalicənin tolerantlığından, residivin aqressivliyindən və xəstənin ümumi vəziyyətindən asılıdır. Hətta yüksək risk qrupuna daxil olan xəstələrin müalicəsində göstərilən ən son dərmanlardan istifadə etməklə uğurlu nəticələr əldə etmək olar [74, s.142-152; 75, s.1621-1634; 76, s.38].

ÇM-li xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyadan sonra remissiya alındıqdan sonra kök hüceyrələrinin toplanılmasına başlanılır. Lazımı qədər kök hüceyrələri toplandıqdan sonra yüksək dozalarda kimyəvi terapiya aparılır. Nəhayət, bundan sonra APKH transplantasiyası həyata keçirilir. Transplantasiyadan əvvəl YDKT-ni aparmaqda məqsəd sümük iliyindəki şiş hüceyrələrini məhv etmək və sonradan

toplanmış kök hüceyrələrini yenidən orqanizmin özünə köçürməklə onların sümük iliyində toplanmasına nail olmaqdır [77, s. 621-631; 78, s.1-10; 79, s.529–534; 80, s. 1887–1893; 81].

ÇM-də aparılan müalicənin nəticəsini qiymətləndirmək məqsədi ilə bir çox mieloma araşdırma qrupları tərəfindən müalicəyə cavab və residiv kriteriyaları hazırlanmışdır (EBMT, ECOG, SWOG) [12, 82]. Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu tərəfindən 2006-cı ildə EBMT kriteriyalarına əlavələr edilərək gündəlik praktikada daha çox istifadə olunan beynəlxalq cavab və residiv kriteriyaları (*international response criteria, IRC*) təklif edilmişdir (cədvəl 1.4, 1.5).

Cədvəl 1.4.

Beynəlxalq Mieloma İşçi Grupunun (İMWG) müalicəyə cavab kriteriyaları

Nəticə	Plazma hüceyrəsi (PH)	Serum	M protein	k/λ	Yumşaq toxuma Plazmasitom
mTC	≤5% klonal PH olmaması	İF- normal İg səviyyəsi	İF-	N	–
TC	≤5%	İF-	İF-	N	–
ÇYQC		İF+, ≤90% azalma	İF+ <100mg/24s		
QC	≥30% azalma	≥50% azalma	<200mg/24s		
SX	TC, ÇYQC, QC kriteriyalarının olmaması				

Qeyd. k-kappa, λ-lambda, mTC-mükəmməl tam cavab, TC-tam cavab, ÇYQC-çox yaxşı qismi cavab, QC-qismi cavab, SX-stabil xəstəlik, İF-İmmunfiksasiya.

(Weiss BM, Abadie J, Verma P, 2009)

Cədvəl 1.5.

Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupunun (İMWG) residiv kriteriyaları [9, s.223-234].

Nəticə	Plazma hüceyrəsi	M protein serum	M protein sidik	HgB>2g/dl azalma Hiperkalsemiya (>11.5 mg/dl) Kreatinin>2mg/dl	Yumşaq toxuma plazmasitoması və ya sümüklərdə ocaqlar
Proqressiv xəstəlik	>10% artma	≥0.5 g/dl artma	≥200 mg/24 s	-	+
Klinik residiv		İF-/+	İF-/+	+*	Yeni və/və ya artma
Tam cavab zamanı residiv (TCR)	≥5%	İF+ EpH+	İF+ EpH+	+*	+

*Hər hansı birinin olması, İF- immunofiksasiya, EpH-elektroforez

Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et all. 2006. Bəzi hallarda mükəmməl tam cavab alınmasına baxmayaraq residivə səbəb olan minimal qalıq xəstəlik (*minimal residual disease - MRD*) daha dərin müayinə metodları ilə təyin oluna bilər. İmmunfiksasiya ilə serum sərbəst yüngül zəncir nisbətinin, çoxparametrlili axın sitometriyası ilə sümük iliyində klonal plazmatik hüceyrələrin təyin edilməsi və kəmiyyət PCR ilə genetik mutasiyaların aşkar olunması MRD təsdiqi üçün aparılan müayinələrdəndir [83, s.1932-1935].

Sonda qeyd etmək istəyirik ki, son illərdə ÇM-in molekulyar, genetik səviyyədə öyrənilməsi və yeni dərmanların istifadəsi nəticəsində aparılan müalicələrin

effektivliyinin artması bir çox elmi işlərdə öz əksini tapmışdır [84, s.628-631; 85, s.118; 86, s.690-693; 87, s.714-717]. Lakin əldə edilmiş nəticələrə baxmayaraq, bugünkü onkohematologiyanın əsas məsələlərindən biri ÇM-in patogenetik mexanizmlərinin daha dərinəndən araşdırılması ilə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasına və orta yaşama müddətinin uzanmasına gətirib çıxaran yeni müalicə prinsiplərinin hazırlanmasına nail olmaqdır.

Beləliklə, müasir onkologiyanın vacib problemlərindən olan mieloma xəstəliyi indiyə kimi tam öyrənilməyib və yayılmasına görə bədxassəli şişlər arasında əsas yerlərdən birini tutmaqda davam edir. Bu multifaktorial xəstəliyin etiologiyasının və patogenezinin, eləcə də xəstəliyin gedişinə təsir edən faktorların dərinəndən öyrənilməsi mieloma xəstəliyin erkən diaqnostikasına və məqsədyönlü müalicənin (*target therapy*) aparılmasına, yeni müalicə prinsiplərini işlənməsinə zəmin yaradır.

1.1. Çoxsaylı mielomannın immunokimyəvi xarakteristikası

ÇM sümük iliynin plazmatik hüceyrələrdən ibarət olan bəd xassəli şişi olub, bütün onkoloji xəstəliklərin 1%-ni, qanyaradıcı sistemin şişlərinin isə 10%-dən çoxunu təşkil edir. ÇM forma və variantlarının müxtəlifliyi ilə seçilir ki, bunların da hər birinin özünəməxsus kliniki əlamətləri vardır. ÇM zamanı zədələnmiş sümüklərdə sümük iliği bəzən tamamilə atipik hüceyrələrdən - bədxassəli plazmatik hüceyrələr ibarət olur. Bu hüceyrələr strukturasi pozulmuş immunoqlobulinlər – paraproteinlər sintez edirlər ki, onlar da toxumalarda xüsusi maddə - amiloid şəklində toplanaraq orqanların (böyrək, ürək, oynaq) funksiyasını pozur [88, s.446].

Məlum olduğu kimi hər bir immunoqlobulin iki uzun (ağır) və iki qısa (yüngül) zəncirdən təşkil olunmuşdur. Ağır zəncirlərin qaruluşuna əsaslanaraq immunoqlobulinlər 5 qrupa bölünürlər. Bunların hər birinin ağır zəncirlərinin özünəməxsus quruluşu vardır və yunan hərfləri ilə işarə olunurlar: gamma (İgG), alpha (İgA), mu (İgM), epsilon (İgE) və delta (İgD). İmmunoqlobulinlərin yüngül zəncirləri isə yunan hərfləri kappa (k) və lambda (λ) ilə işarə olunurlar. Fizioloji halda bu immunoglobulin tipləri orqanizmdəki funksiyalarına görə bir-birindən az

fərqlənirlər. Belə ki, bunların molekullarının tərkibi bir-birilə oxşar olan iki eyni ağır zəncirdən və iki eyni yüngül zəncirlərdən (kappa və lyambda) ibarətdir. Hər bir immunoqlobulin qrupu digərindən ağır zəncirlərin müxtəlifliyi ilə fərqlənirlər. İmmunoqlobulin zəncirlərinin daimi və dəyişən sahələri ayırd edilir [88, s.446; 89, s.17-26; 90, s.187-192]. Daimi sahələr immunoqlobulinlərin tipini müəyyən etdiyi halda, dəyişən sahələr antigenlərin spesifikliyi ilə əlaqədardır. Orqanizmdə patoloji proses baş verdikdə qan zərdabında immunoqlobulinlərin miqdarının poliklonal çoxalması patogen amillərə qarşı adekvat reaksiyadır.

Mieloma hüceyrələri tərəfindən sintez olunan monoklonal immunoglobulinlərin qan zərdabındakı konsentrasiyasına əsaslanaraq xəstəliyin tipini təyin etmək mümkündür. Ədəbiyyatda olan bəzi məlumatlara əsasən ÇM-nın tipinin müəyyən olunması müalicə həkimlərinə daha müvafiq müalicə tədbirlərinin aparılmasına imkan verir və xəstəliyin proqnozunda əhəmiyyətli rol oynayır. Buna əsaslanaraq ÇM-in immunokimyəvi xüsusiyyətlərinə görə təsnif olunmasını da təklif edirlər. Bu təsnifatı təklif edənlər ÇM-in immunoloji tiplərinə əsasən kliniki gedişinin, müalicə taktikasının və proqnozunun bir-birindən fərqli olduğunu iddia edirlər. Belə ki, bir qrup aimplərin nəticələrinə görə İgA-mieloma klinikasına görə ÇM-in digər variantları ilə müqaisədə kliniki cəhətdən daha ağır, progressiv gedişə malikdir və ilkin kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlidir [91, s.21-26]. Lakin, İgA-mieloma xəstələrinin ömrünün uzunluğunun və residivsiz yaşama müddətinin bunlarda digər tip xəstələrdən fərqli olması fikrini statistik dürüst təsdiq edəcək böyük elmi tədqiqatlar aparılmamışdır.

Yuxarıdakıları inkar edən tədqiqatçıların fikirlərinə görə belə qənaətə gəlmək olar ki, İgA-mieloma digərləri ilə müqaisədə heç də pis variant hesab olunmamalıdır. Bununla bərabər İgA-mieloma xəstələrdə patoloji prosesin gedişi və inkişaf etmə tempi haqqındakı fikirlər də birmənalı deyildir. Belə ki, bir qrup tədqiqatçıların fikirlərinə əsasən İgA-mieloma zəif sürətlə inkişaf edir, digərlərinə görə isə fulminant progressiv xüsusiyyətə malikdir [91, s.21-26; 92, s.1343–1356; 93, s.1727–1738].

Ədəbiyyat məlumatlarını araşdırdıqda məlum olur ki, ÇM zəif sürətlə inkişaf edən bir xəstəlikdir. Belə ki, sümük iliyində patoloji plazmositlərin əmələ gəldiyi

vaxtdan xəstəliyin kliniki simptomların əmələ gəlməsinə qədər 20–30 il vaxt keçir. Amma kliniki əlamətlər manifestasiya etdikdən sonra müalicə olunmayanlar arasında xəstəlik ağırlaşmaları nəticəsində orta hesabla 2 il müddətində ölümlə nəticələnir.

Patoloji plazmositlərin hansı paraproteinləri sekresiya etməsindən asılı olaraq mielomanın aşağıdakı immünokimyəvi tipləri müəyyən olunur: Bens-Conson (12-20%), A mieloma (25%), G mieloma (50%), M mieloma (3–6%), E mieloma (0,5-2), D mieloma (1-3%) və qeyri-sekretor mieloma. Beləliklə, Bens-Conson mieloması zamanı atipik immunoqlobulinlər sekresiya olunduğu halda A, G, M, E, D mielomaları müvafiq olaraq qüsurlu İgA, İgG, İgM, İgE və İgD sintez olunması ilə xarakterizə olunurlar. Qeyri-sekretor mielomada isə paraproteinlər sintez olunmur. Mielomanın immünokimyəvi xüsusiyyətləri əsasında təklif olunan təsnifata uyğun gələn optimal müalicə və müşahidə taktikası müəyyən etmək mümkün olmadığı üçün kliniki praktikada bundan çox az hallarda istifadə olunur. Mielomanın immünokimyəvi xüsusiyyətlərinə görə bölünməsi elmi tədqiqatlar üçün əhəmiyyət kəsb edir [88, s.446; 89, s.17-26].

Coxsaylı mielomanın İgA variantının klinikası anemiya (32%), sümük ağrıları və xroniki böyrək çatışmazlığının əlamətləri ilə xarakterizə olunmuşdur. Laborator müainə zamanı hemoqlobinin səviyyəsi azalması 70%, kreatinin miqdarının çoxalması 32% və kalsiumun miqdarının artması isə 24% hallarda müşahidə olunmuşdur. Kreatinin səviyyəsinin artması böyrək çatışmazlığı ilə müşaiət olunur. Qanda kalsiumun miqdarının artması isə sümüklərdə rezorbsiyanın nəticəsi olub, tez-tez sınıqlara səbəb olur və xəstəliyin proqnozuna əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. Hiperkalsemiya qadınlara nisbətən kişilərdə daha çox təsadüf olunur [91, s.21-26].

Çoxsaylı mielomanın İgA immünokimyəvi variantı zamanı praktiki olaraq bütün xəstələrdə ümumi zülalın titrinin artması, albuminlərin azalması və monoklonal paraproteinlərin 20%-dən çox olması müşahidə olunmuşdur.

Sinir sisteminin zədələnməsi onurğa beyin sinirlərinin kökünün sıxılması nəticəsində hemiplegiya və ya hemiparez şəklində müşahidə olunur. Bəzi hallarda diensefal-hipofizar və psixi pozuntular əmələ gəlir. İgA və İgG mieloması zamanı qanda proteinlərin miqdarının çoxalması onun özlülüyünün artmasına, bu isə göz

dibinin dəyişilməsinə və mərkəzi sinir sisteminin ağır pozuntularına gətirib çıxara bilər. Qan zərdabında normal immunoqlobulinlərin səviyyəsinin aşağı düşməsi anticisimlərin əmələ gəlməsi prosesini pozur və nəticədə xəstələr infeksiyalara qarşı həssas olurlar [88, s.446; 89, s.17-26].

Monoklonal zülalların miqdarı ilə sümük iliyindəki mieloma hüceyrələri arasında qarşılıqlı əlaqə olduğu üçün hər bir fərdi xəstədə zülalın səviyyəsini bilməklə şişin böyüklüyü haqqında mülahizə yürütmək olar. Monoklonal zülalları bəzən M-zülal, M-komponent, mieloma zülalı, paraorotein və zirvə proteini də adlandırırlar. Anormal quruluşa və funksiyaya malik olan M-zülallar aşağıda sadalanan fəsadlara gətirib çıxarır:

- M-zülallar sümük iliyində nəhayətsiz artıq miqdarda əmələ gələrək qana keçir, orada toplanır və yüksək konsentasiyalara çatdıqda böyrək kanalcıqlarından tam reabsorbsiya oluna bilmədikləri üçün sidiklə xaric olunur.
- Anormal monoklonal zülallar - paraproteinlər qanda bir-birilə (halbuki immunoqlobulinlər bir-birilə birləşmək qabiliyyətinə malik deyillər) və ya digər toxumalarla (qan damarlarının divarları, qan formalı elementləri və qanın digər komponentləri) birləşərək, qanın özülülüyünü artırır və onun dövr etmə intensivliyini azaldır və qan axmaya səbəb olur.
- Anomal monoklonal zülallar qanın laxtalanmasına cavabdeh olan hüceyrələrlə birləşərək, qanın laxtalanmasını artırır, qanaxmaya və flebitə səbəb olurlar.
- Təxminən 30% hallarda patoloji immunoqlobulinlərin tərkibinə daxil olan yüngül zəncirlər ağır zəncirlərə nisbətən daha artıq miqdarda olur. Bunlar *Bens Cons* zülalları adlanır və onların molekulyar çəkisi az olduğu (22 Dalton) üçün asanlıqla sidiyə keçirlər.
- Monoklonal zülallar qanda hormonlarla və digər kimyəvi elementlərlə birləşərək endokrin sistemin funksiyasının və maddələr mübadiləsinin pozulmasına gətirib çıxarır.

Bundan əlavə *Bens Cons* zülalları bir-birilə digər toxumalarla və həmçinin immunoqlobulinlərlə birləşərək bəzi fəsadlara səbəb olur. Amiloidoz – bu halda *Bens Cons* zülalları bir-birilə simmetrik şəkildə birləşərək müxtəlif toxumalarda, xüsusən

də böyrəklərdə, sinir sistemində və ürəkdə toplanırlar. *Bens Cons* zülallarının yüngül zəncirləri bir-birilə nizamsız birləşərək, bir çox orqanlarda xüsusən gözün və böyrəklərin kiçik qan damarlarının divarlarında çökürlər [92, s.1343–1356].

Mielomalı xəstələrin sidiyindən alınmış anomal zülalları ilk dəfə *Bens Cons* tədqiq etmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, xəstələrin sidiyi qaynadıldıqda bu zülallar həll olur, soyudulduqda isə bərpa olunurlar. Bu tədqiqatlar sidikdə yüngül zəncirləri aşkar etməyə imkan vermişdir. 1956-cı ildə *Korngold* və *Lipari* aydınlaşdırdılar ki, *Bens Cons* zülalları həm qan zərdabının normal qammaqlobulinləri, həm də qan zərdabının anomal zülalları ilə birləşmiş olurlar. Bu alimlərin şərəfinə *Bens Cons* zülallarının 2 növü müəyyən olundu: kappa (k) və lambda (λ) [88, s.446; 89, s.17-26; 90, s.187-192].

1.2. Çoxsaylı mielomalı xəstələrə periferik kök hüceyrələrin köçürülməsinin səmərəliliyi

Müasir dövrdə yüksək dozada kimyəvi terapiyadan sonra autoloji periferik kök hüceyrələrinin (APKH) köçürülməsi ÇM xəstəliyinin müalicəsinin əsasını təşkil edir [104,s. 3016–3022] və yaşı 65-ə qədər olan xəstələr üçün artıq bir standartdır. Hətta bəzi tədqiqatçılar diaqnoz qoyulduğu zaman ümumi statusu kafi olan və yaşı 70-ə qədər olan xəstələrə də APKH köçürülməsini məsləhət görürlər [94, s.4529–4535]. Araşdırmalar sübut edir ki, yüksək dozalarda kimyəvi terapiyadan (YDKT) sonra aparılmış APKH transplantasiyası xəstələrin ömrünü 3-5 il uzatmaqla bərabər, residivlərin və müalicəyə davamlı halların sayını xeyli azaltmışdır [94, s.4529–4535; 96, s.533-540; 97, s.1727-1734].

Kök hüceyrələri canlı orqanizmin xüsusi hüceyrələri olub, digərləri kimi bölünmə yolu ilə çoxalmalarına baxmayaraq, onlardan fərqli olaraq özünəməxsus şəkildə asimmetrik yolla bölünərək nəticədə ana hüceyrəyə oxşar və differensasiya etməyə qadir olan yeni hüceyrələr əmələ gəlir. Kök hüceyrələrinin digərlərindən fərqli bir cəhəti də ondan ibarətdir ki, onlar məhdudiyyətsiz bölünmə xüsusiyyətinə malikdirlər.

Kök hüceyrələri yetişərkən bir neçə mərhələdən keçirlər. Nəticədə orqanizmdə onların müxtəlif yetkinlik mərhələsində olan populyasiyaları olur. Normal vəziyyətdə hüceyrə nə qədər yüksək yetkinlik mərhələsində olarsa, onun digər hüceyrə tiplərinə çevrilmə ehtimalı bir o qədər az olur. Lakin hüceyrələrin transdifferensasiya fenomeninə əsasən bəzən bu da mümkündür.

Orqanizmdə cinsi hüceyrələr istisna olmaqla bütün, o cümlədən kök hüceyrələrinin də DNT-si eynidir. Faktiki olaraq orqanizmdə yetkin və yetişməmiş hüceyrələrin olduğunu nəzərə alsaq, hüceyrələrin idarə olunmasının yeni mərhələsi ayırd olunur. Yəni, bütün hüceyrələrin genomu eynidir, lakin onların iş rejimi müxtəlifdir. Belə ki, orqanizmin müxtəlif orqan və toxumalarında müəyyən qədər yetişmiş kök hüceyrələri mövcuddur ki, onlar lazım olan hüceyrə növlərinə çevrilməyə hazırdırlar. Bunlara nisbətən yetişmiş beyin hüceyrələri – neyroblastlar, sümük toxumasında osteoblastlar və s. aid olub, blast hüceyrələri adlanırlar. Blast hüceyrələrinin digər hüceyrələrə differensasiyası isə daxili və xarici səbəblər nəticəsində hərəkətə gələ bilər. Belə ki, istənilən hüceyrə xarici qıcıqlara, eləcə də sitokinlərin xüsusi siqnallarına qarşı genlərin ekspresiyasını nizama salmaqla cavab verə bilər.

Hazırda bütün dünyada periferik qandan və sümük iliyindən toplanan APKH transplantasiyası sümük iliği köçürülməsinin alternativini kimi geniş miqyasda istifadə edilməkdədir. Bu metodun tətbiqi edilməsi həm neytrofil və trombositlərin sümük iliyində daha tez məskunlaşmasına, həm də xəstələrin transfuziyaya və əməliyyata ehtiyacının azalmasına gətirib çıxarmışdır. Bir çox müəlliflər daha yaxşı effekt alınması üçün 6-12 aydan sonra APKH transplantasiyasını təkrar etməyi məsləhət görürlər [98; 99, s.479-488; 100, s.39-45; 101, s.227-250].

APKH köçürülməsi çoxmərhələli intensiv müalicə metodu olub, müxtəlif şişlərin, o cümlədən ÇM-in müalicəsində geniş tətbiq olunur. APKH-in köçürülməsindən əvvəl orqanizmdə olan şiş hüceyrələrini məhv etmək məqsədilə YDKT tətbiq olunur. Nəzərə alsaq ki, YDKT şiş hüceyrələri ilə bərabər, sağlam hüceyrələri də öldürür, bundan sonra kök hüceyrələr köçürülməyə qanda sağlam hüceyrələrin miqdarı kəskin azalar, nəticədə infeksiyalar və qanaxmalar üçün böyük

təhlükə yaranar. Kök hüceyrələrinin köçürülməsi 2 həftə müddətində sağlam qan hüceyrələrinin yaranmasını təmin edir.

Müasir tibbi texnologiyanın inkişafı ilə əlaqədar olaraq periferik qandan kök hüceyrələrini toplamaq mümkündür və hazırda demək olar ki, əksər ölkələrdə APKH köçürülməsi geniş tətbiq olunur.

Periferik kök hüceyrələrinin transplantasiyası aşağıdakı bir neçə ardıcıl mərhələdən ibarətdir.

- kök hüceyrələrinin mobilizasiyası;
- periferik qandan kök hüceyrələrinin toplanması;
- kök hüceyrələrinin yenidən işlənilməsi və dondurulması;
- transplantasiyadan əvvəl yüksək dozalarda kimyəvi terapiya;
- kök hüceyrələrinin transplantasiyası;
- orqanizmin bərpası.

Beləliklə, APKH transplantasiyası üçün ilk növbədə onları mobilizasiya etmək, sonra toplamaq və bundan sonra yenidən işləyib dondurmaq lazımdır. Göstərilən proseslərin hər birinin özünəməxsus xüsusiyyətləri, çətinlikləri, göstərişləri və əks göstərişləri vardır. Lakin hazırkı ədəbiyyat materiallarında kök hüceyrələrinin transplantasiyasına qədər olan prosesləri hərtərəfli təhlil edən tədqiqatlar azdır. Bununla əlaqədar olaraq hazırkı tədqiqatın məqsədi ÇM zamanı tətbiq olunan dərman vasitələrinin, xəstəliyin immunokimyəvi xüsusiyyətlərinin və yanaşı gedən xəstəliklərin autoloji periferik kök hüceyrələrinin mobilizasiyasına, toplanmasına təsirinin öyrənilməsidir.

Kök hüceyrələrinin mobilizasiyası. Nəzərə alsaq ki, periferik kök hüceyrələrinin qanda miqdarı çox azdır, bu zaman onların toplanması üçün sümük iliyindən qana keçməsinə - mobilizasiyasını stimulyasiya etmək lazımdır. Bu məqsədlə dövr edən qanda kök hüceyrələrinin miqdarını artıran hematopoetik faktorlardan və kimyəvi terapiyadan istifadə olunur[101, s.227-250].

Müalicə sxemi hər bir xəstə üçün fərdi təyin olunmalıdır. Bəzi hallarda xəstənin yaşının çox olmasından, yanaşı gedən xəstəliklərdən, mobilizasiyadan əvvəl aparılmış kimyəvi və ya şüa müalicəsindən asılı olaraq kifayət qədər kök hüceyrələri toplamaq

olmur. Belə hallarda təkrari mobilizasiya aparılır və yaxud digər müalicə sxemi seçilir.

Periferik kök hüceyrələrinin toplanması prosesi 4-6 saat davam edir. Daha səmərəli transplantasiya aparmaq üçün xəstənin hər kiloqram çəkisinə minimum 2 milyon kök hüceyrəsi toplanmalıdır. Son zamanlarda bir qayda olaraq xəstənin hər kiloqram çəkisinə 2-4 milyon kök hüceyrəsinin toplanması optimal miqdar hesab olunur. Bu mümkün olmadıqda kök hüceyrələrinin toplanması bir neçə gün (maksimum 4 gün) davam etdirilir [102; 103, s.1154-1163].

Sonrakı mərhələdə toplanmış kök hüceyrələr dondurulmaq – krioprezervasiya üçün hazırlanır. Bu zaman yığılmış kök hüceyrələrinin miqdarı sayılır və transplantasiya üçün lazım olan miqdar albumin və dimetilsulfoksid (DMSO) məhlulu ilə qarışdırılır. Bundan sonra kök hüceyrələri -196°C -dən aşağı temperaturda dondurulur və 4-6 həftədən sonra transplantasiya olunur. Nəzərə almaq lazımdır ki, göstərilən şəraitdə kök hüceyrələri öz funksiyasını 10 ilə qədər saxlayır.

Toplanmış kök hüceyrələrinin transplantasiyasından əvvəl YDKT aparılır. Bu zaman məqsəd ondan ibarətdir ki yüksək dazalarda verilən kimyəvi preparatlar mieloma hüceyrələrini standart dozalara nisbətən daha çox məhv edir. YDKT şiş hüceyrələri ilə bərabər sümük iliynin qan yaratma funksiyasını da öldürücü təsir göstərir. Lakin bundan sonra köçürülmüş kök hüceyrələri qandan sümük iliynə keçir və sümük iliynin funksiyasını bərpa edir. Belə ki, köçürülmüş kök hüceyrələri sümük iliyyində toplanaraq yeni sağlam eritrositlərin, leykositlərin və trombositlərin əmələ gəlməsini təmin edir. Yeni əmələ gəlmiş hüceyrələr 10-14 gündən sonra qana keçirlər [103, s.1154-1163].

Çoxsaylı mielomalı xəstələrə periferik kök hüceyrələrinin transplantasiyası xəstələrin müvafiq hazırlığından, yəni kimyəvi terapiya aparıldıqdan və ya koloniya stimələyici faktorlar yeridildikdən sonra aferez üsulu ilə periferik qandan toplanır, CD34+ hüceyrələr axın sitometriyası üsulu ilə sayılır və -196°C -də dondurulur. Nəzərə almaq lazımdır ki, APKH köçürülməsinin müvəffəqiyyətlə yekunlaşması toplanmış CD34⁺ hüceyrələrinin sayından bilavasitə asılıdır.

Son illərdə bir çox aparıcı klinikalarda sümük iliyində CD34⁺ hüceyrələrinin məskunlaşması, yəni müvəffəqiyyətlə transplantasiya aparmaq üçün toplanmış kök hüceyrələrin minimal sayı $2,5 \times 10^6$ hüceyrə/kq, optimal sayı isə $4-5 \times 10^6$ hüceyrə/kq olaraq qəbul edilmişdir [103, s.1154-1163; 104, s. 3016–3022]. Yetərli sayda uğurlu kök hüceyrələri transplantasiyadan sonra uzunmüddətli remissiya əldə olunmuş xəstələrdə residiv baş verdikdə təkrar APKH transplantasiyası aparıla bilər. Eyni zamanda ilkin transplantasiyadan sonra nəticə əldə edilmədikdə də, periferik kök hüceyrələrinin təkrar yeridilməsi (tandem transplantasiya) məqsədə uyğundur.

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq ÇM xəstəliyi zamanı müvəffəqiyyətli transplantasiya aparmaq üçün bir dəfəyə iki köçürməyə kifayət edəcək qədər kök hüceyrələrinin toplanması məsləhət görülür. Belə ki, fransız alimləri bədən xassəli şişlərə qarşı tandem transplantasiyasının daha effektiv olduğunu müəyyən etmişlər. Müəlliflər ikiqat transplantasiyadan sonra xəstələrin ömrünün uzanmasının birdəfəlik autotransplantasiyaya nisbətən dürüst artıq olduğunu göstərmişlər [104, s. 3016–3022]. Bununla əlaqədar olaraq ÇM xəstələr üçün yeni müalicə proqramı “*total therapy*” təklif etmişlər. Bu proqramın mahiyyəti bir neçə polikimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra ikiqat autotransplantasiyanın həyata keçirilməsindən ibarətdir [105, s.226–232]. Lakin digər tədqiqatlarda birdəfəlik və tandem transplantasiyadan sonra xəstələrin ömrünün uzunluğunda əhəmiyyətli bir fərqin olmadığını göstərir və xəstələrin yalnız həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdığı məlum olur [101, s.227-250; 104, s.3016-3022]. Belə zidiyyətli nəticələrin alınmasını nəzərə alsaq, tandem transplantasiyanın ÇM-in müalicəsində yeri hələ də qeyri-müəyyən olaraq qalır. Belə ki, təkrar transplantasiyanın hansı xəstələrə və nə qədər fasilədən sonra aparılması məsələsi hələ də həll olunmamış qalır.

Digər bir məsələ, hər bir fərdi xəstədən nə qədər autoloji periferik kök hüceyrə (CD34⁺) toplana bilməsi problemi uzun müddət çətinliklər törətmiş və mübahisə mövzusu olmuşdur. Belə ki, APKH köçürülməmişdən əvvəl onların mobilizasiyasına təsir edən faktorlar (ilkin kimyəvi terapiya zamanı istifadə olunan müalicə sxemləri, yanaşı gedən xəstəliklər və bu xəstəliklərin müalicəsi üçün istifadə olunan dərman

vasitələri) hərtərəfli araşdırılmalı və kimyəvi terapiya ilə birlikdə qranulosit koloniya stimuleddici faktorların tətbiq olunması çox effektiv hesab olunur [106, s.536-540].

Bütün bunlara baxmayaraq, hələ də bəzi hallarda kök hüceyrələrinin toplama uğursuzluğunun qarşısını almaq mümkün olmur. Belə ki, bir qrup xəstələrdə bir dəfəyə kifayət qədər hüceyrə toplamaq mümkün olduğu halda, digərlərində yetərli sayda CD34⁺ əldə etmək üçün toplama işlərinin bir neçə dəfə təkrarlanmasına və yeni koloniya stimuleddici faktorlara ehtiyac yaranır. Ədəbiyyat materiallarının təhlili göstərir ki, əvvəlcədən aparılmış şua və ilkin kimyəvi terapiya zamanı istifadə olunan dərmanların kursunun və intensivliyinin toplanılacaq kök hüceyrələrin miqdarına təsir edən vacib faktorlardır. Digər tədqiqatlarda mieloma xəstəliyi zamanı ilkin kimyəvi terapiyada verilən melfalan preparatının sonradan toplanılacaq kök hüceyrələrinin sayını əhəmiyyətli dərəcədə azaltdığı qeyd olunur [102; 104, s.3016-3022; 106, s.536-540].

Müvəffəqiyyətlə periferik kök hüceyrələri köçürüldükdən sonra da minimal qalıq xəstəliyi demək olar ki, həmişə müşahidə olunur və xəstəliyin residiv verməsində əhəmiyyətli rol oynayır. Bununla bərabər minimal qalıq xəstəliklərinin ÇM xəstələrin kliniki gedişində rolu hələ də tam öyrənilməmişdir [107, s.1159-1160]. Eyni zamanda transplantasiyadan sonra aparılan dəstəkləyici müalicə məqsədilə istifadə olunan dərman preparatlarının toksiki təsirləri bir çox mübahisələr doğurur [108, s.1975-1985; 109, s.2712–2717].

