

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирини
2025 йил "23__" июндаги
180-сон буйруғига
илова __

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИLMИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**"МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

**Республика ихтисослаштирилган
Онкология ва радиология илмий-
амалий тиббиёт маркази директори**

М. Н. Тилляшайхов



2025 йил

**" МАНТИЙ-ХУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

Мундарижа

МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	5
МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР УЧУН ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	67
МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАРНИНГ ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	77
МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР УЧУН ПАЛЛИАТИВ ЁРДАМ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	90

**"МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ
ЛИМФОМАЛАР" НОЗОЛОГИЯСИ
БЎЙИЧА ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

1. Кириш қисми

- Қисқача аннотация. Мантий-хужайрали лимфомалар бўйича ушбу миллий клиник протокол далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган замонавий илмий маълумотларга мувофиқ Мантий-хужайрали лимфомаларни назорат қилиш ва олдини олишга қаратилган ўз вақтида ва сифатли диагностика, терапевтик тактика, паллиатив ёрдамни таъминлаш учун ягона концепцияни шакллантириш мақсадида ишлаб чиқилган.

Мантий-хужайрали лимфомалар нозологияси бўйича ушбу миллий клиник протокол Ўзбекистон Республикаси туман, вилоят ва республика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амбулатор ва стационар шароитида тиббий ёрдам кўрсатиш учун мўлжалланган.

- **ХКТ код (лар) и:**

КХТ-10:	
C83.0	– Диффуз ноходжкин лимфомаси, майда хужайрали
Юклаш (ХКТ-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
КХТ-11:	
2A85.5	– Мантий-хужайрали ноходжкин лимфомаси
Юклаш (ХКТ-11 дан ҳавола): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

- **Баённомани ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:**

2025-2028 йил.

- **Миллий клиник протокол ва стандартларни ишлаб чиқиш учун масъул бўлган ташкилот:** Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази.

- **МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ ВА СТАНДАРТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШДА ХИССА ҚЎШГАНЛАР:**

- **Мультидисциплинар ишчи гуруҳ аъзолари:**

1. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – т.ф.д., профессор, РИОваРИАТМ директорининг илмий ишлар бўйича ўринбосари;
2. Нишанов Данияр Анарбаевич – т.ф.д., РИОваРИАТМ директорининг даволаш ишлари бўйича ўринбосари;
3. Камишов Сергей Викторович – т.ф.д., РИОваРИАТМ кимё терапия бўлими илмий раҳбари;

4. Ғофур-Охунов Мирзаали Алёрович – т.ф.д., профессор, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази онкология кафедраси мудири;
5. Рахимов Нодир Махаматович – т.ф.д., Самарқанд шаҳар ҳудудлар аро Хосписи директори;
6. Исмаилова Муножат Ҳаётовна – к.м.н., Тошкент Тиббиёт академияси онкология кафедраси мудири.

- Мультидисциплинар муаллифлар рўйхати, қўшимча ҳаммуаллифлар жамоаси:

1. Ходжаев Абдувоҳид Валиевич – т.ф.д., профессор, Ўзбекистон онкологлар Ассоциацияси раиси;
2. Камишов Сергей Викторович – т.ф.д., РИОваРИАТМ Кимётерапия бўлими раҳбари;
3. Туйджанова Хожиниса Ҳашимовна –РИОваРИАТМ 1-кимё терапия бўлими мудири;
4. Имамов Олим Абдилходжаевич –РИОваРИАТМ 1-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
5. Исраилова Феруза Абдухамидовна –РИОваРИАТМ 1-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
6. Хушвакова Сабина Уткировна – РИОваРИАТМ 1-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
7. Равшанова Насиба Бердиёровна – РИОваРИАТМ 2-кимё терапия бўлими мудири;
8. Израилбекова Камила Шавкатовна – РИОваРИАТМ 2-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
9. Норбекова Мунира Ҳамроқуловна – РИОваРИАТМ 2-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
10. Ниёзова Шахноза Ҳамойдиновна – РИОваРИАТМ 2-кимё терапия бўлими етакчи мутахассиси;
11. Мансурова Гуля Баходировна –РИОваРИАТМ радиология бўлими мудири;

- Такризчилар:

Республикадан:

Исхаков Элдор Жасурович – т.ф.д., тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш марказининг Онкология ва Гематология кафедраси мудири;

Ҳориждан:

Дениш Пендхаркар – профессор, Ҳиндистон онкологлари Ассоциацияси президенти, Сарвадоя институти директори, Фаридобод, Ҳиндистон;

- Мультидисциплинар ишчи гуруҳ йиғилишида **МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**ни лойиҳасини муҳокамаси баённомасидан кўчирманинг рақами ва санаси: ишчи гуруҳнинг 5-сонли йиғилиши 2025 йил 22 майда бўлиб ўтган.

- Онкология тиббиёт йўналишлари кенгашлари йиғилишида **AGREE** усулида муҳокамадан ўтказилганлиги хулосаси ва йиғилиш баённомасидан кўчирма: Илмий Кенгашнинг 5-сонли йиғилиши 2025 йил 23 майда бўлиб ўтган.

Миллий клиник протокол ва стандартларни техник баҳолаш бўйича эксперт хулосаси ва тахрирлаш:

Республикадан:

Исламов Хуршид Жамшидович – т.ф.н., Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази колопроктология бўлими илмий раҳбари;

Ҳориждан:

Ким Сергей – Сеул Миллий университетининг Бунданг госпитали ташқи алоқалар департаменти профессори.

Миллий клиник протокол ва стандартларни Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Эксперт гуруҳи мутахассислари томонидан ўтказилган баҳолаш бўйича эксперт хулосаси:

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.Э, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Мувофиқлаштирилган Кенгаш йиғилиш баённомасидан кўчирма (сана, №рақам).

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ:

АллоСКТ	–	Аллоген суяк кўмиги трансплантацияси
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АутоСКТ	–	Аутологик суяк кўмиги трансплантацияси

ФҚТВ	– Фаоллашган қисман тромбопластин вақти
ХСЯ	– Ходисасиз яшовчанлик
ЮДХТ	– Юқори дозали химиотерапия
ЖССТ	– Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
ГТП	– Гаммаглоутамилтранспептидаза
Гр	– Грей
ГЎҲ	– Гемопозетик ўзак хужайралари
Г-КСФ	– Гранулоцитар колониестимулловчи фактор
Ед	– Ўлчов бирлиги
МИТ	– Меъда ичак тракти
ИФА	– Иммунофермент анализ
ИФТ	– Иммунофенотиплаш
ИХЛ	– Иммуноемилюминисценция
ИГХ	– Иммуногистохимия
КП	– Клиник протокол
МҲЛ	– Мантий хужайраларидан лимфома
МЗҲЛ	– Мантий зона хужайраларидан лимфома
КТ	– Компьютер томография
КИҲ	– Кислота-ишқорий ҳолат
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
НТ	– Нур терапия
ЛПК	– Лимфопролифератив касалликлар
Мг	– Миллиграмм
ҲБ	– Ҳалқаро бирлик
ҲПИКБИс	– Ҳалқаро прогностик индекснинг комбинацияланган биологик индекси
КҲТ	– Касалликлар ҳалқаро таснифи
МҲЛ	– Мантий-хужайрали лимфома
Мл	– Миллилитр
ҲММ	– Ҳалқаро меъёрий муносабатлар
МРК (МҚК)	– Минимал Резидуал касаллик (минимал қолдиқ касаллик)
ҚУТ	– Қон умумий таҳлили
ҚБА	– Қорин бўшлиғи аъзолари
УЯ	– Умумий яшовчанлик
КҚА	– Кўкрак қафаси аъзолари
ПХТ	– Полихимиотерапия
КЧА	– Кичик чаноқ аъзолари
ТЖ	– Тўлиқ жавоб
ПР	– Прогрессия
ПЗР	– Полимераз занжир реакция

ПЭТ/КТ	–	Позитрон-эмиссион томография/компьютер томография
ПВ	–	Протромбин вақти
ПТИ	–	Протромбин индекси
РКТ	–	Рандомизацияланган клиник тадқиқотлар
ОМС	–	Орқи мия суюқлиги
ЭЧТ	–	Эритроцитларни чўкиш тезлиги
КФТ	–	Коптокча фильтрацияси тезлиги
ЮҚТТ	–	Юрак қон-томир тизими
СТ	–	Стабилизация
СРО	–	С-реактив оқсил
ЯМП	–	Янги музлатилган плазма
ГЎҲТ	–	Гемопозитик ўзак хужайралари трансплантацияси
СКТ	–	Суяк кўмиги трансплантацияси
ИД	–	Ишончлилиқ даражаси
УТДГ	–	Ультратовуш доплерография
УЗИ	–	Ультратовуш текшируви
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ХТ	–	Химиотерапия
МНТ	–	Марказий нерв тизими
ҚЖ	–	Қисман жавоб
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ИХГ	–	Инсон хорионгонадотропини
ЯМРТ	–	Ядерно-магнит резонанс томография
Ara-C	–	Цитарабин
CD	–	Дифференцировка кластери
c-MYC	–	Мус протоонкоген оқсил
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
HLA	–	Инсон лейкоцитар антигенлар тизими
IPS	–	International prognostic score
MPI	–	Mantle cell lymphoma International Prognostic Index
NGS	–	Секвенирлаш усулида HLA-типлаш
PICC	–	Периферик кириш йўли билан марказий веноз катетер
ProBNP	–	Мия натрийуретик гормон
R	–	Ритуксимаб
TRM	–	Treatment-related mortality

- Мазкур нозология бўйича протоколнинг фойдаланувчилари:

- Шифокор-онкологлар;
- Шифокор гематологлар;
- Шифокор- катталар жарроҳлари;
- Умумий амалиёт шифокорлари;
- Соғлиқни сақлаш ташкилотчилари;
- Шифокор-терапевтлар;
- ОТМ талабалари, магистрлар, ординатор ва аспирантлар.

- Мазкур нозология бўйича беморларнинг тоифаси: (18 ёшдан) катталар.

- Далилларга асосланган тиббиётнинг, далиллари даражаси шкаласи:

**Далилларнинг ишончлилик даражаларини (ДИД) баҳолаш ўлчови
диагностика усуллари (диагностик аралашувлар) учун**

ДИД	Батавсил
1	Малумот назорати остида ўтказиладиган тадқиқотларнинг тизимли текшируви ёки рандомизацияланган клиник тадқиқотларнинг метатаҳлил ёрдамидаги тизимли текшируви
2	Маълумотларнинг усули ёки алоҳида тасодифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги алоҳида тадқиқотлар мунтазам равишда кўриб чиқиш, метатаҳлил ёрдамида тасодифий клиник тадқиқотлар бундан мустасно
3	Маълумотнома усули билан кетма-кет назоратсиз тадқиқотлар ёки ўрганилаётган усулдан мустақил бўлмаган тадқиқотлар ёки тасодифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлар
4	Таққослаб бўлмайдиган тадқиқотлар, клиник ҳолатнинг тавсифи.
5	Фақат ҳаракат механизми ёки экспертларнинг фикрини асослаш мавжуд.

Профилактика, даволаш ва реабилитация (профилактика, даволаниш, реабилитация аралашувлари) учун далилларга ишонч даражасини баҳолаш ўлчови

ДИД	Батавсил
1	Метатаҳлил ёрдамида тасодифий клиник тадқиқотларни мунтазам кўриб чиқиш.
2	Алоҳида тасодифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларнинг тизимли шарҳлари, метатаҳлил ёрдамида тасодифий клиник тадқиқотлар бундан мустасно.
3	Тасодифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлар
4	Таққослаб бўлмайдиган тадқиқотлар, клиник ҳодиса ёки катор ҳодисалар тавсифи, «ҳодиса-контрол» тадқиқотлари.
5	Аралашувнинг ҳаракат механизми учун фақат асос мавжудлиги (клиникадан олдинги тадқиқотлар) ёки эксперт хулосаси.

Профилактика, ташхис, даволаш ва реабилитация усуллари бўйича тавсияларнинг ишонтириш даражасини баҳолаш ўлчови (профилактика, даволаниш, реабилитация аралашувлари)

ДИД	Батавсил
А	Кучли тавсия (кўриб чиқилган барча самарадорлик мезонлар (натижалар) муҳим аҳамиятга эга, барча тадқиқотлар юқори ёки қониқарли услубий сифатга эга, уларнинг қизиқиш натижалари бўйича хулосалари келишилган).
В	Шартли тавсия (кўриб чиқилган барча самарадорлик чоралари (натижалари) муҳим эмас, ҳамма тадқиқотлар ҳам юқори ёки қониқарли услубий сифатга эга эмас ва / ёки қизиқиш натижалари бўйича уларнинг хулосалари келишилмаган).
С	Заиф тавсия (тегишли сифат далилларининг йўқлиги, кўриб чиқилган барча самарадорлик мезонлари (натижалари) муҳим эмас, барча тадқиқотлар паст услубий сифатга эга ва қизиқиш натижалари бўйича уларнинг хулосалари келишилмаган).

2. Асосий қисм.

- Кириш

Мантий-хужайрали лимфома (МХЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) Бу Ноходкин лимфомасининг ноёб кичик тури ҳисобланади (НХЛ, ингл. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). У t(11;14) (q13;q32) [2] [3] [4] хромосома транслокацияси ва циклин D1 ядро оксили гиперэкспрессияси билан ажралиб туради.

МХЛ билан оғриган беморларнинг аксарияти касалликнинг ривожланган босқичида (инглизча advanced stage disease), яъни МХЛнинг лимфа тизимидан ташқарига чиққанда шифокорлар эътиборига тушади. Ҳар бир бемор учун мавжуд бўлган клиник ва биологик хавф омилларига мувофиқ, МХЛ ёки секин, аммо барқарор прогрессив (индолент), ёки аксинча, тажовузкор, тез ривожланувчи кечишга эга бўлиши мумкин.

Бугунги кунга келиб, МХЛ учун фақат вақтинчалик ремиссияларга эмас, балки радикал даволанишга (барча МХЛ хужайраларининг танадан тўлиқ йўқолиши ва касалликнинг кейинги рецидивининг йўқлигига) олиб келадиган даволаш деярли йўқ. Ушбу қоидадан ягона истисно - аллоген гематопоестик ўзак хужайралари трансплантацияси. Ушбу усул ҳақиқатан ҳам МХЛни тубдан даволашга қодир (гарчи барча ҳолатларда бўлмаса ҳам) ва рецидивлар бўлмаслиги учун имконият беради. Шу билан бирга, ёш беморларда юқори дозали кимётерапия ва аутологик гематопоестик ўзак хужайралари трансплантацияси ёрдамида кейинчалик консолидация қилинадиган замонавий иммунокимётерапия режимлари, МХЛнинг такрорий рецидивларида ёки биринчи линия терапияга резистентликда изчил

фойдаланиш учун самарали алтернатив иммунокиметерапия режимларининг кўпайиши, МХЛни даволашда янги таргет дориларнинг пайдо бўлиши ва кўллаб-куватловчи терапия стратегияларини ишлаб чиқилиши, умумий ва рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келди. Янги ташхисланган МХЛ беморларининг яшовчанлик медианаси сўнгги йилларда 3 йилдан 6 йилгача ошди.

- Нозологиянинг умумий характеристикаси

Мантый-хужайрали лимфома ёки мантый зона хужайраларидан лимфома — В-хужайрали ўсма бўлиб, цитогенетик жиҳатдан t(11;14) (q13;q32) нинг ёки унинг кам учровчи шакллари t(2;11) (p11;q13) нинг ва t(11;22) (q13;q11) нинг транслокацияси билан намоён бўлади. Бу эса протоонкоген CCND1 (BCL1, PRAD1) нинг иммуноглобулинлар енгил занжири генлари локусларида қайта қурилишига олиб келади (1% дан кам ҳолатларда) [1].

NB! МХЛ янги аниқланган ноходжкин лимфомаси ҳолатларининг 3-10 фоизини ташкил қилади. Фарбий Европа, Скандинавия ва АҚШда унинг частотаси 100000 аҳолига 0,5 дан 0,7 гача тўғри келади. Кўпинча 60 ёшдан ошган эркеклар касалланади (ўртача ёш 65-75 ёш, М:А / 2:1) [2]. МХЛда экстранодал локализация: меъда-ичак тракти (меъда-ичак трактининг лимфоматоз полиплари), урогенитал тизими, ўпкалар, бош ва бўйиннинг юмшоқ тўқималари, кўзнинг периорбитал тўқималари ва марказий асаб тизимининг шикастланиши.

- Клиник таснифи

МХЛнинг клиник шакли¹: [3]

- Индолент МХЛ²;
- Классик (симптоматик)³.

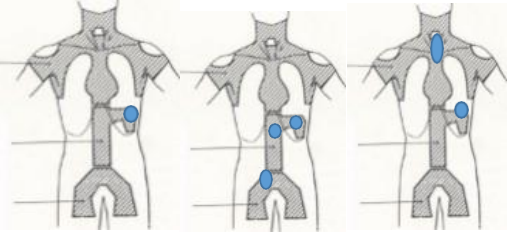
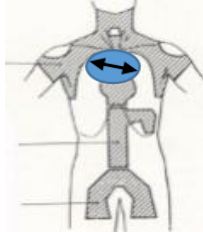
МХЛнинг морфологик турлари: [6]

- Классик;
- Бластоид;
- Плеоморф.

Ходжкин лимфомаси ва бошқа лимфопрлифератив касалликларда бўлгани каби, МХЛни босқичлаш учун Ann-Arbor таснифидан фойдаланилади [7]. Лекин, периферик қон ва суяк кўмиги шикастланишининг юқори частотаси сабабли, Ann-Arbor бўйича босқичлашнинг прогностик аҳамияти йўқ. Ann Arbor таснифи бўйича босқичини аниқлашдан ташқари, Ҳалқаро прогности индекса мувофиқ хавф гуруҳини аниқлаш ҳам зарур.