Nəhayət, geyd etmək lazımdır ki, əldə edilmiş nəaliyyətlərə baxmayaraq, bugünkü onko-hematologiyanın əsas məsələlərindən biri ÇM-in patogenetik mexanizmlərinin daha dərinədən öyrənməklə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasına və orta yaşama müddətinin uzanmasına gətirib çıxaran yeni müalicə prinsiplərinin hazırlanmasına nail olmaqdır. Bununla əlaqədar olaraq ÇM-in müalicəsində hər il yeni dərmanların tətbiq olunması bu preparatların APKH toplanmasına, köçürülməsinə və transplantasiyadan sonra xəstəliyin gedişinə təsirinin araşdırılması öz həllini tələb edir.

Göstərilən faktorların dərinədən təhlili nəinki ÇM-in və hətta qanın digər bədxassəli xəstəliklərində (kəskin leykoz, limfomalar və s.) APKH

transplantasiyasından əvvəl və sonrakı müalicə taktikasının daha da optimallaşdırılmasında faydalı ola bilər.

Hazırda melfalanla aparılan YDKT-dan sonra APKH transplanyasiyası avropada mielomalı xəstələrin stasionar müalicəsinin əsasını təşkil edir [106, s.536-540;108, s.1975-1985; 109, s.2712–2717].

2012-ci ildə ilk dəfə olaraq ambulator şəraitdə də bu əməliyyat həyata keçirilmişdir. Bundan fərqli olaraq Amerika və Kanadada 10 illərdir ki, çox təhlükəsiz şəraitdə ÇM və limfomalı xəstələrə ambulator olaraq yüksək doza kimyəvi terapiyadan sonra APKH köçürülməsi həyata keçirilir.

Müalicədən sonra təsadüf olunan residivlərin və ədəbiyyat materiallarının təhlili göstərir ki, bunun ən çox rast olunan səbəbi xəstələrin yaşı və tətbiq olunan müalicə sxemlərinin toksiki təsirləridir. Belə ki, tədqiqatlar göstərir ki, yaşı 65-dən çox olan xəstələr intensiv müalicəyə dözmürlər və APKH köçürülməsi üçün yararlı deyildilər. Bundan əlavə, belə xəstələrdə thalidomide, lenalidomide və bortezomibin ilə dəstəkləyici müalicənin effektiv olması mübahisəlidir [110, s.3025–3031]. Belə ki, bu dərmanlar yaşı 65-dən az olan və ilkin müalicə alan xəstələr üçün adaptasiya olunmuşdur [111, s.947–953]. Digər bir araşdırmada Oortgiesen B. et al. yaşı 65-dən az, 65-75 arasında və 75-dən çox olan xəstələrə birinci sıra müalicə təyin etdikdən sonra xəstələrin ümumi yaşama müddətinin müvafiq olaraq təxminən 92, 42 və 32 ay olduğunu göstərmiş və yaşın mielomalı xəstələr üçün risk faktoru olduğunu qeyd etmişdir [68, s.771-778; 110, s. 3025–3031].

Çoxsaylı mielomalı xəstələrdə dəstəkləyici müalicəni aparmaqda məqsəd alınmış remissiyayı və beləliklə də, xəstənin ömrünü uzatmaqdan ibarətdir. Bu məqsədlə istifadə olunan dərmanların nəticələrini təhlil edən Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu belə bir qənaətə gəlmişdir ki, cari müalicədə istifadə olunan preparatlardan heç birini tam qənaətbəxş hesab etmək olmaz [109, s.2712–2717; 112, s.1109–1116]. Dəstəkləyici müalicə zamanı istifadə olunan thalidomide və lenalidomide kimi immunomodulyatorların anti-mieloma effekti aşkar olunmuşdur. Thalidomidin ayrılıqda və steroidlə birlikdə təyin olunduğu zaman periferik neyropatiya və tromboembolik ağırlaşmalar kimi toksiki təsirlər törətməsi aydın

olunmuşdur [112, s.1109–1116]. Thalidomidən fərqli olaraq lenalidomidin periferik neyropatiya və tromboemboliya kimi əlavə təsirləri olmasa da, xəstələrin ümumi yaşama müddətini artırmır [113, s.1565–1571]. Bundan əlavə, lenalidomide thalidomide ilə müqaisədə toksiki olmadığı halda, plasebo ilə müqaisədə onun da digər toksiki təsirləri müəyyən olunmuşdur [112, s.1109–1116; 114, s.1005-1017].

Beləliklə, YDKT və APKH transplantasiyasından sonra dəstəkləyici müalicənin üstünlüklərinə baxmayaraq bir çox müəlliflər istifadə olunan dərman vasitələrinin toksiki təsirlərini nəzərə alaraq, bunun aparılmasının əksinə çıxırlar. Belə ki, Richter J. et al. qeyd edirlər ki, dəstəkləyici müalicənin faydası az, riski isə çox olduğunu nəzərə alaraq o, kliniki müalicələrin standart protokollarına salınmamalıdır [87, s.714-717].

Yuxarıda deyilənləri ümumiləşdirərək belə bir nəticəyə gəlmək olur ki, hazırkı protokollarla müalicə apardıqda bütün xəstələrdə bir müddətdən sonra yenidən residivlər müşahidə olunur. Residivlərin baş vermə müddəti yalnız kimyəvi preparatlarla müalicə alanlar üçün 2,5 il, əsas müalicədən sonra APKH transplantasiyası olunanlar üçün isə təxminən 4 ildir [114, s.1005-1017]. Ümumiyyətlə ÇM-in gedişi əksər hallarda remissiya və residivlərin bir-birini əvəz etməsi ilə xarakterizə olunur. Remissiyaların sayı və davam etmə müddəti tətbiq olunan müalicənin seçilməsindən asılıdır.

Son 5 ildə kliniki praktikaya daxil edilmiş yeni dərman preparatları ÇM-in müalicəsində seçim imkanlarını daha da genişləndirir [115, s.664–689]. Bu dərmanlardan carfilzomib [116, s.1174-1180], pomalidomide [117, s.1801-1808], panobinostat [118, s.1195-1206], elotuzumab [129, s.1312-1317], daratumumab [119, s.1319-1331; 121, s.754-766] və ixazomib [115, s.664–689] Amerika və Avropanın klinikalarda çox müvəffəqiyyətlə geniş tətbiq olunur. Yeni aktiv dərmanların müxtəlif kombinasiyaları xəstəliyin residivlərinin qarşısının alınmasında və müalicəsində istifadə oluna bilər. Bir kombinasiyaya qarşı refrakter olan xəstələr digərlərinə cavab verirlər. Residivlərin müalicə taktikası kompleks şəkildə olmalıdır. Müalicə rejiminin seçilməsi isə xəstəliyin dövründən, əvvəlki müalicəyə cavabından, əvvəlki müalicənin toleranlığından, residivin aqressivliyindən və xəstənin ümumi

vəziyyətindən asılıdır [122, s.1633-1644]. Hətta yüksək risk qrupuna daxil olan xəstələrin müalicəsində göstərilən ən son dərmanlardan istifadə etməklə uğurlu nəticələr əldə etmək olar [122, s.1633-1644; 123, s.634–640; 124].

Göstərilənləri ümumiləşdirərək belə nəticəyə qəlmək olur ki, YDKT və bundan sonra APKH transplantasiyası aparmaq üçün göstərilən kliniki parametrlər - xəstənin yaşı, cinsi, *Salmon Durie* ktiteriyalarına görə ilk diaqnozun qoyulduğu tarixdən keçən vaxt, xəstəliyin mərhələsi, monoklonal proteinin tipi, əvvəlcədən aparılmış induksiyaedici və mobilizasiyaedici müalicə periferik kök hüceyrələrinin yığılmasının nəticələri APKH köçürülməsindən əvvəl və sonra xəstənin statusu, transplantasiya olunmuş CD34⁺ hüceyrələrin sayı, hematoloji dəyişikliklərin göstəriciləri, saxlayıcı müalicə və aparılmış müalicənin toksiki təsirləri ətraflı araşdırılmalıdır.

Beləliklə, ÇM-in müalicəsində hər il yeni-yeni dərman preparatlarının kəşv olunması və tətbiq edilməsi, autoloji kök hüceyrə toplanmasının texnikasının təkmilləşdirilməsi, APKH mobilizasiyasına təsir edən faktorların araşdırılması ilə bərabər, YDKT ilə birlikdə aparılan APKH transplantasiyası daha effektiv nəticələr almağa ümid verir.

Allogen transplantasiyanın əhəmiyyəti. Allogen transplantasiyanın nəticələrinin incəlikləri hələ də müzakirə mövzudur. Son 20 ildə təbabətin geniş imkanlarının olmasına baxmayaraq hətta ailənin digər üzvləri arasından ideal donör seçildikdə belə ÇM zamanı allogen transplantasiya çox yüksək riskli bir prosesdir. Belə ki, başlanğıc mərhələdə ölüm ehtimalı çox yüksəkdir. Hətta bu sahədə böyük təcrübəyə malik olan mərkəzlərdə ölüm ehtimalı minimum 15-20 % təşkil edir. Belə xəstələrdə ən çox təhlükə yaradan ağ ciyərlər tərəfindən olan ağırlaşmalardır. Allogen transplantasiyanın ən böyük üstünlüyü mieloma əleyhinə effekt verən kök hüceyrələrinin sağlam donorlardan alınmasıdır. Lakin bütün bunlara baxmayaraq uzunmüddətli yaxşılaşma çox az hallarda mümkün olunur və bir il müddətində xəstələrin təxminən 7%-də residivlər müşahidə olunur. Köçürülmüş hüceyrələr orqanizmin zədələnmiş doqma hüceyrələri ilə mübarizə aparır ki, bu əlavə müalicələr tələb edir və xəstələrin həyat keyfiyyətini aşağı salır [129, s.1312–1317].

Mielomaya qarşı transplantantın effektivliyini donor limfositləri köçürməklə artırmaq olar ki, bu metod bir neçə təcrübələrdə kliniki olaraq müvəffəqiyyətlə həyata keçirilmişdir. Hazırda mieloma əleyhinə müvafiq donordan köçürülən klassik transplantasiyanın yerinə “mini-allogen” transplantasiya böyük maraq doğurur. Belə ki, yüksək riski nəzərə alaraq allogen transplantasiya müalicə strateqiyasında əsas metod kimi az hallarda məsləhət görülür.

1.3. Minimal qalıq xəstəliyi

Şiş əleyhinə aparılan müalicənin effektivliyini qiymətləndirmək məqsədilə 2006-cı ildə çoxsaylı myelomanı öyrənən Beynəlxalq Qrup tərəfindən müalicəyə vahid cavab kriteriyaları hazırlanmışdır [11, s.1467-1473]. Bu kriteriyalara əsasən qiymətləndirmə aşağıdakı kimi aparılır:

- tam remissiya (TR) - immunofiksasiya metodu ilə qan zərdabında və sidikdə paraprotenlər aşkar edilmədikdə və mieloqrammada plazmatik hüceyrələrin sayı 5%-dən çox olmadıqda hesab olunur. Bu zaman sümükdə və sümükdən kənar plazmositomalar müəyyən olunmur. Bundan əlavə, *free light* metodu ilə müəyyən olunan yüngül zənzirlərin nisbəti (κ/λ) norma daxilində olmalıdır (0,26 – 1,65).

- mükəmməl tam cavab (MTC) - tam cavabdan fərqli olaraq immunokimyəvi və immunofermentativ metodlarla sümük iliyində klonal plazmatik hüceyrələr müəyyən olunmadıqda hesab olunur.

- çox yaxşı hissəvi cavab (ÇYHC) - M-proteinlər qan zərdabında və sidikdə yalnız immunofiksasiya metodu ilə təyin olunduqda müəyyən olunur. Bu zaman elektroforez metodu ilə M-proteinlərin miqdarı qanda 90%-dən çox azalmış olur və sidikdə sütkada 100 mq-dan az olur.

- hissəvi cavab (HC) zamanı M-proteinlərin miqdarı qan zərdabında 50%-dən, sidikdə isə 90%-dən çox azalmalı və ümumi miqdarı sütkada 200 mq-dan çox olmamalıdır. Sümükdə və sümükdən kənar plazmositomalar 50%-dən çox azalmalıdır.

- progressiv xəstəlik - xəstəliyin progressivləşməsinin əlamətidir. M-gradientin alınmış ən aşağı səviyyəsindən 25% və daha çox yüksəlməsi: zərəbdə miqdarının 5q/l, sidikdə isə 200 mq/sutka-dan çox olması. Bundan başqa, sümük iliyyində plazmatik hüceyrələrin sayının artması, sümükdə olan əvvəlki ocaqların ölçülərinin böyüməsi və yeni ocaqların əmələ gəlməsi, sümüklərdə və sümükdən kənar yeni plazmasitomaların əmələ gəlməsi də xəstəliyin progressivləşməsindən xəbər verir.

Alınmış remissiyadan sonra xəstəliyin residivləşməsi aşağıdakı simptomlar əsasında müəyyən olunur: immunofiksasiya və elektroforez metodlarının köməyiylə qanda və sidikdə M-proteinin əmələ gəlməsi; sümük iliyyində plazmatik hüceyrələrin miqdarının 5%-dən çox olması; xəstəliyin progressivləşməsini göstərən istənilən əlamətlərdən birinin (yeni plazmasitomalar, osteolitik ocaqlar, hiperkalsemiya və s.) meydana çıxması.

Residivləşən mieloma heç olmasa 1 kurs müalicə aparıldıqdan sonra əmələ gələn və residivləşən/refrakter kriteriyalarına uyğun gəlməyən formadır. Residivləşən/refrakter forma isə xəstəliyin müalicə vaxtı və yaxud müalicədən sonra 60 gün ərzində progressivləşməsidir.

YDKT ilə APKH transplantasiyasından sonra tam remissiya alınması və residivsiz yaşama müddəti artmışdır. Periferik kök hüceyrələri köçürüldükdən sonra minimal qalıq xəstəliyi demək olar ki, həmişə müşahidə olunur və xəstəliyin residiv verməsində əhəmiyyətli rol oynayır. Belə ki, hətta tam remissiya alınmış xəstələrdə qalıq şiş hüceyrələrinin persistə etməsi, daha doğrusu minimal qalıq xəstəlikləri nəticəsində ÇM residivləri yüksək olaraq qalır. Mielomanı öyrənən Beynəlxalq İşçi qrupu minimal qalıq xəstəliklərinin ÇM xəstəliyinin kliniki gedişində əhəmiyyətinin böyük olduğunu qeyd etməklə bərabər, bu xəstəliklərin hələ də tam öyrənilmədiyini də vurğulamışdır [11, s.1467-1473; 114, s. 1005-1017].

ÇM müalicəsində yeni-yeni dərmanların tətbiq olunması, onların effektivliyinin və toksiki təsirlərinin araşdırılması daha mürəkkəb, həssas və uzunmüddətli müalicə strategiyasının əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur [125, s.1738–1744; 126, s.340-351 127, s.2171–2177; 128, s.29–37]. Lakin müalicə sahəsində əldə olunmuş nəaliyyətlərə baxmayaraq müalicəyə cavab kriteriyaları və müalicənin nəticələrinin

qiymətləndirilməsi meyarları son 15 ildə dəyişməz olaraq qalmışdır [122, s. 1633-1644; 124; 130, s.827–835]. Bununla bərabər, “müalicəyə cavabın davamlılığı” (*depth of response*) “minimal qalıq xəstəliyi” (*minimal residual disease*) və surroqat yaşama markerləri” (*surrogate survival markers*) kimi anlayışlar geniş elmi tədqiqatların və ÇM üzrə elmi birliklərin mübahisə mövzusunə çevrilmişdir [131, s.258–268; 132, s.1088–1089]. Yuxarıda göstərilən faktları təhlil edərkən aydın olur ki, ÇM zamanı minimal qalıq xəstəliyinin yeni metodların köməklili ilə daha dəqiqliklə müəyyən olunması və alınmış nəticələrin müalicəyə cavab kriteriyalarında öz əksini tapması, kliniki praktika üçün böyük əhəmiyyət kəsb etmiş olar.

Bütün hematoloji xəstəliklər zamanı müalicəyə cavabın nəticələri (MCN) ilə ömrün uzunluğu arasında müsbət korrelyasiya olduğu məlumdur. Bu nöqteyi nəzərdən ÇM zamanı da MCN ilə tam remissiya və ömrün uzunluğu arasında belə əlaqələrin olunduğu müəyyən olunmuşdur. Belə ki, YDKT-dan sonra aparılan APKH transplantasiyası nəticəsində tam remissiya və ömrün uzadılması halları çoxalmışdır [133, s.1399–1406]. Yeni dərman vasitələri ilə aparılan müalicələrin təhlili göstərir ki, hətta yaşı 65-dən çox [87, s.714-717; 110, s.3025–3031], yüksək risk qrupuna daxil olan [133, s.1399–1406; 136, s.687–691] və residivləşən refrakter [122, s.1633-1644; 135, s.1875–1883] qrupdan olan xəstələrdə də tam remissiya almaq mümkündür. Bu qədər məlumatların toplanmasına baxmayaraq bəzən ziddiyyətli məqamlara rast olunur. Belə ki bir qrup tədqiqatçılar tam remissiya alınmış xəstələrdə 10 ildən sonra residiv verdiyini qeyd etdiyi halda [137, s.3073–3079] digər məlumatlara görə tam remissiya alınmış xəstələrin təqribən 40%-də dörd ildən sonra residiv baş vermiş və 20%-də ölüm qeydə alınmışdır [131, s.258–268]. Ədəbiyyatda tam remissiya alınmış xəstələrdə daha erkən - 1-2 il ərzində residivlərin əmələ gəlməsini qeyd edən və ölüm hallarının olmasını göstərən digər araşdırmalara da rast gəlmək mümkündür [94, s.4529–4535].

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq belə qənaətə gəlmək olur ki, ÇM-in hazırkı müalicəyə cavab kriteriyaları (immunofiksaiya metodu ilə zərdab və sidikdə M-proteinin neqativ olması, yumsaq toxumalarda plazmositomaların olmaması və

sümük iliyyində plazmositlərin miqdarının 5%-dən az olması) xəstələrdə residivlərin nə vaxt baş verəcəyini müəyyən etməyə imkan vermir [114, s.1005-1017].

2006-cı ildə Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu artıq ÇM cavab kriteriyalarına yeni göstəricilərin - qan zərdabında sərbəst yüngül zəncirlərin və klonal plazmatik hüceyrələrin sümük iliyyi biopsiyasında immunohistokimyəvi və yaxud immunoflouresensiya metodu ilə aşkar olmamasının daxil edilməsinin vacibliyini bildirmişdir. Kapoor P, et al. tərəfindən aparılmış geniş araşdırmalarda yuxarıda göstərilən kriteriyalar əsasında müəyyən olunmuş tam remissiyanın xəstəliyin nəticələri haqqında daha dürüst məlumat verdiyini göstərmişdir [138, s.967 - 976]. Göstərilən kriteriyalara əlavə olaraq serumdakı sərbəst yüngül zəncirlərin miqdar göstəricisini ağır zəncirlərlərin yüngül zəncirlərə nisbəti göstəricisi ilə əvəz edilməsini təklif edənə, bu göstəricinin orqanizmin immun vəziyyətinin daha yaxşı qiymətləndirilməsinə imkan verdiyini güman edirlər.

Beləliklə aydın olur ki, tam remissiyanın dürüst kriteriyalarının müəyyən olunması ÇM müalicəsinin nəticələrinin və proqnozunun qiymətləndirilməsində böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edir. Belə bir qiymətləndirməyə yüksək həssaslığa malik texnologiyanın köməyi ilə MQX-in çox kiçik səviyyəsini müəyyən etməklə nail olmaq mümkündür. Rawstron AC et al. fikrincə multiparametr axın sitometriyasının köməyi ilə şişin yüklənməsinin kəmiyyət göstəricilərinin müəyyən olunması bu cəhətdən daha informativ xarakter daşıyır [83, s.1932–1935]. Martinez-Lopez et al [137, s.3073–3079] artıq multiparametr axın sitometriyasının köməyi ilə şişin yüklənməsinin kəmiyyət göstəricilərinə əsasən xəstəliyin progressivləşməsinə təqribən 3 vaxtını müəyyən etmişdir. Belə ki, yüksək ($<10^{-3}$), orta ($<10^{-3} - 10^{-5}$) və aşağı ($< 10^{-5}$) az olan MQX olan xəstələr müvafiq olaraq 27, 48 və 80 aydan sonra residiv vermişlər. Beləliklə, MQX neqativ qiymətləndirilməsi üçün şişin yüklənməsinin kəmiyyət göstəricisi minimum 10^{-5} olmalıdır.

Yuxarıda göstərilənlərdən aydın olur ki, ÇM-in residivlərinin əmələ gəlməsində və proqnozunun müəyyən olunmasında yalnız yanaşı gedən xəstəliklər deyil, eyni zamanda müvəffəqiyyətlə aparılmış müalicədən sonra müasir metodlarla aşkarlanan minimal qalıq xəstəliklərinin də çox böyük əhəmiyyəti vardır.

Bütün bunları nəzərə alaraq, son illərdə, mieloma üzrə bir çox işçi qrupları böyük təkidlə ÇM-in müalicəyə cavabın qiymətləndirilməsinə MQX daxil edilməsini təklif edirlər. Buna görə də artıq ÇM-in müalicəsinin nəticələrini araşdırarkən MQX-in əsas risk faktoru kimi rolunun qiymətləndirilməsi və müalicədən sonra onların diqqətlə monitorinqinin aparılmasının vaxtı çatmışdır. Bunun üçün bütün onkohematoloji klinikaların standartlaşdırılmış, MQX ayırd etməyə imkan verən yüksək həssaslığa malik və geniş istifadə etmək imkanları olan metodlarla təchiz olunmasına ehtiyac yaranmışdır.

II FƏSİL. TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ ÜSULLARI

2.1. Kliniki materialların xarakteristikası və həcmi

Elmi-tədqiqat işi 2012-2018-ci illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-terapevtik klinikasının hematologiya şöbəsində, Mərkəzi Klinikada və Ankara Universitetinin Tibb fakültəsinin (AUTF) hematoloji bölməsində aparılmışdır. Tədqiqat işində Azərbaycanda 101, AUTF hematoloji və sümük iliği transplantasiyası bölmələrində isə müalicə almış 138 xəstə araşdırılmışdır.

Azərbaycanda kliniki müayinə və müalicəyə cəlb olunmuş 101 xəstənin orta yaşı 58,8 (min. 28 – maks. 78) olmuşdur. Bunların 57 nəfəri kişi 44-ü isə qadındır. Tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq xəstələr immunoqlobulinlərin tiplərinə və yüngül zəncirlərin növünə əsasən bölünmüşdür (cədvəl 3.5). Bizim tədqiqatda ÇM-in çox nadir hallarda rast olunan İgD variantı cəmi bir nəfərdə təsadüf olunmuşdur. Bundan əlavə xəstələri immunoqlobulinlərin subtipinə görə də bölündükdə onların 25 nəfərdə lambda, 47 xəstədə isə kappa variantı müəyyən olunmuşdur.

Şəkərli diabetin ÇM-in gedişinə təsirini araşdırmaq məqsədilə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-terapevtik klinikasının hematologiya şöbəsində 16 nəfər şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstə müayinə olunmuşdur. Müqayisə qrupuna isə şəkərli diabeti olmayan 84 ÇM-li pasient daxil edilmişdir. Birinci qrupa daxil edilmiş xəstələr ilkin kimyəvi terapiya ilə bərabər, şəkərli diabetin müalicəsi üçün insulin, yaxud onun analoqları və digər qrup anti-diabetik dərmanlarla müalicəni davam etdirmişlər.

ÇM-nin ağırlığını, xəstələrin yaşını və bununla yanaşı gedən arterial hipertenziyanın ağırlaşmalarını nəzərə aldıqda, aydın olur ki, arterial hipertoniya fonunda müşahidə olunan ÇM-in müalicəsi onkohematologiyanın aktual problemlərindən biridir. Belə bir qrupu ayrılıqda təhlil etməkdə məqsədimiz çoxsaylı mielomalı və onunla yanaşı gedən arterial hipertenziyılı xəstələrdə ürəkdə olan

struktur-funksional dəyişiklikləri araşdırmaq və aşkar olunan dəyişikliklərin xəstəliyin gedişinə, autoloji periferik kök hüceyrələrinin mobilizasiyasına və toplanmasına təsirini öyrənməkdir. Bu məqsədlə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasının hematoloji şöbəsində ÇM ilə yanaşı arterial hipertoniyası olan 13 xəstə müayinə olunmuşdur. Bu qrupa daxil olan xəstələrdə ÇM diaqnozu qoyulduqdan sonra ilkin kimyəvi terapiyanın aparılması üçün ürək-damar sisteminin fəaliyyəti stabil olmalıdır. Bununla əlaqədar olaraq ürəkdə olan struktur-funksional dəyişiklikləri aşkar etmək üçün bütün xəstələrdə M- və B- rejimində exokardioqrafik müayinə aparılmışdır. Ürək çatışmazlığı olmayan bütün xəstələr tədqiqata daxil edilmiş və qəbul olunmuş protokollara uyğun olaraq ilkin kimyəvi terapiya almışlar, müalicəyə müsbət reaksiya vermiş və remissiya alınmışdır. ÇM-nin gedişi progressiv xarakter almış pasientlər müayinə qruplarına daxil olunmamışlar.

Müşahidə altında olan bütün xəstələr ətraflı müayinə olunmuş və diaqnozun qoyulması üçün aşağıdakı kriteriyalardan istifadə olunmuşdur:

Anamnez, sümüklərdə ağrıların əmələ gəlmə vaxtı, yorğunluq, zəiflik, qanaxmalar və qansızmalar araşdırılmışdır. Xroniki xəstəliklərin və zərərli adətlərin olması nəzərə alınmışdır. Ümumi baxış mieloma xəstəliyinin klinik əlamətlərini aşkar etməyə imkan verir: bədənin müxtəlif hissələrində, xüsusən sümüklərdə və əzələlərdə olan şişkinlik, qanın laxtalanmasının pozulması nəticəsində əmələ gələn qansızmalar, anemiyanın əlaməti kimi dəri örtüyünün avazıması, hemoqlobinin çatışmazlığının kompensasiyası kimi nəbzın sürətlənməsi.

Mieloma xəstəliyinin diaqnostikası üçün Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupunun (IMWG) "Aktiv mieloma diaqnostik kriteriyaları" hazırlamışdır: zərdab və ya sidikdə M protein, sümük iliyində klonal plazmatik hüceyrələr və ya təsdiqlənmiş plazmasitom olması ilə yanaşı aşağıdakılardan birinin olması əsas şərtidir.

- C - hiperkalsemiya ($>11.5\text{mg/dl}$ - $> 2.65\text{mmol/l}$);
- R – böyrək çatışmazlığı (kreatinin $>2\text{mg/dl}$, $>177\text{mmol/l}$);
- A – anemiya ($<\text{Hb } 10\text{ g/dl}$ və ya normadan 2g/dl az);
- B – sümük xəstəliyi (litik ocaqlar və ya osteopeniya).

(Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. J ClinOncol 2005)

Tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin ÇM üçün xarakterik olan biokimyəvi göstəriciləri aşağıdakı kimi olmuşdur: kalsiumun səviyyəsi $7,93 \pm 0,37$, kreatinin $1,5 \pm 0,2$, albumin $4,93 \pm 0,75$, β_2 -mikroqlobulin $5,47 \pm 0,52$ və laktatdehidrogenaza $258,4 \pm 19,6$ olmuşdur. Cədvəldən göründüyü kimi hipertoniya ilə yanaşı gedən ÇM olan xəstələrin biokimyəvi göstəriciləri hipertoniyasız ÇM olan xəstələrin biokimyəvi göstəricilərindən dürüst fərqlənmir və belə xəstələr ilkin kimyəvi terapiya aparmaq üçün seçilmişlər.

Müayinə olunmuş xəstələrdə xəstəliyin diaqnozunu qoymaq, bu və ya digər orqan və sistemlərin fəaliyyətini qiymətləndirmək, eyni zamanda mieloma xəstəliyi üçün xarakterik olan dəyişiklikləri aşkar etmək üçün biokimyəvi analizlər aparılmışdır. Analizlərin təhlili xəstələrin 88 nəfərində albuminin miqdarının 38 q/l –dən az ($4,72 \pm 0,66$, $1,43 - 37$ arasında), 87 nəfərində kalsiumun səviyyəsinin artması $7,36 \pm 0,34$, 95 xəstədə kreatinin artması $1,6 \pm 0,2$ ($0,5 - 9,78$), 85 pasientdə laktatdehidrogenazanın $262,1 \pm 17,9$ ($100 - 1002$) və 89 xəstədə β_2 mikroqlobulinin səviyyəsinin artması $5,51 \pm 0,48$ ($0,76 - 20,64$) müşahidə olunmuşdur.

Aşkar olunan dəyişikliklər mieloma hüceyrələri tərəfindən patoloji paraprotinlərin sintezi hesabına zülalların ümumi miqdarının artmasını göstərir. Kreatinin və sidik turşusunun səviyyəsinin artması isə böyrəklərin zədələnməsini bildirir.

2.2. Autoloji periferik kök hüceyrələrin transplantasiyası

Hazırda bütün dünyada periferik qandan və sümük iliyindən toplanan autoloji periferik kök hüceyrələrinin (APKH) transplantasiyası sümük iliği köçürülməsinin alternativini kimi geniş miqyasda istifadə edilməkdədir [100, s.39-45; 135, 1875-1883]. APKH transplantasiyası çoxmərhələli intensiv müalicə metodudur. Müasir tibbi

texnologiyanın inkişafı ilə əlaqədar olaraq periferik qandan kök hüceyrələrini toplamaq mümkündür və bu gün demək olar ki, əksər ölkələrdə geniş tətbiq olunur.

Periferik kök hüceyrələrinin transplantasiyası aşağıdakı bir neçə ardıcıl mərhələdən - kök hüceyrələrinin mobilizasiyasından, onların toplanmasından və yenidən işlənərək dondurulmasından ibarətdir. Göstərilən proseslərin hər birinin özünəməxsus xüsusiyyətləri, çətinlikləri, göstərişləri və əks göstərişləri vardır.

Kök hüceyrələrinin mobilizasiyasını - onların sümük iliyindən qana keçməsinə stimulyasiya etmək məqsədlə dövr edən qanda kök hüceyrələrinin miqdarını artıran hematopoetik faktorlardan və kimyəvi terapiyadan istifadə olunur. Çoxsaylı mielomalı xəstələrdə periferik kök hüceyrələrinin toplanması xəstələrin müvafiq hazırlığından, yəni kimyəvi terapiya aparıldıqdan və ya koloniya stimuleddici faktorlar yeridildikdən sonra aferez üsulu ilə periferik qandan toplanır, CD34⁺ hüceyrələr axın sitometriyası üsulu ilə sayılır və -196C⁰-də dondurulur. Nəzərə almaq lazımdır ki, APKH köçürülməsinin müvəffəqiyyətlə yekunlaşması toplanmış CD34⁺ hüceyrələrinin sayından bilavasitə asılıdır.

Son illərdə bir çox aparıcı klinikalarda sümük iliyində CD34⁺ hüceyrələrinin məskunlaşması, yəni müvəffəqiyyətlə transplantasiya aparmaq üçün toplanmış kök hüceyrələrin minimal sayı $2,5 \times 10^6$ hüceyrə/kq, optimal sayı isə $4-5 \times 10^6$ hüceyrə/kq olaraq qəbul edilmişdir [103, s.1154-1163]. Bu mümkün olmadıqda kök hüceyrələrinin toplanması bir neçə gün (maksimum 4 gün) davam etdirilir. Yetərli sayda uğurlu kök hüceyrələri transplantasiyadan sonra uzunmüddətli remissiya əldə olunmuş xəstələrdə residiv baş verdikdə APKH təkrar köçürülməsi aparıla bilər. Eyni zamanda ilk transplantasiyadan sonra nəticə əldə edilmədikdə də, periferik kök hüceyrələrinin təkrar yeridilməsi (tandem transplantasiya) məqsədə uyğundur.