Лимфомаларнинг Ann Arbor бўйича таснифи, Cotswold модификацияси [3]

I босқич	Битта лимфатик соҳа ёки структуранинг ¹ зарарланиши (1 - сурат)	
II босқич	Диафрагманинг бир томонидаги ³ икки ва ундан кўп ² лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши	
III босқич	Диафрагманинг ҳар иккала томонидаги ⁴ лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши	
IV босқич	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфа тугунлари иштирокидаги ёки иштирокисиз бир ёки бир нечта экстралимфатик аъзоларнинг диссеминацияланган (кўп фокуси) шикастланиши. • Узоқ (регионар бўлмаган) лимфа тугунларининг шикастланиши билан экстралимфатик аъзонинг изоляцияланган шикастланиши. • Жигар ва/ёки суяк кўмигининг шикастланиши. 	
Барча босқичлар учун		
A	В-босқич белгиларининг йўқлиги.	
B ⁵	<p>Битта ёки ундан кўп қуйидаги симптомлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Яллиғланиш белгиларисиз камида уч кун давомида 38 дан юқори иситма. • Тунги профуз терлаш. • Сўнги 6 ой давомида 10% тана массасига озиш. 	
E ⁶	<p>Локал (ягона) экстранодал шикастланиш (фақат I-II босқичларда):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фақат регионар лимфа тугунлари шикастланган ҳолда, битта сегмент ичидаги битта экстралимфатик аъзо ёки тўқималарнинг локал шикастланиши. • I ёки II босқичларда қўшни аъзо 	

	ёки тўқималарнинг чекланган экстранодал иштироки билан.	
S	Талокнинг шикастланиши (I-III босқичларда)	
X ⁷	Массив (bulky) ўсмали шикастланиш – диаметри 10 смдан катта ўчоқ ёки медиастинал-торакал индекс ⁸ 1/3 дан юқори	

¹ Лимфа тузилмаларига лимфа тугунлари, талок, айрисимон без, Вальдеер ҳалқаси, чувалчангсимон ўсма, Пеер пилакчалари киради.

² НХЛнинг иккинчи босқичида араб рақамларида зарарланган лимфа соҳалари сонини кўшимча равишда кўрсатиш керак (1-сурат) (масалан, II босқич₄).

³ Кўкс оралиғи - битта лимфа соҳаси, бронхопулмонал лимфа тугунлари - алоҳида лимфа соҳалари (Cotswold модификацияси билан аниқлаштириш).

⁴ Юқори абдоминал лимфа тугунлари (жигар дарвозаси, талок, чарви л/т) ни билан кузатиловчи III₁-босқични ва қорин парда орти лимфа тугунларининг шикастланиши билан кузатиловчи III₂ босқични ажратиш тавсия этилади.

⁵ Тери қичишиши интоксикация белгиларидан чиқарилган.

⁶ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.

⁷ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.

⁸ Медиастинал-кўкрак индекси – энг кенг нуқтадаги ўртача соя кенглигининг унинг энг кенг нуқтасидаги кўкрак диаметрига нисбати – стандарт тўппа -тўғри рентгенограммаларда Th 5-6 даражасида.

Зарарланганлик мезонлари (D.Cheson ва бошқ. модификацияси бўйича) [4]:

Локализация	Зарарланганлик клиник белгилари	ПЭТ позитивлик	текшириш	Шикастланишнинг лаборатор-инструментал белгилари
-------------	---------------------------------	----------------	----------	--

Лимфатунлар	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	ФДГ йиғилишининг ортиши
		-	КТ, УТТ	Лимфатунларини изохлаб бўлмас катталашини
Талоқ	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	Диффуз йиғилиш, солитар ҳосила, миляр ўчоқлар, тунлар
		-	КТ, УТТ	Узунлиги 13 смдан катта ҳосила, тунлар
Жигар	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	Диффуз йиғилиш, ўсмалар
		-	КТ, УТТ	Тунлар
МНС	Мия умумий белгилари	-	КТ	Ўсмалар
		-	ЯМРТ	Мия юмшоқ пардаси инфилтрацияси, ўсмалар
			Исследование СМЖ	Цитологик, оқава цитометрияси текшириши натижасига кўра цитоз
Бошқалар (шу ж. Тери, ўпкалар, МИТ, суяклар, суяк кўмиги)	Локализациясига қараб	-	ПЭТ/КТ	ФДГ йиғилиши
		-	Биопсия	Специфик инфилтрацияни аниқланиши

- Хужайра цикли регуляциясининг бузилиши ва циклина D1 ядро оқили гиперэкспрессиясига олиб келувчи t(11;14) (q13;q32) нинг патологик транслокацияси аниқланади. Ўз навбатида, «мантий-хужайрали лимфома» атамаси йиғувчи тушунча бўлиб, 11q13 локусининг транслокацияси ёки ва

амплификацияси билан намоён бўлувчи В-ҳужайрали ўсмалар гуруҳини бирлаштиради [3].

- Узоқ вақт кечиш ва В-симптомлар мавжуд бўлмаслиги билан характерланувчи кам учровчи индолент шаклидир. Зардобда ЛДГ ва В₂ микроглобулин концентрациясини ўрганилганда – норма чегараларида аниқланади. Лимфаденопатия 3 смдан, талоқ ўлчамлари эса 20 смдан катта бўлмайди. ПЭТ бўйича стандартлаштирилган радиофармпрепаратнинг йиғилиш даражаси (SUV) максимал кўрсаткичи <6. МХЛнинг ушбу тури кариотип комплексининг, SOX11 экспрессиясининг йўқлиги, паст пролифератив фаоллик (Ki-67 ≤30%), с-МҮС генининг қайта қурилиши, TP53 ва NOTCH ½ мутациясининг йўқлиги билан кечади. Индолент шакли, одатда, TP53 гени мутацияси билан агрессив шаклларига трансформацияланади. [4] МХЛнинг локал босқичи верификациясининг частотаси 1-3%ни ташкил этади.
- Классик тури учун агрессив кечиш, В-симптомларнинг мавжудлиги ва диагноз қўйилганнинг ўзида кечки босқичларда (Ann-Arbor бўйича III—IV) бўлиши характерлидир. Лейкемия билан суяк кўмигининг зарарланиши 50% беморларда аниқланади. Энг кўп бластоид ва плеоморф морфологик шакллари, шунингдек, диффуз ўсиш шакли аниқланади. Текширишларда ЛДГнинг юқори фаоллиги, В-микроглобулин концентрациясининг нормал кўрсаткичлардан юқори бўлиши, SOX11 ядро экспрессиясининг юқори бўлиши аниқланади. Проллифератив фаоллик индекси ≥ 30%, кўпинча TP53 ва NOTCH1/2 нинг мутацияси ва с-МҮС генининг қайта қурилиши аниқланади. [5]

Хавф гуруҳлари стратификацияси:

Мантей ҳужайраларидан лимфомаларни Халқаро прогностик индекси клиник кўрсаткичларга қараб прогностни баҳолаш учун қўлланилади. МIP1 модификацияси - sMIP1 соддалаштирилган индекси ёки комбинирланган индекс мавжуд бўлиб, у қўшимча Ki-67 – MIP1c экспрессиясини ҳисобга олади [8]

Хавф гуруҳи	5 йиллик умумий яшовчанлик медианаси, ойларда
Паст хавф	60
Оралик хавф	51
Юқори хавф	29

sMIP1 мантей ҳужайраларидан лимфома учун халқаро прогностик индекснинг соддалаштирилган шакли.

Баллар	Ёши	ECOG	ЛДГ (нормадан)	Лейкоцитлар, 10⁹/л
0	<50	0-1	< 0,67	< 6,700
1	50-59	-	0,67-0,99	6,700-9,999

2	60-69	2-4	1,000-1,49	10,000-14,999
3	≥70	-	≥1,50	≥15,000
Паст ҳавф – 0-3 балл, оралиқ ҳавф – 4-5 балл, юқори ҳавф – 6-11 балл				

МІРІ_{c1} мантия хужайраларидан лимфома учун комбинирланган биологик индекс [10]

МІРІ бўйича ҳавф гуруҳи	Кі-67 пролифератив фаоллик индекси	МІРІ _c бўйича ҳавф гуруҳи
Паст ҳавф (0)	<30%	Паст ҳавф (0)
Паст ҳавф (0)	≥30%	Паст оралиқ ҳавф (1)
Оралиқ ҳавф (1)	<30%	Паст оралиқ ҳавф (1)
Оралиқ ҳавф (1)	≥30%	Юқори оралиқ ҳавф (2)
Юқори ҳавф (2)	<30%	Юқори оралиқ ҳавф (2)
Юқори ҳавф (2)	≥30%	Юқори ҳавф (3)

¹МІРІ_c МХЛнинг бластоид варианты бўлган ёш беморларни паст ҳавф гуруҳга киритишни истисно қилиш имконини беради. Ёмон прогнознинг бошқа мустақил омиллари касалликнинг бластоид варианты, юқори пролифератив индекс (Кі-67 >30%), TP53 нинг делецияси ва мутациялари, шунингдек, β-2 микроглобулиннинг юқори даражаси ҳисобланади. [9]

- Ташхислаш мезонлари:

Ташхис жарроҳлик йўли билан олиб ташланган (резекция қилинган) лимфа тугунини ёки экстранодал шикастланиш жойини ўрганиш асосида белгиланиши керак, шу билан бирга материал миқдори формалинда фиксациялаш ва парафин блокларини тайёрлаш учун етарли бўлиши керак. Адекват иммуногистокимёвий тадқиқотни ўтказиш мажбурийдир.

Гистологик ва **иммуногистокимёвий** тадқиқотлар лимфома ташхисини верификацияси учун жуда муҳимдир. Ўсма жараёнининг тарқалишини аниқлаш ва беморларни ҳавф гуруҳларига ажратиш учун қўшимча усуллар ўтказиш керак [3] МХЛлар учун ИГХ панели қуйидагиларни ўз ичига олиши керак: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1, CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL2, BCL6, TP53, SOX11, Кі67, оқова цитометрия усулида хужайра юзаси маркерларини таҳлили билан ёки усиз МҮС: kappa/ lambda, CD23, CD5, CD19, CD10, CD20. [9]

3. Текширув усуллари, услублари, тиббий муолажалар ёндашувлари ва ташхислаш жараёнлари.

- Шикоятлар ва анамнез:

- Лимфа тугунларининг катталашishi (кўпинча оғриқсиз);
- балғамсиз йўтал-кўкс оралигининг катталашган лимфа тугунлари томонидан нафас йўлларининг сиқилиши туфайли юзага келади;
- юз, бўйин, қўлларнинг шишиши – юқори ковак венанинг сиқилиши туфайли юзага келади;
- чапқовурға остидаги оғирлик – талоқнинг катталашishi туфайли;
- терининг қичиши, асосан катталашган лимфа тугунлари соҳасида, камроқ бутун тана бўйлаб;
- асосан кечқурун ва тунда тана ҳароратининг кўтарилиши;
- тана массасининг камайishi, яъни озиш (2-3 ой ичида 10-15 кг дан ортиқ);
- умумий ҳолсизлик, чарчоқнинг кучайishi;
- терлашнинг кўпайishi, айниқса кечаси.

- Физикал текширувлар

- Тери ранги аниқланади (рангпарлик кузатилиши мумкин);
- агар терининг қичиши бўлса, терида тирнашизлари бўлиши мумкин;
- пайпаслаш лимфа тугунларининг катталашганлигини аниқлайди;
- перкуссия ёрдамида талоқнинг катталашishi кузатилиши мумкин;
- пулс тезлашиши, қон босими пасайishi мумкин.

- Лаборатор текширувлар:

- Қон умумий таҳлили - суртмада лейкоформула, тромбоцитларни ҳисоблаш: УҚТ оддий диапазонда бўлиши мумкин, ёки ўртача нейтрофил лейкоцитоз бўлиши мумкин. ЭЧТнинг сезиларли ошиши кўпинча қайд этилади. Анемия кам учрайди ва бу мустақил салбий прогностик белги ҳисобланади.
- Қон биокимёвий таҳлили - ўсма лизис синдромини, шунингдек, бирга келадиган органларнинг шикастланишини аниқлаш учун лактат дегидрогеназа, умумий оқсил, албумин, креатинин, мочевино, электролитлар, сийдик кислотаси.
- Гистологик текшириш – ЛПКни морфологик шаклини верификация қилиш учун;
- Иммуногистокимёвий текшириш – ЛПКни морфологик шаклини верификация қилиш учун.
- Ўсма жараёнининг тарқалишини (босқичини) аниқлашнинг мажбурий компоненти суяк илиги трепанобиоптатининг гистологик текширувидир. Дастлабки текширув вақтида биопсияни билатерал ўтказиш тавсия этилади. Суяк кўмиги бирламчи шикастланганда трепанобиопсияни рестадиёлаш пайтида ва терапия охирида бажариш керак. Суяк илиги пунктатининг морфологик текшируви трепанобиоптатнинг гистологик текшируви ўрнини босмайди. Бошланишидан суяк кўмигининг шикастланиши кузатилган бўлса, (трепанобиопсия) суяк кўмигининг гистологик текшируви рестадиёлаш учун қўлланилади.
- Молекуляр-цитогенетик текшириш - FISH усули ёрдамида, гистологик белгилар бўлмаса, суяк кўмиги шикастланишини аниқлаш, оқим цитофлюорометрияси ёки иммуноглобулин оғир занжирли генларнинг қайта тузилишини таҳлил қилиш асосида ПЗР ёрдамида В-хужайра клоналлигини аниқлаш.
- Орқа мия суяюқлигини таҳлили – кўрсатмалар бўлганда (бластоид шакли + гиперлейкоцитоз ва/ёки неврологик симптоматиканинг мавжудлиги) нейрорлейкемияни истисно қилиш мақсадида, ликворни цитологик текшириш билан люмбал пункция қилиш шарт.
- В2-микроглобулин концентрациясини аниқлаш билан қон зарбоби ва пешоб оқсилларини иммунохимик текшириш [3].

- Инструментал текширувлар:

- ПЭТ/КТ – касалликнинг бошланишида жараённи аниқроқ босқичлаш, шунингдек даволанишга жавобни адекват баҳолаш учун, шу жумладан касалликнинг қайталанишига шубҳа қилинган тақдирда, туморотроп радиофарм препарат (РФП) билан компьютер томография билан бирлаштирилган позитрон эмиссион томографияси (ПЭТ/КТ) зарур [12].

- Контрастли КТ (қорин бўшлиғи органлари, кичик чанокни) – агар ПЕТ/КТ нинг иложи бўлмаса, касалликни босқичини аниқлаш ва ўсма ўчоқлари мавжудлиги, ҳажми ва тарқалишини аниқлаш учун бўйин, кўкрак, қорин органлари ва кичик чанок (контраст билан) КТсини ўтказиш тавсия этилади [3].
- Периферик ва қорин бўшлиғи лимфа тугунларининг ултратовуш текшируви - лимфа тугунлари ҳажмининг ошиши ва тузилишининг ўзгаришини ўрганиш.
- Локал босқичлардаги беморлар учун эндоскопик текширув мажбурийдир. Ҳатто аъзолар зарарланишининг визуал белгилари бўлмаса ҳам, меъда, ўн икки бармоқли ичак, сигмасимон ичак, кўндаланг чамбар ичак ва кўр ичак шиллик пардаларининг мажбурий биопсиялари билан эзофагогастродуоденоскопия ва фиброколоноскопия ("кўр" биопсия) ўтказиш керак. [3]
- Бош мия МРТси – бош мияни шикастланишига гумон бўлганда бажарилади.

- Стационар даражада асосий текшириш усуллари:

1. ҚУТ лейкоформула ва тромбоцитлар миқдорини ҳисоблаш билан;
2. Қон биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оксил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
3. АВО тизими бўйича қон тугуҳини аниқлаш;
4. Резус-факторни аниқлаш;
5. Пешоб умумий таҳлили;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Коптокча фильтрацияси тезлигини аниқлаш;
8. ИФА ёки ИХЛ усулида вирусли гепатит Б ва С маркерларини аниқлаш
9. ИФА усулида ОИВ-инфекцияни аниқлаш (HIVAg/anti-HIV);
10. В ва С вирусли гепатитлари учун ПЗР (сифатли)
11. Заҳмга серологик реакциялар мажмуаси;
12. Биоптатни гистологик текшириш (лимфа тугуни, ҳосилани)*
13. Ёнбош суяги қиррасининг гистологик текшируви**
14. Биоптатни иммуногистокимёвий текшируви (лимфа тугунлари, ҳосила, трепанобиоптатни);
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ;
17. Қорин бўшлиғи, буйраклар УТТси;
18. Бутун тана ПЭТ/КТси***
19. Контрастли КТ ****

- Кўрсатмаларга кўра қўшимча текширув усуллари:

1. ПЗР усулида Эбштейн-Барр вируси, 1-2 тип герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз;
2. В ва С гепатит вирусларига ПЗР (микдорий);
3. COVID-19га ПЗР;
4. Қонни кислота ишқорий ҳолати (КИХ) ва газларга аниқлаш;
5. Орқа мия суюқлигини текшириш: ликворнинг умумий таҳлили +/- вирусологик, бактериологик текшириш;
6. Бевосита ва билвосита Кумбс реакцияси;
7. Стандарт цитогенети текшириш;
8. FISH усулида ва молекуляр-генетик текшириш;
9. Қерритин, фолатлар, зардоб темири, Витамин В12ни аниқлаш;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Фертил ёшидаги аёлларда – ҳомиладорликка тест, ХГЧни аниқлаш;
14. Миелограмма;
15. Периферик қон ИФТси;
16. Инсон Т-лимфотроп вируси I/II-IgG га антитана;
17. Стандарт –цитогенетик текшириш;
18. FISH ва ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
19. Бурун ёндош бўлиқлари рентгенографияси;
20. Ортопантомограмма;
21. Кўкрак сегментини компьютер томографияси;
22. Бош, бўйин ва қорин бўшлиғини контрастли КТси;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
27. Спирография;
28. Бош мия МРТси;
29. Плеврал бўшлиқ, периферик лимфа тугунлар, кичик чаноқ, ковуқ УТТси;
30. Холтер – мониторинг билан ЭКГ

* Агар аввал ўтказилмаган бўлса.

** Касалликнинг бошланишида (агар у илгари бажарилмаган бўлса) ва қайта босқичлаш пайтида (суяк илиги дастлабки шикастланганда).