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq, ÇM xəstəliyi zamanı müfəffəqiyyətli transplantasiya aparmaq üçün bir dəfəyə iki köçürməyə kifayət edəcək qədər kök hüceyrələrinin toplanması məsləhət görülür.

Digər bir məsələ, hər bir fərdi xəstədən nə qədər autoloji periferik kök hüceyrə (CD34⁺) toplana bilməsi problemi uzun müddət çətinliklər törətmiş və mübahisə mövzusu olmuşdur. Belə ki, APKH köçürülməzdən əvvəl onların mobilizasiyasına

təsir edən faktorlar (ilkin kimyəvi terapiya zamanı istifadə olunan müalicə sxemləri, yanaşı gedən xəstəliklər və bu xəstəliklərin müalicəsi üçün istifadə olunan dərman vasitələri) hərtərəfli araşdırılmalı və kimyəvi terapiya ilə birlikdə qranulosit koloniya stimulyedici faktorların tətbiq olunması çox effektiv hesab olunur. Bütün bunlara baxmayaraq hələ də bəzi hallarda kök hüceyrələrinin toplama uğursuzluğunun qarşısını almaq mümkün olmur. Belə ki, bir qrup xəstələrdə bir dəfəyə kifayət qədər hüceyrə toplamaq mümkün olduğu halda, digərlərində yetərli sayda CD34⁺ əldə etmək üçün toplama işlərinin bir neçə dəfə təkrarlanmasına və yeni koloniya stimulyedici faktorlara ehtiyac yaranır.

ÇM olan xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyadan sonra remissiya alındıqdan sonra kök hüceyrələrinin toplanmasına başlanılır. Lazımı qədər kök hüceyrələri toplandıqdan sonra yüksək dozalarda kimyəvi terapiya aparılır. Nəhayət, bundan sonra APKH transplantasiyası həyata keçirilir. Transplantasiyadan əvvəl YDKT aparmaqda məqsəd sümük iliylindəki şiş hüceyrələrini məhv etmək və sonradan toplanmış kök hüceyrələrini yenidən orqanizmin özünə köçürməklə onların sümük iliylində toplanmasına nail olmaqdır.

2.3. Klinik-laborator və instrumental müayinə metodları

2.3.1. Biokimyəvi müayinələr

Qanın ümumi və biokimyəvi müayinələrini aparmaq üçün, qan səhər dərmanlar qəbul edilməzdən və digər müayinə (rentgen, KT, MRT) və müalicə proseduraları aparılmazdan əvvəl ac qarına venadan götürülmüşdür.

Qanın ümumi müayinəsi qanyaradıcı sistemin ümumi vəziyyəti, qanın funksiyaları və digər xəstəlikləri qiymətləndirməyə imkan verir. Bu zaman eritrositlərin ümumi sayının, hemoqlobinin, leykositlərin, neytrofillərin, retikulositlərin və trombositlərin miqdarının azalması, monositlərin və eritrositlərin çökmə sürətinin artması müşahidə olunur. Qanda 1-2 ədəd plazmatik hüceyrə aşkar oluna bilər.

Biokimyəvi analizlər bu və ya digər orqan və sistemlərin fəaliyyətini qiymətləndirmək, eyni zamanda mieloma xəstəliyi üçün xarakterik olan dəyişiklikləri aşkar etmək üçün aparılmışdır. Bunlara aiddir:

- ümumi zülalın artması - 90-100 q/l-dən çox;
- albuminin azalması - 38 q/l –dən az;
- kalsiumun səviyyəsinin artması - 2,75 mmol/l.
- sidik turşusunun artması - kişilərdə 416, qadınlarda - 340 mkmol/l-dən çox;
- kreatinin artması - kişilərdə 116, qadınlarda 98 mkmol/l-dən çox;
- sidik cövhərinin artması - 6,5 mkmol/l-dən çox;

Aşkar olunan dəyişikliklər mieloma hüceyrələri tərəfindən patoloji paraprotənlərin sintezi hesabına zülalların ümumi miqdarının artmasını göstərir. Kreatinin və sidik turşusunun səviyyəsinin artması böyrəklərin zədələnməsini bildirir.

β_2 -mikroqlobulin və albuminin səviyyəsinə görə yeni təsnifat təklif olunmuşdur. β_2 -mikroqlobulin, mielomada ən vacib proqnostik kriteriyalardan biri olaraq, şişin kütləsini və böyrək zədələnməsini göstərir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bu sistemdən yalnız mielomanın digər diaqnostik kriteriyaları ilə müşahidə olunan xəstələrdə istifadə etmək olar.

Mieloma xəstəliyində β_2 -mikroqlobulinin rolunu aydınlaşdırmaq məqsədilə müəyyən məqamlara diqqət yetirmək lazımdır. Belə ki, β_2 -mikroqlobulinin hüceyrə membranının HLA kompleksinin səthi antigenlərinin kiçik molekullu zülalıdır. Bu zülalların qanda miqdarı hüceyrələrin ayrı-ayrı elementlərinin deqradasiyası və reperasiyası ilə əlaqədardır. β_2 -mikroqlobulin qan zərdabında miqdarı 660-2740 nq/ml, sidikdə isə 3,8-251,8 nq/ml təşkil edir. Kiçik molekullu zülallar olduğu üçün asanlıqla böyrək yamaqcıqlarının membranından keçir və 99,8%-i böyrək kanalcıqlarının proksimal hissəsində reabsorbsiya olunurlar. Yaşlı insanlarda bu zülalların sintez olunma sürəti stabildir.

Demək olar ki, insan orqanizmindəki bütün hüceyrələrin səthində və əksər fizioloji mayələrin tərkibində β_2 -mikroqlobulin müşahidə olunur. Baxmayaraq ki, bu zülal bütün hüceyrələrdə və fizioloji mayələrdə təsadüf olunur, onun qanda

konsentrasiyası, əsas etibarilə, hüceyrələrin dövriyyəsinin (əmələgəlmə sürətinin) və limfositlərin proliferasiyasının göstəricisidir.

β_2 -mikroqlobulin qanda konsentrasiyası 5000 nq/ml-dən çox olduqda böyrək kanalcıqlarının proksimal hissəsində tam reabsorbsiya oluna bilmir və sidiklə xaric olunur. Belə patoloji hallara autoimmun xəstəliklər, hüceyrə immuniteti pozulması (QİÇS), orqan transplantasiyası aiddir. Eyni zamanda ÇM, limfoma, kəskin leykoz və iltihabi xarakterli xəstəliklər zamanı da yüksələ bilər. Qanda miqdarı böyrək çatışmazlığı (böyrəklərin klirensi azaldıqda) zamanı artır. Ona görə də β_2 -mikroqlobulinin sidikdə təyin olunması proksimal böyrək kanalcıqlarının zədələnməsinin markeri kimi istifadə olunur. Leykemiya zamanı onurğa beyni mayesində β_2 -mikroqlobulininin səviyyəsinin artması patoloji prosesə mərkəzi sinir sisteminin də cəlb olunduğu haqda məlumat verir.

Böyrək çatışmazlığı (böyrəklərin klirensi azaldıqda) zamanı qanda β_2 -mikroqlobulinin miqdarı artır. Ona görə də β_2 -mikroqlobulinin sidikdə təyin olunması proksimal böyrək kanalcıqlarının zədələnməsinin markeri kimi istifadə olunur.

Bununla bərabər, β_2 -mikroqlobulininin qanda və sidikdə təyin olunması qlomerulonefrit və kanalcık nefropatiyası olan xəstələrdə və eyni zamanda ÇM pasientlərin proqnozunu müəyyənləşdirmək üçün aparılır. Belə ki, qanda β_2 -mikroqlobulininin səviyyəsinin konsentrasiyasının çoxluğu şişin kütləsi və prosesin aktivliyi ilə əlaqədarqır. Buna görə də β_2 -mikroqlobulininin onkohematologiyada şişlərin markeri kimi də istifadə olunur və ÇM xəstələrdə qanda onun konsentrasiyası nə qədər çox olarsa, xəstələrin yaşama müddəti bir o qədər az olur. Bu zülalın təyini hemoblastoz, mieloma və böyrək transplantasiyası olunmuş xəstələrin müalicəsinin monitorinqi üçün vacib göstəricilərdən biridir.

Mieloqrama (trepanobiopsiya) - sümük iliyi hüceyrələrinin quruluşunun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsidir. Xüsusi cihazın – trepana və iynənin köməyi ilə döş və ya qalça sümüyü punksiya olunur və sümük iliyindən nümunə götürülür. Götürülmüş materialdan yaxma hazırlanır sonra mikroskopun köməyi ilə hüceyrələrin kəmiyyət və keyfiyyətə tərkibi, onların növü, nisbəti və yetkinlik dərəcəsi müəyyən olunur.

2.3.2. İmmunofenotipləndirmə - axın sitometriyası (*flow cytometry - FCM*)

Multiparametrlı immunfenotipləndirilmə CD56, CD19, CD138 (CD38) və CD45-ə qarşı monoklonal anticismlərlə aparılmışdır. Hər bir monoklonal anticism xüsusi flüoroxromla - izotiosionat (FITC) anti-CD56 ilə; fikoektrin (PE) anti-CD19 ilə; peridinin xlorofil zülalı (PerCP) anti-CD138 ilə; PerCP conjugated anti-CD38 ilə, və allofikosianin (APC) anti-CD45ilə (BD Pharmingen™, BD Horizon™San Jose, USA) birləşdirilmişdir.

EDTA antikoagulyantlı sınaq şüşələrinə toplanmış sümük iliyi (Sİ) aspiratı nümunələri fosfat-duz buferi (*PBS, Sigma-Aldrich*) ilə yuyulmuş və leykosit sayı $1-2 \times 10^6/\text{mL}$ qədər 1.0% öküz zərdab albumini (*bovine serum albumin*) fosfat-duz buferinə durulaşdırılmışdır. Daha sonra, hər 100 μL həcmində yuyulmuş Sİ aspiratı nümunələrinə 10 μL həcmində monoklonal anticismlər əlavə edilərək 3 saniyə vortekslə qarışdırılmışdır. Otaq temperaturunda və qaranlıqda 25 dəqiqə inkubasiya edildikdən sonra lizis məhlulu (*FACS Lyse, BectonDickinson, SanJose, USA*) əlavə edilmiş və bir neçə dəqiqə vortekslə qarışdırılaraq 10 dəqiqə müddətində yenidən otaq temperaturunda və qaranlıqda inkubasiya edilmişdir.

Bu mərhələdən sonra nümunələr fosfat-duz buferi ilə yuyulmuş və 500 μL 1% PBS-formaldehidlə hüceyrə fiksasiyası aparılmışdır. Toplanmış 50.000 “events”in (nüvəli hüceyrə sayı) FACS Canto II sitometr cihazında (*BD Bioscience, San Jose, CA, USA*) analizi aparılmışdır. CD138 marker ilə yan işıq paylanmasına görə skaterqram pəncərəsində plazmatik hüceyrələr ayrılmışdır və bundan sonra CD138+ (müsbət) hüceyrələrin populyasiyasında CD56, CD19 və CD45 təyin edilmişdir.

Həm neoplazmatik, həm də reaktiv plazmatik hüceyrələr eyni zamanda aşkarlanıbsa, onda şiş hüceyrələri üçün CD138(+) / CD56(-) ya da (+) / CD19(-) / CD45(-) təyin edilir. Reaktiv plazmatik hüceyrələr isə CD138(+)/ CD56(-) ya da (+) / CD19(+)/ CD45(-) .

2.3.3. Abbott molecular, Vysis-Abbott protocol ilə fluorescence in situ hybridization (FISH)

Vysis Abbott hazır kommersia sınaq dəstləri: 13q34, CCND1/CEP, IGH/CCND1, IGH/CCND1, IGH/FGFR3, IGH/MAF, 13(13q14), 13(13q14), 13q34, CCND1 (11q13), D13S25(13q14.3), D13S319 (13q14.3), IGH Break Apart, IGH/BCL2 Dual Fusion Translocation, IGH/CCND1 Dual Fusion Translocation, IGH/FGFR3 Dual Fusion, IGH/MAF Dual Fusion, MDM2, TP53 (17p13.1) (Abbott molecular, USA).

Əvvəlcədən reagentlər hazırlanır: 20X SSC məhlulu, 2X SSC məhlulu, 0.4X SSC / 0.3% NP-40 yuma məhlulu, 2X SSC / 0.1% NP-40 məhlulu, denaturasiya məhlulu (70% formamide / 2X SSC), etanol məhlulları (70%, 85%, 100%) və FISH prob qarışığı. Metafaz protokol ilə əşya şüşələrinin üzərində nümunələr yayılır. Əşya şüşələri 30 dəqiqə 2xSSC (pH 7.0) məhlulunda 37⁰C-də inkubasiya olunur, sonra isə etanolla seriyalı yuma prosesi aparılır.

Hazırlanmış sınaq qarışığı (PQ) vortekslə qarışdırılır, Koplın şüşəsi əvvəlcədən 73⁰C-də 30 dəqiqəyə qədər qızdırılır, daha sonra PQ əlavə olunur və 5 dəqiqə denaturasiya aparılır. Etanolla seriyalı yuma prosesi aparılır. Denaturasiya olunmuş 10 µl-lik proplar örtük şüşəsi vasitəsilə əşiyə şüşələrinin üzərində olan nümunələrə əlavə olunur. Əşiyə şüşələri 42⁰C-də hibridizatora (Thermo Brite, Abbott) yerləşdirilir. 73⁰C-dək qızdırılmış 0.4 x SSC / 0.3% NP-40 və otaq temperaturunda 2xSSC / 0.1% NP-40 yuma məhlulları ilə əşya şüşələrinin yuyulması aparılır. Nümunənin üzərinə DAPI Sol. (Vysis-Abbott) məhlulu əlavə olunur və örtük şüşəsi vasitəsilə örtürülür.

Analitik mərhələ və dəyərləndirmə flüoressent mikroskopda (Nikon, with epi-fluorescence illuminator, Japan) aparılır.

2.3.4. Instrumental müayinə üsulları

Rentgenoloji müainə ocaqlı və ya diffuz osteoporoz əlamətləri aşkar etməyə imkan verir. Qeyd etmək lazımdır ki, rentgenoqrafiya zamanı kontrast maddələrdən

istifadə etmək olmaz. Belə ki, kontrast maddələrin tərkibində olan yod mieloma hüceyrələrin sintez etdiyi zülallarla həll olmayan komplekslər əmələ gətirir ki, bunlar bөрəkləri çox zədələyir və kəskin böyrək çatışmazlığına gətirib çıxarır.

Spiral kompyüter tomoqrafiyasının köməyilə sümüklərdə dağılma ocaqlarını, yumşaq toxumaların şişini, sümüklərin və fəqərə sütununun deformasiyaları ayırd olunmuşdur. Ümumiyyətlə tomoqrafiya sümüklərdə olan zədələnmə ocaqlarını müəyyən etməyə və mieloma xəstəliyinin yayılmasını qiymətləndirməyə imkan verir.

Son illərdə onkoloji xəstəliklərin diaqnostikası və müalicəsinə nəzarət məqsədilə innovasion texnologiya - *positron emission tomography - computed tomography* (PET-CT) metodundan istifadə olunmağa başlanmışdır. Bu texnologiya özündə iki müxtəlif müainə metodunu: pozitron emission tomografiyanı (PET) və kompyuter tomoqrafiyasını (KT) birləşdirir. Bu tədqiqat zamanı hər iki tibbi diaqnostika üsulu bir-birini tamamlayır və yoxlanılan orqanların ən kiçik detallarını bir müainə ilə araşdırmağa imkan verir. Belə ki, PET hətta ən kiçik şişləri aşkar etməyə, KT isə onun lokalizasiyasını dəqiqləşdirməyə imkan verir.

PET-KT orqanizmin hüceyrələrində maddələr mübadiləsinin öyrənilməsi üçün geniş imkanlar açır. Müainə olunarkən xəstələrə flüora-dezoksiqlükoza (FDQ) kimi məlum olan kiçik radioaktivlikli fruktoza yeridilir. Fruktoza orqanizmin bütün mübadilə proseslərində iştirak edən əsas qida məhsuludur. Bu o deməkdir ki, xəstələrə FDQ yeridildikdən sonra o, fruktoza kimi hüceyrələrdə toplanır. Nəzərə alsaq ki, şiş hüceyrələrində sağlamlara nisbətən bölünmə daha intensiv qedir, onların daha çox enerjiyə ehtiyacı olur. Şiş heceyrələrində maddələr mübadiləsinin sürətli olması onlarda daha çox FDQ toplanmasına gətirib çıxarır ki, PET vasitəsilə bu prosesi müşahidə etmək mümkündür. Belə ki, diaqnostik izotopların çox toplanması nəticəsində yüksək fəallığı malik olan xərçəng hüceyrələri PET təsvirlərində parlaq nöqtələr kimi görünür.

Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, şiş hüceyrələri sağlam hüceyrələrdən kəskin fərqlənirlər və hətta bir millimetr ölçüdə olan şiş düyünləri müainə zamanı aydın görünür. Bu zaman görünən şişin lokalizasiyasını təyin etmək üçün isə KT ideal vasitəsidir. Beləliklə, PET və KT eyni vaxtda tətbiqi hər iki diaqnostik sistemin

vəhqət şəkildə daha informativ olmasına şərait yaradır. Kombinasiya olunmuş KT şəkli insan orqanizminin anatomik mənzərəsini üçölçülü sistemdə təsəvvür etməyə imkan verir. Hazırda onkoloji xəstəliklərin diaqnozunu yüksək informativli PET-KT-siz təsəvvür etmək mümkün deyil. Bu metodun köməyi ilə ən kiçik xərçəng hüceyrələrinin quruluşunu, törəmələrin böyüklüyünü əminliklə aşkar etmək və ekranda əksini almaq olar. Bu müainələrin köməyi ilə həmçinin, şiş hüceyrələrini erkən mərhələdə və müalicə fonunda baş verə biləcək residivləri əvvəlcədən ayırd etmək mümkündür.

Laborator və instrumental müainələrin nəticələri əsasında diaqnoz qoyulmuş, mieloma xəstəliyinin forması və mərhələsi müəyyən olunmuş, müalicə sxemləri işlənilib hazırlanmış, ilkin kimyəvi terapiya aparılmış müalicənin nəticələri müalicəyə cavab kriteriyaları əsasında qiymətləndirilmiş, kök hüceyrələri toplanmış və transplantasiya olunmuşdur.

2.4. Nəticələrin statistik işlənilmə metodları

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricilərin standart xətası (m), minimal və maksimal xətaləri hesablanmışdır. Alınan nəticələr cədvəllərdə $M \pm m$ şəkildə göstərilmişdir.

Bundan əlavə müayinə qruplarında müxtəlif göstəricilər arasında asılılığı müəyyən etmək üçün korrelyasiya analizi aparılmışdır. Bu məqsədlə korrelyasiya əmsalı hesablanmış və alınmış nəticənin dürüstlüyünü müəyyən etmək üçün Z-Fişer çevirməsindən istifadə olunmuşdur. Z kəmiyyətini qiymətləndirmək üçün t_z əmsalı müəyyənləşdirilmişdir.

Alınmış t_z əmsalı Stüdentin t-meyarlar cədvəlində $n-2$ sərbəstlik dərəcəsidəki uyğun sərhəd qiymətləri ilə müqayisə olunaraq asılılığın statistik dürüstlüyü qiymətləndirilmişdir.

Bütün hesablamalar EXCEL elektron cədvəlində aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir.

III FƏSİL. AZƏRBAYCANDA ÇOXSAYLI MİELOMANIN İMMUNOKİMYƏVİ VARIANTLARININ YAYILMASI VƏ ONLARIN XƏSTƏLİYİN GEDİŞİNƏ TƏSİRİ

3.1. Çoxsaylı mielomanın immunokimyəvi xüsusiyyətlərinin xəstəliyin gedişinə və autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri.

Mieloma zamanı plazmatik hüceyrələr tərəfindən sintez olunan monoklonal immunoglobulinlərin konsentrasiyasına əsaslanaraq xəstəliyin tipini və subtipini təyin etmək mümkündür. Ədəbiyyatda olan məlumatlara əsasən ÇM tipinin aydınlaşdırılması xəstəliyin ağırlıq dərəcəsini və kliniki gedişinin müəyyən olunmasına imkan verməklə müalicə həkimlərinə daha müvafiq müalicə tədbirlərinin aparılmasına şərait yaradır və xəstəliyin proqnozunda əhəmiyyətli rol oynayır [90, s.187-192].

Ədəbiyyatda olan bəzi tədqiqatların nəticələrinə əsasən İgA-mieloma kliniki gedişinə görə çoxsaylı mielomanın digər variantları ilə müqaisədə daha ağırdır və ilkin kimyəvi terapiyaya rezistentlidir [90, s.187-192; 91, s.21-26]. Eyni ilə belə xəstələrdə periferik kök hüceyrələrini toplamaq da çətinlik törədir. Digər bir qrup tədqiqatçıların fikirlərinə əsaslanaraq isə belə qənaətə gəlmək olar ki, İgA-mieloma gedişinə və müalicəyə cavab reaksiyasına görə heç də pis variant hesab olunmur [91, s.21-26; 92, s.1343–1356]. Məlumatları araşdırdıqda məlum olur ki, xəstəliyin kliniki gedişi və inkişaf etmə tempi haqqındakı fikirlər də birmənalı deyildir. Bir qrup tədqiqatçıların fikirlərinə əsasən İgA-mieloma zəif sürətlə inkişaf edir [87, s.714-717; 92, s.1343-1356], digərlərinə görə isə fulminant progressiv xüsusiyyətə malikdir.

İmmunoglobulin tiplərinə görə bölməkdə məqsədimiz Azərbaycanda və Türkiyədə rast gəlinən ÇM-in immunoqlobulin tiplərinə görə epidemiologiyasını və bunlara müvafiq olaraq immunoqlobulin tiplərinin xəstəliyin kliniki gedişinə, ilkin

kimyəvi terapiyaya cavab reaksiyasını və autoloji periferik kök hüceyrələrinin mobilizasiyasına və toplanmasına təsirini aydınlaşdırmaq olmuşdur.

Kliniki müayinə və müalicəyə cəlb olunmuş 239 xəstənin 101 nəfəri Azərbaycanda, 138-i isə Türkiyədə müayinə olunmuşdur (cədvəl 3.1).

Cədvəl 3.1.

Azərbaycanda və Türkiyədə müayinə olunmuş xəstələr

	Sayı	Faiz
Azərbaycan	101	42,3
Türkiyə	138	57,7
Ümumi	239	100,0

Xəstələrin müxtəlif kriteriyalara görə bölünməsi aşağıdakı cədvəllərdə verilmişdir.

Cədvəl 3.2.

Xəstələrin cinslərə görə bölünməsi

	Sayı	Faiz
Kisi	134	56,1
Qadin	105	43,9
Ümumi	239	100,0

Cədvəl 3.3.

Çoxsaylı mielomalı xəstələrin immunoqlobulinlərin tiplərinə əsasən bölünməsi

Çoxsaylı mielomanın tipləri	Sayı	Faiz
İmmunoqlobulin A	46	19,2
İmmunoqlobulin G	137	57,3
Yüngül zəncir xəstəliyi	52	21,8
İmmunoqlobulin D	1	0,4

Qeyri-sekretor	3	1,3
Ümumi	239	100,0

Cədvəl 3.4.

ÇM olan xəstələrin immunoqlobulinlərin subtiplərinə əsasən bölünməsi

		Sayı	Faiz
	Kappa	138	57,7
	Lamda	71	29,7
	Ümumi	209	87,4
	Digər	30	12,6
Ümumi		239	100,0

Cədvəl 3.5.

Azərbaycanda mielomalı xəstələrin immunoqlobulin tiplərinə görə bölünməsi

Çoxsaylı mielomanın tipləri	Xəstələrin sayı	
İmmunoqlobulin A	19 (19%)	12 (63%) kişi
		7 (37%) qadın
İmunoqlobulin G	61 (61%)	36 (58%) kişi
		26 (42%) qadın
İmunoqlobulin D	1 (1%)	1 (100%) kişi
Yüngül zəncir xəstəliyi	16 (16%)	7 (44%) kişi
		9 (56%) qadın
Qeyri-sekretor	3 (3%)	1 (26%) kişi
		2 (74%) qadın

3.5-ci cədvəldən görüldüyü kimi 101 xəstənin 61 nəfərində (61%) immunoqlobulin G tip, 19-də (19%) immunoqlobulin A tip, 16-da yüngül zəncir (16%) və 3-də (3%) qeyri-sekretor tip mieloma aşkar olunmuşdur. 61 nəfər İgG tipli

mielomalı xəstənin 36 (58%) nəfəri kişi, 25 (42%) nəfəri isə qadın olmuşdur. İgG tipli mielomadan fərqli olaraq İgA tipli meloma zamanı 19 xəstə arasında kişi və qadınların sayı müvafiq olaraq 12 (63%) və 7 (37%) olmuşdur və yüngül zəncir xəstəliyi zamanı isə kişi və qadın xəstələrinin sayının nisbəti 1:1.3 kimi olmuşdur. Qeyri-sekretor meloma zamanı isə təsadüf olunan 3 xəstənin 1-i kişi, 2-si qadın olmuşdur. Bizim tədqiqatda cəmi 1 nəfərdə İgD tipli meloma aşkar olunmuşdur.

Aldığımız nəticələrin təhlili göstərir ki, Azərbaycanda rast gəlinən mielomaların əksəriyyətini İgG tip meloma təşkil edir və bu zaman kişilərin sayı nisbətən çoxdur. Bundan fərqli olaraq İgA tipli mielomalarda kişilərin sayı qadınlardan 4 dəfə çox olmuşdur. Bunun əksinə olaraq yüngül zəncir xəstəliyində kişilərin sayı qadınlardan 2 dəfə az olmuşdur. İmunoqlobulin D tipli və qeyri-sekretor meloma zamanı isə xəstələrin sayının çox az olmasına görə bu mielomanın respublikamızda yayılması haqqında konkret fikir söyləmək çətinlik törədir.

Bizim apardığımız tədqiqatlar zamanı İgD olan cəmi bir xəstə olduğu halda, İgE tipli ÇM rast gəlinməmişdir. Aldığımız nəticələri ədəbiyyat məlumatları ilə müqayisə etdikdə aydın olur ki, İgD, İgE tipləri ÇM-in nadir aşkar olunan variantıdır və rast gəlmə tezliyi müvafiq olaraq 2% və 0,1% təşkil edir. Beləliklə, Azərbaycanda ÇM epidemiologiyası digər ölkələrin tədqiqatçılarının nəticələrindən çox fərqlənir.

Son vaxtlar ÇM əmələ gəlməsində qida, ekoloji və sosial faktorlardan daha çox, genetik amillərə üstünlük verildiyinə diqqət yetirsək, belə düşünmək olar ki, xəstəliyin epidemiologiyasında olan cüzi fərqlər hər bir etnik qrupların irsi xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır.

Xəstəliklərin diaqnostikası və müalicəsinə nəzarət məqsədilə həmçinin rentgenoloji, spiral kompyuter tomoqrafiyası və innovasion texnologiya PET-CT (*Positron emission tomography - computer tomography*) metodundan istifadə olunmuşdur.

Müalicəyə göstərişlər müəyyən olunduqdan sonra protokol üzrə ilkin kimyəvi terapiyaya başlanmışdır. İmunoqlobulin növlərinin xəstəliyin gedişinə təsirini araşdırmaq üçün İgA və İgG tipli xəstələrin ilkin kimyəvi terapiyaya cavabları

Beynəlxalq Mieloma İşçi Grupunun (İMWG) müalicəyə cavab və residiv kriteriyaları əsasında qiymətləndirilmişdir [28, s.421-430] (cədvəl 3.6).

Cədvəl 3.6.

Çoxsaylı mielomanın A və G immunoqlobulin tiplərinin müalicəyə cavabı

Nəticə	İmmunoqlobulin A	İmmunoqlobulin G
Mükəmməl tam cavab	2 (10,5%)	12 (19,3%)
Tam cavab	3 (15,8%)	10 (16,2%)
Çox yaxşı hissəvi cavab	9 (47,4%)	29(46,7%)
Stabil xəstəlik	3 (15,8%)	5 (8,1%)
Proqressiv xəstəlik	2 (10,5%)	6 (9,7%)

Cədvəldən göründüyü kimi istər A istərsə də G tipli mieloma zamanı xəstələrin təxminən 80%-də müalicəyə qarşı müsbət reaksiya alınmışdır. Müalicə etdiyimiz İgA tipli xəstələrin 26,3%-də, İgG tipli xəstələrin isə 17,8%-nin vəziyyətində dəyişiklik müşahidə olunmamış və ya aparılmış kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik qeyd edilmişdir. Alınmış nəticələr belə qəncətə gəlməyə imkan verir ki, İgA və İgG tipli mieloma xəstələrin kliniki gedişini müqaisə etdikdə immunoqlobulinlərin variantından asılı olmayaraq oxşar nəticələr alınmışdır ($p<0,05$).

Beləliklə, nəzarətdə saxladığımız 101 xəstənin 77 nəfərində APKH transplantasiyasını aparmaq üçün şərait yaranmışdır. Qalan 24 nəfər xəstədə isə ilkin kimyəvi terapiyadan sonra ağırlaşmalar müşahidə olunduğu üçün yüksək dozalarda kimyəvi terapiyanın aparılması mümkünsüz hesab olunmuş və xəstələrə APKH toplanması həyata keçirilməmişdir.

Müsbət nəticələr alınmış 77 nəfər xəstədə müalicənin növbəti mərhələsində transplantasiya üçün APKH toplanmasına və köçürülməsinə göstərişlər müəyyən olunmuşdur. YDKT və APKHT aparılması mümkün olan istər İgA və istərsə də İgG tip mielomalı bütün xəstələrdə uğurla ən azı $2,7 \times 10^6$ CD34⁺ hüceyrə/kq olmaqla kök

hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Transplantasiya üçün kök hüceyrələrinin optimal sayının 5×10^6 CD34⁺ hüceyrə/kq olduğunu nəzərə alaraq 8 xəstədə yetərincə hüceyrə toplamaq mümkün olmadığı üçün təkrari olaraq kök hüceyrələrinin toplanması aparılmışdır. 6 nəfər xəstədə isə hətta 2 dəfəyə kifayət edəcək miqdarda hüceyrə toplamaq mümkün olmamışdır.

Aldığımız nəticələr belə fikrə gəlməyə imkan verir ki, istər İgA-mieloma, istərsə də İgG-mieloma zamanı xəstəliyin ilkin kimyəvi terapiyaya müsbət cavab verməsi, progressivləşməsi və ya rezistentliyi bir-birindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir. Bundan əlavə ÇM-in İgA və İgG tipindən asılı olmayaraq hər iki halda müalicəyə müsbət cavab vermiş bütün xəstələrdən müvəffəqiyyətlə APKH toplamaq mümkündür.

Bizim bu nəticələr çoxlu sayda xəstələr üzərində uzun müddət müşahidələr aparmış alimlərin fikri ilə üst-üstə düşür. Belə ki, ÇM-in proqnostik faktorlarını araşdırmağa həsr olunmuş çoxsaylı işlər, xəstəliyin gedişini və xəstələrin yaşama müddətinin onun immunokimyəvi variantından asılı olduğunu müəyyən edən hansısa bir qanunauyğunluq aşkar edə bilməmişdir. Onların fikrincə bütün hallarda İgA-mieloma zamanı xəstəliyin aqressiv gedişinə zəmin yaradan yüksək risk faktorları İgG-mieloma ilə eynidir [90]. Bu baxımdan ÇM-in ümumi qəbul olunmuş proqnostik faktorlarının - β_2 -mikroqlobulinin və C reaktiv proteinin konsentrasiyasının, xroniki böyrək çatışmazlığı və bir çox infeksiyalar zamanı labil olduğunu nəzərə alaraq bunları çox ehtiyatla təhlil etmək lazımdır. Yaxın gələcəkdə sitogenetik və çoxsaylı xromosom anomaliyalarının aşkar olunması metodlarının geniş tətbiq edilməsi nəticəsində bu sahədə daha ətraflı məlumatlar almaq mümkün olacaqdır.

Bir çox müəlliflərin ÇM zamanı immunoqlobulinlərin tiplərindən daha çox onların ağır və yüngül zəncirlərinin bir-birinə olan nisbətinə əsasən xəstəliyin proqnozunu müəyyən etməyin daha düzgün olduğunu iddia edirlər. 120 nəfərdə ÇM zamanı ağır/yüngül zəncir nisbətinin xəstənin kliniki status və onun proqnozuna təsirinin retrospektiv təhlili göstərilən parametrlər arasında korrelyasion əlaqələrin olduğunu göstərmişdir. Müalicədən sonra ağır/yüngül zəncir nisbətinin qeyri-normal olan xəstələrin orta yaşama müddəti 30,1 ay, bu göstəriciləri normaya düşən

xəstələrin ki isə 55,5 ay olmuşdur. Müəlliflər belə nəticəyə gəlmişlər ki, ağır/yüngül zəncir nisbətinin göstəriciləri İgA-mielomalı xəstələrin proqnostik göstəricisidir [131, s.258–268].

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən İgD-mieloma nadir rast gəlinən tip olub, aqressivliyi, kimyəvi terapiyaya qarşı davamlılığı və pis proqnozu ilə xarakterizə olunur. Son illərdə aparılan tədqiqatlar göstərir ki, bu xəstələrdə də APKH transplantasiyasından sonra müsbət nəticələr almaq mümkündür. Belə ki, 15 nəfər İgD-mielomalı xəstəyə APKH köçürüldükdən sonra orta yaşama müddəti təxminən 45 ay olmuşdur [124,131, s.258–268]. Bu göstəriciləri digər mielomalı xəstələrlə müqayisə etdikdə alınan nəticələr bir-birindən çox fərqlənmir.

Kliniki nümunə I: Xəstə Y.Quliyev, x.tarixi N:U1000200662,

Diaqnoz: C90.0. Çoxsaylı mieloma, İgG, kappa tip,İSS II, SD III A mərhələ

Daxil olarkən şikayətləri - kürək nahiyəsində ağrı, döş qəfəsinin sol tərəfində arxadan önə vuran ağrılar, baş ağrıları, başgicəllənmə, rənginin solğunlaşması, ümumi halsızlıq, zəiflik.

Anamnesis Morbi: Özünü 4 aya yaxındır ki xəstə hesab edir. İlk dəfə xəstəliyi bel nahiyəsində ağrılarla başlamışdır. Diaqnoz 01.2015 tarixində qoyulmuşdur. 10.03.2015 tarixindən VCD protokolu üzrə müalicə başlayıb. İkinci kurs VCD üçün Türkiyədə Memorial Klinikasına müraciət etmişdir.

Anamnesis Vitae: Lənkəranda anadan olmuşdur. Uşaqlıqda sağlam böyümüşdür. Keçirdiyi uşaq infeksiyon xəstəliklərindən sarılıq və məxmərəyi qeyd edir. Özündə və ailəsində vərəm və dəri-zöhrəvi xəstəliklərini inkar edir. Ailəlidir, övladı var. 10 ildən artıq hipertoniya xəstəsidir. Qəbul etdiyi dərmanlar: enap.

Status Presens: Huşu aydın, vəziyyəti aktiv, halı orta ağırdır. Dəri və gözlə görünən selikli qişaların rəngi adidir. Sümük -oynaq sistemində gözlə görünən dəyişiklik yoxdur. Periferik limfa düyünləri əllənir. Perkussiya zamanı ürəyin sol nisbi kütlük sərhədi lin. medioclav. sin. üzərindədir. Ürək tonları karlaşıb. AT=170/100 mm.c.süt. Nəbz 1 dəq 80 vuruğu, ritmikdir. Perkussiyada ağciyərlər üzərində aydın ağciyər səsi. Auskultasiyada vezikulyar tənəffüs eşidilir. Dilin üstü nəm və təmizdir. Udqunma aktı sərbəstdir. Qarın palpasiyada yumşaq və ağrısızdır.

Qaraciyər 1 sm aşağıda əllənir, dalaq əllənmir. Defekasiya müntəzəmdir. Pasternatski simptomu sol tərəfdə mənfidir. Dizurik əlamətlər qeyd olunmur.

Tətbiq olunacaq müalicə : Lenalidomid, Dexametazon protokolu üzrə KDM.

Kliniki gedişat: Xəstənin vəziyyəti orta ağırdır. Hemodinamikasında AT=140/90 mm.c.süüt, nəbzi 1 dəq. 82 vur/dəq, ritmikdir. Hərərəti normaldır=36.6C. Şikayəti: bədən gövsünün sol yuxarı nahiyyə və çiyində olan ağrılardandır. Xəstəyə LenDex protokolu üzrə kmyəvi dərman müalicəsi bitmişdir. Defekasiya müntəzəmdir. Dizurik əlamətlər qeyd olunmur. Xəstə LenDex protokolu üzrə KDM-nin 2ci kursunu qəbul etdi. Xəstə dəyişikliklərsiz evə yazılır.

Tətbiq olunan müalicə:4 kursVCD protokolu :

- 1) Dexametasoni 20 mg + NaCl 0.9 % 200 ml i.v. 1-4 günlər
- 2) Vinkristin 0.4 mg + NaCl 0.9% 200 ml i.v. 1-4 günlər
- 3)Doxorubicini 16 mg + NaCl 0.9% 200 ml i.v. 1-4 günlər

Len/Dex protokolu.

- 1)Lenalidomid 25 mg p.o 21 gün
- 2)Dexametazon 40 mg p.o həftədə 1 dəfə 3 gün

Məsləhət:

- 1) Omeprazol 20 mg 1 kap x 1 d yeməkdən əvvəl
- 2) Allopurinol 300 mg 1 t x 2 d N 4
- 3) Cipro 500 mg 1 t x 1 d
- 4) Flunol 150 mg 1 t 2 gündən bir
- 5)Amlokard 10 mg 1 t x 1 d
- 6) CaD3 Nikomed 1 t x 2 d
- 7) 14.010.2015 Pamidronat 90 mg vurulması üçün stasionara gəlməsi məsləhət görülür.

Nəticə: dəyişikliklərsiz

İlkin laborator göstəricilər:

Hemoqramm. WBC $3.77 \cdot 10^9/l$, HGB 11.4 g/dl, PLT $150 \cdot 10^9/l$

Biokimyəvi analizlər. T.Protein 11.1g/dl, İgG 5319mg/dl, İgM və İgA enmiş, b2 MG 4.25 mg/dl, kreatinin 1.4 mg/dl, kalsium normal, LDH normal, Hepatit B, C, HIV neqativ, CRP 49mg/dl.

Sümük iliği müayinəsi. Sümük iliyində 70 % plazmatik hüceyrə infiltrasiyası aşkar edilmişdir.

Qarın boşluğu ultrasəs müayinəsi. Qara ciyər 17.4 sm, Dalağ 14x6 sm.

Sümük müayinəsi (PET CT). Çox sayda litik ocaqlar aşkar olunub Os maxillalar, C2, C3, T9, L4, çanaq sümüklərində.

Aparılan 4 kurs VCD protokolu ilə kimyəvi terapiyadan sonra xəstədə Çox yaxşı parsial remissiya əldə edildi (VGPR, İg G 1487mg/dl).

10-13.07.2015 tarixlərində xəstəyə kök hüceyrə mobilizasiyası məqsədi ilə Siklofosamid 1250 mg/m², 2gün, Etoposid 100mg/m², 3 gün protokolu ilə kimyəvi terapiya aparılmışdır. Xəstədə neytropeniya fonunda infeksiyon ağırlaşma olmuşdur (Stenotrophomonas maltophilia), meronem , vankomycin, daha sonra baktrim verilmişdir. Kreatinin yüksəldiyi üçün tigecyclin başlanmışdır və infeksiya kontrol altına alınmışdır. Kök hüceyrə aferezində xəstədən 1 dəfəyə 10.56x10⁶/kg CD 34+ hüceyrə toplanmışdır.

24.07.2015 tarixində xəstəyə yaşı və infeksiya risklərə nəzərə alınaraq Melphalan 140mg/m² (300mg) intravenoz verildikdən sonra autoloji kök hüceyrə transplantasiyası aparılmışdır. Xəstəyə 3.5 10⁶/kg/CD34+ kök hüceyrə infuziya edilmişdir. Yanaşı olaraq profilaktik məqsədlə acyclovir 1x400mq, flukonazol 1x150 mq, neytropenik hərərətlə əlaqədar meropenem 3x1.0q, teicoplanin 2x1 aparılmışdır. Mərkəzi venoz kateterdən alınmış qan əkilməsindən Staph.epidermidis çıxmışdır. Neytropeniya ilə bağlı GKSF neupogen 48İU , ciddi mukozit səbəbi ilə parenteral qidalanma və şulanmış trombosit transfuziyası verilmişdir.

10.08.2015 tarixində xəstə kafi vəziyyətdə evə yazılmışdır. Laborator müayinələrdə Hb 7.7 g/dl, leykositlər 11.000/nl, trombositlər 155.000/nl, kreatinin, CRP normal İgG 936 mg/dl.

Hal hazırda xəstə saxlayıcı müalicə olaraq lenalidomid 25 mg+dexametazon 20 mg (steroid diabetə bağlı aşağı doza verilir) alır və periodic müayinələrdən keçir.

Kliniki nümunə II: Xəstə Əliyev R. Təvəllüdü: 01.10.1960, x.tarixi N:Y180003623, Diaqnozlar: C90.0A- Əsas diaqnoz - Çoxsaylı mieloma, Diaqnoz Şərhi : Çoxsaylı Mieloma, İg A tip , Lambda variant. İSS II

Şikayəti: Ümumi zəfilik, halsızlıq

Anamnesis Morbi: 2018-ci ilin iyun ayından özünü xəstə hesab edir. Xəstə yuxarıdakı şikayətlərlə ilk dəfə Mərkəzi Gömrük hospitalına müraciət etmişdir. Müayinə zamanı 12.07.2018 hemoqramda - WBC 3.43, Neytrofil 1.67, Hb 5.4 g/dl, PLT 117 olmuşdur. Qan dəyərlərində Hb 5.4 g/dl olduğu üçün hematoloqa yönləndirilmişdir. Müayinə nəticələrinə əsasən 19/07/2018 əsasən xəstəyə sümüik iliği aspirasiyası olunmuşdur. Nəticə - Blast 0.8%, mielosit 5.2%, metamielosit 4.8%, Ç/N 10%, S/N 15.2%, Neytrofil sıranın bütün hüceyrələri 32%, limfosit 10.8%, Normoblast 15.6 %, plazmatik hüceyrə 35.8%. Nəticəyə əsasən Çoxsaylı Mieloma diaqnozu qoyulmuşdur.

09.07.2018 - İgA 97.2g/L, İgM 0.02 g/L, İgG 1.14 g/L, yüngül kappa zənciri 0.219 g/L, yüngül Lambda 9.02 g/L, Kappa/lyamda 0.02 g/L , Beta2 mikroqlobulin 26.0 mg/L.

Xəstə 12/07/ 2018 tarixində Qarın boşluğu USM olunmuşdur. Nəticə - hər 2 böyrəyin exogenliyi artıb, kortikomedulyar differansasiya zəifləyib. Hər 2 piramidlərdə daha nəzərçarpan görüntüdə, sağ böyrəkdə orta hissədə 15 mm ölçüdə kortikal kista. Hər böyrəkdə parenxim qeyri bərabər incəlikdədir.

USM-dəki dəyişiklərə əsasən 12/07/2018 tarixində xəstədə qarın boşluğu KT aparılmışdır. Nəticə: Qaraciyər VII seqmentində - 11mm ölçüdə kista. Sağ böyrəkdə 15 mm kortikal kista. L2 fəqərə cismində 50-60%, L4 fəqərə cismində köhnə degenerative kompresiyaya sınığı. L1 fəqərə 50-60 % yüksəklik azalmasına səbəb olan köhnə kompresiya sınığı. Çanaq KT -Müayinə sahəsin görünən sümüklərdə osteoparotik görünümündə olub, trabekluyar strukturlarda qalınlaşma qeyd olunur. Xəstənin təqdim etdiyi analizlər: 22/10/2018 - hemoqram: WBC - $5.35 \times 10^9/l$, Neytr - $4.25 \times 10^9/l$, Hb - 9.9 g/dl, trombosit - $289 \times 10^9/l$. Kreatinin - 1.97, ümumi bilirubin - 1.35, Urea - 11.1 , Ca - 2.31 , LDH - 370, IgG - 2.45 (7-16), IgM - 0.4, IgA - 0.73.

Xəstə VCD protokolu III kurs KDM almışdır. Hazırda VCD protokolu üzrə IV kurs KDM üçün ATU TTK-nin Hematologiya şöbəsinə hospitalizasiya edildi.

Anamnesis Vitae: Normal doğulub, inkişaf edib. Uşaqlıqda sarılıq keçirdiyini qeyd edir. Özündə və ailəsində vərəm və dəri zöhrəvi xəstəlikləri inkar edir. 2008-cil ilin may ayında hemorroidektomiya əməliyyatı olunub. Ailəlidir. 5 övladı var.

Status Presens: Huşu aydın, vəziyyəti aktiv, halı orta ağırdır. Dəri və gözlə görünən selikli qişaların rəngi solğundur. Sümük -oynaq sistemində gözlə görünən dəyişiklik yoxdur. Periferik limfa düyünləri əllənmir. Ürək tonları aydındır. AT=120/80 mm.c.süt., nəbzi 85 vuruğu/dəq, ritmikdir. Auskultasiyada vezikulyar tənəffüs eşidilir. Dilin üstü nəm və təmizdir. Udqunma aktı sərbəstdir. Qarın palpasiyada yumşaqdır. Qaraciyər, dalaq əllənmir. Defekasiya - gün ərzində 1 dəfə, Paternatski simptomu hər iki tərəfdə mənfidir. Diurez normaldır.

Tətbiq olunacaq müalicə: 23.10.2018 - Xəstə hematologiya şöbəsinə gündüz stasionarına hospitalizasiya olundu. Huşu aydın, vəziyyəti aktiv, halı orta ağırdır. Dəri və gözlə görünən selikli qişaların rəngi solğundur. Sümük-oynaq sistemində gözlə görünən dəyişiklik yoxdur. Periferik limfa düyünləri əllənmir. Ürək tonları aydındır. AT=120/80 mm.c.süt., nəbzi 85 vuruğu/dəq, ritmikdir. Auskultasiyada vezikulyar tənəffüs eşidilir. Dilin üstü nəm və təmizdir. Udqunma aktı sərbəstdir. Qarın palpasiyada yumşaqdır. Qaraciyər, dalaq əllənmir. Defekasiya - gün ərzində 1 dəfə, Pasternatski simptomu hər iki tərəfdə mənfidir. Diurez normaldır.

Xəstəyə VCD protokolu üzrə IV kurs KDM-in 1-ci gün müalicəsi başlandı. Təyinat : Endoxan 500mg i.v, Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v. 1 x 1, Allopurinol 300 mg p.o 1 x 2, profilaktik müalicə.

26.10.2018 Xəstəyə VCD protokolu üzrə IV kurs KDM-in 4-cü gün müalicəsi başlandı. Təyinat : Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v. 1 x 1, Allopurinol 300 mg p.o 1 x 2, profilaktik müalicə 30.10.2018 Xəstəyə VCD protokolu üzrə IV kurs KDM-in 8 -ci günüdür. Təyinat : Endoxan 500mg i.v, Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20mg i.v. 1 x 1, Allopurinol 300 mg p.o 1 x 2, profilaktik müalicə.

02.11.2018 Xəstəyə VCD protokolu üzrə IV kurs KDM-in 11-ci günüdür. Təyinat : Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v. 1 x 1, Allopurinol 300 mg p.o 1 x 2, profilaktik müalicə.

15.11.2018 Huşu aydın, vəziyyəti aktiv, halı orta ağırdır. Dəri və gözlə görünən selikli qişaların rəngi solğundur . Sümük -oynaq sistemində gözlə görünən dəyişiklik yoxdur. Periferik limfa düyünləri əllənmir. Ürək tonları aydındır. AT=120/70 mm.c.süt., nəbzi 89 vuruğu/dəq, ritmikdir. Auskultasiyada vezikulyar tənəffüs eşidilir. Dilin üstü nəm və təmizdir. Udqunma aktı sərbəstdir. Qarın palpasiyada yumşaqdır. Qaraciyər, dalaq əllənmir. Defekasiya - gün ərzində 1 dəfə, Pasternatski simptomu hər iki tərəfdə mənfidir. Diurez normaldır.

Xəstəyə müvafiq təyinat verilərək sahə hematoloqunun nəzarəti altında nisbi yaxşılaşma ilə evə yazıldı.

Tətbiq olunan müalicə : VCD protokolu üzrə IV kurs KDM:

1-ci gün : Endoxan 500mg i.v, Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v.

4-cü gün : Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v.

8-ci gün : Endoxan 500mg i.v, Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v.

11-ci gün : Velcade 2.2 mg i.v 1x1, Dexametason 20 mg i.v; Allopurinol 300 mg p.o. 1 x 2.

Məsləhət: 3 gündən bir hemogram. Növbəti kurs KDM məqsədi ilə müraciət etməsi və periferik kök hüceyrə toplanması.

Beləliklə, çoxsaylı mielomanın İgA və İgG formalarının müalicəyə cavabı sekresiya olunan immunoqlobulinlərin növündən asılı deyil və immunoqlobulin tipləri xəstəliyin kliniki gedişinə və autoloji periferik kök hüceyrələrinin tonlanması əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərmir.

3.2. Genetik faktorların çoxsaylı mielomanın gedişinə təsiri

Çoxsaylı mielomanın əmələ gəlməsində müxtəlif genetik faktorların çox mühüm rol oynadığını nəzərə alaraq ən çox rast olunan müxtəlif gen mutasiyaları rast gəlinən xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyadan sonra hər bir gen mutasiyası olan xəstələrin

müalicəyə cavab reaksiyaları ayrı-ayrılıqda və müqaisəli şəkildə ətraflı təhlil olunmuşdur.

del13q genində mutasiya aşkar etmək üçün yoxlanmış 75 ÇM-li xəstənin 48 nəfərində müayinənin nəticəsi mənfi, 27 nəfərində isə müsbət alınmışdır. Bu xəstələrdə genetik müayinənin neqativ və ya pozitiv olmasından aslı olmayaraq müalicəyə cavab reaksiyalarında fərq olmamışdır. Belə ki, xəstələrin 21,3%-də tam remissiya, 40%-də çox yaxşı hissəvi remissiya, 34,7%-də hissəvi remissiya və cəmi 4%-də stabil xəstəlik və ya progressiv xəstəlik müəyyən olunmuşdur (cədvəl 3.7).

Cədvəl 3.7.

del13q genin mutasiyası təsadüf olunan xəstələrin ilkin kimyəvi terapiyaya cavab reaksiyaları

Mualicəyə cavab		del13q mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	10	6	16
	Faizlə	20,8%	22,2%	21,3%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	20	10	30
	Faizlə	41,7%	37,0%	40,0%
Hissəvi remissiya	Sayı	17	9	26
	Faizlə	35,4%	33,3%	34,7%
Stabil xəstəlik	Sayı	1	1	2
	Faizlə	2,1%	3,7%	2,7%
Progressiv xəstəlik	Sayı	0	1	1
	Faizlə	0,0%	3,7%	1,3%
Cəmi	Sayı	48	27	75
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(11;14) genində mutasiya aşkar etmək üçün yoxlanmış 21 xəstənin isə 20 nəfərində mənfi 1 nəfərində isə müsbət nəticə alınmışdır. Bu xəstələrdə genetik

müayinənin neqativ və ya pozitiv olmasından aslı olmayaraq müalicəyə cavab reaksiyalarında fərq olmamışdır ($p=0,055$). Belə ki, xəstələrin 19%-də tam remissiya, 33,3%-də çox yaxşı hissəvi remissiya, 42,9%-də hissəvi remissiya və cəmi 4,8%-də stabil xəstəlik müəyyən olunmuşdur (cədvəl 3.8).

Cədvəl 3.8.

t(11;14) genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri

Mualicəyə cavab		t(11;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	4	0	4
	Faizlə	20,0%	0,0%	19,0%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	6	1	7
	Faizlə	30,0%	100,0%	33,3%
Hissəvi remissiya	Sayı	9	0	9
	Faizlə	45,0%	0,0%	42,9%
Stabil xəstəlik	Sayı	1	0	1
	Faizlə	5,0%	0,0%	4,8%
Cəmi	Sayı	20	1	21
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(4;14) genində mutasiya aşkar etmək üçün 33 nəfər yoxlanılmış və müayinələrin nəticəsi bunların 26 nəfərində mənfi, 7 nəfərində isə müsbət olmuşdur ($p=0,043$). Bu xəstələrdə müalicəyə cavab reaksiyaları aşağıdakı kimi olmuşdur: tam remissiya - 27,3%; çox yaxşı hissəvi remissiya - 30,3%; hissəvi remissiya - 36,4%; stabil xəstəlik - 6,1% (cədvəl 3.9).

Cədvəl 3.9.

t(4;14) genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri

Mualicəyə cavab	t(4;14) mutasiyası		Ümumi
	neqativ	pozitiv	

Tam remissiya	Sayı	8	1	9
	Faizlə	30,8%	14,3%	27,3%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	8	2	10
	Faizlə	30,8%	28,6%	30,3%
Hissəvi remissiya	Sayı	10	2	12
	Faizlə	38,5%	28,6%	36,4%
Stabil xəstəlik	Sayı	0	2	2
	Faizlə	0,0%	28,6%	6,1%
Cəmi	Sayı	26	7	33
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

P53=1 genində mutasiya aşkar etmək üçün 71 xəstədə müayinə olunmuşdur ki, bunlardan da 55 nəfərində neqativ, 16 nəfərində isə pozitiv nəticələr alınmışdır. Bu qrup xəstələrdə tam remissiya 23,9%, çox yaxşı hissəvi remissiya 32,4%, hissəvi remissiya 39,4% və stabil xəstəlik 4,2% hallarda müşahidə olunmuşdur (cədvəl 3.10).

Cədvəl 3.10.

P53=1 genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri

Mualicəyə cavab		P53=1 mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	13	4	17
	Faizlə	23,6%	25,0%	23,9%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	17	6	23
	Faizlə	30,9%	37,5%	32,4%
Hissəvi remissiya	Sayı	23	5	28
	Faizlə	41,8%	31,2%	39,4%
Stabil xəstəlik	Sayı	2	1	3
	Faizlə	3,6%	6,2%	4,2%

Cəmi	Sayı	55	16	71
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Genetik müayinənin nəticələrinə müvafiq olaraq bölünmüş xəstələrin müalicəyə cavab reaksiyalarının nəticələrini müqayisəli təhlil edərkən məlum olunmuşdur ki, genetik mutasiyalar xəstəliyin gedişində fərqli nəticələrin əmələ gəlməsinə səbəb olmur. Belə ki, genetik dəyişikliklərdən asılı olmayaraq bütün qruplarda ilkin kimyəvi terapiyadan sonra tam remissiya, çox yaxşı hissəvi remissiya, hissəvi remissiya və stabil xəstəlik nəticələri alınmış pasientlərin faiz göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişiklik olmamışdır. Alınmış cüzi fərqlər isə, görünür, hər yarımqrupda xəstələrin sayının az olması ilə əlaqədardır. Daha geniş tədqiqatların aparılması bizim fikrimizə tam aydınlıq gətirərdi.

Beləliklə, çoxsaylı mieloma zamanı genotipdə olan dəyişikliklər yalnız onların əmələ gəlməsində rol onayaraq xəstəliyin müalicəyə cavab reaksiyalarında əhəmiyyətli rol oynamır.

Növbəti mərhələdə xəstəliyin immunoqlobulin tipindən asılı olmayaraq ilkin kimyəvi terapiyadan sonra müalicəyə cavab reaksiyaları eyni olduğunu nəzərə alaraq hər bir genetik faktorun APKH toplanmasına təsirini araşdırdıq. Bu məqsədlə hər bir genetik mutasiya aşkar olunmuş xəstələrdə aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayı müəyyən olunmuş və bunlar arasındakı fərqlər müqayisə olunmuşdur. Aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayından asılı olaraq alınmış nəticələr az, kafi və yaxşı olmaqla 3 yayımqrupa bölünmüş və müqayisə olunmuşdur.

del13q genində mutasiya müəyyən olunmuş 25 xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə APKH toplanmışdır. Bir dəfəyə xəstələrin 8 nəfərində az, 8-də kafi, 9-da isə yaxşı qiymətləndirilən miqdarda APKH yığılmışdır ki, bu da müvafiq olaraq 32%, 32% və 36% təşkil etmişdir (cədvəl 3.11).

Cədvəl 3.11.

del13q genində mutasiyanın autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri

APKH sayı		del13q mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	5	3	8
	Faizlə	33,3%	30,0%	32,0%
Kafi	Sayı	5	3	8
	Faizlə	33,3%	30,0%	32,0%
Yaxsi	Sayı	5	4	9
	Faizlə	33,3%	40,0%	36,0%
Cəmi	Sayı	15	10	25
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(11;14) genində mutasiya aşkar olunmuş 12 nəfər xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra toplanmış kök hüceyrələrinin sayı aşağıdakı kimi qiymətləndirilmişdir (cədvəl 3.12): az - 4 nəfərdə (33,3%); kafi - 4 nəfərdə (33,3%); yaxşı - 4 nəfərdə (33,3%).

Cədvəl 3.12.

t(11;14) genində mutasiyanın autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri

APKH sayı		t(11;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	4	0	4
	Faizlə	36,4%	0,0%	33,3%
Kafi	Sayı	4	0	4
	Faizlə	36,4%	0,0%	33,3%
Yaxsi	Sayı	3	1	4
	Faizlə	27,3%	100,0%	33,3%
Cəmi	Sayı	11	1	12
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(4;14) genində mutasiya aşkar olunmuş 18 xəstədə yüksək dozalarla kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji kök hüceyrələrinin nəticələri 3.13-cü cədvəldə göstərilmişdir (p=0,424).

Cədvəl 3.13.

t(4;14) genində mutasiyanın autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri

APKH sayı		t(4;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	5	1	6
	Faizlə	33,3%	33,3%	33,3%
Kafi	Sayı	5	2	7
	Faizlə	33,3%	66,7%	38,9%
Yaxsi	Sayı	5	0	5
	Faizlə	33,3%	0,0%	27,8%
Cəmi	Sayı	15	3	18
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,714	2	,424
Likelihood Ratio	2,438	2	,296
Linear-by-Linear Association	,431	1	,511
N of Valid Cases	18		

Cədvəldən göründüyü kimi aferez üsulu ilə toplanmış autoloji periferik kök hüceyrələri az - 33,3% (6 nəfərdə), kafi - 38,9% (7 nəfər) və yaxşı - 27,8% (5 nəfər) xəstədə müəyyən olunmuşdur ($p < 0,05$).

Nəhayət, P53=1 genində mutasiya olan 37 xəstədə yüksək dozalar kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji kök hüceyrələrinin toplanması aşağıdakı kimi olmuşdur (cədvəl 3.14): az - 40,5% (15 nəfər), kafi - 27,0% (10 nəfər), yaxşı - 32,5% (12 nəfər).

Cədvəl 3.14.

P53=1 genində mutasiyanın autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına təsiri

APKH sayı		P53=1 mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	11	4	15
	Faizlə	37,9%	50,0%	40,5%
Kafi	Sayı	8	2	10
	Faizlə	27,6%	25,0%	27,0%
Yaxşı	Sayı	10	2	12
	Faizlə	34,5%	25,0%	32,4%
Cəmi	Sayı	29	8	37
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Beləliklə, ayrı-ayrı genetik mutasiyalar aşkar olunmuş ÇM-li xəstələrdə yüksək dozalarda kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji periferik kök hüceyrələrinin sayı bir-birindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir.

Bütün yuxarıda deyilənləri yekunlaşdıraraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, ÇM zamanı xəstələrin genotipində olan dəyişikliklər istər xəstəliyin ilkin kimyəvi terapiyadan sonra müalicəyə cavab reaksiyalarına, istərsə də yüksək dozalı kimyəvi terapiyadan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji periferik kök hüceyrələrinin toplanmasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir.

3.3. Şəkərli diabet fonunda çoxsaylı mielomanın gedişi

Hazırda nüəyyən olunmuşdur ki, xərçəng xəstələrinin təxminən 8-18%-də yanaşı olaraq şəkərli diabet xəstəliyi də aşkar olunur [157, s.2215–2222]. Bütün dünyada II tin diabet xəstəliyinin artmasını nəzərə alsaq ÇM ilə birlikdə müşahidə olunan belə xəstələrin sayının artacağı gözlənilir. Bununla əlaqədar olaraq şəkərli diabetli xəstələrdə ÇM-in müalicəsində istifadə olunan dərmanların qlükozanın metabolizminə və şəkərli diabetin ağırlaşmalarına, həmçinin onun müalicəsində tətbiq olunan preparatların əsas xəstəliyin gedişinə təsiri hərtərəfli araşdırılmalıdır [138, s.967 - 976].

Bununla yanaşı ədəbiyyatda diabet xəstəliyinin özünün bir çox orqanların xərçənginin, o cümlədən də ÇM-in əmələ gəlmə riskini artırmasına və gedişinin ağırladığına həsr olunmuş işlərə təsadüf olunur [140, s.842–850;141, s.2348–2354; 142, s.157–162]. Lakin, ÇM ilə şəkərli diabetin eyni xəstədə rast olunması və onların bir-birinin gedişinə təsiri haqda ədəbiyyatda olan elmi araşdırmalara çox az təsadüf olunur və alınan nəticələr təzadlıdır. Belə ki, Khan A.E. et al. bu xəstəliklərin qarşılıqlı əlaqəsi olmadığını iddia etdiyi halda [140, s.842–850], Chiu B.C.H. et al. [141, s.2348–2354] fikrinə görə qanda qlükozanın yüksək səviyyəsi ÇM-li xəstələrin ölüm riskinin artmasına səbəb olur.

Beləliklə, hər iki patoloji prosesin eyni bir xəstədə rast olunması şəkərli diabetin çoxsaylı mielomanın gedişinə və proqnozuna təsir göstərən amillərin ətraflı təhlil edərək düzgün müalicə rejiminin seçilməsi aktual problem olaraq qalır. Bunu nəzərə alaraq son 10 ildə tədqiqatçılar tərəfindən ÇM-in ilk dəfə diaqnozu qoyulduqda, onunla yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə alınmaqla, müalicəsini necə başlamaq lazım olduğu haqqında müxtəlif yeni fikirlər irəli sürülməyə başlanmışdır. Belə ki, son zamanlarda ÇM-in müalicəsində tətbiq olunan yeni dərman vasitələrinin müalicə rejiminin seçilməsinə həsr olunmuş geniş məlumatlar toplanmışdır [115, s.664–689].

Bu tədqiqatların nəticəsində ÇM-in ilkin müalicə sxeminin seçilməsinə təsir göstərən bir çox həlledici faktorlar müəyyən olunmuşdur:

- xəstənin yaşı,
- kök hüceyrələrinin köçürülməsinin mümkünlüyü,
- çoxsaylı mielomanın ağırlaşmaları,
- yanaşı gedən xəstəliklər və onların ağırlaşmaları,
- xüsusən də diabetli xəstələrdə şəkərin səviyyəsinin düzgün nəzarətdə saxlanılmasının xəstəliyin gedişinə və proqnozuna müsbət təsir göstərməsi.