*** Касалликнинг бошланишида ва қайта босқичлаш пайтида бажариш керак.

**** ПЭТ/КТ ўтказиш мумкин бўлмаган ҳолларда.

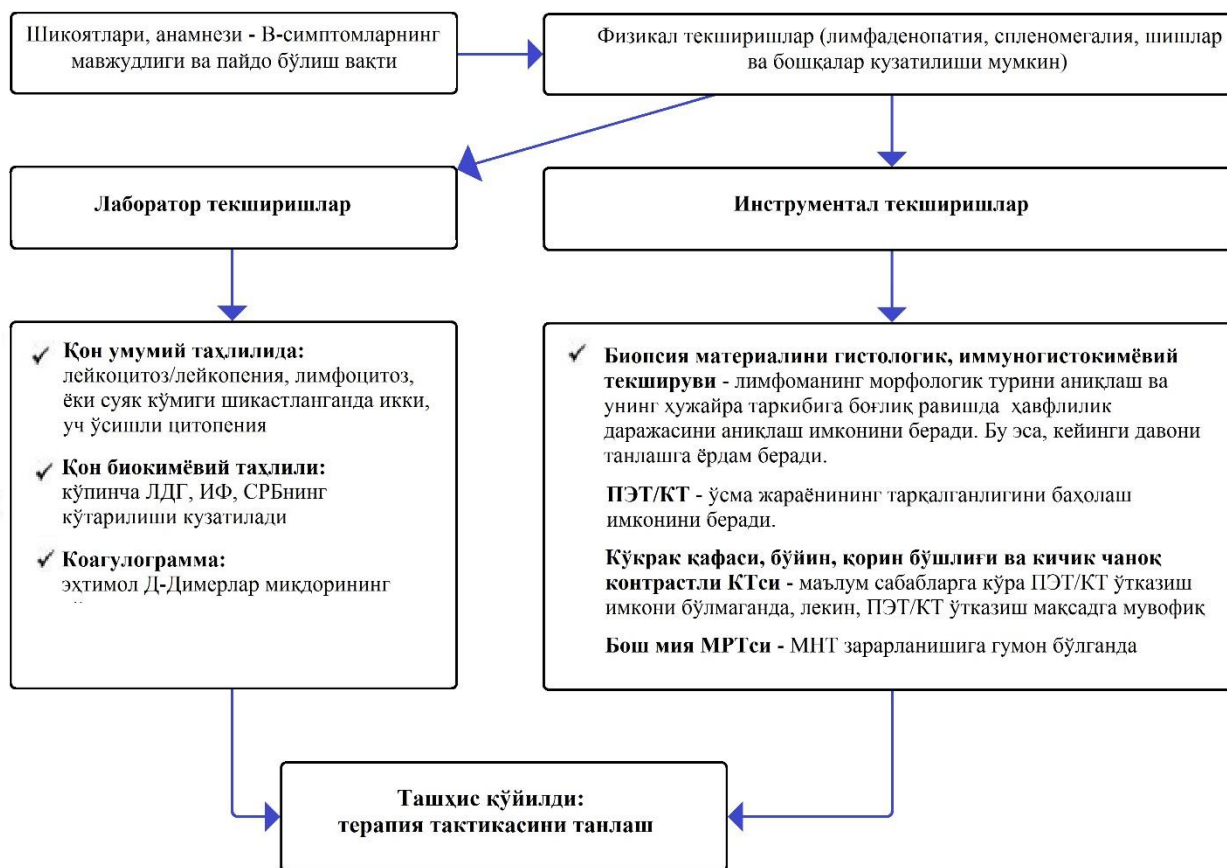
- Мутахассисларнинг консултатив кўруви учун кўрсатмалар:

- **гепатолог** – жигар касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **гинеколог** – ҳомиладорлик, метроррагиялар, меноррагиялар, комбинацияланган оғиз контрацептивларини тайинлаш бўйича маслаҳат; репродуктив тизим касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **дерматовенеролог** – тери ва таносил касалликларини диагностикаси ва даволаш учун;
- **инфекционист** – кўрсатмаларга кўра;
- **кардиолог** – гипертензия, сурункали юрак етишмовчилиги, юрак аритмияларида асосий терапияни тузатиш/танлаш учун; юрак-қон томир касалликларини ташхислаш ва даволаш учун
- **невропатолог** – кўрсатмаларга кўра;
- **нейрохирург** – нейрохирургик аралашувлар учун кўрсатмаларни аниқлаш;
- **нефролог** (эфферентолог) – буйрак касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **онколог** – солид ўсмаларни ташхислаш;
- **оториноларинголог** – бурун ёндош бўшлиқлари ва ўрта кулоқнинг яллиғланиш касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **офтальмолог** – кўришни бузилиши, кўз ва кўз ортиқларини яллиғланиш касалликлари;
- **психиатр** – руҳий касалликларнинг диагностикаси ва даволаш;
- **психолог** – руҳий бузилишларни ташхислаш ва тузатиш учун (депрессия, анорексия и бошқ.);
- **проктолог** – анал тирқиш, парапроктит;
- **торакал жарроҳ** – плеврал пункция, ўпкадан биопсия ўтказишга кўрсатмаларни аниқлаш ва ўтказиш учун;
- **реаниматолог** – витал функцияларни бузилиши;
- **ревматолог** – диффуз бириктирувчи тўқима касаллигига шубҳа бўлганда;
- **трансфузиолог** – ижобий билвосита антиглобулин тестида, қон қуйишнинг самарасизлиги, ўткир массив қон йўқотишда қон қуйиш воситаларини танлаш;
- **уролог** – сийдик чиқариш тизимининг инфекцион ва яллиғланиш касалликлари;
- **фтизиатр** – туберкулезни ташхислаш;
- **жарроҳ** – жарроҳлик аралашувлар учун кўрсатмаларни аниқлаш;
- **юз-жағ жарроҳи** – тиш-жағ тизимининг инфекцион ва яллиғланиш касалликлари;
- **рентгенэндоваскуляар диагностика ва даволаш шифокори** – периферик кириш йўли орқали марказий веноз катетерни ўрнатиш (PICC);

- Ташхислаш алгоритми:

Ташҳислаш алгоритми радиодиагностика, биопсия ва/ёки аниқланган ҳосилаларни олиб ташлаш, сўнгра гистологик ва иммуногистохимёвий текширишлар ёрдамида ҳосила ёки катталашган лимфа тугунларини аниқлашни ўз ичига олади. Клиник ҳолатга қараб ташҳислаш чоралари рўйхати кенгайтирилиши мумкин.

1-схема. Лимфопролифератив касалликларни ташҳислаш алгоритми



- Қиёсий ташхис ва қўшимча текширувларни асослаш

1-жадвал. Морфологик таснифи ва иммунофенотипига боғлиқ ҳолда МХЛнинг дифференциал-диагностик мезонлари [6]

Мантий-хужайрали лимфома			
Морфологик таснифи	Гистологик белгилари	Ўсма субстратининг иммунофенотипи [11]	Генетик ўзига хосликлари
Классик	Сезилмайдиган ядроча ва бир жинсли хроматин тутувчи нотўғри шакли бурчаксимон ядроли кичик ва ўрта ўлчамдаги ўсма хужайралари. Кичик калибрли гиалинизацияланган қон томирлари, алоҳида жойлашган ким сонли эпителиоид гистиоцитлар ҳам бўлиши мумкин.	ИГХ: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1 (95%), CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL6, TP53, SOX11, Ki67 ₁ . Периферик қон ва/ёки биопсия материали ИФТси: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD10, CD23.	Кўпинча: t(11;14)(q13;q32), t(14;18), циклина D1 нинг вариант транслокацияси (CCND1); Баъзан: иммуноглобулинлар энгил занжири генлари билан CCND1 нинг вариант транслокацияси; циклин D1 ва t(11;14) экспрессиясининг йўқлиги, аммо циклин D2 ёки циклин D4нинг гиперэкспрессияси кузатилади. TP53, IGHV, NOTCH1/2лар мутациялари.
Бластоид	Ўрта ўлчамдаги хужайралар майда дисперс характердаги хроматин ва сезилмайдиган ядрочалар ва кам цитоплазмали юмалоқ ядролар билан ифодаланади. Кўп сонли реактив макрофагларга эга юқори митотик индекс.		
Плеоморф	сезилмайдиган майда ядрочалари бўлган майда дисперс хроматин сақловчи нотўғри ядроли йирик ва ўрта ўлчамдаги ўсма хужайралари .		

¹ лимфа тугунларида Ki67 пролиферати фаоллик 30%дан кам бўлиши, нисбатан яхши прогнозни билдиради.

2-жадвал. МХЛнинг дифференциал диагностикаси. [6]

Ташҳис	Дифференциал диагностикани асослаш	Текшириш	Ташҳисни истисно қилиш мезонлари
Мантый-хужайрали лимфома.	Мотивациялашмаган иситма ва/ёки лимфоаденопатия	ИГХ.	МХЛ беморлари лимфа тугунлари биоптатларида циклин CCND1 транслокацияси ва D1. CD20+, CD5+, CyclinD1 +, CD10+/-, CD43+, CD23+/- экспрессияси билан В-хужайрали келиб чиқишли кўплаб миқдордаги хужайраларни аниқлаш мумкин.
Мантия зонасининг реактив гиперплазияси ва катталашган бирламчи фолликуллар.		ИГХ.	CD5, CD20 коэкспрессиясининг ва клоналлигининг йўқлиги, шунингдек, циклин D1 экспрессияси йўқ.
Сурункали лимфолейкоз/ кичик лимфоцитлардан лимфома.		ИГХ.	МХЛдаги каби CD5 экспрессиялайди, лекин циклин D1 экспрессияси кузатилмайди. t(11:14) ва SOX11 транслокацияси йўқ.
Диффуз В-хужайрали йирик хужайрали лимфома.		ИГХ, генетика.	D1 ва SOX11 циклин экспрессиясининг йўқлиги.
Ўткир лейкоз.		Иммуно-фенотипик текшириш.	МХЛнинг бластоид шакли етук В-лимфоцитлар антигенларини, юзаки иммуноглобулинларни, циклин D1 ва CD5ни экспрессиялайди. Ўткир лейкоз хужайраларида эса CD34 ва TdT экспрессияси учрайди

4. Амбулатория даражасида даволаш тактикаси.

1) Номедикаментоз даволаш (режим, парҳез ва бошқ., нур даво);

Режим: умумий

Парҳез: стол №15 (умумий)

2) Медикаментоз даволаш

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Амбулатория босқичида рефрактер-рецидивланувчи МХЛ бўлган беморларда кимётерапия препаратлари/таргет дориларни қўллаш, шунингдек, 60 ёшдан ошган ва АутоСКТ учун номзод бўлмаган оғир соматик ҳолатдаги беморларда терапия кўриб чиқилади.

Оғриқ қолдирувчи ва бошқа симптоматик даво кўрсатмалар асосида.

Кимётерапиянинг асосий схемалари:

Леналидомид билан монотерапия [43, 44].			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25 мг	1-21 кунлар	ичишга
Даво 29 кунда янгиланади, даво касаллик прогрессияланишига қадар ёки чидаб бўлмас токсик кузатилгунча давом эттирилади			

Венетоклакс билан монотерапия [53].			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Венетоклакс	20 – 400 мг	Ҳар куни	Дастлабки 5 кун давомида 20 мг дан ичишга, кейинчалик доза 400 мг/сут.гача секин-аста ошириб борилади (5 ҳафта давомида)

Акалабрутиниб билан монотерапия [47].			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Акалабрутиниб	Суткасига 200 мг ичишга (2 капсула)	Ҳар куни	1 капсуладан 2 маҳал

Ибрутиниб билан монотерапия [48].			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (капсула)	Ҳар куни	Ҳар куни, даво касаллик прогрессияланишига қадар ёки чидаб бўлмас токсик кузатилгунча давом эттирилади

PEPC [31].			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Преднизолон	20 мг	ичишга	Препарат ҳар куни лейкоцитлар даражаси 3×10^9 /лга тушгунча ва қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг тикланади, ҳар куни, кунора ёки фракцион режимда (ҳафтасига 5 кун, 2 кун танаффус) индивидуал кўтара олишликка қараб. Препаратларнинг ҳар кунлик дозаси доим бир ҳил қолади, фақат ҳафтадаги дори қабул қилиш кунлар сони ўзгариши мумкин.
Циклофосфамид	50 мг	ичишга	
Этопозид	50 мг	ичишга	
Прокарбазин	50 мг	ичишга	

1-жавдал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (амбулатор даражада 100% фойдаланиш эҳтимоли билан):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Антинеопластик препаратлар	Прокарбазин	Ичишга	В
	Циклофосфамид	Ичишга	А
	Этопозид	Ичишга	В
Таргет препаратлар	Акалабрутиниб	Ичишга	А
	Венетоклакс	Ичишга	А
	Ибрутиниб	Ичишга	А
	Леналидомид	Ичишга	А
Глюкокортикостероидлар	Преднизолон	Вена ичига	С

Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/
---	---

2-жадвал

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (амбулатор шароитда фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг Халқаро патентланган номи	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Ўсмага қарши дориларнинг токсик таъсирини сусайтирувчи дорилар	Аллопуринол	Ичишга	-
Антибактериал воситалар	Офлоксацин	Вена ичига	С
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	С
	Метронидазол	Вена ичига Ичишга	А
	Левифлоксацин	Вена ичига Ичишга	-
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичишга	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига Ичишга	А
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига Ичишга	В
	Итраконазол	Ичишга	В
	Флуконазол	Вена ичига Ичишга	С
	Позаконазол	Ичишга	В
Вирусларга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичишга	А
Қон ивиш тизимига таъсир қилувчи дорилар	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий қўлланиш	D
	Омепразол	Вена ичига Ичишга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичишга	
	Амлодипин	Ичишга	В
	Дротаверин	Вена ичига	

		Ичишга	
	Каптоприл	Ичишга	В
	Лизиноприл	Ичишга	В
	Лактулоза	Ичишга	В
	Спиринолактон	Ичишга	В
	Повидон – йод	Ташқи	-
	Тобрамицин	Вена ичига	-
	Торасемид	Ичишга	-
	Фолиевая кислота	Ичишга	-
	Фуросемид	Вена ичига Ичишга	-
	Хлоргексидин	Ташқи	-
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

3) Жарроҳлик аралашуви

Индивидуал кўрсатмаларга кўра ўтказилади.

4) Кейинги даволаш

- Тўла жавоб инициал даво якунланганидан 3 ой ўтиб, ПЭТ/КТ ёрдамида тавдиқланиши керак.
- Тўла регрессга эришилган НХЛ бўйича давони якунлаган катта ёшли беморларда, шифокор-онколог ёки шифокор-гематолог томонидан даво якунлангандан кейинги 1 йил давомида ҳар 3 ойда, 2-йил давомида – ҳар 6 ойда ва кейинчалик – ҳар йили диспансер назоратидан ўтказилади [10]. Динамик кузатув шикоятларни тўлиқ йиғишни, беморни клиник текширишни, қон умумий таҳлилини ўз ичига олиши керак. Биокимёвий қон текшируви ҳаётнинг 3-йилида ҳар 1 ойда, сўнгра 2-йил давомида ҳар 6 ойда ва ундан кейин йилига бир марта ўтказилиши керак.
- Медиастинал нурланиш билан бирга антрациклинлар қабул беморларга юрак фаолиятини текшириш (ЭКГ ва ЕхоКГ) ва ўпка (спирография) функцияси ўрганлади.
- Бўйин соҳасига нур терапия ўтказилган беморлар энг камида ҳар йилда 1 марта ТТГни назорат қилиб туриши керак.
- Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи ва кичик чанок аъзоларини контрастли КТси даво якунланганидан сўнг дастлабки 2 йилда ҳар 6 ойда, ёки клиник кўрсатмаларга кўра ўтказилади.
- ПЭТ/КТ сўнги ПЭТ/КТда Deauville бўйича 4-5 балл бўлганда тўла жавобни тасдиқлаш ёки касалликнинг прогрессияси/рецидивига гумон бўлганда ўтказилади [10].

- Шунингдек, ритуксимаб билан узок вақт қўлловчи терапия олаётган беморларга антипневмококк вакцинасини қўлаш масаласини қўриб чиқиш тавсия этилади [3].
- АллоСКТ ўтказилганда, кузатув аллоген қариндош/қариндош бўлмаган суяк кўмиги трансплантацияси протокоliga мос равишда, 5 йил давомида, минимал қолдиқ касаллик (ПЗР, FISH, NGS усуллари ёрдамида) ва донорлик химеризми мониторинги билан олиб борилади.

5) Протоколда келтирилган ташхислаш ва даволаш усуллариининг хавфсизлиги ҳамда даволаш самарадорлиги индикаторлари

- МХЛ беморларига, КТнинг 3 - 4 циклидан сўнг, кимётерапевтик босқич тугагандан сўнг ва бутун даволаш дастури тугагандан сўнг, беморни кейинги олиб бориш тактикасини белгилаш мақсадида, лимфомани даволашга жавоб беришнинг стандарт мезонларига мувофиқ терапияга жавобни баҳолаш тавсия этилади [10].
- Терапия самарадорлигини баҳолаш Lugano мезонларига мувофиқ амалга оширилиши керак (4-иловага қаранг).
- Касалликнинг бошланишида ва рестадиялашда ПЕТ/КТ дан ўтган бир гуруҳ беморлар учун даволаш самарадорлиги Deauville шкаласи бўйича баҳоланади (5-иловага қаранг).

5. Тиббий ёрдам кўрсатиш туридан келиб чиқиб шифохонага ётқизиш учун кўрсатмалари:

1) Режали ёрдам кўрсатиш шифохонасига ётқизиш учун кўрсатмалар:

1. Кимё, таргет ёки бошқа даволаш турлари курсларини ўтказиш.
2. Лимфа тугунининг/экстранодал ҳосилани биопсиясини ёки трепанобиопсия ўтказиш.
3. Аутологик гемопоэтик ўзак хужайраларни мобилизациясини ўтказиш.
4. Гемопоэтик ўзак хужайраларнинг аутологик/аллоген трансплантациясини ўтказиш.

Ауто/алло СКТдан олдин/кейин назорат текшируви учун.

2) Шошилиш ёрдам кўрсатиш шифохонасига ётқизиш учун кўрсатмалар:

- 1. Соматик оғир бемор (ECOG \geq 3 балл):
- ✓ Ўсма интоксикацияси, эзилиш синдроми.
- ✓ Ўрин босар терапия ўтказишни талаб этувчи оғир анемик/геморрагик синдром.

✓ Асосий касаллик ҳисобига полиорган етишмовчилик.