Yeni tətbiq olunan dərmanların - bortezomib, thalidomid və lenalidomidin digər dərmanlarla birgə tətbiq olunması ümüdvericidir. Lakin yeni tətbiq olunan bu dərman vasitələrinin kombinasiya olunmuş şəkildə klinikada tətbiq edilməsinin təhlükəsizliyi, səmərəliliyi, qanda şəkərin səviyyəsinə nəzarət edilə bilməsi və ağırlaşmaları tam aydınlaşdırılmamışdır [143, 144, s.553–591].

ÇM zamanı yeni tətbiq olunan dərmanların üstünlüklərinə baxmayaraq onlarla bərabər ilkin müalicədə istifadə olunan deksametazon və prednizalonla kombinasiya olunmuş kimyəvi terapiyanın nəticələri ŞD ilə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin proqnozunda müəyyən suallar doğurur. Belə ki, bəzi alimlərin fikrinə görə qlükokortikoidlər insulina qarşı rezistentlyliyi artırır, qlükoneogenezi sürətləndirməklə yanaşı, insulinin sintezini azaltmaqla qanda qlükozanın miqdarını yüksəldirlər [145, s.333–339].

Qlükokortikoidlərin yuxarıda göstərilən əlavə təsirlərinə baxmayaraq onlar həm ÇM-in ilkin müalicəsi zamanı aparılan kimyəvi terapiyanın protokollarında yüksək dozalarda, həm də kimyəvi terapiya nəticəsində əmələ gələn ürəkbulanma və qusmanın profilaktikasında kiçik dozalarda olmaqla geniş tətbiq olunurlar. Bəzi alimlərin fikrincə deksametazonun prednizalonla müqaisədə əlavə təsirləri daha çoxdur. Bütün bunlardan əlavə, mieloma zamanı qlükokortikoidlərlə induksiya olunmuş diabetin əmələ gəlməsinə və ya fəsadlaşmasına səbəb olan risk faktorlarına piylənmə, yaş, ailə anamnezində diabetin olması və yüksək dozada steroidlərin qəbul olunmasıdır [27, s.876-885; 28, s.421-430; 141, s.2348–2354]

ÇM zamanı APKH transplantasiyası yüksək nəticələr almaq üçün zəmin yaratsa da, diabetlə yanaşı gedən xəstələrdə bunun müəyyən çətinlikləri vardır. Facon T. et al. APKH-in transplantasiyası mümkün olmayan ÇM ilə yanaşı gedən diabetli xəstələrdə melfalan-deksametazon və melfalan-prednizalon rejimlərini müqaisə edərəkən aşkar etmişlər ki, melfalan-deksametazon qrupunda olan xəstələrin ölüm halları digər qrupa nisbətən çox olmuşdur [146, s.1172–1176]. Müəlliflər belə bir qənaətə gəlmişlər ki, diabetli xəstələr qlükokortikoidlə müalicə başlanılmamışdan əvvəl ətraflı yoxlanılmalı və ciddi nəzarətdə saxlanılmalıdırlar. Digər müəlliflər isə belə xəstələrə tərkibində qlükokortikoid olmayan digər müalicə protokolları seçilməsini təklif edirlər [145, s.333–339].

Yuxarıda deyilənlər göstərir ki, şəkərli diabetli xəstələrdə əmələ gələn ÇM zamanı, diabetin müalicəsində və aparılan ilkin kimyəvi terapiyada istifadə olunan preparatların APKH mobilizasiyasına, toplanmasına və transplantasiyasına təsir mexanizmləri hələ ətraflı araşdırılmamışdır. Bu tədqiqatı aparmaqda məqsədimiz ŞD yanaşı gedən ÇM zamanı diabetin müalicəsində istifadə olunan dərmanların və ilkin kimyəvi terapiyada istifadə olunan preparatların xəstəliyin gedişinə, həmçinin APKH toplanmasına təsirinin araşdırılması və optimal müalicə sxeminin seçilməsidir. Bu məqsədlə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-terapevtik klinikasının hematologiya şöbəsində 16 nəfər şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstə müayinə olunmuşdur.

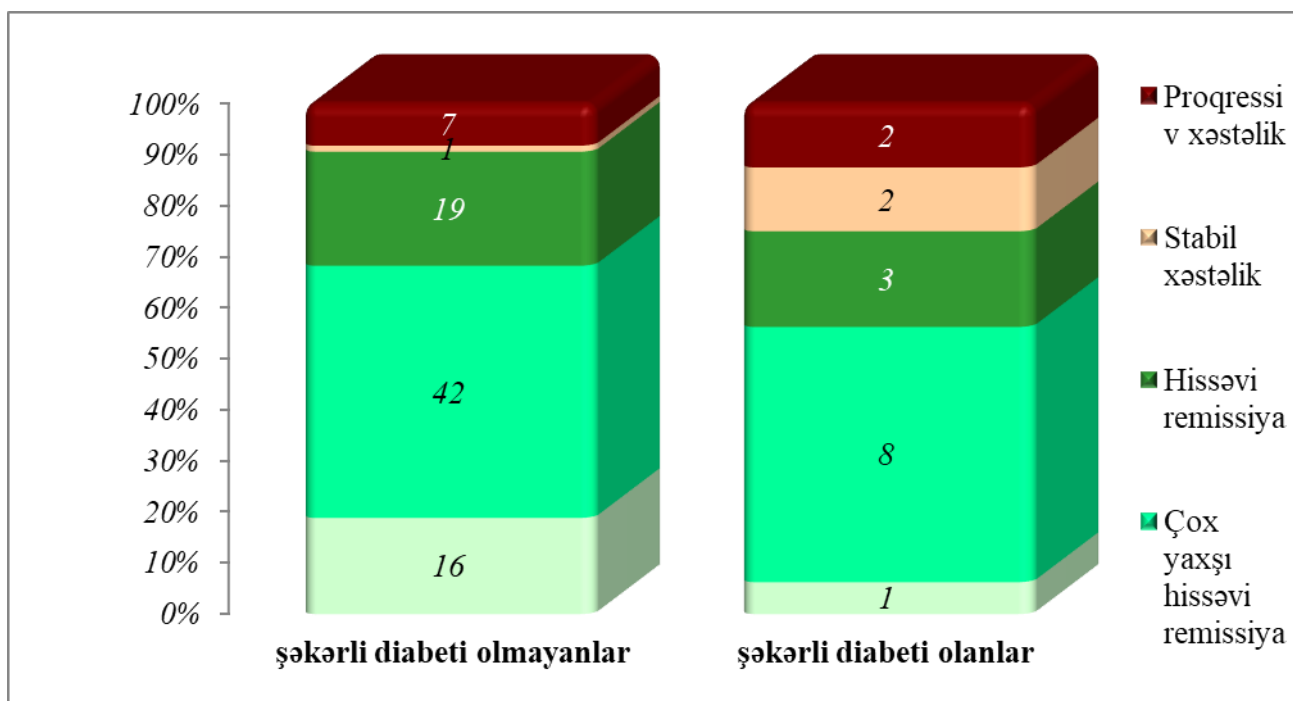
Müayinəyə cəlb olunmuş xəstələr iki qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa şəkərli diabetlə yanaşı gedən 16 nəfər ÇM-li xəstə, ikinci qrupa isə yalnız ÇM-li 84 pasient daxil edilmişdir.

Birinci qrupa daxil edilmiş xəstələr ilkin kimyəvi terapiya ilə bərabər, şəkərli diabetin müalicəsi üçün insulin və onun analoqları olan digər qrup anti-diabetik dərmanlarla müalicəni davam etdirmişlər. Xəstəliyin diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün qanın laborator tədqiqatları aşağıdakı nəticələri vermişdir: qanda kalsium səviyyəsi $8,92 \pm 0,33$ mg/dl, kreatinin $2 \pm 0,6$ mg/dl, albumin $3,44 \pm 0,2$ U/ml, β_2 -mikroglobulin $5,78 \pm 1,41$ g/dl və laktatdehidrogenaza $259,4 \pm 30,7$ U/l olmuşdur.

İkinci qrupa daxil olan xəstələrdə isə ÇM üçün xarakterik olan biokimyəvi göstəricilər müvafiq olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur: kalsium səviyyəsi $7,65 \pm 0,4$ mg/dl, kreatinin $1,6 \pm 0,2$ mg/dl, albumin $4,58 \pm 0,29$ U/ml, β_2 -mikroqlobulin $5,46 \pm 0,51$ g/dl, laktatdehidrogenaza $262,6 \pm 20,7$ U/l.

Hər iki qrupda alınmış nəticələri miqayisə etdikdə onların arasında dürüst fərqlərin olmadığı aşkar olunmuşdur. Qanın ümumi müayiməsində alınan nəticələr də bir-birindən dürüst fərqlənməyib, sitopeniyalar və eritrositlərin çökmə sürətinin yüksəlməsi ilə xarakterizə olunmuşdur.

Bütün xəstələrdə ürək-damar sistemi və böyrəklər tərəfindən əks-göstərişlər olmadığını nəzərə alaraq ilkin kimyəvi terapiya aparılmışdır. Kimyəvi terapiyaya cavab reaksiyası beynəlxalq kriteriyalara uyğun olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur (şəkil 3.1).



Şəkil 3.1. Şəkərli diabetin çoxsaylı mielomanın gedişinə təsiri

Hər iki qrupda alınan nəticələri təhlil etdikdə məlum olmuşdur ki, uzun müddət şəkərli diabetdən əziyyət çəkən və insulinlə müalicə olunan xəstələrdə uğursuz

nəticələr – progressiv xəstəlik 2, stabil xəstəlik 2 xəstədə müşahidə olunmuşdur ki, bu da bütün şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin 25%-ni təşkil edir.

Beləliklə, bu qrupa daxil olan xəstələrdə 4 nəfərində ilkin kimyəvi terapiyadan sonra uğursuz nəticələr alındığını nəzərə alaraq bir neçə kurs kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra xəstələrdə status “plato” alınmış və onlar alkiləedici vasitələrlə müalicəni davam etdirilmişdir. Bu xəstələrdə yüksək dozalarda kimyəvi terapiya aparılmamış, buna görə də onlarda APKH mobilizasiyası və toplanması həyata keçirilməmişdir.

İkinci qrupa daxil olan şəkərli diabeti olmayan ÇM-lı xəstələrin 8 nəfərində ilkin kimyəvi terapiyadan sonra progressiv və stabil xəstəlik nəticələri alınmışdır ki, bu da ümumi xəstələrin 9%-ni təşkil edir. Bu qrupa daxil olan xəstələrin 16 nəfərində tam remissiya, 42-də çox yaxşı hissəvi remissiya və 19 pasientdə hissəvi remissiya alınmışdır ki bu da ümumi xəstələrin 91%-ni təşkil edir ($p < 0,05$).

Yaxşı nəticələr alınmış xəstələrdə YDKT sonrası aferez üsulu ilə APKH toplanması aparıla bilər (cədvəl 3.15).

Cədvəl 3.15.

Şəkərli diabeti olmayan çoxsaylı mieloma zamanı periferik kök hüceyrələrinin toplanması

APKH sayı		Cins		Ümumi
		kisi	qadin	
Az	Sayı	12	10	22
	Faizlə	34,3%	40,0%	36,7%
Kafi	Sayı	10	3	13
	Faizlə	28,6%	12,0%	21,7%
Yaxsi	Sayı	13	12	25
	Faizlə	37,1%	48,0%	41,7%
Cəmi	Sayı	35	25	60
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

İlkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə autoloji periferik kök hüceyrələri toplanması həyata keçirilən 12 nəfər şəkərli diabeti olan ÇM-li xəstənin yalnız 4-də birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin 7 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 1 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiqi lazım gəlmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu xəstələrin heç birində iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır.

Beləliklə, şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyadan sonra həm müalicəyə cavab reksiyaları, həm də aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayı şəkərli diabeti olmayan ÇM-li xəstələrlə müqayisədə qənaətbəxş deyildir.

Aldığımız nəticələrin retrospektiv araşdırması belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, belə xəstələrdə oral hipoxlikemik vasitələr qanda şəkərin miqdarını nəzarətdə saxlamağa imkan verirsə, onlarla müalicə aparılmaq daha məqsədə uyğundur, əks halda bazal dozalarda insulinlə müalicə davam etdirilməlidir. Bizim bu qənaətimiz bir çox müəlliflərin fikri ilə üst-üstə düşür [145, s.333–339; 146, s.1172–1176].

Diabetin müalicəsində istifadə olunan yeni dərman vasitələrindən olan dipeptid-peptidaza IV preparatının ÇM-li xəstələrdə steroidlə induksiya olunmuş diabetdə daha effektiv olacağı nəzəri olaraq ehtimal olunsa da, bu barədə kliniki məlumatlara rast gəlinmir. Göstərilən fikirlər dipeptid-peptidaza IV immun sistemə müsbət təsirinə əsaslanır [68, s.771-778].

Şəkərli diabetin müalicəsində insulin deyil, digər oral anti-diabetik preparatlarla müalicə olunan 14 xəstənin 12-də ilkin kimyəvi terapiyadan sonra müsbət reaksiya alınmışdır. Bu xəstələrin 10 nəfərində YDKT-dan sonra APKH transplantasiyası üçün bir dəfəyə kifayət edəcək qədər ($2 \times 10^6/kq$) kök hüceyrəsi toplamaq mümkün olmuşdur.

ŞD yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyanın və beləliklə də, kök hüceyrələrinin mobilizasiyasında olan uğursuzluqları araşdırarkən məlum olmuşdur ki, ÇM müalicəsi zamanı istifadə olunan talidomid də qlükozanın mübadiləsinə pis təsir göstərir. Iqbal et al. [76, s.38] plasebo alan xəstələrin müqaisəli təhlilini edərkən belə bir nəticəyə gəlmişdir ki, talidomid insulinə qarşı rezistentliyi 31%

artırmış, periferiyada hüceyrələr tərəfindən qlükozanın mənimsənilməsini və bununlada qlükogenin sintezini 48% azaltmışdır. Digər bir tədqiqatda isə talidomidin dozasını azaldılması zamanı hiperqlikemiyanın səviyyəsini yaxşılaşdıdığı qeyd olunur [146, s.1172–1176]. Lakin belə tədqiqatların sayı azdır və geniş maqyasda aparılmamışdır. Beləliklə, şəkərli diabetin ÇM gedişinə və proqnozuna təsirinin ətraflı araşdırılması üçün daha böyük tədqiqatların aparılmasına ehtiyac vardır.

Yuxarıda deyilənlərdən əlavə həm ÇM və həm də ŞD xarakterik olan ümumi patoloji hallar mövcuddur. Belə ki, periferik nevropatiya ÇM xəstələr üçün geniş yayılmış bir problem olduğu kimi, diabetin də ağırlaşmasıdır. Xəstələrdə belə bir vəziyyət hələ müalicəni başlamazdan əvvəl müşahidə oluna bilər. Borrello et al [24] qeyd edirlər ki, ÇM ilkin diaqnozu qoyulan xəstələrin 15%-də periferik nevropatiya aşkar olunur və bu xəstəliyin öz ağırlaşmasıdır. Gələcəkdə belə xəstələrin bortezomib [148, s.1042–1049] thalidomide [147, s.1322–1323] və vinkristinlə [149, s.323-340] müalicə olunması nevropatiyayı daha da ağırlaşdırır. Wilson və Vallance-Owen müəyyən etmişlər ki, müalicə ilə bağlı induksiya olunmuş periferik nevropatiyanın mieloma və xəstənin genetik fonunun ilə əlaqədar inkişaf etmə mexanizmləri birbirindən fərqlənir.

Hər iki xəstəlik üçün xarakterik olan böyrək çatışmazlığı ÇM əsas simptomu, ŞD-in isə ən çox rast olunan ağırlaşmasıdır. Belə bir patoloji halın diabet fonunda olan ÇM-lı xəstələr üçün əlavə narahatlıq yaradır və proqnostik olaraq pis əlamət hesab olunur [150, s.1-79]. Yeni diaqnoz qoyulmuş ÇM xəstələrinin təxminən 20%-də böyrək çatışmazlığı, ŞD xəstələrinin isə 40%-də diabetik nefropatiya aşkar olunur [151, s.2533-2545]. ÇM-lı xəstələrdə nefropatiya yüngül zəncirlərin böyrəklərdə toplanması nəticəsində əmələ gəlir. Əgər bu patoloji toplanma kanalciqlarda olarsa, bu distal kanalciqların nefropatiası (Fankoni sindromu), böyrək yümaqciqlarında olarsa, yüngül zəncir amiloidozu inkişaf edir [152, s.659–675; 153, s.207–212]. Müalicə müddətində xəstələrin təxminən yarısı ya xəstəliyin özü ilə, ya da müalicənin ağırlaşması ilə əlaqədar olaraq böyrək çatışmazlığı hiss edirlər [150, s.1-79]. ÇM zamanı yeni müalicə vasitələrinin kombinasiyalı şəkildə tətbiq olunması monoklonal proteinlərin, xüsusulə də yüngül zəncirlərin konsentrasiyasını tezliklə

azaldır və böyək çatışmazlığını azaltmış olur. Bortezomib və talidomid orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə xaric olunmadığı üçün böyək çatışmazlığı olan xəstələrdə müvafiq dozalarda istifadə oluna bilər. Digər tərəfdən lenalomid orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə təmizləndiyi üçün kreatinin monitorinqinin müvafiq dozanın seçilməsi çox diqqətli olmağı tələb edir. Belə xəstələrdə lenalomidin effektiv olması və böyrək funksiyalarını yaxşılaşdırması da göstərilir [153, s.207–212; 154]. Beləliklə, ŞD fonunda olan ÇM zamanı böyrək çatışmazlığına uyğun olaraq müalicə rejimi seçmək və qanda qlükozanın səviyyəsinə adekvat nəzarət etməklə böyrəklərin funksiyasının pozulmasının progressivləşməsinə ləngitmək olar [155, 580-591].

Gözlərdə olan dəyişikliklər (retinopatiyalar) həm ÇM-in, həm də ŞD manifestasiyasının ilk simptomlarından biri ola bilər. Oftalmoloji əlamətlə diplopiya, ikincili qlaukoma, uveal plazmositoma, hiperviskoz retinopatiya, retinal vaskulit, neyrooftalmik və s. əlamətlərlə özünü biruzə verir [156, s.265-268]. Bütün bu əlamətlər ŞD və ÇM birgə gətirdiyi xəstələrdə retinopatiyaları daha da ağırlaşdırır. Ona görə də belə xəstələr eyni zamanda dinamik olaraq oftalmoloji müayinədən keçməlidirlər.

Məlumdur ki, diabet koronar ürək xəstəliklərinin və insultların əmələ gəlmə riskini artırır [157, s.2215–2222]. ÇM da vaskulyar ağırlaşmaların inkişafı üçün şərait yaradır. Bu xəstəliklərin eyni xəstədə olması onun müalicəsi və proqnozu üçün böyük problemlər yaradır. Bu problemlərin yaranmasında proteasom aktivliyinin inhibisiya olunmasının rolu qeyd olunur. Belə ki, proteasom aktivliyinin azalması damarların endotelial hüceyrələrinin apoptozunu artırır [158, s.385–392] və nəticədə koronar spazm əmələ gəlir [158, s.85–392; 159, s.2225–2236]. Bundan başqa yaşla əlaqədar olaraq proteasom aktivliyinin azalması ürək əzələsinin zədələnməsi ilə nəticələnir. Belə xəstələrdə bortezomiblə əlaqədar proteasom aktivliyinin azalması yumşaq toxumaların apoptozunun artmasına [160, s.125] və aterosklerotik zədələnmələrin əmələ gəlməsinə səbəb olur [162, s.465-472; 163, s.61-79]. Bütün bunlarla bərabər ÇM nəticəsində ürəkdə amiloidozun əmələ gəlməsi artıq diabet fonunda olan ürək çatışmazlığını daha da ağırlaşdırmış olur [165].

İnsult ÇM zamanı paraproteinemiya nəticəsində inkişaf etmiş qanın qatılaşması sindromu nəticəsində də əmələ gələ bilər. Belə ki, qanın qatılaşması sindromu artıq beyin qan dövranı pozulmuş diabetli xəstələrdə insultun baş verməsi üçün əlavə risk amilidir [163, s.61-79; 164, s.2132–2139].

Beləliklə, yuxarıdakı araşdırmalardan aydın olur ki, mieloma xəstəliyinin ağırlaşmaları və onun müalicəsi zamanı istifadə olunan dərmanlar diabetin mikrovaskulyar və makrovaslulyar fəsadlarını daha da dərinləşdirir. Ona görə də müalicə ilə əlaqədar ağırlaşmalar vaxtında aşkar olunmalı, xəstələrin həyatı üçün təhlükə yarada bilən halların – hiperqlikemiya, nevropatiya, nefropatiya, retinopatiya və kardiovaskulyar ağırlaşmalar kimi təxirəsalınmaz vəziyyətlər nəzarətdə saxlanılmalıdır. Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq belə qənaətə gəlmək olar ki, ŞD ilə yanaşı gedən ÇM xəstələrində qanda şəkərin miqdarının adekvat dozalarda saxlanması diabetin mikrovaskulyar ağırlaşmalarının riskini azaldaraq ölüm hallarının riskini minimuma endirir.

Mielomanın müalicəsində istifadə olunan dərmanların və xəstəliyin fəsadlarının şəkərli diabetin gedişini ağırlaşdırdığı kimi, diabetin də öz növbəsində fəsadlarının və anti-diabetik dərmanların təyini ÇM gedişinə və proqnozuna təsirsiz olmur. Ədəbiyyat məlumatları şəkərli diabetin karsinogenezdə mühüm rol oynadığını söyləməyə imkan verir [166, s.48-53]. Müasir təsəvvürlərə görə diabetin II tip zamanı müşahidə olunan hiperqlikemiya, hiperinsulinemiya və xroniki iltihabi proseslər şiş əmələ gəlmə proseslərini sürətləndirir. Piylənmə və diabetin ÇM ilə xəstələnmə hallarının artmasına səbəb olsa da, diabetin ÇM-in kliniki proqnozuna təsiri çox az araşdırılmışdır. Chiu B.C.H. *et al.* [140, s.842-850] müəyyən etmişlər ki, şəkərli diabetli xəstələrdə müşahidə olunan ÇM-in mərhələləri sürətlə inkişaf edir və ömrün uzunluğu qısalır.

Son tədqiqatlar göstərir ki, diabet əleyhinə istifadə olunan dərmanlar da xərçəngin əmələ gəlməsinə müxtəlif yollarla təsir göstərir. *In vitro* araşdırmalar göstərir ki, insulin və qlükoza xərçəng hüceyrələrinin proliferasiyasını sürətləndirir və kimyəvi terapiyaya qarşı davamlılığını artırdığı halda metformin və rosiglitazon bu hüceyrələrin böyüməsini ləngidərək apoptozu sürətləndirir. Retrospektiv təhlillər

göstərir ki, metformin digər xərcəng xəstəliklərinin proqnozuna müsbət təsir göstərmişdir.

Şəkərli diabet yanaşı inkişaf edən ÇM zamanı hiperqlikemiya ilkin induksion kimyəvi terapiya (əgər bu terapiya yüksək dozada qlükokortikoidlərlə kombinə olunmuş preparatlarla aparılırsa) aparıldıqda pis proqnoza səbəb olur. Bununlada bərabər, həmin xəstələrdə qlikemiyaya ciddi nəzarət olunmasına baxmayaraq insulin və onun analoqları ilə intensiv müalicə aparılan xəstələrin də proqnozunda yaxşılaşma müşahidə olunmamışdır. Həmçinin bu tədqiqatda insulin və onun analoqları ilə müqaisədə metformin və/və ya tiazolidinediones alan xəstələrin proqnozu daha yaxşı olmuşdur [166, s.48-53]. Müəlliflər belə hesab edirlər ki, ŞD müşahidə olunan hiperqlikemiya və diabetin müalicəsində tətbiq edilən insulin və onun analoqları ÇM proqnozunun pisləşməsinə səbəb olur. Belə xəstələrdə anti-diabetik farmakoterapiyanın seçilməsi belə xəstəliyin müalicəsinin nəticələrinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir.

Nəzərə alsaq ki, anti-diabetik preparatların geniş spektri - insulin və onun analoqları, biquanidlər, tiazolidinedionislər, insulin sekretinin aqonistləri və başqaları (DPP-inhibitorları, amilin analoqları) mövcuddur, o zaman qlikemiyaya nəzarət etmək üçün dərmanların seçilməsi gələcəkdə geniş elmi tədqiqatların aparılmasını tələb edir.

Tədqiqatlar göstərir ki, insulindən və analoqlarından istifadə olunması, bunları qəbul etməyənlərlə müqayisədə ümumi yaşamanı dürüst olaraq azaltmışdır (müvafiq olaraq orta hesabla 57 və 101 ay). Bunun əksinə olaraq metforminlə müalicə olunanların isə ömrü orta hesabla 74,3 ay olmuşdur ki, bu da onu qəbul etməyənlərlə müqaisədə (60,1 ay) dürüst olaraq çoxdur [143,145, s.333–339]. Ümumiyyətlə, ədəbiyyat məlumatlarını təhlil edəndə məlum olur ki, steroidlərlə induksiya olunmuş diabet ÇM-li xəstələrin ömrünü azaldır və progressiv mieloma zamanı ölümü artırır. Antidiabetik farmakoterapiyanın təhlili göstərir ki, insulin və onun analoqlarının istifadə olunması əhəmiyyətli dərəcədə ömrün uzunluğunu azaldır və progressiv mieloma zamanı ölüm hallarını artırır.

ÇM hüceyrələri yüksək səviyyədə insulin reseptorları (İR) və insulinlə əlaqədar böyümə faktoru-1-i (İGR) və onun reseptorlarını İGF-1R hasil edirlər. İR və İGF-1R aktivləşməsi mieloma hüceyrələrində deksametazona qarşı rezistentliyin artmasına gətirib çıxarır [144, s.553–591]. Beləliklə həm endogen, həm də ekzogen insulin və onların analogları plazmatik hüceyrələrin böyüməsini dəstəkləyir və kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentliyi artırır. İnsulinin əksinə olaraq, metformin mielomanın proqnozuna müsbət təsir göstərir.

Beləliklə, qlükokortikoidlərlə induksiya olunmuş hiperqlikemiyanı və insulinlə əlaqədar anti-diabetik rejimin düzgün seçilməsi ilə diabetik ÇM-li xəstələrin ümumi yaşama müddətini və proqnozunu yaxşılaşdırmaq mümkündür.

3.4. Arterial hipertoniya fonunda çoxsaylı mielomanın gedişinin xüsusiyyətləri

ÇM clonal plazma hüceyrələrinin əmələgəlməsi nəticəsində anemiya, hiperkalsemiya, böyrək çatışmazlığı və sümüklərdə destruktiv dəyişikliklərlə xarakterizə olunan sümük iliyinin xərçəngidir [2,33, s.40-41]. Bu, müalicəsi hələ də tam mümkün olmayan hematoloji problem olub, təxminən hər 100000 nəfərdən birində təsadüf olunur ki, bu da qan xərçənginin 10%-dən çoxunu təşkil edir [177, s.9-16]. Hər il bütün dünyada bu patologiya ilə xəstələnmə hallarının sayı artır [4, s.175, s.5-26]. ÇM adətən yaşı 60-65 yaşda olan insanlar arasında təsadüf olunur və hətta bu xəstəlik olmadan belə əhali əksər hallarda arterial hipertenziya, şəkərli diabet və digər xəstəliklərə meyilli olurlar [28, s.421-430; 146, s.1172–1176; 157, s.2215–2222]. ÇM diaqnozu ilə xəstəxanaya daxil olan xəstələrin təxminən 1/3 hissəsində arterial təzyiq müşahidə olunur və belə hallar kişilərə nisbətən qadınlarda 2 dəfə çox rast gəlinir [169,170, s.47-53].

Çoxsaylı mieloma zamanı xəstəliyin nəticəsində qanda olan xarakterik dəyişikliklərlə yanaşı, arterial təzyiqin yüksək olması da qanyaranma və laxtalanma proseslərinin pozulmasına gətirib çıxarır. Bütün bunların nəticəsində, ürəyin strukturası və funksiyaları daha dərinlən pozularaq əsas xəstəliyin kliniki

mənzərəsinə, onun gedişinə və proqnozuna əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. Nəzərə alsaq ki, ÇM zamanı ürəkdə əmələ gələn struktur-funksional pozuntular hec bir yanaşı xəstəlik olmadığı hallarda da müşahidə olunur, onda bu problemin aktuallığı bir daha aydın olur.

Yuxarıda deyilənlərdən əlavə, qeyd etmək lazımdır ki, həm ÇM-in, həm də hipertenziyanın ağırlaşması kimi inkişaf edən böyrək çatışmazlığı da öz növbəsində xəstəliyin gedişini daha da ağırlaşdırır. Lakin hər iki xəstəliyin yanaşı getdiyi zaman ürəyin struktur-funksional göstəricilərinin öyrənilməsinə həsr olunmuş işlərə az təsadüf olunur [160, s.125]. Bir sıra tədqiqatlarda ÇM xəstəliyi zamanı ürəyin sol mədəciyinin ölçülərinin və buna müvafiq olaraq həcmnin artması, həmçinin miokardın yığılma funksiyasının göstəricilərinin (atım fraksiyası və zərbə həcmnin) azalması göstərilir. Bu xəstələrdə sol mədəciyin arxa divarının qalınlaşması və sol mədəciyin miokardının kütləsinin artması da qeyd olunur [160, s.125]. Bütün bunlar ürək əzələsinin yığılma qabiliyyətinin zəifləməsinə səbəb olur. Ürək əzələsinin yığılma qabiliyyətinin zəifləməsi isə müəyyən bir mərhələdə xroniki ürək çatışmazlığına gətirib çıxarır .

Beləliklə, ÇM-in ağırlığını, xəstələrin yaşını və bununla yanaşı gedən arterial hipertenziyanın ağırlaşmalarını nəzərə aldıqda, aydın olur ki, belə xəstələrin müalicəsi həm xəstə, həm də onu müalicə edən həkimlər üçün böyük problemlər yaradır. Ona görə də arterial hipertenziya fonunda müşahidə olunan ÇM-in müalicəsi onkohematologiyanın aktual problemlərindən biridir.

Belə bir qrupu ayrılıqda təhlil etməkdə məqsədimiz çoxsaylı mielomalı və onunla yanaşı gedən arterial hipertenziyılı xəstələrdə ürəkdə olan struktur-funksional dəyişiklikləri araşdırmaq və aşkar olunan dəyişikliklərin xəstəliyin gedişinə APKH mobilizasiyasına və toplanmasına təsirini öyrənməkdir.

Tədqiqat Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasının hematoloji şöbəsində aparılmışdır. Müəinəyə ÇM olan 101 xəstə cəlb olunmuşdur və bunlar 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa M.Durie, S.E.Salmon kriteriaları [51, s.47-60] əsasında ÇM diaqnozu qoyulmuş 88 xəstə, ikinci qrup isə ÇM ilə yanaşı arterial hipertenziyası olan 13 xəstə daxil edilmişdir. Müəinə olunan qruplardakı

xəstələr yaşlarına və cinslərinə görə bir-birinə uyğun olmuşlar. Arterial hipertoniya diaqnozu Rusiya kardioloqlar cəmiyyətinin tövsiyələri əsasında hazırlanmış kriteriyalar əsasında qoyulmuşdur .

Tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin ÇM üçün xarakterik olan biokimyəvi göstəriciləri aşağıdakı kimi olmuşdur: kalsium səviyyəsi - $7,93 \pm 0,37$ mg/dl, kreatinin - $1,5 \pm 0,2$ mg/dl, albumin - $4,93 \pm 0,75$ U/dl, β_2 -mikroqlobulin $5,47 \pm 0,52$ g/dl və laktatdehidrogenaza $258,4 \pm 19,6$ U/l olmuşdur. Göründüyü kimi AH ilə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin biokimyəvi göstəriciləri yalnız ÇM olan xəstələrin biokimyəvi göstəricilərindən dürüst fərqlənmir və belə xəstələr ilkin kimyəvi terapiya aparmaq üçün seçilmişlər.

ÇM diaqnozu qoyulduqdan sonra ürəkdə olan struktur-funksional dəyişiklikləri aşkar etmək üçün ilkin kimyəvi terapiya üçün seçilmiş bütün xəstələrdə M- və B-rejimində exokardioqrafik müayinə aparılmışdır. Məlum olduğu kimi ilkin kimyəvi terapiyanın aparılması üçün ürək damar sisteminin fəaliyyəti stabil olmalıdır. Buna görə də müayinə zamanı aşağıdakı parametrlər öyrənilmişdir:

- sol mədəciyin son diastolik (SMD) və son sistolik (SMS) ölçüləri;
- sol mədəciyin arxa divarının (SADQ) və mədəciklərarası cəpərin qalınlığı (MÇDQ) ;
- sol mədəciyin son sistolik (SSH) və son diastolik (SDH) həcmliəri;
- sol mədəciyin atım fraksiyası L.Teicholz [12] formulası əsasında hesablanmışdır;
- sol mədəciyin birdəfəlik (VH) və dəqiqəlik vurğu (DH) həcmliəri;
- eyni zamanda ürəyin ön-arxa ölçülərinin qısalma dərəcəsi müəyyən olunmuşdur.

Məlum olduğu kimi ürəyin göstərilən exokardioqrafik parametrlərinin müəyyən olunması ilkin kimyəvi terapiyanın aparılmasının mümkünlüyü üçün vacibdir. Belə ki, exokardioqrafik göstəricilər əsasında xroniki ürək çatışmazlığı müəyyən olunan xəstələrə ilkin kimyəvi terapiya aparılmamışdır və bu qrup xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün exokardioqrafik göstəricilər müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricilərin standart xətası (m), minimal və maksimal xətaləri hesablanmışdır. Alınan nəticələr cədvəllərdə $M \pm m$ şəklində göstərilmişdir. Orta kəmiyyətlərin ölçülərinin qruplar arasındakı dürüstlük fərqləri Styudentin t kriteriyalarının köməyi ilə müəyyən olunmuşdur. Öyrənilən parametrlərin fərqi $p < 0,05$ oldudqca dürüst qəbul edilmişdir.

Ürək çatışmazlığı olmayan, bütün xəstələr tədqiqata daxil edilmiş və qəbul olunmuş protokollara uyğun olaraq ilkin kimyəvi terapiya almışlar, müalicəyə müsbət reaksiya vermiş və remissiya alınmışdır. ÇM-nın gedişi progressiv xarakter almış pasientlər müayinə qruplarına daxil olunmamışlar.

Exokardioqrafik göstəricilərə əsasən xroniki ürək çatışmazlığı olmayan xəstələrdə ürəkdaxili hemodinamikanın öyrənilməs göstərir ki, arterial təzyiqlə yanaşı gedən ÇM xəstələrdə sol mədəciyin arxa divarının və mədəciklərarası çəpərin qalınlığı və sol mədəciyin divarının nisbi qalınlığı, yalnız ÇM-lı xəstələrlə müqaisədə nisbətən çox olsa da bunlar arasındakı fərqlər dürüst olaraq bir-birindən fərqlənməmişlər. Eyni fərq sol mədəcik miokardının kütləsində olan dəyişiklikdə də müşahidə olunmuşdur. Göstərilən dəyişikliklərdən fərqli olaraq hər iki qrupda ürək fəaliyyətinin əsas göstəricilərindən olan atım fraksiyasının azalması aşkar olunmamışdır ki, bu da ilkin kimyəvi terapiya aparmağa imkan vermişdir. Müşahidə etdiyimiz pasientlərin exokardioqrafik parametrləri 3.16-cı cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl 3.16.

Müayinə olunmuş qruplardakı xəstələrin exokardioqrafik göstəriciləri

Göstəricilər	I qrup (ÇM) n = 88	II qrup (ÇM+AH) n = 13
SMD mm	54,4 ± 0,06	57,0 ± 0,06
SMS mm	36,3 ± 0,05	37,9 ± 0,06

SADQmm	10,9 ± 0,02	11,2 ± 0,03
MÇDQ	13 ± 0,02	14,2 ± 0,03
SMMK, q	281,2 ± 4,5	302,5 ± 6,5
SDH, ml	144,6 ± 3,8	151,1 ± 5,2
SSH, ml	55,7 ± 2,9	59,3 ± 3,7
VH	80,3 ± 2,5	77,6 ± 3,4
AF, %	58,9 ± 1,2	57,9 ± 1,5
%ΔS, %	31,8 ± 0,9	30,7 ± 0,8

Cədvəldən görüldüyü kimi qruplar arasında öyrəndiyimiz parametrlərin göstəricilərində dürüst fərq aşkar olunmamışdır. Bu bir tərəfdən ÇM-lı xəstələrin ürəklərində arterial təzyiq olmadan belə struktur-funksional dəyişikliklərin olması, digər tərəfdən pasientlərin müainə olunana qədər müəyyən kimyəvi müalicənin alması ilə əlaqələndirmək olar. Eyni zamanda nəzərə almaq lazımdır ki, müainəyə cəlb olunmuş xəstələrin sayı azdır və progressiv gedişə malik pasientlər bu qruplara daxil edilməmişlər.

Apardığımız tədqiqatların nəticələrinə əsaslanaraq belə qənaətə gəlmək olar ki, arterial hipertenziya ilə yanaşı gedən ÇM xəstələrdə ürəyin sol mədəciyinin nəzərə çarpan struktur funksional dəyişiklikləri müşahidə olunur. Belə ki, xəstələrin 70%-dən çoxunda sol mədəciyin remodelləşməsi əlamətləri aşkar olunmuşdur ki, bunların da 26%-də proqnostik olaraq qeyri-qənaətbəxş hesab olunan sol mədəcik miokardının konsentrik hipertrofiyası qeyd olunmuşdur. Son məlumatlara əsasən sol mədəcik miokardının hipertrofiyası mədəcik aritmiyalarının əmələ gəlməsi üçün risk faktoru və ölümün erkən göstəricisi hesab olunur [172, s.26].

Beləliklə, arterial hipertoniya ilə yanaşı gedən ÇM xəstələrin exokardioqrafiya da daxil olmaqla kompleks şəkildə müainə olunmaqla dinamik müşahidəsi, bu xəstələrdə sol mədəciyin funksional pozuntularını vaxtında aşkar etməyə imkan verir. Bu xəstələrdə arterial hipertenziyanın ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyaya təsirini araşdırmaq üçün hər iki qrup müqaisə olunmuşdur (cədvəl 3.17).

Cədvəldən göründüyü kimi arterial hipertoniya ilə yanaşı gedən ÇM zamanı yalnız 1 (7,7%) xəstədə tam remissiya alındığı halda, yalnız ÇM olan xəstələrin 16 (18,2%) nəfərində tam remissiya alınmışdır. Digər cavab reaksiyalarında isə faiz etibarilə əhəmiyyətli bir fərq olmamışdır. Hər iki qrupda progressiv xəstəliklər faiz etibarilə eyni olmuşdur.

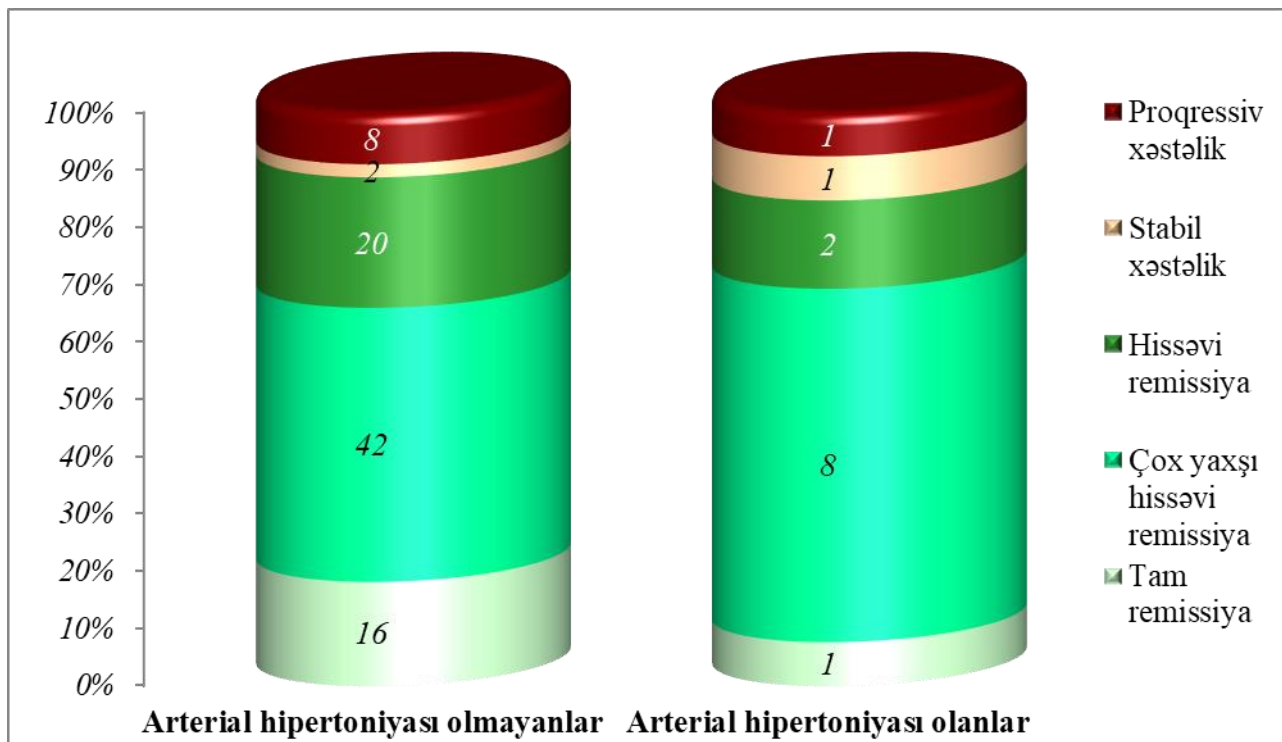
Cədvəl 3.17

Arterial hipertoniya ilə yanaşı gedən çoxsaylı mielomanın müalicəyə cavabı

Mualicəyə cavab		Arterial hipertenziya		Ümumi
		yoxdur	var	
Tam remissiya	Sayı	16	1	17
	Faizlə	18,2%	7,7%	16,8%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	42	8	50
	Faizlə	47,7%	61,5%	49,5%
Hissəvi remissiya	Sayı	20	2	22
	Faizlə	22,7%	15,4%	21,8%
Stabil xəstəlik	Sayı	2	1	3
	Faizlə	2,3%	7,7%	3,0%
Progressiv xəstəlik	Sayı	8	1	9
	Faizlə	9,1%	7,7%	8,9%
Cəmi	Sayı	88	13	101
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ürək-damar sisteminin funksional pozulması müşahidə olunmayan xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyanın aparılması üçün heç bir əks göstəriş qeyd olunmamışdır. Belə ki, hər iki qrup xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra müalicəyə cavab reaksiyalarında əhəmiyyətli bir fərq müşahidə olunmamış və AH ilə yanaşı gedən bütün ÇM-li pasientlər aferez üsulu ilə APKH toplanması üçün ayrılmışdır.

AH ilə yanaşı gedən ÇM-lı xəstələrin 1-də (7,7%), AH olmayan xəstələrin isə 8-də (9,1%) nəfərində ilkin kimyəvi terapiya nəticəsində progressiv xəstəlik alındığı üçün (şəkil 3.2) onlarda yüksək dozalarla kimyəvi terapiya aparılmamış və APKH toplanılması həyata keçirilməmişdir ($p<0,05$).



Şəkil 3.2. Arterial hipertoniyası olan və olmayan mielomalı xəstələrdə müalicəyə cavabın müqayisəsi

İlkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra uğurlu nəticələr alınmış 12 nəfər AH olan ÇM-li xəstənin 6 nəfərində aferez üsulu ilə birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Qalan xəstələrin isə 4 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 2 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiq etməklə 1 dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələrinin toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin də heç birindən şəkərli diabetli xəstələrdə olduğu kimi iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır.

Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyadan sonra müalicəyə cavab reaksiyaları yalnız ÇM-i olan xəstələrin cavabından az fərqlənsə də,

ilkin kimyəvi terapiyadan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji periferik kök hüceyrələrinin sayında əhəmiyyətli dərəcədə fərq müşahidə olunmuşdur.

Yuxarıda deyilənləri yekunlaşdıraraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı istər arterial hipertenziyının özü, istərsə də onun müalicəsində istifadə olunan dərman preparatları əsas xəstəliyin ilkin kimyəvi cavab reaksiyasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərməsə də, yüksək dozalarda aparılan kimyəvi terapiyadan sonra toplanmış APKH sayını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

Aldığımız nəticələri təhlil etdikdə məlum olmuşdur ki ÇM xəstələrdə hipertoniya yaşla əlaqədar olaraq ayrıca bir nozoloji forma kimi inkişaf edə bilər və yaxud, əsas xəstəliyin ağırlaşması kimi tez-tez rast oluna bilər. Bundan əlavə Kistler və həmmüəlliflərinin fikrinə görə ÇM müalicəsində ilkin kimyəvi terapiyada və digər istifadə olunan dərmanlar da hipertenziyaya səbəb olurlar [178]. Başqa bir qrup müəlliflərin fikirlərinə əsasən ÇM zamanı hipertoniya xəstəliklə əlaqəsi olmayan, xəstəliklə əlaqədar olan faktorlarda və xəstəliyin müalicəsinin ağırlaşması kimi inkişaf edə bilər [177,178]. Qeyd etmək lazımdır ki, həm CM-in ağırlaşması nəticəsində, həm də hipertenzialı xəstələr üçün xarakterik olan böyrəklərin disfunksiyası olduğu üçün belə hallarda böyrək çatışmazlığı qeyri-qənaətbaxış proqnostik faktordur [178].

Ədəbiyyat məlumatlarını təhlil edərkən son illərdə bir çox müəlliflər ÇM zamanı risk qrupundan olan xəstələrin müalicəsi zamanı tətbiq olunan protokollardakı müalicə variantlarını dəyişdirməklə daha yaxşı nəticələr əldə etmək mümkün olduğunu qeyd edirlər [171,s.29; 172, s.26; 173, s.933-941].

Beləliklə, ÇM kliniki gedişini nəzarətdə saxlamaq və müalicənin səmərəliliyini artırmaq üçün ürəyin struktur-funksional vəziyyəti, böyrək çatışmazlığı, hiperkalsemiya və steroidlərlə bağlı ödemlər nəzərə alınmalıdır. Bu baxımdan ÇM xəstələrin müvəffəqiyətlə müalicəsi üçün onkoloqların, kardioloqların, nefroloqların və müalicə həkiminin sıx əməkdaşlıq etməsi çox vacibdir.

Beləliklə, ÇM-lə yanaşı gedən arterial hipertenziyılı xəstələrdə digər orqanlarda ağırlaşmalar olmadığı hallarda digər xəstələrdə olduğu kimi ilkin kimyəvi terapiya

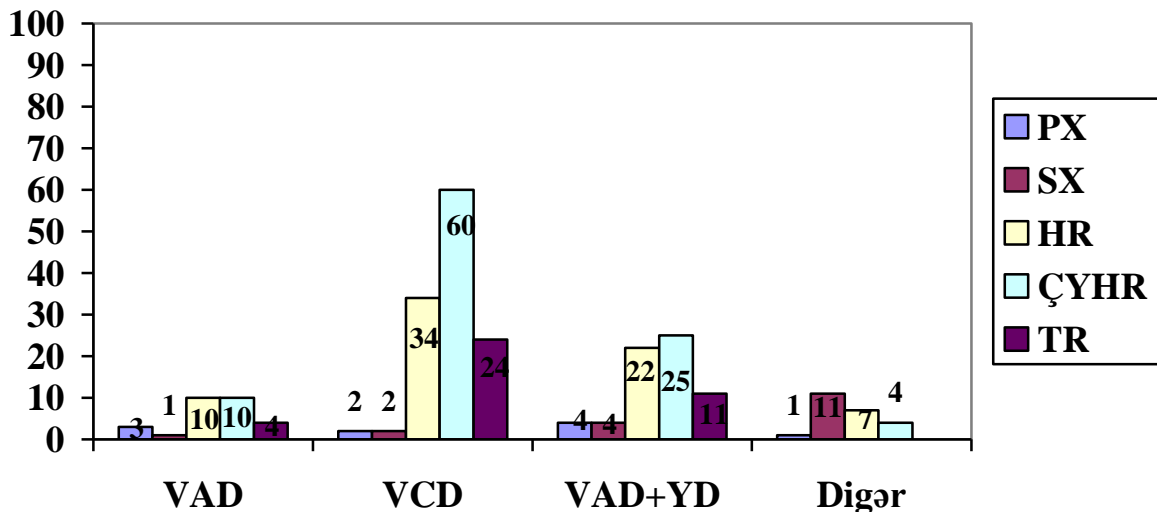
aparılır və autoloji periferik kök hüceyrələrinin transplantasiasını aparmaq mümkündür.

Xüsusilə qeyd etmək lazımdır ki, arterial hipertenziya fonunda əmələ gələn xəstələrdə ÇM diaqnozu qoyulana qədər və yaxud həmin diaqnozla xəstəxanaya daxil edilənə qədər olan bir müddəd hipotenziv dərmanlar qəbul etmiş olurlar. Lakin qəbul olunmuş müxtəlif dərman vasitələrinin ÇM-nin müalicəsi üçün əhəmiyyətli olan autoloji periferik kök hüceyrələri tonlanması, transplantasiasına və bununla da xəstələrin yaşama müddətinə təsiri hələ də tam öyənilməmiş problem olaraq qalır.

IV FƏSİL. MÜXTƏLİF MÜALİCƏ ÜSULLARININ ÇOXSAYLI MİELOMANIN GEDİŞİNƏ TƏSİRİ

Çoxsaylı mielomanın müxtəlif xəstəliklər fonunda gedişinin xüsusiyyətləri və həmin xəstəliklər zamanı tətbiq olunan dərman vasitələrini istifadə olunmasının fəsadları hər bir xəstə üçün fərdi müalicə protokollarının seçilməsini tələb edir. Bu məqsədlə müxtəlif protokollarla müalicə aparılmış 239 xəstənin xəstəlik tarixləri retrospektiv olaraq təhlil olunmuşdur. Bu xəstələr əsasən VAD (vinkristin, adriamicin, dexametazon), talidomid, lenalidomid, bortezomib tərkibli protokollarla kimyəvi terapiya almışlar. 4-6 kurs müalicə sonrası xəstələrin müalicəyə cavabı qiymətləndirilmişdir. Tam və ya çox yaxşı cavab alan xəstələr YDK və APKHT-na seçilmişdir. Bizim tədqiqatda mobilizasiya rejimindən sonra əgər xəstədən iki transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrə toplanarsa yaxşı, 3-4 aferez proseduru ilə iki transplantasiya üçün toplanırsa kafi, 3-4 prosedura bir dəfəyə az, toplanmırsa zəif və ya uğursuz toplama hesab edilmişdir.

Şəkil 4.1-də göründüyü kimi müxtəlif protokollarla müalicə alan miyelomalı xəstələrdə fərqli nəticələr alınmışdır. Tədqiqata daxil edilmiş 239 miyelomalı xəstə aldıkları ilkin kimyəvi terapiya protokollarına əsasən 4 qrupa bölünmüşdür. VAD alan xəstə sayı 28, VCD 122, VAD+yeni dərmanlar 66, digərləri 23 olmuşdur. Bortezomib (velcade) tərkibli protokollara cavab reaksiyaları VAD və digər ənənəvi kimyəvi terapiya protokolları ilə müqayisədə xeyli üstün olmuşdur. VCD alan xəstə qrupunda 84 xəstədə (70%) tam və ya çox yaxşı hissəvi remissiya əldə edilərkən, VAD və VAD+yeni dərmanlar qruplarında 50 və 60 % olmuşdur. Yeni dərman preparatları ilə müalicə alan xəstələrin böyük əksəriyyətində uğurlu kök hüceyrə toplanması mümkün olmuşdur (Cədvəl 3.15). Qeyd etməliyik ki, VAD almış xəstə qrupunda YDKT sonrası APKT aparılmış xəstə sayı çox az təsadüf edildiyindən müqaisə aparmaqda çətinlik olmuşdur. Lakin yeni dərman preparatlarının kök hüceyrə toplanmasına təsiri geniş araşdırılmışdır.



Şəkil 4.1. Müxtəlif kimyəvi terapiya protokolları ilə müalicə almış xəstələrin müalicə nəticələri

GITMO (Gruppo Italiano Tra-pianto di Midollo Osseo - İtalyan Kök Hüceyrə Nəqli Qrupu) tərəfindən Limfoma və mielom xəstələrində zəif mobilizasiyanın təsviri (xarakteristikası) üçün ierarxik bir model təklif edilmişdir [179, s.217-221]. Bu modelə görə, “sübut olunmuş zəif mobilizasiya” müvafiq hazırlıqdan sonra (6 günlük G-CSF 10 mkq / kq və ya 20 gün G-CSF+kimyəvi terapiyadan sonra 5 mkq / kq) və ya ardıcıl üç aferezdən sonra CD34+ hüceyrə sayı $<2.0 \times 10^6$ / kq olaraq hesab edilir. Ənənəvi mobilizasiya strategiyalarında uğursuzluq nisbəti 40%-ə qədərdir [13, s.24-26]. Hopman və digərləri, öncədən müalicə olunmuş ÇM və Qeyri-Hoçkin limfoma xəstələri arasında mobilizasiya uğursuzluq nisbətinin 23% olduğunu bildirmişdir [180, s.31-40].

Qeyd etmək lazımdır ki, aferezdən əvvəl qanın bəzi parametrləri də zəif mobilizasiyanın proqnozlaşdırılmasına kömək edə bilər. Mobilizasiya üçün sadəcə G-CSF istifadə olunarsa periferik qanda +4-cü gündə CD34+ hüceyrə sayı <10 /mL, +5-ci gündə isə <20 /mL olarsa yetərsiz CD34+ hüceyrə toplanmasının göstəricisi ola bilər [28,s.421-430; 180, s.31-40]. Leykosit və trombosit sayının tədricən artması, mobilizasiyadan sonra anemiyanın inkişafı sümük iliynin ehtiyatlarının tükənməsinin göstəricisi ola bilər. Sümük iliynin bərpası zamanı (leykosit sayı $5-10 \times 10^9$ /L)

periferik qanda CD34 + hüceyrə sayının (məs.; <10 / mL) az olması mobilizasiyası çətin olan bir xəstənin əlaməti ola bilər [180, s.31-40].

Xəstə və müalicə ilə əlaqəli olan zəif mobilizasiyanın risk faktorları

Sümük iliynin bədxassəli törəmələrlə geniş tutulması

1. Qeyri-Hockin limfoması ilkin radiyoterapiya
2. Alkilləşdirici maddələr, fludarabin, platin tərkibli rejimlərlə ilkin müalicə
3. Uzun müddətli Lenalidomid istifadəsi
4. Daha əvvəl kimyəvi terapiya istifadəsi
5. İlkin mobilizasiya uğursuzluğu
6. Yuxarı yaş qrupu
7. Əsaslı trombotopeniya
8. Şəkərli diabet
9. Tütün istifadəsi

Vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD) və ya deksametazon (monoterapiya) daxil olmaqla, ÇM-nin ilkin terapiyası üçün aparılan rejimlərin APKH mobilizasiyasına heç bir mənfi təsiri olmamışdır. İmmunomodulyator dərmanlar (talidomid və lenalidomid) və proteazom inhibitorları (bortezomib) daxil olmaqla yeni preparatlar müalicəyə cavab reaksiyasını artıraraq, erkən ölüm səviyyəsini azaldır və ümumi yaşam müddətini uzatmaqla AKHT öncəsi bəd xassəli şişin yükünü minimuma endirdikləri üçün birincili terapiya kimi daha effektiv olurlar.

İmmunomodulyator dərmanlar (IMiD) anti-angiogenetik, immunomodulyator və mieloma hüceyrələrinə birbaşa sitotoksik təsir göstərir. Talidomid-deksametazon (Thal-Dex) ilə ilk terapiya tək deksametazondan üstün olduğu bilinir [181, s.431-436]. Bəzi mübahisəli məruzələrə baxmayaraq, əksər tədqiqatlar talidomidin APKH mobilizasiyasına təsiri olmadığını göstərmişdir. Tandem transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplanması Thal-Dex alan xəstələrin çoxunda (>% 80) mümkün ola bilər [182, s.35-39]. Faz-III təsadüfi bir tədqiqatda talidomid-doksorubisin-deksametazon (TAD) ilə induksiya, VAD qəbul etmiş xəstələrə nisbətən

siklofosfamid (CY) və G-CSF mobilizasiyasından sonra daha az CD34 + hüceyrə toplanmasına səbəb olmuşdur. Bununla birlikdə, TAD ilə müalicə olunan xəstələrin % 82-də CD34 + hüceyrələrinin sayı ikiqat AKHT üçün kifayət etmişdir [183, s.1294-1299]. VAD ilə müqayisədə CY-talidomid-deksametazon (CTD) ilə induksiya APKH toplamasını 49% azaldır və bir (25.4% 5.8) və ya iki (39.4 vs 15.9%) AKHT-1 üçün toplama uğursuzluqlarına səbəb olur [184, s.364-367]. Talidomid və CY ayrı-ayrılıqda kök hüceyrələrin toplanmasına mənfi təsir etməsə də, birlikdə istifadə edildikdə qənaətbəxş nəticə göstərə bilər.

ÇM zamanı Lenalidomid-deksametazon (Len-Dex) ilə induksiya müalicəsinin nəticələri daha yaxşı olmuşdur [185, s.4050-4053; 186, s. 4445-4451; 187, s.1281-1282]. Bununla belə, lenalidomidin yaratdığı mielosupressiya, lenalidomid əsaslı induksiya rejimlərinin APKH mobilizasiyasına mənfi təsirləri qeyd olunmuşdur [188, s.1282-1284]. Kumar və digərləri, lenalidomidlə müalicə olunan xəstələrdə digər rejimlərə nisbətən aferez sayının artdığını bildirmişlər [190, s.2035-2042]. Retrospektiv təhlil , lenalidomid qəbul etməyən xəstələrə nisbətən lenalidomidlə müalicə olunan xəstələr arasında filgrastim ilə mobilizasiyada daha yüksək uğursuzluq dərəcələrini göstərmişdir (% 4-ə qarşı% 25; p <0.001).. Bununla birlikdə, kimyəvi terapiya və filgrastim, lenalidomidlə müalicə olunan xəstələrin% 77-sində müvəffəqiyyətli bir mobilizasiyaya imkan verdi [189, s.718-723]. Qeyd etməliyik ki, digər tədqiqatlar lenalidomid induksiyasının APKH mobilizasiyasına mənfi təsirlərini göstərməmişdir [189, s.718-723; 191, s.350-355; 192, s.243-251].

Bortezomibin APKH-nin mobilizasiyaya mənfi təsir göstərmədiyini böyük ölçüdə sübut edilmişdir [193, s.236-242; 194, s.4621-4629; 195, s.1233-1235; 196]. Bortezomib-deksametazonu (Bor-Dex) VAD ilə müqayisə edən IFM2005-01 tədqiqatda, Bor-Dex-lə müalicə olunan xəstələrdə daha az CD34 + hüceyrə toplanmışdır [193, s.236-242]. Bununla birlikdə, G-CSF ilə tək bir mobilizasiya, Bor-Dex alan xəstələrin bir transplantasiya üçün 97%, iki APKHT üçün isə 77%-də CD34 + hüceyrə toplanmasına imkan vermişdir [194, s.4621-4629; 195, s.1233-1235]. Faz-III HOVON65 / GMMG-HD4 tədqiqatında Bortezomib-adriamisin-deksametazon

(PAD) ilə VAD-nı müqayisə edən zaman, bortezomibin APKH-nin mobilizasiyasına heç bir təsiri olmamışdır [196]. Bundan əlavə, bortezomib və lenalidomid və ya talidomidin birlikdə istifadəsi APKH-nin mobilizasiyasına mənfi təsir göstərməmişdir [197, s.679-686; 198, s.562-568]. DT-PACE rejiminə bortezomibin əlavə edilməsi (deksametazon-talidomid-sisplatin-doksorubisin-CY-etoposid) də APKH-nin toplanmasına mənfi təsir etməmişdir[199].

Bu tədqiqatda biz angiotenzin çevirən fermentlərin (AÇF) inhibitorlarının qəbul edilməsinin ÇM xəstələrinin proqnozuna təsirini araşdırmağa çalışmışıq. Xəstələrimiz 2 qrupa bölünmüşdür. I qrupa APKH transplantasiya olunmuş 35 xəstə, II qrupa isə hospitalizasiyaya qədər AÇF inhibitoru və yaxud digər antihipertenziv vasitələr qəbul etmiş APKH transplantasiyası olunmuş 12 xəstə daxil edilmişdir. Ən çox istifadə edilən preparatlar kaptopril (25-50 mq/sut) 5 nəfər, lizinopril (10 mq/sut) 3 xəstə, enalopril (10-20 mq/sut) və ramipril (1,25-5 mq/sut) hər birindən 2 xəstə olunmuşdur. I qrupa daxil olan xəstələr heç bir antihipertenziv və ya digər dərman vasitələri qəbul etməmişlər. Qeyd etmək lazımdır ki, APKH transplantasiyası olunmazdan əvvəl hər iki qrupdan olan xəstələrdə ÇM standart proqnostik parametrlərində (yaş, albumin, β_2 -mikroqlobulin, Durie-Salmona görə mərhələlərdə, laktat dehidrogenaza, C reaktiv zülal və xəstənin ümumi performansında) dürüst fərqlər müəyyən olunmamışdır. Xəstələr daxil olarkən ümumi statusu qiymətləndirilmiş və exokardioqrafik müayinə aparılmışdır. Arterial hipertenziyası olan bütün xəstələrdə monitorinq aparılmış və qan təzyiqi nəzarətdə saxlanılmışdır. Exokardioqrafik müayinələrin nəticələrinə əsasən bütün xəstələrdə atım fraksiyası 55%-də çox olmuşdur. AÇF inhibitorları istifadə etmiş xəstələrin ümumi yaşama müddəti AÇF inhibitorlarını qəbul etməmiş xəstələrlə müqayisə etdikdə dürüst olaraq az - müvafiq olaraq 34,2 və 71,8 ay - olmuşdur. Beləliklə, bizim araşdırmanın nəticələri belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, tədqiq olunan xəstələrin ölümü məhz ÇM ilə əlaqədardır. AÇF inhibitorlarının APKH transplantasiyası ərəfəsində qəbul edilməsi bu xəstələrin ümumi yaşama müddətinə mənfi təsir göstərir.