- 2. Фебрил нейтропения

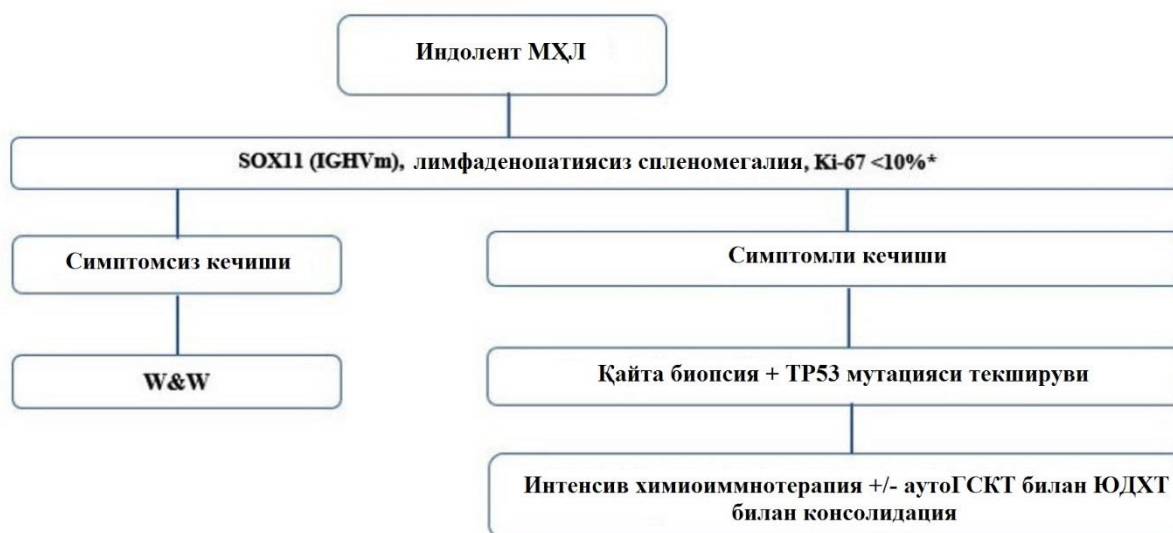
6. Стационар даражасида даволаш тактикаси:

1) Беморни кузатиш картаси, беморни маршрутизацияси (схемалар, алгоритмлар);

Индолент МХЛ.

- Касалликнинг индолент кечиши бўлган беморларга «watch and wait» («кузатинг ва кутиш») тактикаси тавсия этилади [11, 13].

2-схема. МХЛ индолент шакллари даволаш алгоритми.



* Тавсиф кўпроқ умумлаштирилган тасаввур ҳисобланади; лекин, фақат қон/суяк кўмиги ёки МИТ зарарланиши била баъзи беморлар бор, улар SOX11 ни экспрессиялаши мумкин ва уларда касаллик сусти кечади.

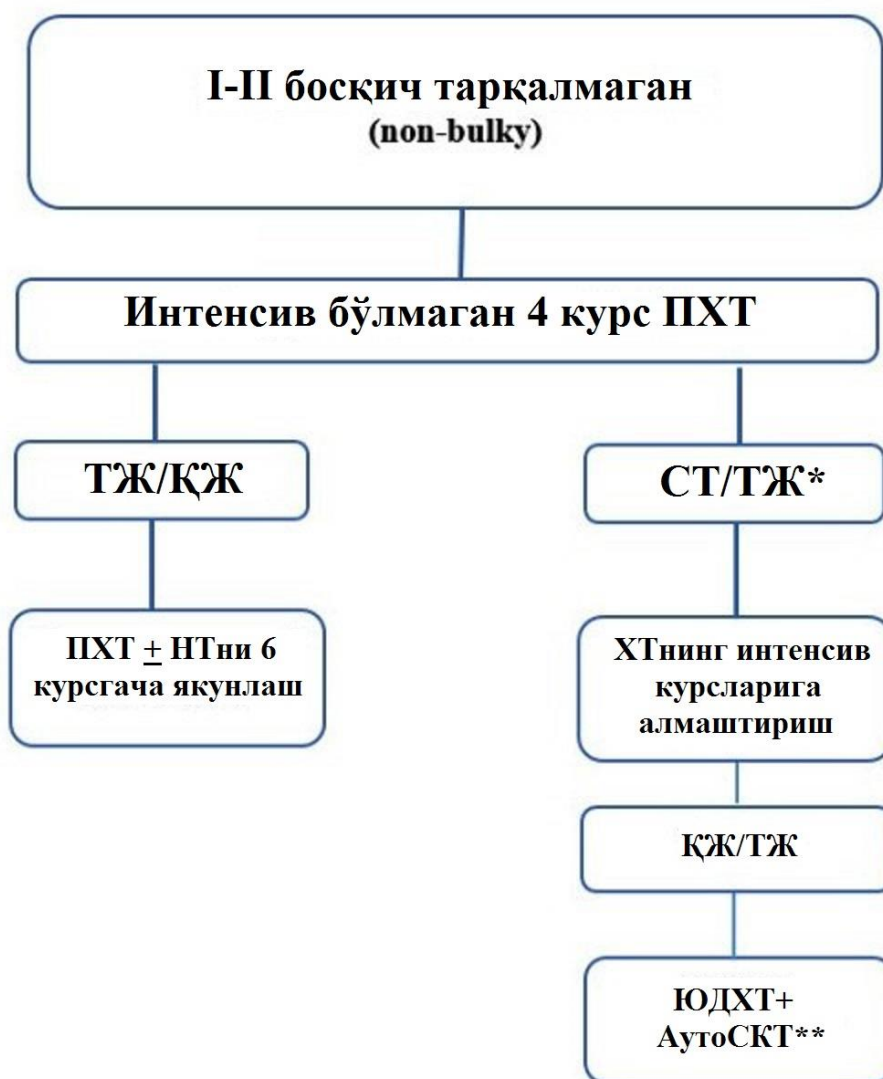
** TP53 мутацияси стандарт кимё терапия олган беморларда ёмон прогноз билан ассоциацияланади, хатто улар АутоСКТ + ЮДКТ олган бўлишса ҳам [11].

Симптом МХЛларда терапиянинг биринчи линияси

- I-II босқич беморларда, лимфа тугунларнинг массив зарарланмаганида (non-bulky) ва хавф омиллари бўлмаганида, 1-линия терапияси сифатида 4 курс интенсив кимё терапия ва кейинчалик рестадифлаш, ҚЖ/ТЖ кузатилганда давони 6 курсгача +/- НТ тавсия этилади¹
- Касалликнинг стабилизацияси/прогрессиясида давони ХТ интенсив (агрессив) курсларига алмайтириш тавсия этилади. ҚЖ кузатилганда яхшиси ЮДКТ +

АутоГСКТ масаласини кўриб чиқиш тавсия қилинади¹. ТЖда нур терапия СЎД 30 Гр ва ҚЖда СЎД 36-40 Гр тавсия қилинади.

3-схема. I-II босқич тарқалмаган МХЛни даволаш алгоритми (nonbulky).



*қайта биопсия терапияни алмаштиришдан олдин бажарилади

**агар бемор СКТга номзод бўлса

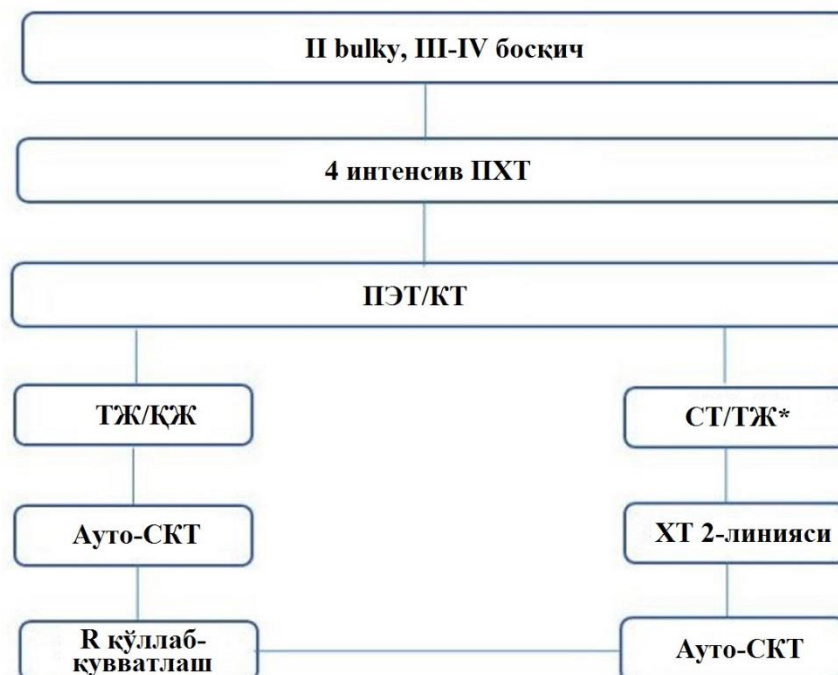
- II босқич лимфа тугунларининг массив зарарланиши («bulky disease») бўлган ва/ёки ёмон прогноз омиллари бўлган беморларга тарқалган босқичларни даволаш мезонларига асосан терапия тавсия қилинади [11].
- Тарқалган босқич (II босқич «bulky disease», III-IV) беморлари, сезиларли коморбидликсиз 60 ёшдан кичик беморлар аутологик ўзак ҳужайралари қўллови билан юқори дозали кимё терапияга номзод ҳисобланишади [14].
- Терапияда цитарабиннинг юқори дозалари қўлланилувчи кўпроқ интенсив (агрессив) схемаларга устунлик берилади.
- МХЛнинг бластоид шаклида, гиперлейкоцитозда ва/ёки МНСни жалб қилинганлиги симптомлари мавжуд бўлганда, нейрорлейкемияни

профилактикасини ўтказиш, яъни МНСни зарурланиши юқори бўлган мантий-хужайрали лимфомаларга тавсиялар асосида оқа мия каналига триплет юбориш билан орқа мия каналини пункциялари ўтказилиши зарур [10].

NB! Ўсма лизис синдромини бартараф этиш мақсадида, айниқса 50,0 x 10⁹/л дан ортиқ гиперлейкоцитозда, эхтимол, терапиянинг биринчи курсида ритуксимабни чиқариб ташлашни кўриб чиқиш ёки циклофосфамид ва дексаметазон билан предфаза ўтказиш керак.

- Юқори дозали режимларни 4-6 курсини СНОРсимон схемалар билан ўтказиш мумкин [16]. 4 курсдан сўнг албатта оралиқ рестадиациялашни амалга ошириш керак. ҚЖ/ТЖга эришилганидан сўнг, ЮДХТ утоСКТ билан консолидация қилиш тавсия этилади [15]. Касаллик стабилизацияси ёки прогрессияси кузатилган тақдирда, 2-4 курс 2-линия терапиясини ўтказиш тавсия этилади. Сўнгра жавоб баҳоланади ва ЮДХТ+аутоСКТ масаласи кўриб чиқилади.
- ЮДХТ+аутоСКТ дан сўнг 3 йил давомида ёки прогрессияга қадар ритуксимаб билан қўлловчи терапия тавсия этилади [17-19].
- Рандомизацияланган тадқиқотларда ритуксимаб билан қўлловчи терапия олган беморларда, терапия бошлангандан сўнг, аутоСКТдан 3 ой ўтгач, қўлловчи терапия олмаган беморларга нисбатан ҳодисаларсиз ва умумий яшовчанликда статистик ишонарли яхшилашиш кузатилган [18].
- Қутқарувчи терапияга жавоб бермайдиган рефрактер касалликли беморларга ауто-СКТ кўрсатма эмас.

4-схема. МХЛнинг тарқалган босқичларини даволаш алгоритми.



* терапияни ўзгартиришдан аввал албатта қайта биопсия ўтказилади

- ЮДХТ+аутоСКТ га номзод бўлмаган тарқалган босқич беморларига ноинтенсив схемалар билан 4-6 курс кимё терапия ўтказиш, 4-курсдан сўнг оралиқ рестадифлаш тавсия этилади [21].
- 6-курсдан сўнг ТЖга эришилган ҳолатда 3 йил давомида ритуксимаб билан қўллаб-қувватловчи терапия тавсия этилади [17].
- ҚЖга эришилган тақдирда ёки касаллик прогрессияси кузатилганда терапиянинг 2-линияси тавсия этилади.

60 ёшгача бўлган беморларда рецидивларни даволаш.

- Рецидивга қарши терапия индукцион терапия схемаси ва ремиссия давомийлигига қараб белгиланади. Тавсия этиладиган режимлар:
- 1-линия терапиясида фақат СНОРсимон схемалар олган беморларга - R-HAD-B [22].
- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивларда - R-GemOx [23].
- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивли беморларда - BR ва/ёки цитарабин, RBAC ёки бортезомиб комбинацияси [24].
- Ибрутиниб монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [25,26].
- Леналидомид монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [27].
- Акалаибрутиниб [28].
- Венетоклакс [29].

- Узоқ вақтлик (3 йилдан ортик) ремиссиядан кейинги рецидивда, аввал ЮДХТ+аутоСКТ қабул қилмаган беморларда, 2-линия терапиясига жавоб кузатилган тақдирда, юқори дозали кимё терапияни аутоГЎХТ билан консолидацияси тавсия этилади [30].

¹ Ибрутиниб препаратини оғир кўтарган беморларга Акалабрутиниб қўлланилиши мумкин.

60 ёшдан катта беморларда рецидивлар терапияси.

- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивли беморларга - R-GemOx [23].
- Ибрутиниб монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [25,26].
- Кладрибин + ритуксимаб (агар 1-линияда қўлланилмаган бўлса) [21,31].
- РЕРС.
- Леналидомид монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [29].

Биринчи линия кимё терапия режимлари [11].	
ХТнинг агрессив (интенсив) режимлари	<p>Мақсадга мувофиқ режимлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> •R-DHA (Ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин) + платина (цисплатин, карбоплатин, ёки оксаплатин) [18]. •Альтернатив режимлар RCHOP/RDHAP (Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) /(ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) [30,31]. •NORDIC режими (индукциянинг кучайтирилган дозаси ритуксимаб +циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон [maxi-CHOP] билан иммунохимиотерапия) Ритуксимаб + цитарабин юқори дозаларини галма-гал қўллаш [31,34]. •Hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин ва дексаметазон, метотрексат ва цитарабиннинг юқори дозаларини галма-гал қўллаш) + Ритуксимаб [35,36]. •Ритуксимаб+бендамустинни Ритуксимаб+ цитарабин билан галма-гал қўллаш [37]. <p>Бошқа тавсия этиладиган режимлар.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [20,38].
ХТнинг ноинтенсив режимлари	<p>Мақсадга мувофиқ режимлар.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [39]. •VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин ва преднизолон) [40]. •RCHOP [41]. •Леналидомид+ритуксимаб [27,29].

	<p>Бошқа тавсия этиладиган режимлар :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Модификацияланган ХТ курси: 65 ёшдан катта беморларга ритуксимаб- Нупер-CVAD [42]. •RВАС500 (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) [26,43].
--	--

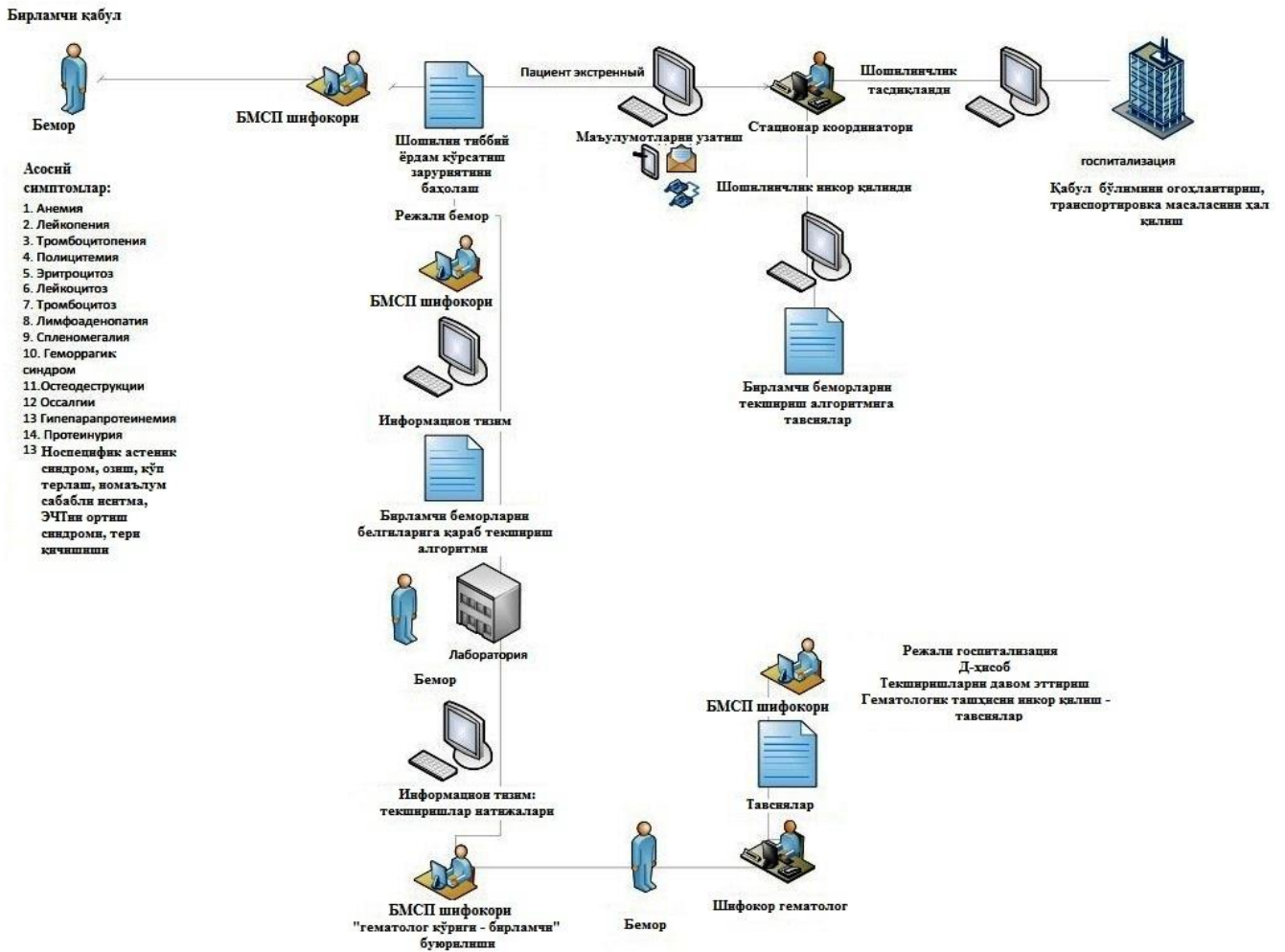
2-линия терапия режимлари [11].