Bundan əlavə, bu xəstələrdə qan təzyiqi çox müxtəlif faktorların - əsas xəstəliyin, müalicə ilə bağlı faktorların, böyrəklərin funksiyasının, çəkinin itirilməsinin və ya artmasının və xüsusilə də kortikosteroidlərlə müalicənin – təsirlərinə məruz qaldığı üçün anti-hipertenziv vasitələri tez-tez dəyişməyə məcburdurlar. Biz xəstələri APKH transplantasiyası üçün seçərkən bunları AÇF-inhibitorlarını və yaxud digər anti-hipotenziv vasitələri qəbul edib etməsinə görə bölməmişik. İlk növbədə hipertenziyasını nəzarətdə saxlamaq mümkün olan və hipertenziya ilə əlaqədar orqan zədələnmələri olmayan xəstələr APKH transplantasiyası üçün ayırmışıq. Əhəmiyyətli faktorlardan biri ondan ibarətdir ki, seçdiyimiz xəstələr arasında ölüm halları hipertenziyanın və onun ağırlaşmaları ilə əlaqədar olmayıb, ÇM-in progressivləşməsi və ya infeksiyaların qoşulması nəticəsində baş vermişdir. Hazırda AÇF-in ÇM-in gedişinə təsiri tam aydın deyil. Belə ki, AÇF-ingibitorlarını qəbul edən xəstələrdə ÇM-in çox rast olunduğunu təsdiq edən araşdırmalara rast gəlinmir və AÇF-inhibitorlarının plazmositlərə qarşı birbaşa karsinogen effekti tam aydınlaşdırılmamışdır.

Öz təsirinə görə qan zərdabında olan AÇF yalnız hüceyrədaxili həcm, hüceyrələrin proliferasiyası və apoptozun tənzim olunmasında deyil [25, 200, s.319–329], həmçinin normal və patoloji hemapoez [168, s.563-570; 201, s.97–106; 204, s.75-82] və angiogenez [167, s.2061-2067; 206 s.1245-1250] proseslərinin idarə olunmasında fəal iştirak edir. Belə ki, AÇF fəaliyyəti nəticəsində əmələ gələn angiotenzin II və AÇF ingibitorları müxtəlif şişlərin inkişafında mühüm rol oynayır. Ədəbiyyat məlumatlarına görə AÇF aktivliyi zəif olan qadınlarda süd vəzinin xərçəngi ehtimalı azdır [202, s.573-578]. Schweisfurth H. və b. [203, s.242-246] tədqiqatlarının nəticələrinə görə bronxogenik karsinomalı xəstələrin qan zərdabında AÇF səviyyəsi dürüst olaraq az olmuş və müvəffəqiyyətlə aparılmış kimyəvi və radioloji müalicədən sonra normal həddə düşmüşdür. Başqa bir araşdırmada kəskin leykemiya zamanı AÇF səviyyəsinin sümük iliynin zədələnməsi və periferik qanda blast hüceyrələrin miqdarı ilə müsbət korrelyasiya əlaqələrinin olduğu göstərilir [168, s.563-570]. Yuxarıda deyilənlərdən fərqli olaraq AÇF ingibitorlarının, diuretiklərin, beta-blokatorların və kalsium antaqonistlərinin qəbul edilməsinin xərçəng xəstəlikləri

ilə əlaqəsi olmadığını göstərən araşdırmalara da rast gəlmək olur [170, s.47-53; 171]. Beləliklə, AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsinin ÇM gedişinə və proqnozuna təsirinin öyrənilməsinə həsr olunmuş işlər azdır və bəzi hallarda onlar bir-birini təkzib edirlər.

Yuxarıda deyilənləri ümumiləşdirərək belə nəticəyə gəlmək olar ki, ÇM xəstələrdə APKH transplantasiyası ərəfəsində AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsindən imtina etmək lazımdır. Ümid edirik ki, gələcəkdə bu sahədə aparılan tədqiqatlar ÇM patogenezinə daha da aydınlıq gətirəcək və AÇF fəallığı dərindən araşdırılması ÇM xəstəliyinin proqnostik faktoru kimi yenidən baxılmasına zəmin yaradacaqdır.

Hipertoniyanın müalicəsinin ÇM gedişinə təsiri araşdırmağa çalışdıq, lakin mielomanın müalicəsinin hipertoniyanın gedişinə təsirinin də araşdırılmağa ehyiyacı vardır. Bundan əlavə hipertenziyanın müalicəsində istifadə olunan digər dərman vasitələrinin ÇM-in nəticələrinə təsiri araşdırılmalıdır.

ÇM-li xəstələrdə hipertoniya ilə yanaşı şəkərli diabetə də təsadüf olunur. Belə xəstələrdə kortikosteroidlərin rutin istifadə olunmasına daha diqqətlə yanaşmaq lazımdır. Eyni bir xəstədə ÇM, hipertoniya və şəkərli diabet olduqda bunların kardiovaskulyar ağırlaşmalarını nəzərə almaq vacib şərtidir.

Ədəbiyyat məlumatlarını təhlil edərkən, son illərdə bir çox müəlliflər ÇM zamanı risk qrupundan olan xəstələrin müalicəsi zamanı tətbiq olunan protokollardakı müalicə variantlarını dəyişdirməklə daha yaxşı nəticələr əldə etmək mümkün olduğunu qeyd edirlər. Hazırda melfalanla aparılan yüksək dozalı kimyəvi terapiyadan sonra APKH transplanyasiyası Avropada mielomalı xəstələrin stasionar müalicəsinin əsasını təşkil edir və ilk dəfə olaraq 2012-ci ildə ambulator şəraitdə də bu əməliyyat həyata keçirilmişdir. Müalicədən sonra təsadüf olunan residiv və ağırlaşmaların təhlilinin nəticələri göstərir ki, bunun ən çox rast olunan səbəbləri xəstələrin yaşı və tətbiq olunan müalicə sxemlərinin toksiki təsirləridir. Tədqiqatlar göstərir ki, yaşı 65-dən çox olan xəstələr intensiv müalicəyə dözmürlər və APKH transplantasiyası üçün uyğun deyildilər. Bundan əlavə, belə xəstələrdə thalidomid, lenalidomid və bortezomibin dəstəkləyici müalicə kimi effektiv olması mübahisəlidir

[72]. Belə ki, bu dərmanlar yaşı 65-dən az olan və ilkin müalicə alan xəstələr üçün adaptasiya olunmuşdur [76, s.38]. Digər bir araşdırmada Oortgiesen B. et al. [68, s.771-778] yaşı 65-dən az, 65-75 arasında və 75-dən çox olan xəstələrə birinci sıra müalicə təyin etdikdən sonra xəstələrin ümumi yaşama müddətinin müvafiq olaraq təxminən 92,42 və 32 ay olduğunu göstərmiş və yaşın mielomalı xəstələr üçün risk faktoru olduğunu qeyd etmişdir.

ÇM xəstələrində dəstəkləyici müalicəni aparmaqda məqsəd alınmış remissiyanı davam etdirmək və beləliklə də, xəstənin ömrünü uzatmaqdan ibarətdir. Bu məqsədlə istifadə olunan dərmanların nəticələrini təhlil edən Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupu belə bir qənaətə gəlmişdir ki, cari müalicədə istifadə olunan preparatlardan heç birini tam qənaətbəxş hesab etmək olmaz [62, s.3003–3015; 86, s.690-693]. Dəstəkləyici müalicə zamanı istifadə olunan thalidomid və lenalidomid kimi immunomodulyatorların anti-mieloma effekti aşkar olunmuşdur. Thalidomidin ayrılıqda və steroidlə birlikdə təyin olunduğu zaman periferik neyropatiya və tromboembolik ağırlaşmalar kimi toksiki təsirləri olduğu aydın olunmuşdur [85, s.118]. Lenalidomidin isə thalidomiddən fərqli olaraq periferik neyropatiya və tromboemboliya kimi əlavə təsirləri olmasa da xəstələrin ümumi yaşama müddətini artırmır. Bundan əlavə lenalidomid thalidomid ilə müqaisədə toksiki olmadığı halda, plasebo ilə müqaisədə onun da digər toksiki təsirləri müəyyən olunmuşdur .

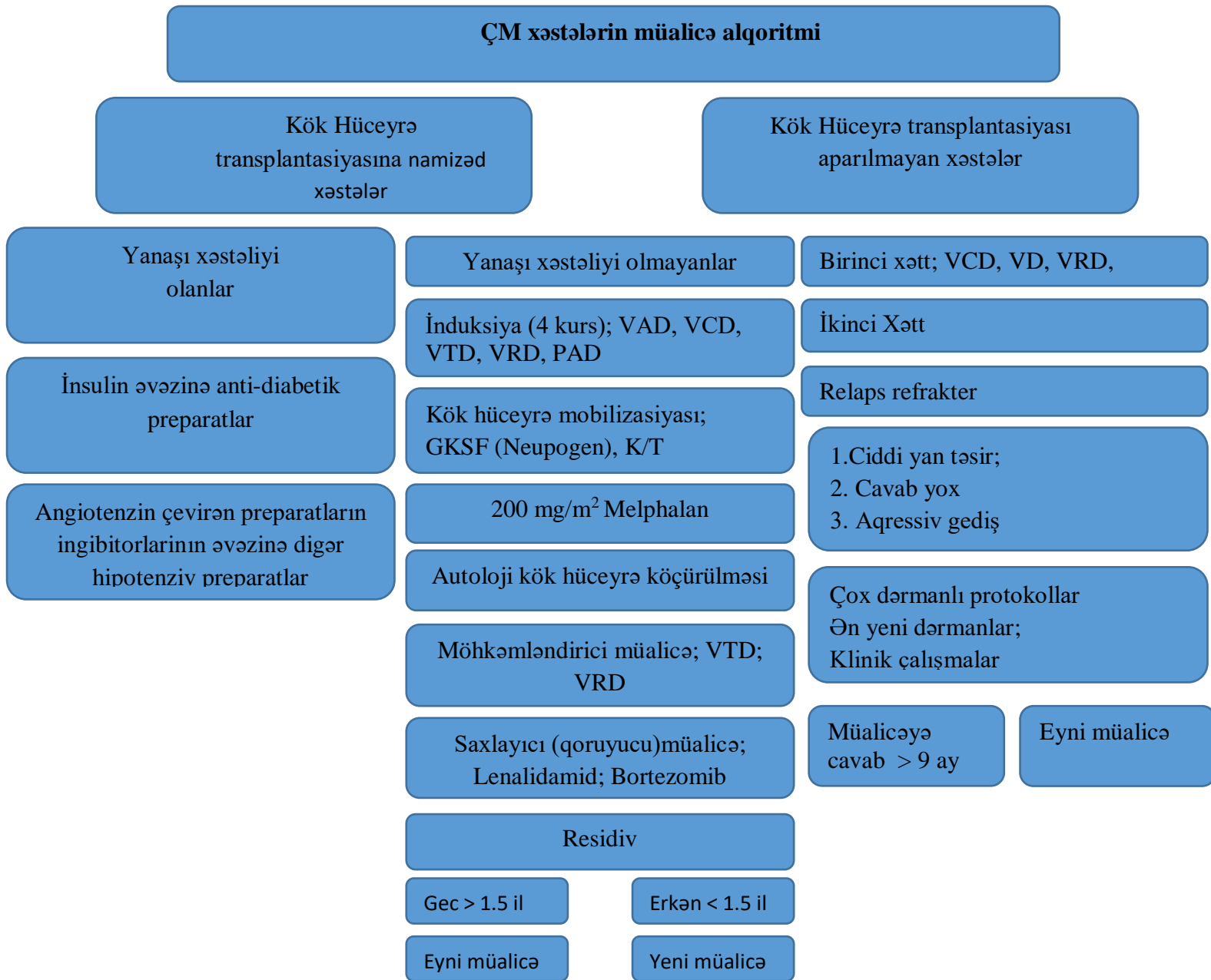
Beləliklə, YDKT və APKH transplantasiyasından sonra dəstəkləyici müalicənin üstünlüklərinə baxmayaraq bir çox müəlliflər istifadə olunan dərman vasitələrinin toksiki təsirlərini nəzərə alaraq bunun aparılmasının əksinə çıxırlar. Belə ki, Richter J. et al. [87, s.714-717] qeyd edirlər ki, dəstəkləyici müalicənin faydası az, riski isə çox olduğunu nəzərə alaraq o kliniki müalicələrin standart protokollarına salınmamalıdır.

Yuxarıda deyilənləri ümumiləşdirərək belə bir nəticəyə gəlmək olur ki, hazırkı protokollarla müalicə apardıqda bütün xəstələrdə bir müddətdən sonra yenidən residivlər müşahidə olunur. Residivlərin baş vermə müddəti əsas müalicə alanlar üçün 2,5 il, əsas müalicədən sonra APKH transplantasiyası olunanlar üçün isə təxminən 4 ildir [106, s.536-540]. Ümumiyyətlə, ÇM-in gedişi əksər hallarda

remissiya və residivlərin bir-birini əvəz etməsi ilə xarakterizə olunur. Remissiyaların sayı və davam etmə müddəti tətbiq olunan müalicə protokolunun seçilməsindən asılıdır.

Son 5 ildə kliniki praktikaya daxil edilmiş yeni dərman preparatları bu seçim imkanlarını daha da genişləndirir. Bu dərmanlardan carfilzomib [116], lenalidomide [127, s.2171-2177; 128, s.29-37] pomalidomide [117], panobinostat [118, s.1195-1206], elotuzumab [120, s.55-66], daratumumab [119, s.1319-1331; 121, s.754-766] və ixazomib [115, s.664-689] klinikalarda müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur. Yeni aktiv dərmanların müxtəlif kombinasiyaları xəstəliyin residivlərinin müalicəsində istifadə oluna bilər. Bir kombinasiyaya qarşı refrakter olan xəstələr digərlərinə cavab verirlər. Residivlərin müalicə taktikası kompleks şəkildə olmalıdır. Müalicə rejiminin seçilməsi isə xəstəliyin dövründən, əvvəlki müalicəyə cavabından, əvvəlki müalicənin tolerantlığından, residivin aqressivliyindən və xəstənin ümumi vəziyyətindən asılıdır [131, s.258-268]. Hətta yüksək risk qrupuna daxil olan xəstələrin müalicəsində göstərilən ən son dərmanlardan istifadə etməklə uğurlu nəticələr almaq mümkündür [115, s.664-689].

Beləliklə, ÇM-in müalicəsində hər il yeni-yeni dərman preparatlarının kəşv olunması və tətbiq edilməsi, kök hüceyrə toplanmasının texnikasının təkmilləşdirilməsi, APKH mobilizasiyasına təsir edən faktorların araşdırılması ilə bərabər, YDKT ilə birlikdə aparılan APKH transplantasiyası daha effektiv nəticələr almağa ümid verir.



Şəkil 4.2. Çoxsaylı mielomalı xəstələrin müalicə alqoritmi

ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

Ədəbiyyat məlumatlarını araşdırdıqda məlum olur ki, ÇM xəstəliyinin kliniki gedişi və inkişaf etmə tempi immunoglobulinlərin tiplərindən asılıdır. Lakin bu fikirlər birmənalı deyildir. Belə ki, bir qrup tədqiqatçıların fikirlərinə əsasən İgA-mieloma kliniki gedişinə görə çoxsaylı mielomanın digər variantları ilə müqaisədə daha ağırdır və ilkin kimyəvi terapiyaya rezistentdir [90, s.187-192; 91, s.21-26]. Digər bir qrup

tədqiqatçıların fikirlərinə əsaslanaraq isə belə qənaətə gəlmək olar ki, İgA-mieloma gedişinə və müalicəyə cavab reaksiyasına görə heç də pis variant hesab olunmur .

Apardığımız tədqiqatda mielomalı xəstələrin immunoqlobulin tiplərinə görə yayılmasını və bunlara müvafiq olaraq immunoqlobulin tiplərinin xəstəliyin kliniki gedişinə, müalicəyə cavab reaksiyasına və APKH toplanmasına təsirini aydınlaşdırmaq məqsədilə tədqiqata daxil olunmuş xəstələr immunoqlobulinlərin tiplərinə və yüngül zəncirlərin növünə əsasən qruplara bölünmüşdür.

101 xəstənin 62 nəfərində (68%) İgG tip, 15-də (17%) İgA tip, 1 nəfərdə İgD tipi, 11-də (12%) yüngül zəncir və 3-də (3%) qeyri-sekretor tip mieloma aşkar olunmuşdur. İgG tipli mielomalı 62 xəstənin 36 nəfəri (58%) kişi, 26 nəfəri (42%) isə qadın olmuşdur. İgG tipli mielomadan fərqli olaraq İgA tipli meloma zamanı 15 xəstə arasında kişi və qadınların sayı müvafiq olaraq 12 (80%) və 3 (20%) olmuşdur və yüngül zəncir xəstəliyi zamanı isə kişi və qadın xəstələrinin sayının nisbəti 1:2 kimi olmuşdur. Qeyri-sekretor mieloma zamanı isə təsadüf olunan 3 xəstənin 1-i kişi, 2-si qadın olmuşdur.

Aldığımız nəticələrin təhlili göstərir ki, Azərbaycanda rast olunan mielomaların əksəriyyətini İgG tip mieloma təşkil edir və bu zaman kişilərin sayı nisbətən çoxdur. Bundan fərqli olaraq İgA tipli mielomalarda kişilərin sayı qadınlardan 4 dəfə çox olmuşdur. Bunun əksinə olaraq yüngül zəncir xəstəliyində kişilərin sayı qadınlardan 2 dəfə az olmuşdur. Qeyri-sekretor mieloma zamanı isə xəstələrin sayının çox az olmasına görə bu mielomanın yayılması haqqında konkret fikir söyləmək çətindir. İgD tipi isə cəmi 1 nəfərdə müşahidə olunmuşdur. Tədqiqatlar zamanı IgE tipli ÇM rast olunmamışdır.

Aldığımız nəticələri ədəbiyyat məlumatları ilə müqaisə etdikdə aydın olur ki, IgD, IgE tipləri ÇM-in nadir aşkar olunan variantıdır və rast gəlmə tezliyi müvafiq olaraq 2% və 0,1% təşkil etdiyini nəzərə alsaq aydın olur ki, Azərbaycanda ÇM epidemiologiyası digər xarici tədqiqatçıların nəticələrindən çox fərqlənmir. Qeyd etmək lazımdır ki, indiyədək respublikamızda ÇM-in yayılması haqqında məlumatlar mövcud deyil.

Araşdırmaların nəticələrinə görə istər İgA, istərsə də İgG tipli mieloma zamanı xəstələrin 80%-dən çoxunda müalicəyə qarşı müsbət reaksiya alınmışdır. Müalicə etdiyimiz İgA tipli xəstələrin 19%-nin, İgG tipli xəstələrin isə 17,8%-nin vəziyyətində dəyişiklik müşahidə olunmamış və ya aparılmış kimyəvi terapiya fonunda stabil xəstəlik, ona qarşı rezistentlik və bəzən də xəstəliyin progressivləşməsi qeyd edilmişdir.

İgA və İgG tipli mielomanın kliniki gedişini və müalicəyə cavab reaksiyalarını müqaisə etdikdə, immunoqlobulinlərin variantından asılı olmayaraq oxşar nəticələr alınmışdır. Aldığımız nəticələr belə fikirə gəlməyə imkan verir ki, istər İgA-mieloma, istərsə də İgG-mieloma zamanı xəstəliyin ilkin kimyəvi terapiyaya müsbət cavab verməsi, progressivləşməsi və ya rezistentliyi bir-birindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir. Bundan əlavə ÇM-in İgA və İgG tipindən asılı olmayaraq hər iki halda müalicəyə müsbət cavab vermiş bütün xəstələrdən müvəffəqiyyətlə APKH toplamaq mümkündür.

Ədəbiyyatda olan İgD mieloma nadir rast olunan subtip olub aqressivliyi, kimyəvi terapiyaya qarşı davamlılığı və pis proqnozu ilə xarakterizə olunur. Son illərdə aparılan tədqiqatlar göstərir ki, bu xəstələrdə də APKH transplantasiyasından sonra müsbət nəticələr almaq olar. Belə ki, 15 nəfər İgD mielomalı xəstəyə APKH köçürüldükdən sonra orta yaşama müddəti təxminən 45 ay olmuşdur [14, s.123-133]. Bu göstəriciləri digər mielomalı xəstələrlə müqaisə etdikdə alınan nəticələr bir-birindən çox fərqlənmir.

Beləliklə, çoxsaylı mielomanın İgA və İgG formalarının müalicəyə cavabı sekresiya olunan immunoqlobulinlərin növündən asılı deyil və immunoqlobulin tipləri xəstəliyin kliniki gedişinə və APKH transplantasiyasının nəticələrinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərmir.

ÇM-in immunokimyəvi tiplərinin xəstəliyin gedişinə təsirini araşdırarkən aşkar olundu ki, bu faktorlar onun kliniki gedişinə və müalicəyə cavab reaksiyalarına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir. Immunokimyəvi xüsusiyyətlərdən fərqli olaraq, müalicədən sonra patoloji immunoqlobulinlərin ağır və yüngül zəncirlərinin

nisbətinin yüksək rəqəmlərdə qalması xəstəliyin daha erkən residiv verəcəyinin göstəricisi kimi qəbul edilə bilər.

ÇM inkişafında müxtəlif genetik faktorların böyük rol oynadığını nəzərə alaraq xəstəliyin kliniki gedişinə təsirini araşdırmaq məqsədilə onların müalicəyə cavab reaksiyaları öyrənilmişdir. Genetik müayinənin nəticələrinə müvafiq olaraq bölünmüş xəstələrin müalicəyə cavab reaksiyalarının nəticələrini müqayisəli təhlil edərkən məlum olunmuşdur ki, genetik mutasiyalar xəstəliyin gedişində fərqli nəticələrin əmələ gəlməsinə səbəb olmur. Belə ki, genetik dəyişikliklərdən asılı olmayaraq bütün qruplarda ilkin kimyəvi terapiyadan sonra tam remissiya, çox yaxşı hissəvi remissiya, hissəvi remissiya və stabil xəstəlik nəticələri alınmış pasientlərin faiz göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişiklik olmamışdır. Alınmış cüzi fərqlər isə görünür, hər yarımqrupda xəstələrin sayının az olması ilə əlaqədardır. Daha geniş tədqiqatların aparılması bizim fikirimizə tam aydınlıq gətirərdi. Beləliklə, çoxsaylı mieloma zamanı genotipdə olan dəyişikliklər yalnız onların əmələ gəlməsində rol onayaraq xəstəliyin proqnozuna təsir göstərsə də, müalicəyə cavab reaksiyalarında və kök hüceyrə toplanmasında əhəmiyyətli rol oynamır.

ÇM proqnozuna təsir göstərən əsas faktorlardan biri də yanaşı gedən xəstəliklərdir. Şəkərli diabet, hipertenziya kimi patoloji halların bir çox xəstəliklərin gedişində həlledici rol oynadığı nöqtəyi-nəzərdən bu xəstəliklərin ÇM-in gedişinə, müalicə taktikasının seçilməsinə və proqnozuna təsirinin öyrənilməsi aktualıq kəsb edir.

Hazırda müəyyən olunmuşdur ki, xərçəng xəstələrinin təxminən 8-18%-də yanaşı olaraq şəkərli diabet xəstəliyi də aşkar olunur [140, s.842–850; 151, s.2533-2545]. Bütün dünyada II tip diabet xəstəliyinin artmasını nəzərə alsaq, ÇM ilə birlikdə müşahidə olunan belə xəstələrin sayının artacağı gözlənilir. Bununla əlaqədar olaraq şəkərli diabetli xəstələrdə ÇM-in müalicəsində istifadə olunan dərmanların qlükozanın metabolizminə və şəkərin ağırlaşmalarına, həmçinin diabetin müalicəsində tətbiq olunan preparatların əsas xəstəliyin gedişinə təsiri hərtərəfli araşdırılmalıdır [166, s.48-53].

ÇM ilə şəkərli diabetin eyni xəstədə rast olunması və onların bir-birinin gedişinə təsiri haqda ədəbiyyatda olan elmi araşdırmalara çox az təsadüf olunur və alınan nəticələr təzadlıdır. Beləliklə, hər iki patoloji prosesin eyni bir xəstədə rast olunması şəkərli diabetin coxsaylı mielomanın gedişinə və proqnozuna təsir göstərən amillərin ətraflı təhlil edərək düzgün müalicə rejiminin seçilməsi aktual problem olaraq qalır. Yuxarıda deyilənlər göstərir ki, şəkərli diabetli xəstələrdə əmələ gələn ÇM zamanı, diabetin müalicəsində və aparılan ilkin kimyəvi terapiyada istifadə olunan preparatların APKH mobilizasiyasına və toplanmasına təsir mexanizmləri hələ ətraflı araşdırılmamışdır.

Bunları nəzərə alaraq tədqiqatların bir qisminə ŞD yanaşı gedən ÇM zamanı diabetin müalicəsində istifadə olunan dərmanların və ilkin kimyəvi terapiyada istifadə olunan preparatların xəstəliyin gedişinə, həmçinin APKH toplanmasına təsirini araşdırmağa və optimal müalicə sxeminin seçilməsinə çalışmışıq. Müayinəyə cəlb olunmuş xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: birinci qrupa ŞD ilə yanaşı gedən 16 nəfər coxsaylı mielomalı xəstə, ikinci qrupa isə ŞD olmayan 85 ÇM-li pasient daxil olmuşdur. Birinci qrupa daxil edilmiş xəstələr ilkin kimyəvi terapiya ilə bərabər, ŞD müalicəsi üçün insulin, yaxud onun analoqları və digər qrup anti-diabetik dərmanlarla müalicəni davam etdirmişlər.

Bütün xəstələrdə ürək-damar sistemi və böyrəklər tərəfindən əks-göstərişlər olmadığını nəzərə alaraq ilkin kimyəvi terapiya aparılmışdır. Kimyəvi terapiyaya cavab reaksiyası beynəlxalq cavab reaksiyasının kriteriyalarına uyğun olaraq qiymətləndirilmişdir. Alınan nəticələri təhlil etdikdə məlum olmuşdur ki, uzun müddət şəkərli diabetdən əziyyət çəkən və insulinlə müalicə olunan xəstələrdə uğursuz nəticələr – progressiv xəstəlik 2, stabil xəstəlik 2 nəfər xəstədə müşahidə olunmuşdur ki, bu da bütün şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin 25%-ni təşkil etmişdir. Bu xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyadan sonra uğursuz nəticələr alındığını nəzərə alaraq bir neçə kurs kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra status “plato” alınmış və onlar alkiləedici vasitələrlə müalicəni davam etdirilmişdir. Bunlarda yüksək dozalarda kimyəvi terapiya aparılmamış və buna görə də APKH mobilizasiyası və toplanması həyata keçirilməmişdir.

ŞD olmayan ÇM-lı xəstələrin isə 8 nəfərində ilkin kimyəvi terapiyadan sonra progressiv və stabil xəstəlik nəticələri alınmışdır ki, bu da ümumi xəstələrin 9%-ni təşkil etmişdir. Bu qrupa daxil olan xəstələrin 16 nəfərində tam remissiya, 42-də çox yaxşı hissəvi cavab və 19 pasientdə hissəvi remissiya alınmışdır ki, bu da ümumi xəstələrin 91%-ni təşkil edir.

İlkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə APKH toplanması həyata keçirilən 12 nəfər ŞD olan ÇM-li xəstələrin yalnız 4-də birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin 7 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 1 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiq edilərək kök hüceyrələrinin toplanması aparılmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, bu xəstələrin heç birində iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır.

Beləliklə, ŞD ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyadan sonra həm müalicəyə cavab reksiyaları, həm də aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayı yalnız 25%-də bir dəfəyə kifayət edəcək qədər APKH toplamaq mümkün olmuşdur. Xəstələrin 50%-də bir dəfəyə kifayət edəcək qədər APKH toplamaq üçün 2-3 dəfə aferez üsulu aparmaq lazım olmuşdur. Xəstələrin 25%-də isə ümumiyyətlə, APKH toplamaq mümkün olmamışdır. Bundan fərqli olaraq yalnız ÇM olan xəstələrin 91%-də APKH toplanması uğurla həyata keçirilmişdir.

Aldığımız nəticələrin retrospektiv araşdırması belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, ŞD olan xəstələrdə oral hipoqlikemik vasitələr qanda şəkərin miqdarını nəzarətdə saxlamağa imkan verirsə, onlarla müalicə aparılmaq daha məqsədə uyğundur, əks halda bazal dozalarda insulinlə müalicə davam etdirilməlidir. Bizim bu qənaətimiz bir çox müəlliflərin [139, s.628-636; 144, s.552-591; 145, s.333–339] fikirləri ilə üst-üstə düşür.

Arterial hipertoniyanın ÇM-un gedişinə və müalicənin nəticələrinə təsirini araşdırmaq üçün AH olan və olmayan ÇM xəstələr tədqiq olunmuşdur. AH ilə yanaşı gedən ÇM xəstələrin exokardioqrafiya da daxil olmaqla kompleks şəkildə müayinə olunmaqla dinamik müşahidəsi aparılmışdır, bunlardan sol mədəciyin funksional pozuntuları müşahidə olunmayan xəstələr APKH toplanması üçün seçilmişdir.

AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyaya reaksiyasını araşdırmaq üçün hər iki qrup müqaisə olunmuşdur. AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı yalnız 1 (7,7%) xəstədə tam remissiya alındığı halda, AH olmayan ÇM xəstələrinin 16 nəfərində (18,2%) tam remissiya alınmışdır. Digər cavab reaksiyalarında isə faiz etibarilə əhəmiyyətli bir fərq olmamışdır. Hər iki qrupda progressiv xəstəliklər faiz etibarilə eyni olmuşdur.

Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ürək-damar sisteminin funksional pozulması müşahidə olunmayan xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiyanın aparılması üçün heç bir əks göstəriş qeyd olunmamışdır. Belə ki, hər iki qrup xəstələrdə ilkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra müalicəyə cavab reaksiyalarında əhəmiyyətli bir fərq müşahidə olunmamış və AH ilə yanaşı gedən ÇM-li pasientlər aferez üsulu ilə APKH toplanılması üçün ayrılmışdır.

Aldığımız nəticələrdən aydın olur ki, arterial təzyiqlə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin 1 (7,7%) nəfərində, AT olmayan xəstələrin isə 8 (9,1%) nəfərində ilkin kimyəvi terapiya nəticəsində progressiv xəstəlik alınmış və buna görə də onlara yüksək dozalarla kimyəvi terapiya aparılmamış və APKH toplanılması həyata keçirilməmişdir.

İlkin kimyəvi terapiya aparıldıqdan sonra uğurlu nəticələr alınmış 12 nəfər AH olan ÇM-li xəstənin 6 nəfərində aferez üsulu ilə birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Qalan xəstələrin isə 4 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 2 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiq etməklə 1 dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələrinin toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin də heç birindən ŞD xəstələrində olduğu kimi iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır.

Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin kimyəvi terapiyadan sonra müalicəyə cavab reaksiyaları AH olmayan ÇM xəstələrinin cavabından az fərqlənsə də, ilkin kimyəvi terapiyadan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji periferik kök hüceyrələrinin sayında əhəmiyyətli dərəcədə fərq müşahidə olunmuşdur. Yəni, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı istər AH özü, istərsə də onun müalicəsində istifadə

olunan dərman preparatları əsas xəstəliyin ilkin kimyəvi cavab reaksiyasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərməsə də, yüksək dozalarda aparılan kimyəvi terapiyadan sonra toplanmış APKH sayını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

NƏTİCƏ

1. Azərbaycanda rast gəlinən mielomaların 61%-ni İgG və 19%-ni İgA mieloma təşkil edir və bu zaman kişilərin sayı nisbətən çoxdur (1.3:1). Bunun əksinə olaraq yüngül zəncir xəstəliyi olan (16%) mielomalı kişilərin sayı qadınlardan 2 dəfə az olmuşdur. İgD (1%) və qeyri-sekretor mieloma isə az təsadüf olunur və birlikdə xəstələrin ümumi sayının cəmi 4%-ni təşkil edir. Müayinə olunan xəstələrin heç birində mielomanın İgE tipi aşkar olunmamışdır.
2. ÇM immunokimyəvi tipləri və subtiplərinin xəstəliyin kliniki gedişinə və AKHT-na əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmədiyi halda, aparılmış ilkin KT sonra patoloji immunoqlobulinlərin ağır və yüngül zəncirlərinin nisbətinin yüksək olması xəstəliyin daha tez-tez residiv verəcəyinin göstəricisi kimi qəbul edilə bilər.
3. ÇM zamanı genetik mutasiyalar del 13q, t (11; 16), t (4; 14), P53 xəstəliyin gedişinə və proqnozuna təsir etsə də, APKHT mənfi təsir etmir.
4. ÇM ilə yanaşı gedən şəkərli diabet zamanı istər ilkin KT sonra müalicəyə cavab reaksiyaları, istərsə də aferez üsulu ilə toplanmış autoloji kök hücrələrinin sayı ŞD olmayan mielomalı xəstələrlə müqayisədə qənaətbəxş deyildir.
5. ÇM ilə yanaşı gedən AH zamanı ilkin KT sonra müalicəyə cavab reaksiyaları AH olmayan mielomalı xəstələrin müalicəyə cavabından az fərqlənsə də, ilkin KT sonra aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayında əhəmiyyətli azalma müşahidə olunur.

6. Alınan nəticələrə əsasən beynəlxalq standartlara uyğun Mielom xəstəliyinin müalicə alqoritmi hazırlanmışdır.

PRAKTİKİ TÖVSIYYƏLƏR

1. ÇM ilə yanaşı gedən ŞD zamanı ilkin KT aparılmadan və APKHT toplanmadan əvvəl qanda şəkərin nizamlanması üçün insulindən deyil, oral anti-diabetik preparatlardan istifadə olunması tövsiyyə edilir.
2. ÇM ilə yanaşı gedən AH zamanı ürək-damar sisteminin funksional çatışmazlığı olmayan xəstələrdə ilkin KT aparılması üçün heç bir əks göstəriş qeyd olunmamışdır və bu hallarda KT-dan əvvəl qan təzyiqini nəzarətdə saxlamaq üçün angiotenzin çevirən preparatların inhibitorlarının istifadəsini dayandıraraq, digər hipotenziv preparatlardan istifadə etmək məsləhət görülür.

ƏDƏBİYYAT

1. Dickran K. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy // *Semin Oncol*. 2016 Dec; 43(6): 676–681.
2. Blade J, Cibeira MT, Fernandez de Larrea C, Multiple myeloma. *Ann Oncol* 2010; 21Suppl 7:31 3-6.
3. Blimark H., Ingemar Turesson I., Genell A., et.all. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry *Haematol* 2018; 103: pp506-513
4. Alexander D.D, Mink P.J, Adami H.O et al. Multiple Myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007, 120, p.40-61.
5. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
6. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221.
7. Curado M.P., Max M. OliveiraM. M., Diego R. M. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update // *Cancer Med*. 2018, 7(5): pp 2101–2108.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics 2009 // *CA Cancer J Clin* 2009, 59 (4), p.225-249.
9. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma etiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002;56:223-234.
10. Coleman EA, Senner JW, Edwards BK. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? // *J Ark Med Soc*, 2008, 105, p. 89-91.
11. Durie B.G., Harousseau JL., Miguel J.S. et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*, 2006, vol. 20 p.1467-1473.
12. Durie BGM. Concise Review of the Disease and Treatment Options Multiple Myeloma // published by International Myeloma Foundation, 2011/2012 ed. 12650.
13. Tricot G, Barlogie B, Van Rhee F. Treatment advances in multiple myeloma // *Br J Haematol* 2004, 125(1), p.24-26.

14. Mahajan S, Tandon N, Kumar S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2018, 9 (5):pp123-133.
15. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, Appelbaum FR, Rowley S, Chauncey T, Lilleby K, Storb R, Bensinger WI. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):937-941.
16. Kristina Hölig ,Michael Kramer ,Frank Kroschinsky at all , Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors, *Blood (2009)* 114 (18): 3757–3763
17. M. Beksaç, O. İlhan, G. Gurman ve ark. Multiple Myeloma olgularında, çevre kanından hematopoietik kök hücre toplanmasında olumsuz rol oynayan iki etken: tanıdaki sitopeni ve eşlik eden diyabetes mellitus varlığı. *Turkish J of Hematology*, 2014; abst/ 0696; SS-059; p51-52.
18. C.Asadov, A. Shirinova, A. Hasanova, Z. Alimirzoyeva. The current situation of multiple myeloma in Azerbaijan. *Leukemia Research*, 2019 Okt, v.85, s.1, op-24, s29.
19. The Multiple Myeloma Epidemiology Forecasts 2019-2027: Focus on US, France, Germany, Italy, Spain, UK, Japan, and China Research And Markets.com's Dublin 2019
20. Tedeschi R, Kvarnung M, Knekt P, Schulz TF, Szekely L, De Paoli PD, et al. A prospective seroepidemiological study of human herpesvirus-8 infection and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 2001;84(1):122-5.
21. Дранник Г.Н., Клиническая иммунология и аллергология Киев, 2010
22. Мейл Д, Дж.Бростофф, Д.Б.Рот, А. Ройт Иммунология, Москва, 2007.
23. Pulte D., Nie L., Gormley N., et all. Survival of ethnic and racial minority patients with multiple myeloma treated with newer medications // *Blood Advances* 2018 2:116-119;
24. Cerhan J.R., Cantor K.P., Williamson K. et al mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). // *Cancer Causes Control* 1998;9(3):311-9.
25. Khuder S.A. Mutgi A.B. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. // *Am J Ind Med* 1997;32(5):510-516.

26. Thompson M.A., Kyle R.A., Melton L.J. et al Effect of statins, smoking and obesity on progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-control study. //Haematologica 2004;89(5):626-628.
27. Birmann B.M, Andreotti Gabriella , Anneclaire J. Young Adult and Usual Adult Body Mass Index and Multiple Myeloma Risk: A Pooled Analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC) Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017; 26:876-885
28. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001;91:421-430
29. Brown L.M., Gridley G., Pottern L.M. et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. Cancer Causes Control 2001;12(2):117-8.
30. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ. et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends // J Natl Cancer Inst 2001, 93(11), p.824-842.
31. Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma 1950-1987. //Radiat Res 1994;137Suppl 7:68-29.
32. Wang J.X., Inskip P.D., Boice J.D. . Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. Int J Cancer 1990;45:889-895.
33. Калимуллина Д. Х., Бакиров А. Б., Ручкин Н. Заболеваемость и смертность от множественной миеломы // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 4. — С. 40–41
34. Siegel R¹, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63(1):11-30.
35. Facon T, Mary J.Y, Pégourie B. et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy // Blood, 2006,107(4), p.1292–1298.
36. Femand J.P, Katsahian S, Divine M. et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe // J. Clin Oncol. 2005, vol.23, p.9227–9233.

37. Lust JA, Donovan KA, Greipp PR. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: the transition from MGUS to myeloma. In Multiple Myeloma and Related disorders. Gharion G, Durie BGM, Samson DM. Pp 396-78. Arnold, London, 2004.
38. Maciocia N, Wechalekar A, Yong K Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. *Hematol Oncol*. 2017 Dec; 35(4):432-439.
39. Korde N., Kristtinson S., Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011;117: 5573-5581.
40. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N ENG J Med* 2006;354:1362-1369.
41. Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-1127.
42. Rajkumar S.V., Kyle R.A, Buadi F.K. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities the presence of evolving scientific evidence. //*Mayo ClinProc* 2010;85:945-948.
43. Rajkumar S.V. Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma. (commentary). //*Am J Hematol* 2012;87:453-454
44. Dutta AK, Fink JL, Grady JP Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. //*Leukemia*. 2019 33(2):457-468.
45. Landgren O., Kristinsson S.Y., Goldin L.R., et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 2009;114(4):791-5
46. Mateos M. V., González-Calle V. Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment *Blood Adv*. 2018 Nov 13; 2(21): 3045–3049.

47. Kapoor P., Rajkumar, S. V. Smoldering Multiple Myeloma To Treat or Not to Treat //The Cancer J. 2019 - Volume 25 - Issue 1 - p 65–71
48. Fernandez de Larrea C., Kyle R.A, Durie B.G., et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780-791.
49. Hussein M.A, Juturi J.V, Lieberman I. Multiple myeloma: present and future // *Curr. Opin. Oncol.* 2002, vol.14, N1, p.31–35.
50. Bergsagel P.L., Kuehl W.M. Molecular pathogenesis and consequent classification of multiple myeloma. *J ClinOncol* 2005; 23:6333-6338.
- 51. Hideshima T., Bergsagel P.L., Kuehl W.M. Anderson K.C. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. //Blood 2004;104(3):607-611**
52. Perez-Anders M., Paiva B., Nieto W.G. et al; Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. // *Cytometry B ClinCytom* 2010; 78,Suppl 1:S47-60.
53. Sezer O., Heider U., Zavrski I., Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. // *Hematologica* 2001;86:837-843.
54. Spalding D.M., Griffin J.A. Different pathways of differentiation of pre-B cell lines are induced by dendritic cells and T cells from different lymphoid tissues // *Cell.*, 1986, Vol.44, № 3, p.507 -515.
55. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. et all. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
56. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma // *Clin Biochem.* 2018; 51: 38-47.
57. Van Nieuwenhuijzen N, Spaan I¹, Raymakers R, Peperzak V From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. // *Cancer Res.* 2018 78 (10) :2449-2456

58. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-5422.
59. Lode L., Eveillard M, Trichet V. et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. // *Haematologica* 2010;95:1973-1976.
60. Magrangeas F., Lode L., Wuillemé S., Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19(2):191-4
61. Kyle R.A, Gertz M.A, Witzig T.E et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. // *Mayo Clinic proc* 2003;78:21-33
62. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P. et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus on maintenance therapy in multiple myeloma // *Blood*, 2012, vol.119, p.3003–3015.
63. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N. et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients // *Leukemia*. 2013, 27(1), p.213–219.
64. Durie B. G., Salmon S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer*, 1975, vol.36, p.842-854.
65. Knudsen L. M. Hippe E., Hjort M. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;175-181.
66. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution // *Archives of Internal Medicine*. 1998,158(17), p.1889–1893
67. Anderson K.C., Alsina M., Atanackovic D. et al. NCCN Guidelines insights: Multiple myeloma // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2016, v.14, (4), p.389–400.
68. Oortgiesen B, Roon E.N, Joosten P. et al. The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study // *European Journal of Clinical Pharmacology* 2017, Vol. 73, Issue 6, p.771-778.
69. Greipp P.R., Miguel J.S., Durie B.G.M. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-8.

70. Muchtar E., Magen H., Gertz M. A. High-risk multiple myeloma: a multifaceted entity, multiple therapeutic challenges // *Leukemia & Lymphoma* 2017, Vol. 58, Issue 6, p1283-1296.
71. Ziogas DC¹, Dimopoulos MA¹, Kastritis E Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. // *Expert Rev Hematol.* 2018, 11 (11): pp863-879.
72. Borrello I, Ferguson A, Huff CA. Bortezomib and thalidomide treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma, efficacy and neurotoxicity // *Blood.* 2006, ASH Annual Meeting abstracts, 108, abstract no. 3528.
73. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008;19Suppl 7:117-3.
74. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma // *N Engl J Med.* 2015, vol.372(2), p.142-152.
75. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma // *N Engl J Med.* 2016, vol.374(17), p.1621-1634.
76. Moreau P. Zamagni E Mateos M V Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide *Blood Cancer Journal* 2019, p38.
77. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma // *N Engl J Med.* 2015, vol.373(7), p.621-631.
78. Lisenko K., Sauer S., Bruckner T., Egerer G., et.al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation of patients with multiple myeloma in an outpatient setting // *Cancer.* 2017, Vol.17, p.1-10.
79. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV. et al. Grupo Español de MM; Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation // *Blood.* 2011, 118(3), p.529–534.
- 80.** Mateos MV, Oriol A, Martinez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? // *Blood.* 2014, 124(12), p.1887–1893.

81. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma // *N Engl J Med*. 2012, p.3661770–3661781.

82. Mellqvist U.H., Gimsing P., Hjertner O. et al. Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial // *Blood*. 2013, 121(23), p.4647–4654. Weiss BM, Abadie J, Verma P, 2009

83. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM. et al. Minimal residual disease (MRD) in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction // *Blood*. 2015, 125(12), p.1932–1935.

84. Nandedkar M. A., Abbondanzo S, Miettinen M. Extramedullary manifestation of multiple myeloma (systemic plasmacytoma) that simulates hemangioma // *Arch. Pathol. Lab. Med*, 2000, Vol.124, p.628-631.

85. Nooka A.K. Thalidomide As Maintenance Therapy in Multiple Myeloma (MM) Improves Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS): A Meta-Analysis // *Blood (ASH Annual Meeting)* 2011, p.118.

86. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients // *Leukemia*. 2014, 28(3), p.690–693.

87. Richter J., Biran N., Vesole D., Siegel D. Optimal treatment strategies in myeloma: An argument against maintenance therapy after autolog stem cell transplantation // *SeminOncol*.2016, vol. 43(6), p.714-717.

88. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К,М. // Множественная миелома СПб., 2004, 446 с.

89. Катин Н.А., Михайлова Т.Е., Томчина А.В. Множественная миелома: сегодня и завтра *Медицинские новости*. – 2018. – №6. – С. 17–26.

90. Suehara Y., Takamatsu H., Fukumoto K. Abnormal heavy/light chain ratio after treatment is associated with shorter survival in patients with IgA myeloma. // *Cancer Sci*. 2017, vol.108(2), p.187-192.

91. Римашевская Е.В., Андреева Н.Е. Множественная миелома с секрецией иммуноглобулина А: особенности течения, прогноза и ответа на терапию // *Гематология и Трансфузиология* 2005. Т. 50 № 4 ст: 21-26.

92. Junhui Xu,^{#1,*} Mangju Wang,^{#1,*} Ye Shen,¹ Miao Yan,¹ Weiwei Xie,¹ Bingjie Wang,¹ Huihui Liu,¹ and Xinan Cen¹ Effects of Amyloid Light-Chain Amyloidosis on

Clinical Characteristics and Prognosis in Multiple Myeloma: A Single-Center Retrospective Study, *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 1343–1356. Published online 2021 Feb 11. doi: [10.2147/CMAR.S287922](https://doi.org/10.2147/CMAR.S287922) ,

93. Jennifer L. J. Heaney, John P. Campbell, Gulnaz Iqbal, David Cairns, Alex Richter, J. Anthony Child, Walter Gregory, Graham Jackson, Martin Kaiser, Roger Owen, Faith Davies, Gareth Morgan, Janet Dunn, Mark T. Drayson, Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed **myeloma** and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent **myeloma** trials, *Leukemia.* **2018**; 32(8): 1727–1738. Published online **2018** Jun 20. doi: 10.1038/s41375-018-0163-4

94. Palumbo A, Cavallo F, Gay F. et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma // *N Engl J Med.* 2014, 371(10), p.895–905.

95. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma // *J Clin Oncol.* 2013, 31(36), p.4529–4535

96. Mina R, Petrucci M.,T., Corradini P, et al Treatment Intensification With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance Improves Survival Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Complete Response. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018, 18(8):533-540.

97. Gay F, Oliva S, Petrucci M. T, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. // *Leukemia.* 2017, 31(8):1727-1734.

98. Musto P. Are maintenance and continuous therapies indicated for every patient with multiple myeloma? // *Expert Review of Hematology* 2016, Volume 9, Issue 8.

99. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol.* 2017 Dec; 99(6):479-488.

100. Al-Mansour Z., Ramanathan M. Post-Autologous (ASCT) Stem Cell Transplant Therapy in Multiple Myeloma. *Hematol.* 2014;2014:65 2 39-45.

101. ethava YS, van Rhee F. Transplantation for Multiple Myeloma. *Cancer treatment and research* 2016;169:227-250.

102 Ataca Atilla P, Bakanay Ozturk SM, Demirer T. How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? In press, *Transfus Apher Sci* 2016.

- 103 Bakanay SM, Demirer T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(9):1154-1163.
104. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U. et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. // *J. Clin Oncol.* 2011, 29, p.3016–3022.
105. Usmani SZ, Crowley J, Hoering A, et al. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? // *Leukemia.* 2013, 27(1), p.226–232.
106. Paul T.M., Liu S.V., Chong E.A. et al. Outpatient autologous stem cell transplantation for patients with myeloma // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015, vol. 15 (9), p.536–540.
107. Landgren O, Gormley N, Turley D, et al. Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma // *Am J Hematol.* 2014, 89(12), p.1159–1160.
108. Richardson P.G., Holstein S.A., Schlossman R.L, et al Lenalidomide in combination or alone as maintenance therapy following autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma: a review of options for and against. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Dec; 18(18):1975-1985.
109. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N. et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome // *J Clin Oncol.* 2014, 32(25), p.2712–2717.
110. Gay F, Larocca A, Wijermans P. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients // *Blood.* 2011,117(11), p.3025–3031.
111. Graff T.M, Singavi A.K, Schmidt W. et al. Safety of outpatient autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma and lymphoma // *Bone Marrow Transplant,* 2015, vol. 50 (7), p.947–953.
112. Zweegman S., van der Holt B., Mellqvist U.H. et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma // *Blood.* 2016, vol.127, p.1109–1116.

113. Singhal S, Mehta J, Desikan R. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma // *New England Journal of Medicine*. 1999, 341(21), p.1565–1571
114. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. // *Leukemia*, 2016, vol 30 (5):pp 1005-1017.
115. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R. et al. New drugs for myeloma // *Oncologist*. 2007, 12(6), p.664–689.
116. Hervé Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma *Blood* 2016 128:1174-1180
117. Chen R, Wang Y, Luan C, Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. // *J Cancer*. 2017; 8(10):1801-1808
118. San Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2014, vol.15(11), p.1195-1206.
119. Dimopoulos M.A., Oriol A, Nahi H. et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma // *N Engl J Med*. 2016, 375(14), p.1319-1331.
120. Comeau J.M., Kelly K., Jean G.W. The role of elotuzumab in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. // *Am J Health Syst Pharm*. 2018, 15; 75(2):55-66.
121. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma // *N Engl J Med*. 2016, vol.375(8), p.754-766.
122. Chari A., Stewart A.K., Russell S.D. et al Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. // *Blood Adv*. 2018, 2(13):1633-1644.
123. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with

bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival // *J Clin Oncol.* 2014, 32(7), p.634–640.

124.Клименко С. Последние достижения в лечении больных множественной миеломой: новый доступный препарат бортезомиба *Онкогематология* №3(23) 2016 .

125.Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma // *Haematologica*, 2010, 95(10), p.1738–1744.

126.Cook G, Ashcroft A. J, Cairns D.A., et al The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. //*Lancet Haematol.* 2016 3(7): pp340-51.

127.Rajkumar S.V, Rosiñol L., Hussein M. et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma // *Journal of Clinical Oncology*, 2008, vol.26, (13), p. 2171–2177.

128.Rajkumar S.V, Jacobus S, Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. // *The Lancet Oncology.* 2010, vol.11 (1), p.29–37.

129.Bensinger W. Rotta M. Storer B. et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: A Review of Outcomes at a single Transplant Center // *Bone Marrow Transplant*, 2012, vol. 47(10), p.1312–1317.

130.Dimopoulos M.A., Terpos E., Niesvizky R., Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma // *Cancer Treat Rev.* 2015, vol. 41(10), p.827–835

131.Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma // *Leukemia.* 2014, 28(2), p.258–268.

132.Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Minimal residual disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity // *Blood.* 2013, 122(6), p.1088–1089.

133. van de Velde HJ, Liu X, Chen G. et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma // *Haematologica*. 2007, 92(10), p.1399–1406.
134. Cerrato C, Di Raimondo F, De Paoli L, et al Maintenance in myeloma patients achieving complete response after upfront therapy: a pooled analysis. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018, 144(7) pp1357-1366.
135. Child J.A, Morgan G.J, Davies F.E. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma // *N Engl J Med*. 2003, vol.348, p.1875–1883.
136. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma // *Blood*. 2012, 119(3), p.687–691.
137. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F. et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma // *Blood*. 2014, 123(20), p.3073–3079.
138. Kutteh W.H., Moldoveanu Z., Prince S.J. et al. Biosynthesis of J chain in human lymphoid cells producing immunoglobulins of various isotypes // *Mol. Immunology*, 1983, Vol. 20. № 9. p.967 - 976.
139. Wu W., Merriman K, Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma // *Br J Cancer*. 2014, 111(3), p.628–636.
140. Khan A.E, Gallo V, Linseisen J. et al. Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Haematologica*. 2008, vol. 93. (6), p.842–850.
141. Chiu B.C.H, Gapstur S.M, Greenland P. et al. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2006, vol. 15 (12), p.2348–2354.
142. Psarakis H.M. Clinical challenges in caring for patients with diabetes and cancer // *Diabetes Spectrum*. 2006, vol19(3), p.157–162

143. Keller J., Kristen N., Suhong S. Metformin Therapy and Survival in Multiple Myeloma Among US Veterans with Diabetes Mellitus // *Blood* 2015 126 pp 4502
144. Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F. et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals // *Diabetes Care*. 2004, vol.27(2), p.553–591.
145. Volgi J.R., Baldwin D. Glucocorticoid therapy and diabetes management // *Nursing Clinics of North America* 2001, vol.36(2), p.333–339
146. Iqbal N, Zayed M, Boden G. Thalidomide impairs insulin action on glucose uptake and glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2000, 23(8), p.1172–1176
147. Pathak R.D, Jayaraj K., Blonde L. Thalidomide-associated hyperglycemia and diabetes: case report and review of literature // *Diabetes Care*, 2003, vol.26, (4), p.1322–1323.
148. Badros A, Goloubeva O, Dalal J.S. et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature // *Cancer*. 2007, 110(5), p.1042–1049
149. Pal PK. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy // *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 1999, 39(6), p.323–330.
150. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI): clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // *American Journal of Kidney Diseases*. 2007, 49, S1–179.
151. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma // *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 17(9), p.2533–2545.
152. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies // *Journal of Nephrology*. 2005, 18(6), p.659–675.
153. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M. et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients // *European Journal of Haematology*. 1994, 53(4), p.207–212.
154. REVLIMID® (lenalidomide) Product Information; 2009. Jan, Celgene Corporation Summit, NJ 07901, USA.].

155. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. 2008, 358(6), p.580–591.
156. Omoti AE, Omoti CE. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma // *West African Journal of Medicine*. 2007, 26(4), p.265–268.
157. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *The Lancet*. 2010, 375(9733), p.2215–2222.
158. Hu XS, Du CQ, Yang L. et al. Proteasome inhibitor MG132 suppresses number and function of endothelial progenitor cells: involvement of nitric oxide synthase inhibition // *International Journal of Molecular Medicine*. 2010, 25(3), p.385–392.
159. Govers R, De Bree P, Rabelink TJ. Involvement of the proteasome in activation of endothelial nitric oxide synthase // *Life Sciences*. 2003, 73(17), p.2225–2236.
160. Мурзина Г. Р. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных множественной миеломой : автореф. дис... канд. мед. наук / Г. Р. Мурзина. УФА, 2006, 125 с.
161. Meiners S, Laule M, Rother W, et al. Ubiquitin-proteasome pathway as a new target for the prevention of restenosis // *Circulation*. 2002, 105(4), p.483–489.
162. Kavurma MM, Bhindi R, Lowe HC. et al. Vessel wall apoptosis and atherosclerotic plaque instability // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005, 3(3), p.465–472.
163. Martinet W, Kockx MM. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization // *Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*. 2004, 66(1), p.61–79.
164. Versari D, Herrmann J, Gössl M. et al. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in human carotid atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006, 26(9), p.2132–2139.
165. Sedaghat D, Zakir RM, Choe J. et al. Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: a case report and review of literature // *Journal of Clinical Ultrasound*. 2009, 37(3), p.179–184.
166. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(1), p.48–53.

167. Walther T, Menrad A, Orzechowski HD. et al. Differential regulation of in vivo angiogenesis by angiotensin II receptors // *FASEB J* 2003, 17, p. 2061–2067.
168. Chisi JE, Briscoe CV, Ezan E. et al. Captopril inhibits in vitro and in vivo the proliferation of primitive haematopoietic cells induced into cell cycle by cytotoxic drug administration or irradiation but has no effect on myeloid leukaemia cell proliferation // *Br J Haematol*, 2000, 109, p. 563–570.
169. SEER Cancer Statistics Factsheets. Myeloma. Bethesda: National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. 2016
170. Milan A., Bruno G., Maffei I., Arterial Hypertension and Multiple Myeloma: Physiopathology and Cardiovascular Risk and 'Practical' Indications in Patients Receiving Carfilzomib. // *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(1):47-53.
171. Patel V.G, Cornell R.F. Cardiovascular Complications Associated with Multiple Myeloma Therapies: Incidence, Pathophysiology, and Management. // *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):29
172. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma // *Blood Cancer J.* 2019, 9(3): 26.
173. Mathur P., Thanendrarajan S., Paydak H., et al Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Dec;15(12):933-943
174. Fradley M.G, Groarke J.D., Laubach J. et al Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. // *Br J Haematol.* 2018 180(2):271-275.
175. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010, Вып. 3, С. 5–26.
176. D'Agostino M, De Paoli L, Conticello C, et al. Continuous therapy in standard- and high-risk newly-diagnosed multiple myeloma: A pooled analysis of 2 phase III trials. // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018, 132 pp.9-16.
177. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. 2005, Т. 11, № 2.

- 178.Kistler KD, Murphy B, Kalman J. et al. A comparison of cardiac event rates in patients with or without multiple myeloma in the United States // J. Clin Oncol. 2014, vol 32, p.19563.
- 179.Piccirillo N, Vacca M, Lanti A, Ipsevich F, Maresca M, Fiorelli E, Bianchi M, Adorno G, Pierelli L, Majolino I, Leone G, Zini G. Poor mobilizer: a retrospective study on proven and predicted incidence according to GITMO criteria. *Transfus Apher Sci* 2012;47(2):217-221.
- 180.Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev* 2014;28(1):31-40.
- 181.Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology G. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24(3):431-436.
- 182.Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M, Bologna s. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106(1):35-39.
- 183.Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, Holt B, Cremer FW, Herrmann D, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG, Blau IW, Martin H, Salwender H, Haenel A, Sonneveld P, Goldschmidt H. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia* 2007;21(6):1294-1299.
184. Auner HW, Mazarella L, Cook L, Szydlo R, Saltarelli F, Pavlu J, Bua M, Giles C, Apperley JF, Rahemtulla A. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):364-367
- 185.Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, Zeldenrust SR, Kumar S, Greipp PR, Fonseca R, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Witzig TE, Gertz MA. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106(13):4050-4053.
- 186.Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, Rajkumar SV, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Lenalidomide plus

dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112(12):4445-4451.

187. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia* 2008;22(6):1280-1281; author reply 1281-1282.

188. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, Dueck A, Zepeda VJ, Pirooz N, Ehlenbeck C, Reeder C, Slack J, Leis JF, Boesiger J, Torloni AS, Fonseca R, Bergsagel PL. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22(6):1282-1284.

189. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, Shpall E, McMannis J, Korbling M, Alousi A, Andersson B, Nieto Y, Kebriaei P, Khouri I, de Lima M, Weber D, Thomas S, Wang M, Jones R, Champlin R, Giralt S. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2009;15(6):718-723.

190. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, Litzow MR, Fonseca R, Roy V, Rajkumar SV, Gertz MA. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035-2042.

191. Micallef IN, Ho AD, Klein LM, Marulkar S, Gandhi PJ, Calandra G, McSweeney PA. Plerixafor (Mozobil) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):350-355.

192. Benson DM, Jr., Panzner K, Hamadani M, Hofmeister CC, Bakan CE, Smith MK, Elder P, Krugh D, O'Donnell L, Devine SM. Effects of induction with novel agents versus conventional chemotherapy on mobilization and autologous stem cell transplant outcomes in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):243-251.

193. Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, Spriano M, Alessandrino EP, Cafro AM, Pascutto C, Varettoni M, Bernasconi P, Grillo G, Carella AM, Montalbetti L, Lazzarino M, Morra E. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):236-242.

194. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4621-4629.
195. Moreau P, Hulin C, Marit G, Caillot D, Facon T, Lenain P, Berthou C, Pegourie B, Stoppa AM, Casassus P, Michallet M, Benboubker L, Maisonneuve H, Doyen C, Leyvraz S, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Attal M, Harousseau JL, group IFM. Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia* 2010;24(6):1233-1235.
196. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Bertsch U, van der Holt B, el Jarari L, Salwender H-J, Zweegman S, Vellenga E, Schubert J, Blau IW, Jie A, Beverloo B, Hose D, van de Velde H, Schaafsma MR, Kersten MJ, Delforge M, de Weerd O, Van der Griend R, Wijermans P, Martin H, Scheid C, Hänet M, Schmidt-Wolf IGH. Successful Harvesting of Peripheral Hematopoietic Stem Cells after Induction Treatment with Bortezomib, Adriamycin, Dexamethasone (PAD) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2008;112(11):3470.
197. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, Knight R, Esseltine DL, Anderson KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116(5):679-686.
198. Bensinger WI, Jagannath S, Vescio R, Camacho E, Wolf J, Irwin D, Capo G, McKinley M, Potts P, Vesole DH, Mazumder A, Crowley J, Becker P, Hilger J, Durie BG. Phase 2 study of two sequential three-drug combinations containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by bortezomib, thalidomide and dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2010;148(4):562-568.
199. Badros A, Goloubeva O, Fenton R, Rapoport AP, Akpek G, Harris C, Ruehle K, Westphal S, Meisenberg B. Phase I trial of first-line bortezomib/thalidomide plus chemotherapy for induction and stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(3):210-216.

200. Boucek Jr RJ, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Cardiovasc Toxicol*, 2003, 3, p. 319–329.
201. Rodgers K, Xiong S, DiZerega GS. Effect of angiotensin II and angiotensin (1–7) on hematopoietic recovery after intravenous chemotherapy // *Cancer Chemother Pharmacol* 2003, 51, p. 97–106.
202. Koh WP, Yuan JM, Sun CL. et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore // *Cancer Res* 2003, 63, p.573–578.
203. Schweisfurth H, Schmidt M, Brugger E, Maiwald L, Thiel H. Alterations of serum carboxypeptidases N and angiotensin-I-converting enzyme in malignant diseases // *Clin Biochem* 1985, 18, p.242–246.
204. Abali H, Haznedaroglu I.C, Goker H. et al. Circulating and local bone marrow renin–angiotensin system in leukemic hematopoiesis: preliminary evidences // *Hematology*, 2002, v.7, p.75–82.
205. Strait J. D., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure // *Heart Fail Clin*. 2012, v.8,(1), p143–164.
206. Wang R, Zagariya A, Ang E. et al. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction // *Am J Physiol* 1999, 277, p.1245–1250

İXTİSARLARIN SİYAHISI

APKH- autoloji periferik kök hüceyrələri

AH-arterial hipertenziya

AÇF- angiotenzin çevirən fermentlər

BCR- B hüceyrə reseptoru

İg- immunoqlobulin

OS- yaşama müddəti

RFS- residivsiz yaşama müddəti

MGUS-mahiyyəti bilinməyən monoklonal qammopatiya

MBIQ (İMWQ)-Mieloma üzrə beynəlxalq işçi qrupu

MQX (MRD)- minimal qalıq xəstəliyi

ÇM- çoxsaylı mieloma

SMM-smoldering(közərən) multiple mieloma

ŞD- şəkərli diabet

QKSEF – qranulosit koloniya stimuləedici faktor

PCLİ - plazma hüceyrə işarələnmə indeksi

PH- plazmatik hüceyrə

PKH- periferik kök hüceyrələri

PET- pozitron emission tomoqrafiya

PKHT- periferik kök hüceyrə transplantasiası

YDKT- yüksək dozalı kimyəvi terapiya

KT- kompyuter tomoqrafiya

MRT-maqnit rezonans tomoqrafiya