<p>Мақсадга мувофиқ режимлар.</p> <p>Брутон-киназа ингибиторлари:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ибрутиниб ± ритуксимаб [28,44,45]. • Леналидомид + ритуксимаб [27,29]. • Акалабрутиниб [28]. <p>Қўшимча режимлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бендамустин + ритуксимаб [20,38]. • Бендамустин + ритуксимаб +Цитарабин (RВАС500) [24,29]. • Бортезомиб ± ритуксимаб [29]. • ДНАР(Х) + ритуксимаб [18]. • GemOx + ритуксимаб [23]. • Ибрутиниб, леналидомид, ритуксимаб [46]. • Ибрутиниб + венетоклакс [47]. • Венетоклакс + ритуксимаб [9, 48].
--

Суяк кўмиги аллоген трансплантацияси.

- Терапиянинг иккинчи ёки ундан кейинги линиясидан сўнг ҚЖ/ТЖ кузатилган касалликнинг рецидив ва/ёки рефрактер кечишли беморларга МХЛни даволашда аллоГЎХТ опция ҳисобланади. TP53 генининг мутацияси, с-МҮС генининг қайта-курилиши мавжуд бўлганда, ТЖ кузатилгандан сўнг, терапия сифатида аллоСКТни кўриб чиқиш мумкин [31].

1) Беморни кузатув картаси, бемор маршрутизацияси:



2) Номедикаментоз даволаш

Режим: умумий

Парҳез: 15-стол (умумий)

3) Медикаментоз даволаш

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Кимётерапиянинг асосий схемалари:

RDHAP [19].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Ўборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб

Дексаметазон	40 мг	1-4	ичишга
Цисплатин	100 мг/м ²	2	в/и
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/и, 12 соатдан сўнг суткасига 2 маҳал
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

RCHOP [42].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/и,
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп эмас)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

R-CVP [20]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп эмас)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

NORDIC [32, 35].

1, 3, 5, 7й курслар (-МахиСНОР)	2, 4, 6, 8й курслар (R-НАД)
Ритуксимаб 375 мг/м ² в/и томчилаб, 0 ёки 1 кун курснинг барча циклларида	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун
Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/и, 1-кун.	Цитарабин 3000 мг/м ² (60 ёшдан катта беморларда – 2 г/м ²) в/и ҳар 12 соатда, 2-3 кунлар (жами 4 юбориш)

Доксорубицин 75 мг/м ² в/и, 1-кун.	Дексаметазон 40 мг в/и, дни 1–4.
Винкристин 2 мг в/и, 1-кун.	
Преднизолон 100 мг в/и ёки ичишга, ё1-5 кунлар	
Даво 22 кунда янгиланади ёки периферик қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг, 6-8 курс терапия ўтказилади.	

1, 3, 5, 7-курслар (R-HyperCVAD) [36, 37].	2, 4, 6, 8-й курслар (R-HMA)
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/и, 1-кун	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , 1-кун
Циклофосфамид , 300 мг/м ² в/и 3 соат давомида, суткада 2 юборилиш, 2-4 кунлар (жами 6 юборилиш).	Метотрексат , 1000 мг/м ² в/и 24 соат давомида доимий инфузия — биринчи 200 мг/м ² 2 соат давомида, қолган 800 мг/м ² - 22 соат давомида, 2-кун
Доксорубицин , 16,6 мг/м ² /сутка в/и (50 мг/м ² 3 кун олдин), 72 соат давомида доимий инфузия, 4-7 кунлар	Цитарабин , 3000 мг/м ² в/и 2 соат давомида инфузия, суткасига 2 маҳал, 3 ва 4 кунлар (жами 4 инфузия).
Винкристин , 1,4 мг/м ² в/и (максимум 2 мг), 5 ва 12 кунлар	
Дексаметазон , 40 мг в/и ёки ичишга суткасига 1 маҳал, 2—5 ва 12—17 кунлар	
Кейинги курснинг бошланиши аввалги курснинг бошланган кунидан саналганда 29-кунда (интервал 28 кун).	

1, 3, 5 й курслар (RCHOP) [33, 34].	2, 4, 6-й курслар (RDHAP).
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/и, 0 ёки 1-кун	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , 0 ёки 1-кун
Циклофосфамид , 750 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун	Цисплатин 100 мг/м ² в/и 24 соатлик доимий инфузия (буйрак етишмовчилигида цисплатин оксалиплатин 120 мг/м ² 6 соат олдинга алмаштирилади), 1-кун
Доксорубицин , 50 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун	Цитарабин , 2000 мг/м ² в/и 2 соат давомида инфузия, суткасига 2 маҳал, 2 кунлар (жами 2 инфузия).
Винкристин , 1,4 мг/м ² в/и (максимум 2 мг), 1-кун	Дексаметазон 40 мг в/и, 1-4 кунлар

Преднизолон 40 мг/м² ичишга, 1-5 кунлар	
Даво 22 кунда янгиланади ёки периферик қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг	

Бортезомиб [50].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1,4,8,11	в/и, томчилаб
Курс ҳар 3 ҳафтада такрорланади			

Ритуксимаб + Бендамустин (RB) [40].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/и, 1-2 соат давомида
Курс ҳар 28 кунда такрорланади (максимал 8 циклгача).			

R-BAC [27, 46].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/и, 1-2 соат давомида
Цитарабин	800 мг/м ²	2-4	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда такрорланади			

R-HAD-B [23].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Цитарабин	1000-2000 мг/м ²	2-3 кунлар	в/и, томчилаб
Бортезомиб	1,5 мг/м ²	2, 4 кунлар	в/и, томчилаб
Дексаметазон	40 мг	1-4 кунлар	в/и томчилаб
Курс ҳар 22 кунда такрорланади			

VR-CAP [41].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1, 4, 8, 11	т/о
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/и томчилаб (қисқа инфузия 20 дақ).
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Преднизолон	100 мг	1-5	Ичишга ёки в/и.
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

R-GemOx.

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1200 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Оксалиплатин	120 мг/м ²	2	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда такрорланади (максимал 8 циклгача).			

Ритуксимаб билан қўллаб-қувватловчи терапия [33].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	2 ойда 1 юбориш, давомийлиги 3 йил

PERC [31].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Преднизолон	20 мг	ичишга	Препарат ҳар куни лейкоцитлар даражаси $3 \times 10^9/л$.га тушгунча қўлланилади, ва қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг янгиланади, ҳар кунлик режимда, кунора ёки фракцияланган режимда (ҳафтада 5 кун, 2 кун танаффус) индивидуал кўтара олишлигига қараб. Препаратларнинг ҳар кунлик дозаси ҳар доим бир ҳил
Циклофосфамид	50 мг	ичишга	
Этопозид	50 мг	ичишга	
Прокарбазин	50 мг	ичишга	

			қолади, фақатгина дори қабул қилинадиган ҳафта кунлари сони ўзгариши мумкин.
--	--	--	--

Монотерапия Ибрутиниб [48].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула)	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча қўлланилади

Монотерапия Акалабрутиниб [47].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Акалабрутиниб	Суткасига 200 мг ичишга (2 капсула)	Ҳар куни	Кунига 1 капсуладан

Монотерапия Венетоклакс [53].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Венетоклакс	20 – 400 мг	Ҳар куни	Дастлабки 5 кунда 20 мгдан ичишга, кейинчалик доза 400 мг/сут суткалик нормагача секин-аста ошириб борилади (5 ҳафта давомида), ичишга.

Ибрутиниб + ритуксимаб [47-49].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	Ҳафтасига 1 марта 4 ҳафта давомида, кейинчалик 28 кунда 1 марта, 2 йил давомида	в/и, томчилаб

Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула).	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча қўлланилади.
------------------	--------------------------------------	----------	---

Монотерапия Леналидомид [43, 44].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25 мг	1-21 кунлар	ичишга
Даво 29 кунда янгиланади, касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча ўтказилади.			

Леналидомид + ритуксимаб [48, 49]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1, 8, 15, 22	4 ҳар ҳафталик юборилиш
Леналидомид	10 мг	1-21 кунлар	Ичишга
Леналидомид** 10 мг ҳар куни, ритуксимаб қўланилишидан олдин, пайтида ва кейин**, касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча. Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/и томчилаб, 4 ҳар ҳафталик юборилиш, лоперамиднинг 2 та 28 кунлик циклдан сўнг (леналидомид қабул қилгандан 8 ҳафта ўтгач).			

Кладрибин + ритуксимаб.

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1 кун	в/и, томчилаб
Кладрибин	0,12 мг/кг/сут	2-6 кунлар	в/и, томчилаб 2 соат ёки 24 соат олдин.

Трансфузион қўллаб қувватлаш.

- Трансфузион терапия учун кўрсатмалар, биринчи навбатда, ҳар бир бемор учун ёши, ҳамроҳ касалликлари, кимётерапиянинг толерантлиги ва даволашнинг

олдинги босқичларида асоратларнинг ривожланишини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда клиник кўринишлар билан белгиланади.

- Кўрсатмаларни аниқлаш учун лаборатория параметрлари ёрдамчи аҳамиятга эга бўлиб, улар асосан тромбоцитлар концентратини профилактик қуйиш зарурлигини баҳолаш учун қўлланилади.
- Трансфузияларга кўрсатмалар, шунингдек, кимётерапия курсидан кейинги вақтга боғлиқ – кейинги бир неча кун ичида кўрсаткичларнинг тахмин қилинган пасайиши ҳисобга олинади.

Эритроцитар масса/аралашма:

- Тўқималарнинг кислородга бўлган эҳтиёжини қондириш учун одатдаги захиралар ва компенсация механизмлари етарли бўлса, гемоглобин даражасини ошириш шарт эмас;
- Сурункали анемияларда эритроцитларни сақловчи воситаларни қуйиш учун фақат битта кўрсатма мавжуд – симптоматик анемия (тахикардия, нафас қисилиши, стенокардия, сенкоп, de novo депрессияси ёки ST элевацияси билан намоён бўлади);
- Гемоглобин даражасининг 30 г/л.дан кам бўлиши, эритроцитлар трансфузияси учун абсолют кўрсатма бўлади;
- Юрак-қон томир тизими ва ўпканинг декомпенсацияланган касалликлари бўлмаса, сурункали анемияда эритроцитларни профилактик қуйиш учун кўрсатма бўлиши мумкин бўлган гемоглобин даражаси:

– Ёши (ёш)	– Hb (г/л) триггер даражаси
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Тромбоцитлар концентрати:

- Тромбоцитлар даражасининг 10×10^9 /л.дан пасайиши ёки терида геморрагик тошмаларнинг пайдо бўлишида (петехиялар, кўкаришлар) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилади;
- Иситма билан, инвазив аралашув режалаштирилаётган беморларга юқорироқ даражада ҳам (20×10^9 /л) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилиши мумкин;

- Петехиал-доғли типдаги геморрагик синдром (бурун, милқдан қон кетиш, мено-, метроррагия, бошқа локализация қон кетишлари) мавжуд бўлганда, тромбоцитлар концентратини қуйиш даволаш мақсадида амалга оширилади.

Янги музлатилган плазма:

- ЯМПни трансфузияси қон кетишли беморларда ёки инвазив муолажалар ўтказишдан олдин ўтказилади.
- МНО ≥ 2.0 бўлган беморлар (нейрожарроҳлик аралашувларида ≥ 1.5) инвазив муолажаларни режалаштиришда ЯМП қуйиш учун кандидат сифатида кўрилади. Режали амалиётларда амалиётдан камида 3 кун олдин фитоменадион 30 мг/сут дан кам бўлмаган дозада вена ичига ёки ичишга буюрилиши мумкин.

1-жавдал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Антинеопластик препаратлар	Бендамустин	Вена ичига	В
	Винкрестин	Вена ичига	А
	Гемцитабин	Вена ичига	С
	Доксорубицин	Вена ичига	А
	Кладрибин	Вена ичига	В
	Липосомальный доксорубицин пегилированный	Вена ичига	С
	Метотрексат	Вена ичига	С
	Оксалиплатин	Вена ичига	С
	Циклофосфамид	Вена ичига	С
	Цисплатин	Вена ичига	С
	Цитарабин	Вена ичига	С
Этопозид	Вена ичига	С	
Таргет препаратлар	Акалаибрутиниб	ичишга	С
	Бортезомиб	Вена ичига	А
	Венетоклакс	ичишга	С
	Ибрутиниб	ичишга	С
	Ритуксимаб	Вена ичига	А
Глюкокортикостероидлар	Бортезомиб	Вена ичига	А
	Метилпреднизолон	Вена ичига	С
	Дексаметазон	Вена ичига	С

Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/
---	---

NB! Қўшимча медикаментоз даво асоратлар кузатилганда даволаш протоколлари асосида ўтказилади.

2-жадвал

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Антибактериал воситалар	Пиперациллин тазобактам	Вена ичига	A
	Офлоксацин	Вена ичига	C
	Амикацин	Вена ичига	B
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	C
	Ванкомицин	Вена ичига	A
	Гентамицин	Вена ичига	-
	Метронидазол	Вена ичига Ичишга	A
	Имипенем	Вена ичига	A
	Колистиметат натрия	Вена ичига	A
	Меропенем	Вена ичига	A
	Линезолид	Вена ичига	A
	Левифлоксацин	Вена ичига Ичишга	-
	Цефтазидим	Вена ичига	A
	Цефепим	Вена ичига	C
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичишга	C
Эртапенем	Вена ичига	B	
Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига Ичишга	A	
Замбуруғга қарши дори воситалари	Амфотерицин В	Вена ичига	C
	Вориконазол	Вена ичига Ичишга	B
	Итраконазол	Ичишга	B
	Каспофунгин	Вена ичига	B
	Микофунгин	Вена ичига	B
	Флуконазол	Вена ичига Ичишга	C
	Анидулафунгин	Вена ичига	B

	Позаконазол	Ичишга	В
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичишга	А
	Ганцикловир	Вена ичига	С
	Валганцикловир	Ичишга	
Қон ивиш тизимига таъсир қилувчи дорилар	Гепарин	Вена ичига Тери остига	С
	Аминокапроновая кислота	Вена ичига	С
	Губка гемостатическая	Маҳаллий	С
	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Вена ичига	В
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Вена ичига	А
	Омепразол	Вена ичига Ичишга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичишга	
	Амлодипин	Ичишга	В
	Дротаверин	Вена ичига Ичишга	
	Каптоприл	Ичишга	В
	Лизиноприл	Ичишга	В
	Лактулоза	Ичишга	В
	Спиронолактон	Ичишга	В
	Повидон – йод	Ташқи	-
	Тобрамицин	Вена ичига	-
	Торасемид	Ичишга	-
	Фолиевая кислота	Ичишга	-
	Фуросемид	Вена ичига Ичишга	А
Хлоргексидин	Ташқи	-	
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

4) Жарроҳлик аралашуви

- **Лимфа тугунни ёки ҳосилани резекцион биопсияси** – ташхисни верификация қилиш (ва/ёки касаллик рецидивини тасдиқлаш) мақсадида гистологик ва иммуногистокимёвий текширув учун.
- **Тўлиқ спленэктомия** – лимфома шикастланишининг бошқа локализацияси бўлмаган ҳолатларда ташхисни верификация қилиш (ва/ёки касаллик рецидивини тасдиқлаш) мақсадида гистологик ва иммуногистокимёвий текширув учун.
- **Анал ёриғини (ўткир/сурункали) кесиб олиш** - гемобластоз беморларида септик ҳолатларни профилактикаси/даволаш доирасида, кўрсатмалар асосида.
- **Геморроидал тугунларни олиб ташлаш (геморроидэктомия)** - гемобластоз беморларида септик ҳолатларни профилактикаси/даволаш доирасида, кўрсатмалар асосида.
- **Парапроктит/инфильтратни очиш** - гемобластоз беморларида септик ҳолатларни профилактикаси/даволаш доирасида, кўрсатмалар асосида.
- **Ичак стомасини чиқариш** - гемобластоз беморларида септик ҳолатларни профилактикаси/даволаш доирасида (ўткир ва сурункали анар ёриғида), кўрсатмалар асосида.
- **Плеврал пункция** – гидроторак ва плевритда кўрсатмалар асосида.
- **Лапароцентез** - асцитда кўрсатмалар асосида.

Жарроҳлик аралашувларига асосий қарши кўрсатма - бартараф этиш имконсиз бўлган геморрагик синдромдир.

NB! Бошқа ҳамроҳ жарроҳлик патологияларини жарроҳлик даволаш, тегишли протокол доирасида амалга оширилади.

5) Кейинги даволаш: Амбулатор даражада даволаш тактикаси протоколининг 4-бандига қаранг.

6) Протоколда келтирилган ташхислаш ва даволаш усулларининг хавфсизлиги ҳамда даволаш самарадорлиги индикаторлари: Амбулатор даражада даволаш тактикаси протоколининг 5-бандига қаранг.

8. Иловалар:

1-илова

Карновский индекси/ ECOG-ЖССТ шкаласи

Онкологик бемор умумий ҳолатини Карновский индексига (0-100%) ёки ECOG-ЖССТ шкаласига (0-4 балла) мувофиқ баҳолаш тавсия этилади.

Карновский индекси	Фаоллик,%	ECOG-ЖССТ шкаласи	Балл
--------------------	-----------	-------------------	------

Состояние нормальное жалоб нет	100	Меъёрий фаоллик	0
Меъёрий фаолият юритади, касалликнинг сезиларсиз симптом ва белгилари мавжуд	90	Касаллик белгилари бор, лекин ҳолати нормалга яқин	1
Зўриқиш билан нормал фаолият	80		
Ўзига мустақил хизмат қилади, лекин нормал фаолиятга ёки фаол меҳнатга лаёқатсиз	70	У кундузги вақтининг 50% дан ортиғини ётоқда ўтказмайди, лекин баъзида дам олишга муҳтож	2
Баъзан у ёрдамга муҳтож, лекин у эҳтиёжларининг кўп қисмини ўзи қондира олади	60		
Кучли ёрдам ва тиббий хизмат кўрсатишга муҳтож	50	Кундузги вақтининг 50% дан кўпроғини ётоқда ўтказди	3
Ногирон, махсус ёрдамга, шу жумладан тиббий ёрдамга муҳтож	40		
Оғир ногиронлик, касалхонага ётқизиш кўрсатилади, гарчи ўлим кутилмаётган бўлса ҳам	30	Ўзига хизмат қила олмайди, ётоққа миҳланган	4
Оғир бемор. Фаол даволаниш ва касалхонага ётқизишга муҳтож	20		
Ўлаётган бемор	10		

2-илова

Лимфомаларнинг таснифи. ЖССТ 2016 йил.

В- хужайрали ўсмалар:

- Сурункали лимфолейкоз/кичик лимфоцитлардан бўлган лимфома;
- Моноклонал В-хужайрали лимфоцитоз;
- В-пролимфоцитар лейкоз;
- Маргинал зона хужайраларидан бўлган талоқ лимфомаси;
- Сочсимон-хужайрали лейкоз;
- Талоқ лимфома/лейкози, таснифланмайдиган:
 - Талоқ қизил пульпаси диффуз майда хужайрали В-хужайрали лимфомаси;
 - Сочсимон-хужайрали лейкоз – шунга ўхшаш вариант.
- Лимфоплазмоцитар лимфома
 - Вальденстрем Макроглобулинемияси
- Ноаниқ генезли моноклонал гаммапатиялар (MGUS), IgM:
 - α- оғир занжирлар касаллиги;
 - γ- оғир занжирлар касаллиги;
 - μ- оғир занжирлар касаллиги.

- Ноаниқ генезли моноклонал гаммапатиялар (MGUS), IgG/A:
 - Плазмохужайрали миелома;
 - Суяк солитар плазмоцитомаси;
 - Экстремедулляр миелома;
 - Моноклонал иммуноглобулинлар тўпланиши касаллиги.
- Шиллиқ қават билан ассоциацияланган, лимфоид тўқима маргинал зонаси хужайралари экстранодал лимфомаси (MALT- лимфома);
- Маргинал зона хужайралари нодал лимфомаси;
- Маргинал зона хужайралари нодал лимфомаси, педиатрик варианты;
- Фолликуляр лимфома:
 - In situ фолликуляр неоплазия;
 - Дуоденал типдаги фолликуляр лимфома.
- Фолликуляр лимфома, педиатрик варианты;
- IRF4 дан йирик хужайрали В- хужайрали лимфома;
- Бирламчи тери центрофолликуляр лимфомаси;
- Мантий хужайралари лимфомаси:
 - Мантий хужайралари in situ неоплазияси;
- Диффуз йирик хужайрали В- хужайрали лимфома, NOS:
 - GCB-типи (ингд. germinal center B-cell-like);
 - ABC-типи (ингл. activated B-cell-like).
- Т хужайра/гистиоцитларга бой В-хужайрали лимфома;
- Марказий нерв системаси (МНС) бирламчи ДВЙҲЛ;
- Бирламчи тери диффуз йирик хужайрали В- хужайрали лимфома оёқларнинг шикастланиши билан;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, тери-шиллик яраси;
- Сурункали яллиғланиш билан боғлиқ ДВЙҲЛ;
- Лимфоматоид гранулематоз;
- Бирламчи медиастинал (тимусдан чиққан) йирик хужайрали В- хужайрали лимфома;
- Қон томир ичи йирик хужайрали В- хужайрали лимфома;
- ALK + йирик хужайрали В- хужайрали лимфома;
- Плазмобласт лимфома;
- Бирламчи экссудатив лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS*;
- Беркитт лимфомаси;
- Беркитсимон лимфома, 11q абберацияси билан;
- Юқори даража хавфлиликдаги В-хужайрали лимфома, MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 мутацияси билан;

- Юқори даража хавфлиликдаги В-хужайрали лимфома, NOS;
- В- хужайрали лимфома, таснифланмайдиган, диффуз йирик хужайрали В-хужайрали лимфома ва Ходжкин лимфомаси оралиғидаги белгилар билан;

Т/ НК- хужайрали ўсмалар:

- Т- хужайрали пролимфоцитар лейкоз;
- Т- хужайрали грануляр лимфоцитар лейкоз;
- Сурункали лимфопрлифератив НК- хужайрали касаллик;
- Агрессив НК- хужайрали лейкоз;
- Болалардаги системали EBV Т-хужайрали лимфома;
- Гидроаспенсимон- лимфома;
- Катталар Т- хужайрали лимфомаси/лейкози;
- Экстранодал НК/ Т- хужайрали лимфома, назал типи;
- Энтеропатия билан ассоцирланган Т- хужайрали лимфома;
- Мономорф эпителиотроп ичак Т-лимфомаси;
- МИТ индолет Т-хужайрали лимфопрлифератив касалликлари;
- Гепатоспленик Т- хужайрали лимфома;
- Тери ости панникулит-симон Т- хужайрали лимфома;
- Замбуруғсимон микоз;
- Сезари синдроми;
- Бирламчи тери CD30- позитив Т- Сезари лимфомалар;
- Лимфоматоид папуллез;
- Бирламчи тери анапластик йирик хужайрали лимфомаси;
- Бирламчи тери $\gamma\delta$ Т- хужайрали лимфома;
- Бирламчи тери CD8+ агрессив эпидермотроп цитотоксик Т- хужайрали лимфома;
- Бирламчи тери CD8+ Т- хужайрали лимфома
- Бирламчи тери периферик CD8+ Т- хужайрали лимфома
- Бирламчи тери CD4+ майда/ўрта хужайрали Т- хужайрали лимфома;
- Периферик Т- хужайрали лимфома, белгиланмаган;
- Ангиоиммунобласт Т- хужайрали лимфома;
- Фолликуляр Т- хужайрали лимфома;
- Нодал периферик Т- хужайрали лимфома TFH фенотиби билан;
- Анапластик йирик хужайрали лимфома, ALK- позитив;
- Анапластик йирик хужайрали лимфома, ALK- негатив;
- Кўкрак имплантат-ассоцирланган анапластик йирик - хужайрали лимфома;

Ходжкина лимфомаси:

- Лимфоид устунлик билан нодуляр Ходжкин лимфомаси;

- Классик Ходжкин лимфомаси;
- Ходжкин лимфомаси, нодуляр склероз варианты;
- Ходжкин лимфомаси, лимфоцитларга бой варианты;
- Ходжкин лимфомаси, аралаш хужайрали варианты;
- Ходжкин лимфомаси, лимфоид камайган варианты.

Посттрансплантацион лимфопрлифератив касалликлар (PTLD):

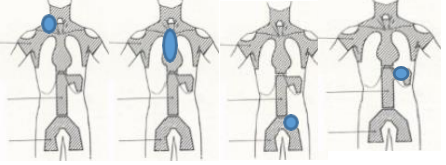
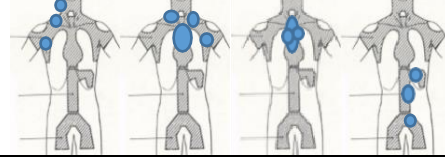
- Плазматик гиперплазия (PTLD);
- Инфекцион моноклеоз (PTLD);
- Зангори фолликуляр гиперплазия;
- Полиморф PTLD;
- Мономорф PTLD (В- ва Т-/NK-хужайрали типлари)
- Классик Ходжкин лимфомаси (PTLD).

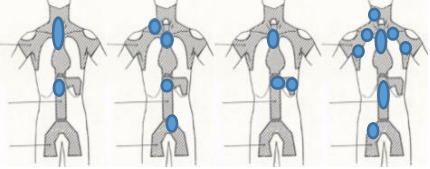
Гистиоцитар ва дендрит хужайралар ҳажмли ҳосилалари:

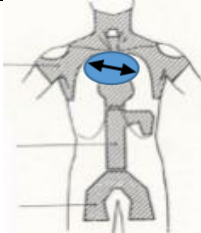
- Гистиоцитар саркома;
- Лангерганс хужайраларидан бўлган гистиоцитоз;
- Лангерганс хужайраларидан бўлган саркома;
- Дендрит хужайралари аниқланмаган ўсмаси;
- Дендрит хужайралардан бўлган саркома;
- Фолликуляр дендрит хужайраларнинг саркомаси;
- Ретикуляр фибробластик хужайралардан бўлган ўсма;
- Тарқоқ ўсмирлар ксантогрануломаси;
- Эрдгейм-Честер касаллиги.

3-илова

Лимфомаларнинг Ann Arbor бўйича таснифи, Cotswold модификацияси [3]

I босқич	Битта лимфатик соҳа ёки структуранинг ¹ зарарланиши (1 - сурат)	
II босқич	Диафрагманинг бир томонидаги ³ икки ва ундан кўп ² лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши	

<p>III босқич</p>	<p>Диафрагманинг ҳар иккала томонидаги⁴ лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши</p>	
<p>IV босқич</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфа тугунлари иштирокидаги ёки иштирокисиз бир ёки бир нечта экстралимфатик аъзоларнинг диссеминацияланган (кўп фокусли) шикастланиши. • Узоқ (регионар бўлмаган) лимфа тугунларининг шикастланиши билан экстралимфатик аъзонинг изоляцияланган шикастланиши. • Жигар ва/ёки суяк кўмигининг шикастланиши. 	
<p>Барча босқичлар учун</p>		
<p>A</p>	<p>B-босқич белгиларининг йўқлиги.</p>	
<p>B⁵</p>	<p>Битта ёки ундан кўп қуйидаги симптомлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Яллиғланиш белгиларисиз камида уч кун давомида 38 дан юқори иситма. • Тунги профуз терлаш. • Сўнги 6 ой давомида 10% тана массасига озиш. 	
<p>E⁶</p>	<p>Локал (ягона) экстранодал шикастланиш (фақат I-II босқичларда):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фақат регионар лимфа тугунлари шикастланган ҳолда, битта сегмент ичидаги битта экстралимфатик аъзо ёки тўқималарнинг локал шикастланиши. • I ёки II босқичларда қўшни аъзо ёки тўқималарнинг чекланган экстранодал иштироки билан. 	
<p>S</p>	<p>Талоқнинг шикастланиши (I-III босқичларда)</p>	

X ⁷	Массив (bulky) ўсмали шикастланиш – диаметри 10 смдан катта ўчоқ ёки медиастинал-торакал индекс ⁸ 1/3 дан юқори	
----------------	--	---

- ¹ Лимфа тузилмаларига лимфа тугунлари, талоқ, айрисимон без, Вальдеер ҳалқаси, чувалчангсимон ўсма, Пеер пилакчалари киради.
- ² НХЛнинг иккинчи босқичида араб рақамларида зарарланган лимфа соҳалари сонини қўшимча равишда кўрсатиш керак (1-сурат) (масалан, II босқич₄).
- ³ Кўкс оралиғи - битта лимфа соҳаси, бронхопулмонал лимфа тугунлари - алоҳида лимфа соҳалари (Cotswold модификацияси билан аниқлаштириш).
- ⁴ Юқори абдоминал лимфа тугунлари (жигар дарвозаси, талоқ, чарви л/т) ни билан кузатилувчи III₁-босқични ва қорин парда орти лимфа тугунларининг шикастланиши билан кузатилувчи III₂ босқични ажратиш тавсия этилади.
- ⁵ Тери қичишиши интоксикация белгиларидан чиқарилган.
- ⁶ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.
- ⁷ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.
- ⁸ Медиастинал-кўкрак индекси – энг кенг нуқтадаги ўртача соя кенглигининг унинг энг кенг нуқтасидаги кўкрак диаметрига нисбати – стандарт тўппа -тўғри рентгенограммаларда Th 5-6 даражасида.

4-илова

НХЛда жавобни баҳолаш LUGANO мезони

ПЭТ контраст кучайтириш ва КТ билан бирга қилиниши керак (бир вақтнинг ўзида ёки алоҳида ўтказиш мумкин).

Жавоб	Локализация (аъзо ва тизимларнинг зарарланиши)	ПЭТ КТ (метаболик жавоб)	КТ (радиологик жавоб) ^d
-------	---	--------------------------	------------------------------------

Тўлик жавоб	Лимфатик тугунлар ва экстралимфатик шикастланиш	Deauville шкаласи бўйича 1,2 ёки 3* балл, қолдиқ масса билан/массасиз	Келтириб ўтилган барча мезонлар: Лимфатик тугунлар/нодал массалар ≤ 1.5 смга регрессияланиши керак Экстралимфатик зарарланишсиз
	Ўлчанмайдиган ўчоқлар	Қўлланилмайди	Йўқ
	Ички аъзолар ўлчами катталаниши	Қўлланилмайди	Нормал ўлчамгача кичрайиши
	Янги ўчоқлар	Аниқланмайди	Аниқланмайди
	Суяк кўмиги	Кўмикда фтордезоксиглюкоза тўпланиш белгилари йўқ	Морфологияси нормал; оқава цитометрия ва шубҳали натижа ва ИГХ негатив бўлганда
Қисман жавоб	Лимфатик тугунлар ва экстралимфатик шикастланиш	Deauville шкаласи бўйича 4 ёки 5 балл, дебютдаги натижа билан таққосланганда FDGнинг кам йиғилиши билан. Янги шикастланиш ёки прогрессияланиш ўчоқлари йўқ. Оралик қайта босқичлашда бу натижалар касалликнинг давога жавобидан гувоҳлик беради. Даво сўнгида бу натижалар қолдиқ касаллик ҳақида гувоҳлик бериши мумкин.	Санаб ўтилган барча мезонлар: -лимфа тугунлари ва экстралимфатик шикастланиш ўлчамларининг $\geq 50\%$ га кичрайиши; -кичик ўлчамлар сабаб, КТда зарарланиш даражасини баҳолаш имконсиз (тахминий ўлчам 5x5 мм); -зарарланишнинг тўла йўқолиши, 0x0 мм; - >5 мм x 5 мм, лекин нормадан кичик тугунлар учун (Ҳисоблаш учун ҳақиқий ўлчовдан фойдаланиш тавсия этилади);
	Ўлчанмайдиган ўчоқлар	Қўлланилмайди	Бўлмайди/меъёрий, регрессияланган, лекин катталаниш йўқ
	Ички аъзолар ўлчами катталаниши	Қўлланилмайди	Талоқ ўлчами узунлигининг 50%га кичрайиши (аммо нормал ўлчамга етиб бормаслик)
	Янги ўчоқлар	Аниқланмайди	Аниқланмайди
	Суяк кўмиги	FDG ни қолдиқ ютиши нормал суяк кўмиги ютишидан юқори, лекин дастлабки даражасидан	Қўлланилмайди

		камайган (кимё терапия ўтказилгандан сўнг диффуз ютиш реактив ўзгаришлар билан бирга келади). Агар жавоб фониди суяк илигида доимий ўчоқли ўзгаришлар бўлса, жавобни биопсия ёки сканерлаш оралиғи билан кейинги баҳолашни қўриб чиқилади	
--	--	---	--

^a Deauville бўйича 3 баллқўпчилик беморларда стандарт даводан яхши прогностни билдиради, айниқса оралиқ қайта босқичлашда. Аммо, ПЭТ билан тажриб ўтказилганда, кимётерапия дозалари деэскалацияси ўрганилганда, Deauville шкаласи бўйича 3 балл ноадекват жавоб сифатида баҳоланган (етарлича бўлмаган даводан қочиш мақсадида).

НХЛда жавобни баҳолаш LUGANO мезони

ПЭТ контраст кучайтириш ва КТ билан бирга қилиниши керак (бир вақтнинг ўзида ёки алоҳида ўтказиш мумкин).

Жавоб	Локализация (аъзо ва тизимларнинг зарарланиши)	ПЭТ КТ (метаболик жавоб)	КТ (радиологик жавоб) ^d
Жавоб йўқ ёки касаллик стабилизацияси	Нишон тугунлар тугунли массалар Экстралимфатик шикастланиш	Натижа 4 ёки 5 ^b балл, оралиқ текширишда ёки даво сўнгида дастлабки даража билан таққосланганда FDG йиғилиши ўзгармаган. Янги ўчоқлар ёки прогрессияланиш белгилари йўқ.	Лимфа тугунлари ва экстралимфатик шикастланишлар ўлчамининг 50% дан кам кичрайиши; касалликнинг тегишли прогрессияланиш мезонлари йўқ
	Ўлчанмайдиган ўчоқлар	Қўлланилмайди	Ҳеч қандай катталашиш йўқ
	Ички аъзолар ўлчами катталашиши	Қўлланилмайди	Ҳеч қандай катталашиш йўқ
	Янги ўчоқлар	Аниқланмайди	Аниқланмайди

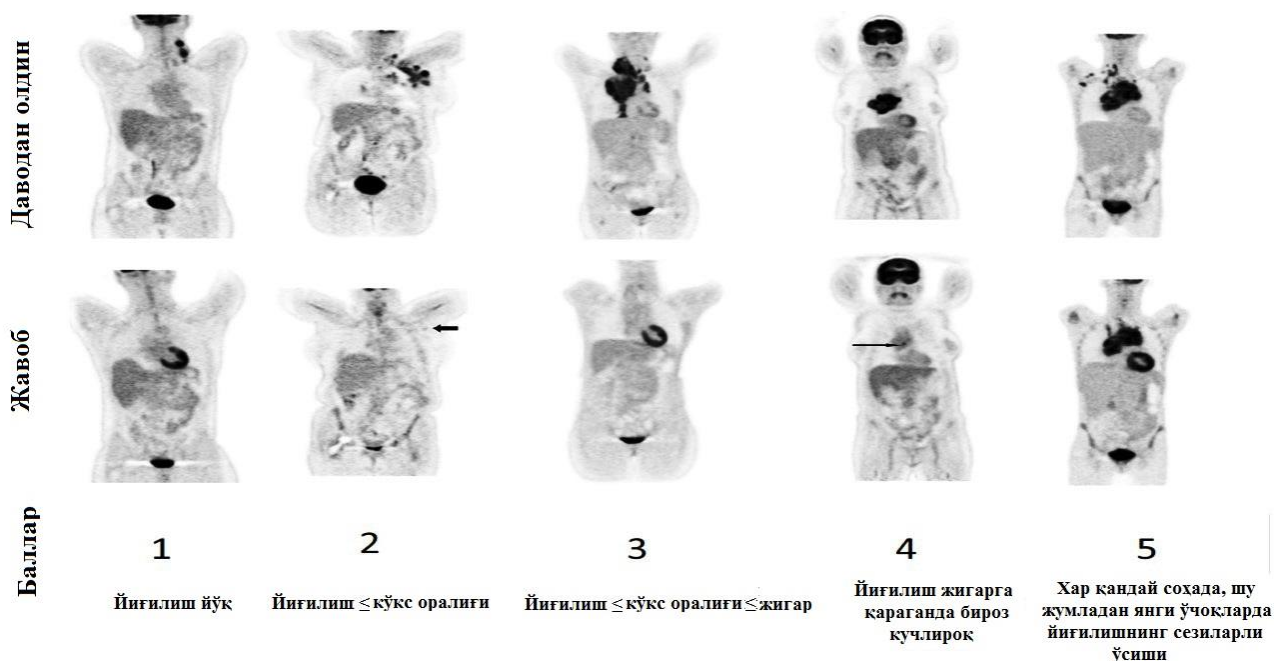
	Суяк кўмиги	Дебютдаги кўрсаткичларга нисбатан ўзгариш йўқ.	Кўлланилмайди
Касаллик прогресси яланиши	Нишон тугунлар тугунли массалар Экстрали мфатик шикастланиш	Deauville шкаласи бўйича натижа 4 ёки 5 ^b балл, дастлабки даража билан таққосланганда ютиш интенсивлигининг катталаниши билан ва/ёки оралиқ текширишда ёки даво сўнгида FDG йиғилиши янги ўчоқларининг пайдо бўлиши.	Санаб ўтилганларнинг камида биттаси талаб этилади: Алоҳида тугун / зарарланиш нормал бўлмаслиги керак: PPD минимал билан таққослаганда LDi>1.5 см ва > 50% га катталаниши керак LDi ёки SDi нинг минималдан катталаниши ≤2 см шикастланиш учун 0,5 см >2 см шикастланиш учун 1,0 см Спленомегалия: талоқ узунлиги дастлабки ўлчамлардан > 50% га катталаниши керак.Агар бу бирламчи спленомегалия бўлмаса, узунлиги ҳеч бўлмагандан дастлабки ўлчамлан 2 см катталаниши керак. Янги ёки рецидивланувчи спленомегалия
	Ўлчанмайдиган ўчоқлар	Аниқланмайди	Янги ўчоқлар ёки бирламчи мавжуд ўлчанмайдиган ўчоқларнинг аниқ прогрессияланиши
	Янги ўчоқлар	Бошқа этиологияга (масалан инфекция, яллиғланишга) хос бўлмаган, лимфомага хос бўлган янги FDG – тўпловчи ўчоқлар. Агар янги ўчоқларнинг этиологияси борасида мавҳумлик бўлса, биопсия ёки сканерлаш оралиғини қайта кўриб чиқиш талаб этилади	Бирламчи ўчоқларнинг кейинги ўсиши Исталган ўқди янги ўчоқ > 1,5 см Исталган ўқда янги экстранодал шикастланиш ўлчами > 1,0 см; агар исталган ўқ <1,0 см бўлса, унинг этиологияси аниқ лимфомага таълуқли бўлади. Ҳар қандай ўлчамдаги баҳоланувчи касаллик сўзсиз лимфомага хос бўлади.
	Суяк кўмиги	Янги ёки рецидивланувчи, FDG – тўпловчи фокуслар	Янги ёки рецидивланувчи ўчоқлар

SPD – кўплаб шикастланишлар учун ўтказилган перпендикуляр диаметрлар йиғиндиси

LDi – шикастланишнинг энг узун кўндаланг диаметри
 SDi – LDiга перпендикуляр бўлган калта ўқ
 PPD – LDi ва перпендикуляр диаметрдан ўтказилган крест

5-илова

Deauville шкаласи бўйича ўтказилган даво самарадорлигини баҳолаш Deauville критерийси



6-илова

Нур терапияга клиник ва техник талаблар

Клиник талаблар

КТ тугаши ва нур терапиясининг бошланиши ўртасидаги оптимал интервал 2-4 ҳафтадир (лекин 6 ҳафтадан кўп бўлмаслиги керак).

Кимётерапия бошланишидан олдин касалликни босқичлаш сифати нур терапиясини режалаштириш учун жуда муҳимдир. Клиник текширув, КТ, МРТ бўйича шикастланиш ўчоларининг тавсифи анатомик жиҳатдан аниқ локализацияни, сонини, сантиметрларда максимал ўлчамларини, айниқса массив шикастланиш жойларини, зарарланган ҳудуднинг 3 ўлчамини, шу жумладан узунлигини кўрсатиши керак. Кўкс оралиғи шикастланишини тавсифлашда тўғридан-тўғри рентген тасвиридан медиастинал-торакал индексни (МТИ) аниқлаш керак. Атипик жойлашган зарарланган лимфа тугунлари учун уларни тавсифлашдан ташқари, уларнинг координатларини (осонлик билан аниқланадиган анатомик жойлардан горизонтал ва вертикал равишда см масофада) белгилаш керак. Юқоридаги барча

маълумотларни фронтал проекцияда инсон танасининг анатомик диаграммасида график тасвирлаш тавсия этилади.

КТ бошланишидан олдин, агар дастлабки шикастланиш ҳажми ҳақида тўлиқ маълумот бўлса, гематологлар, онкологлар ва радиологларнинг биргаликдаги маслаҳати тавсия этилади. Шубҳали ёки эҳтимолий шикастланиш жойларини алоҳида ажратиш керак, терапевтик тактикалар олдиндан келишиб олинishi ва КТ тугагандан сўнг қайта муҳокама қилиниши керак.

Барча диафрагма ости шикастланишларида талоқ нурланишини режалаштиришда буйрак функциясини радиоизотоп текшириш тавсия этилади. Битта чап буйрак мавжуд бўлганда ёки ўнг буйрак функциясининг сезиларли даражада бузилишида, талоқнинг нурланишига алтернатива сифатида спленектомиянинг мақсадга мувофиқлиги муҳокама қилиниши керак.

Техник талаблар

Нур терапияси учун Со60 билан гамма нурланишдан, 6 МЭВ ва 18 МЭВ энергия билан фотон нурланишдан фойдаланиш мумкин (нишоннинг чуқур жойлашганида, олдинги-орқа ўлчамларнинг катта ўлчамларида 18 МЭВ қўлланилади). Юзаки жойлашган лимфа тугунларини даволаш учун турли энергияли электрон нурланишдан фойдаланиш мумкин.

ЛТ дозасини ҳисоблаш МКРЕ-50-62 га мувофиқ амалга оширилиши керак. Бу ерда нисбий нуқталар ва умумий дозалар кўрсатилган бўлади. Бир марталик ўчоқли доза 1,8-2,0 Гр дан ошмаслиги керак, даволаш ҳар куни ҳафтасига 5 марта амалга оширилади. НТни жума куни бошлашдан ва НТ курсини душанба куни тугатишдан қочиш керак

Радиология бўлимининг техник жиҳозларига қараб, нур терапиясининг турли усулларида фойдаланиш мумкин: бир нечта фигурали майдонлар билан даволашдан (ҳаддан ташқари ёки кам нурланишни олдини олиш учун қўшни радиация майдонларини аниқ жойлаштиришни талаб қилади) оддий тўқималарга радиация таъсирини минималлаштиришга асосланган конформ нур терапиясининг сўнгги усулларига қадар (IMPT, RAPIDARC).

Даволаш пайтида беморнинг ҳолатини аниқ такрорлаш учун маҳкамлаш мосламалари – бош суянчиқлари, индивидуал пластик ниқоблар, оёқлар учун таянчлардан фойдаланиш керак. сов ва сон лимфа тугунларидан ташқари барча зарарланган ҳудудларни нурлантиришда бир-бирига қарши олд-орқа фигурали майдонлар қўлланилади (улар ҳимоя блоклари ёки тезлаткич диафрагмасининг кўп бўлаккли коллиматорлари ёрдамида ҳосил бўлади).

Лимфа тугунларининг алоҳида гуруҳларини кўшимча нурлантиришда соғлом тўқималарга радиацион зарарни камайтирадиган ҳар қандай майдон қўлланилиши мумкин. Қолдиқ ҳажмли ҳосилаларнинг НТсида нурланишни ҳажмли режалаштириш, тангенциал майдон нурлантириш техникасидан фойдаланиш,

компенсацион клинлардан фойдаланиш ва конформал нур терапия (3D CRT) техникаси тавсия этилади.

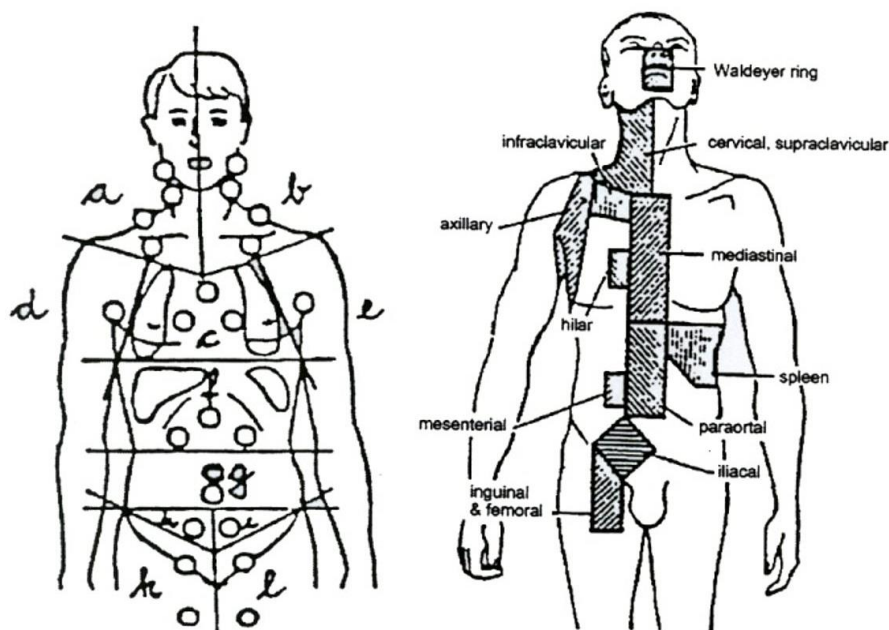
Вальдейер ҳалқасининг лимфоид тўқималари зарарланганда, нурланиш иккита қарама-қарши майдондан амалга оширилади (оғиз бўшлиғини олдиндан санация қилиш, химоя қопқоқларидан фойдаланиш керак).

Ҳар бир даволаш майдони симулятор ёки тезлатгич тасвирини бошқариш тизими ёрдамида рентген суратлари билан тасдиқланиши керак.

Нурланиш ҳажми

Етарли миқдордаги нурланиш ҳажмини танлашда зарарланиш жойлари ва зоналарининг таърифини эслаш керак. 2001 йилда бўлиб ўтган Ходжкин лимфомаси бўйича V халқаро симпозиумда "зона" атамаси Ann Arbor таснифига мувофиқ касаллик ташхис қўйилган анатомик зоналарни англлатиши аниқланди. "Майдон" атамаси кенгрок тушунча бўлиб, майдон бир ёки бир нечта зоналарни ўз ичига олиши мумкин. Шундай қилиб, бир томондаги бачадон бўйни, ўмров усти ва ости лимфа тугунлари бир соҳага киритилган. Медиастинал лимфа тугунлари ва ўпка илдизларининг лимфа тугунлари ҳам бир соҳага бирлаштирилган. Бир соҳа қорин бўшлиғининг "юқори қавати" нинг лимфа тугунлари (жигар дарвозаси, талок дарвозаси ва тутқич илдизи) ва бир соҳа қорин бўшлиғи "пастки қават" лимфа тугунлари (парааортал ва мезентериал) ҳисобланади (1-сурат).

1-сурат. Лимфомаларда шикастланиш майдони ва зоналари



7-илова

Хавф омиллари ва тромботик ва тромбоземболик асоратлар профилактикаси

Талидомид ёки леналидомид қабул қилаётган беморларда хавф омиллари ва тромботик ва тромбоземболик асоратлар профилактикаси

Хавф омиллари	Тавсия этиладиган ҳаракат
<p>Индивидуал хавф омиллари</p> <ul style="list-style-type: none"> • Семириш (ТМИ 30 кг/м²дан кўп); • Дастлабки тромботик ҳодисалар; • Марказий веноз катетер ёки ритмни суний бошқарув ускунаси; • Ассоцирланган касалликлар ёки ҳолатлар: ЮҚТ тизими касалликлари, буйрак сурункали касалликлари, диабет, ўткир инфекциялар, иммобилизация; • Жарроҳлик аралашувлари: цмцмий жарроҳлик, травма, ҳар қандай анестезия; • Эритропоэтинни қўллаш; • Тромбофилиялар. 	<ul style="list-style-type: none"> • Хавф омили йўқ ёки битта хавф омили (индивидуал ёки лимфопрولیфератив касаллик билан боғлиқ): ацетилсалицил кислотаси 80-325 мг кунига 1 маҳал; • 2 ва ундан кўп индивидуал ёки лимфопрولیфератив касаллик билан боғлиқ хавф омили: <ul style="list-style-type: none"> - Низкомолекуляр гепаринлар (эквивалент эноксапарин 40 мг кунига 1 маҳал); <p>ёки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Варфариннинг тўлиқ дозаси (ХММ (МНО) нинг мақсадли кўрсаткичи 2-3)
<p>Лимфопрولیфератив касаллик билан боғлиқ хавф омиллари:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфоманинг, миеломанинг мавжудлиги, айниқса катта инициал ўсма массасида; • Қоннинг юқори ивувчанлиги. 	
<p>Даволаш билан боғлиқ омиллар:</p> <p>Талидомид ёки леналидомиднинг қуйидагилар билан бирга қўлланилиши:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазоннинг юқори дозаси билан (ойига 480 мгдан кўп); • Доксорубицин билан; • Поликимётерапия билан. 	<ul style="list-style-type: none"> • Паст молекуляр гепаринлар (эквивалент эноксапарин 40 мг кунига 1 маҳал); <p>ёки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Варфариннинг тўлиқ дозаси (ХММ (МНО) нинг мақсадли кўрсаткичи 2-3).

Khogana A.A. ва ҳаммуаллифларнинг кимё терапия билан ассоциацияланган тромбоэмболик асоратлар прогностик модели

Беморнинг тавсифи		Баллар
Верификацияланган лимфома		1
Кимё терапия бошлангунча бўлган тромбоцитлар миқдори 350 минг/мкл ва ундан юқори		1
Гемоглобин миқдори 100 г/л.дан паст ёки эритропоэтинларни қўлланилиши		1
Кимё терапия бошлангунча бўлган лейкоцитлар миқдори 11 минг/мкл.дан юқори		1
ТМИ 35 кг/дан юқорим ² дан юқори		1
Балларнинг умумий сони	Хавф тоифаси	Симптом тромбоэмболия хавфи

0	Паст	0,8-3%
1, 2	Оралиқ	1,8-8,4%
3 ва ундан кўп	Юқори	7,1-41%

American Society of Clinical Oncology нинг онкологик беморларда веналар тромбози ва тромбоемболияларни профилактикаси ва даволаш бўйича тавсиялари *

Мақсад	Препарат	Схема ¹
<i>Профилактика</i>		
Жарроҳлик ёки терапевтик профилдаги госпитализация қилинган онкологик беморлар ³	Фракцияланмаган гепарин	5000 ЕД ҳар 8 соатда ²
	Далтепарин	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин	40 мг/сут
	Фондапаринукс ⁴	2,5 мг/сут
<i>Веналар тромбози ва ЎАТЭ (ТЭЛА)ни давоси</i>		
Бошланғич ⁵	Далтепарин ⁴	100 МЕ/кг ҳар 12 соатда
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин ⁶	1 мг/кг ҳар 12 соатда
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин	80 ЕД/кг в/и тез, сўнгра 18 ЕД/кг/соат в/и (юбориш тезлиги АҚТВ**га қараб коррекция қилинади)
	Фондапаринукс ⁶	< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
> 100 кг — 10 мг/сут		
Тинзапарин	175 МЕ/кг/сут	
Узоқ муддатли ³	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут 1 ой давомида, сўнгра 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут ичишга, доза шундай коррекция қилиниши керакки, ХММ (МНО) 2–3 ни ташкил этиши керак
<p>*ЭСЛАТМАЛАР. Антикоагулянт терапиянинг умумий давомийлиги ҳолатнинг хусусиятларига боғлиқ. Фаол хавфли жараёнга ега беморлар одатда камида 6 ой давом этадиган терапияни талаб қилади.</p> <p>Антикоагулянтларни тайинлашнинг нисбий қарши кўрсатмаларига қуйидагилар киради:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Тўхтатиб бўлмас қон кетиш; 		

- Мия ичи қон қуйилишнги ўткир босқичи;
- Қаватга ажралган аорта аневризмаси ёки мия қон томири аневризмаси;
- бактериал эндокардит;
- перикардит;
- Меъда ёки МИТ бошқа қисми ярасининг хуружи;
- Оғир, хавфли кечувчи артериал гипертензия ёки давога бўйсинмайдиган гипертензия;
- Бошнинг оғир травмаси;
- ҳомиладорлик (варфарин);
- гепаринли тромбоцитопения (фракцияланмаган ва паст молекуляр гепарин);
- эпидурал катетерни киритиш.

Қисқартмалар: АҚТВ — актив қисман тромбопластин вақти; ХММ — халқаро меъёрлаштирилган муносабат.

¹Агар алоҳида кўрсатмалар бўлмаса, барча доза тери остига юборилади.

²Шунингдек, 5000 МЕ ни ҳар 12 соатда юбориш ҳам қўлланилади, аммо, одатда бунинг самараси камроқ.

³Муддати касалхонага ётқизиш давомийлигига ёки амбулатор даволанишга ўтишдан олдинги вақтга тенг.

⁴АҚШ FDA ушбу мақсадда қўлланишни таклф этмаган.

⁵Минимал муддат 5–7 кун; варфарин ўтиш мумкин, агар ХММ (МНО) 2 кун кетма-кет мумкин бўлган чегараларда бўлса.

⁶Буйраклар орқали чиқариш катта рол ўйнайди. Агар креатинин клиренси 30 мл/мин дан кам бўлса, препаратни буюрмаслик керак, агар фойдаланиш жуда ҳам зарур бўлса, анти-Ха фаолликка еътибор қаратиш керак.

⁷Одатда назорат кўрсаткичдан 1,5–2,5 марта юқори бўлган АҚТВ қўлланилади. Гепарин 0,3–0,7 МЕ/мл даражасига мос келадиган АҚТВ терапевтик диапазонини аниқлашнинг энг яхши усули - Ха омили даражасини хромоген аниқлашдир.

8-илова

Ўсма лизиси синдроми

Ўсма ҳужайралари парчаланганда, фақат буйраклар орқали чиқариладиган бешта асосий моддалар ҳосил бўлади: пурин парчаланиш маҳсулотлари ксантин, гипоксантин ва сийдик кислотаси; калий; фосфат.

Аллопуринол ксантин оксидазасини ингибирлаш орқали ксантин ва гипоксантиннинг сийдик кислотасига парчаланишини тормозлайди ва қон зардобиди уратлар ҳосил бўлишини камайтиради.

Эрувчанлик чегараси ошиб кетганда, ксантин, гипоксантин ва сийдик кислотаси буйрак каналларида ва йиғувчи найчаларда кристалланиши мумкин. Фосфат калций билан бирикиб, калций фосфат ҳосил қилади ва буйрак каналларида ҳам, тўқималарнинг терминал капиллярларида ҳам чўқади, натижада гипокальциемия,

олиго/анурия ва тўқима некрози пайдо бўлади. Ишқорий муҳитда ксантин ва сийдик кислотасининг эрувчанлиги кислотали муҳитга қараганда анча юқори, аммо ишқорий муҳит, аксинча, калций фосфатнинг чўкиб тушишига ёрдам беради. Бундан ташқари, гипоксантин $\text{pH} > 7,5$ да кристалланиши мумкин. Шунинг учун сийдикни ортиқча ишқорлаштириш ҳам хужайра парчаланиш маҳсулотларининг чўкишига ёрдам беради.

Агар циторедуктив терапия бошланишидан олдин сийдик кислотаси ва / ёки калий, / ёки фосфатлар ва / ёки креатинин даражаси ошса, бу кўрсаткичларни нормаллаштириш чоралари циторедуктив терапия бошланишидан олдин амалга оширилиши керак. Бироқ, ушбу терапиянинг бошланиши 24 соатдан ортиқ кечиктирилмаслиги керак.

Асосий тадбир – юқори диурез - - 100-250 мл/м²/ соатни иницирлаш ва қўллаб қувватлашдир. Агар бунга эришилса, метаболик бузилишлар кам кузатилади.

Етарли миқдордаги инфузия, турли диуретикларни (лазикс, маннитол, албумин) қўллашга қарамай агар етарли диурезга эришиб бўлмаса, гемодиализ учун барча керакли препаратларни ўз вақтида бажариш керак. Бу ҳолда олиго/ануриянинг сабаби - буйракларнинг кенг тарқалган ўсма билан шикастланиши ва / ёки тушувчи сийдик йўллариининг ўсма (лимфома) билан обструкцияси ёки оғир урат ёки калций фосфат нефропатиясининг ривожланиши ёки бу патологик ҳолатларнинг комбинацияси хисобланади.

Гиперкалемия ўткир ўсма лизис синдромининг энг хавфли асоратидир. Агар профилактика / терапевтик чоралардан сўнг калий даражаси ошса ёки дастлаб мавжуд гиперкалемияда у тез пасаймаса, кейинги бир неча соат ичида таҳдидли ҳолат ривожланиши мумкин.

Оғир ўткир ўсма лизис синдроми кўпинча диффуз томир ичи қон ивиши синдромининг (ДВС) гипокоагуляция босқичининг ривожланиши билан мураккаблашади ва янги музлатилган плазма (қунига камида 1000 мл 2 марта), тромбоцитлар концентратлари ва кўпинча плазмаферез билан массив алмаштириш терапиясини талаб қилади.

Ўсма лизиси синдромининг профилактикаси

1. Аллопуринол - суткасига 10 мг/кг, 2-3 қабулда (тах – 600 мг/сут) 3 - 8 кун давомида.
2. Инфузион терапия:
 - Ҳажми = 3000-5000 мл/м²/сут.
 - 5% глюкоза эритмаси ↔ 0,9% NaCl эритмаси = 1 : 1.
 - Пешоб нисбий зичлиги < 1010.
 - Суяқликлар баланси назорати. Баланс: ажралган пешоб миқдори = ажралган суяқлик миқдори – нафас билан йўқотилган суяқлик.

- Назорат тана вазнини суткасига 1-2 марта ўлчаш.
- Диурезни назорат қилиш интенсивлиги беморнинг аҳволи ва ёшига мос келиши керак.
- Пешоб етарли ажралмаганда - лазикс 1-10 мг/кг суткасига вена ичига ёки инфузия билан, ҳатто бироз ҳамроҳ гипопропротеинемияда - альбумин, зарурат бўлса - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
- Инициал инфузия - калийсиз. Бироз гипокалиемия – мақсадга мувофиқ.
- Пешобни ишқорлаштириш: - NaHCO_3 40 - 80 ммоль/л.ни доимий инфузияга кўшиш (ёки 100-200 ммоль/м²/суткасига параллел инфузия).
- Пешоб рНига бос равишда NaHCO_3 зарар ҳажмини регуляция қилиш
- Пешоб рН кўрсаткичи =7,0 бўлса идеал ҳисобланади! - пешоб кислотаси ва ксантин учун етарли эрувчанлик сақланиб қолади ва фосфор калцийли конкрементларни ҳосил қилиш хавфи йўқ бўлади.

Ҳар 12-24 соатда лаборатор назорат: Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфатлар, пешоб кислотаси, креатинин, мочевино, оксил, альбуминга қон биокимёвий таҳлили.

9-илова

Сув-электролитлар бузилишларини коррекцияси

Гиперурекимия	<ul style="list-style-type: none"> • Инфузия миқдорини 5000 мл/м²/суткагача ошириш. • пешоб рН миқдорини қонда фосфатлар миқдори нормал бўлганда =7,5 даражада стабиллаш, қонда қосфатлар миқдори ошганда = 7,0 да сақлаш. Аммо гипоксантиннинг кристалланиш хавфи туфайли сийдикнинг рН қийматини доимий равишда 7,5 да ушлаб туриш мумкин эмас.
Гиперкалиемия	<p><u>$\text{K}^+ > 6$ ммоль/л бўлганда:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • беморни гемодиализга тайёрлаш ва гемодиализ имконияти бўлган тегишли марказга ўтказиш; • кечиктириб бўлмайдиган тадбир сифатида: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, 30-дақиқалик инфузия кўринишида (бу K^+ ни хужайра ичида қайта тақсимланишига олиб келади, 2-4 соатдан кейин эса, K^+ нинг тақсимланиши аввалги ҳолига келади. Бу эса, ўз навбатида, гемадиализга тайёрлашда фақатгина вақтдан ютишдир). • ЭКГ да ўзгаришлар бўлганда: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг вена ичига секин (брадикардия хавфи) + NaHCO_3 - 2 ммоль/кг вена ичига секин. <p><u>$\text{K}^+ > 7$ ммоль/л. бўлганда:</u> тезкор - гемодиализ! Ва агар техник имконият бўлса – ритмни трансвеноз юрак регулятори.</p>
Гиперфосфатемия	<p>($\text{P}^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ ёки 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфузия миқдорини 5000 мл/м²/суткагача ошириш. • Пешоб рН кўрсаткичи 7,0 дан юқори бўлмаслиги керак

	<ul style="list-style-type: none"> • aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. буюриш (овқат фосфатларини боғлаш учун). • гипокальциемияда – кальцийни юбориш фақатгина гипокальциемия симптомлари ривожлангандагина кўрсатма бўлади (фосфат кальцийнинг чўкмага тушиб қолиши сабабли). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг вена ичига, секин (монитор, брадикардия хавфи). • агар фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) ёки фосфат кальция > 6,0 ммоль/л. бўлса – тезкор гемодиализ
Гипокальциемия	<p>Коррекция фақат гипокальциемиянинг клиник белгилари пайдо бўлганда амалга оширилади:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг вена ичига, секин (монитор, брадикардия хавфи); • Гипомагнезиемияда Mg^{++} концентрацияси назорати: 0,2 - 0,8 мэкв/кг/суткаига узоқ вақтли вена ичи инфузияси билан магний коррекцияси қилинади (25% углеводород магнезияси эритмасини 0,1-0,4 мл/кг/суткаига).
Олиго-/анурия	<p>Фуросемид суткаига 10 мг/кг юборилишига ва соатига 130-200 мл/м² ҳажмда инфузион терапияга қарамасдан, пешобнинг соатига 50 мл/м² дан кам ажралиши.</p> <p>Соатига < 5 мл/м² «одатий» тушунчаси ушбу ҳолатда қўлланилмайди. Диурезни фақат реал юборилган суюқлик ҳажми билан бирга баҳолаш керак.</p> <p>Эҳтимолий сабаблар:</p> <ul style="list-style-type: none"> • УТТ: Пешоб чиқариш йўллариининг обструкцияси; Буйраклар инфилтрацияси. • лаборатория: K^+, Ca^{++}, пешоб кислотаси, фосфат. • пешоб: урат кристаллари, фосфат кальций кристаллари. • терапия: гемодиализ, энг кечи $K^+ > 6$ mmol/L га кўтарилганда.
Гемодиализ учун кўрсатмалар	<ul style="list-style-type: none"> • Етарли инфузион даво ва диуретикларга қарамасдан $K^+ > 7$ mmol/L ёки > 6 mmol/L га кўтарилиши; • фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) ёки СахР маҳсулотлари > 6,0 ммоль/л • Фуросемид суткаига 10 мг/кг юборилиши ва соатига 130-200 мл/м² инфузион терапияга қарамасдан пешобнинг соатига 50 мл/м² дан кам ажралиши. • Пешоб чиқариш йўллариининг икки томонлама юқори ёки тўла обструкцияси

**«МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМА»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ТИББИЙ
АРАЛАШУВЛАР МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- ХКТ код (лар) и:

КХТ-10:	
C83.0	– Диффуз ноходжин лимфомаси, майда хужайрали
Юклаш (ХКТ-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
КХТ-11:	
2A85.5	– Мантий-хужайрали ноходжин лимфомаси
Юклаш (ХКТ-11 дан ҳавола): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Асосий қисм.

- Кириш

Мантий-хужайрали лимфома (МХЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) Бу Ноходжин лимфомасининг ноёб кичик тури ҳисобланади (НХЛ, ингл. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). У t(11;14) (q13;q32) [2] [3] [4] хромосома транслокацияси ва циклин D1 ядро оксили гиперэкспрессияси билан ажралиб туради.

МХЛ билан оғриган беморларнинг аксарияти касалликнинг ривожланган босқичида (инглизча advanced stage disease), яъни МХЛнинг лимфа тизимидан ташқарига чиққанда шифокорлар эътиборига тушади. Ҳар бир бемор учун мавжуд бўлган клиник ва биологик хавф омилларига мувофиқ, МХЛ ёки секин, аммо барқарор прогрессив (индолент), ёки аксинча, тажовузкор, тез ривожланувчи кечишга эга бўлиши мумкин.

Бугунги кунга келиб, МХЛ учун фақат вақтинчалик ремиссияларга эмас, балки радикал даволанишга (барча МХЛ хужайраларининг танадан тўлиқ йўқолиши ва касалликнинг кейинги рецидивининг йўқлигига) олиб келадиган даволаш деярли йўқ. Ушбу қоидадан ягона истисно - аллоген гематопозтик ўзак хужайралари трансплантацияси. Ушбу усул ҳақиқатан ҳам МХЛни тубдан даволашга қодир (гарчи барча ҳолатларда бўлмаса ҳам) ва рецидивлар бўлмаслиги учун имконият беради. Шу билан бирга, ёш беморларда юқори дозали кимётерапия ва аутологик гематопозтик ўзак хужайралари трансплантацияси ёрдамида кейинчалик консолидация қилинадиган замонавий иммунокимётерапия режимлари, МХЛнинг такрорий рецидивларида ёки биринчи линия терапияга резистентликда изчил фойдаланиш учун самарали алтернатив иммунокимётерапия режимларининг кўпайиши, МХЛни даволашда янги таргет дориларнинг пайдо бўлиши ва қўллаб-қувватловчи терапия стратегияларини ишлаб чиқиши, умумий ва рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келди. Янги ташхисланган МХЛ беморларининг яшовчанлик медианаси сўнгги йилларда 3 йилдан 6 йилгача ошди.

Мантй-хужайрали лимфома ёки мантй зона хужайраларидан лимфома — В-хужайрали ўсма бўлиб, цитогенетик жиҳатдан t(11;14) (q13;q32) нинг ёки унинг кам учровчи шакллари t(2;11) (p11;q13) нинг ва t(11;22) (q13;q11) нинг транслокацияси билан намоён бўлади. Бу эса протоонкоген CCND1 (BCL1, PRAD1) нинг иммуноглобулинлар енгил занжири генлари локусларида қайта қурилишига олиб келади (1% дан кам ҳолатларда) [1].

NB! МХЛ янги аниқланган ноходжкин лимфомаси ҳолатларининг 3-10 фоизини ташкил қилади. Ғарбий Европа, Скандинавия ва АҚШда унинг частотаси 100000 аҳолига 0,5 дан 0,7 гача тўғри келади. Кўпинча 60 ёшдан ошган эркаклар касалланади (ўртача ёш 65-75 ёш, М:А / 2:1) [2]. МХЛда экстранодал локализация: меъда-ичак тракти (меъда-ичак трактининг лимфоматоз полиплари), урогенитал тизими, ўпкалар, бош ва бўйиннинг юмшоқ тўқималари, кўзнинг периорбитал тўқималари ва марказий асаб тизимининг шикастланиши.

2. Мазкур нозологияда танланган тиббий муолажа ва/ёки жаррохлик амалиётининг қўлланилиши тартиби.

1) Муолажа ёки аралашувнинг мақсади:

- ўсма ўсишини стабиллаштириш ва оғир ҳамроҳ симптомларни бартараф этиш учун ўсма жараёнининг тўлиқ ёки қисман регрессиясига эришиш ва паллиатив даволаниш мақсадида кимётерапия ва/ёки нур терапияси ўказилади.

2) Муолажа ёки аралашувга қарши кўрсатмалар:

- беморнинг оғир ҳолати – ECOG III–IV;
- фаол босқичдаги туберкулез;
- декомпенсация босқичидаги ҳамроҳ касаллик;
- ўтқир кечиктириб бўлмайдиган ғолатлар (миокард инфаркти, инсульт);
- септи к ҳолат;
- қон кетиш хавфи билан, парчаланиш бўсқичидаги ўсмалар (нур терапия учун);
- психорган касалликлар (шизофрения, кучли тутқаноқ синдроми билан эпилепсия);
- Беморнинг Карновский шкаласи бўйича 60%дан кам бўлган оғир ҳолати.

3) Муолажа ёки аралашувга кўрсатмалар:

- жаррохлик даволаш ёки биопсиядан кейин ташхисни мажбурий морфологик текшириш билан ҳар қандай босқичдаги Мантй-хужайрали лимфоманинг мавжудлиги;
- жаррохлик даволаш ёки очик биопсиядан сўнг ташхисни морфологик тасдиқлаш билан иккиламчи (метастатик ёки бирламчи аниқланган ўчоқсиз) ўсманинг мавжудлиги ёки метастазнинг морфологик тасдиғининг йўқлиги,

аммо Мантий -хужайрали лимфоманинг асосий ўчоғининг гистологик текшируви мавжудлиги.

Кимё ва/ёки нур терапия қуйидаги мақсадди ўтказилади:

- Ўсма хужайралари йўқ қилиш;
- Ўсма ўлчамларини кичрайтириш, уни ўсишдан тўхтатиш;
- ХЛ рецидивини бартараф этиш;
- Даволашнинг асосий усули сифатида у бутун танага таъсир қиладиган тизимли хавфли ўсмалар, шу жумладан, Мантий -хужайрали лимфома учун кўрсатма ҳисобланади. Мутахассислар препаратнинг дозасини диққат билан танлайдилар: агар у жуда кичик бўлса, даволаниш самарадорлиги камаяди, агар у юқори бўлса, ножўя таъсирлар хавфи ортади.

4) Муолажа ёки аралашувни бажарадиган мутахассисга талаблар [8]:

Аҳолига онкологик ёрдам кўрсатадиган тиббий ташкилотларнинг онкологик, кимётерапевтик ва радиологик бўлимлари бўлимларида ишлайдиган ходимлар зарур ҳужжатлар билан тасдиқланган тегишли билим ва малакага эга бўлиши ва А гуруҳи ходимларига тегишли бўлиши ва радиоактив ва ионлаштирувчи нурланиш манбалари билан ишлаш имкониятига, шунингдек, радиацион хавфсизлик бўйича курсларни тугатганлиги тўғрисида муддати ўтган сертификатларга эга бўлиши керак.

- "Онкология", "кимётерапия", "нур терапияси" (радиацион онкология) мутахассисликлари бўйича сертификатга эга бўлган, камида 5 йиллик касбий тажрибага эга, сўнгги 5 йил ичида камида 216 соат давомида кимёвий ва/ёки радиация терапиясининг юқори технологияли усуллари бўйича малака оширган мутахассис;

- Физика бўйича олий маълумотли ва/ёки олий техник маълумотга эга бўлган, мутахассислик бўйича камида 3 йиллик иш тажрибасига эга, чизиқли тезлатгичлар билан ишлашда камида 2 йиллик тажрибага эга мутахассис.

5) Асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:

Амалиёт ёки аралашувга тайёргарлик кўришда мажбурий диагностика чоралари рўйхати:

1. ҚУТ лейкоформула ва тромбоцитлар миқдорини ҳисоблаш билан;
2. Қон биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
3. АВО тизими бўйича қон тугуҳини аниқлаш;
4. Резус-факторни аниқлаш;
5. Пешоб умумий таҳлили;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Коптокча фильтрацияси тезлигини аниқлаш;
8. ИФА ёки ИХЛ усулида вирусли гепатит Б ва С маркерларини аниқлаш

9. ИФА усулида ОИВ-инфекцияни аниқлаш (HIVAg/anti-HIV);
10. В ва С вирусли гепатитлари учун ПЗР (сифатли)
11. Заҳмга серологик реакциялар мажмуаси;
12. Биоптатни гистологик текшириш (лимфа тугуни, ҳосилани)*
13. Ёнбош суяги қиррасининг гистологик текшируви**
14. Биоптатни иммуногистокимёвий текшируви (лимфа тугунлари, ҳосила, трепанобиоптатни);
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ;
17. Қорин бўшлиғи, буйраклар УТТси;
18. Бутун тана ПЭТ/КТси***
19. Контрастли КТ ****

Амалиёт ёки аралашувга тайёргарлик кўришда мажбурий диагностика чоралари рўйхати:

1. ПЗР усулида Эбштейн-Барр вируси, 1-2 тип герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз;
2. В ва С гепатит вирусларига ПЗР (миқдорий);
3. COVID-19га ПЗР;
4. Қонни кислота ишқорий ҳолати (КИХ) ва газларга аниқлаш;
5. Орқа мия суюқлигини текшириш: ликворнинг умумий таҳлили +/- вирусологик, бактериологик текшириш;
6. Бевосита ва билвосита Кумбс реакцияси;
7. Стандарт цитогенети текшириш;
8. FISH усулида ва молекуляр-генетик текшириш;
9. Қерритин, фолатлар, зардоб темири, Витамин В12ни аниқлаш;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Фертил ёшидаги аёлларда – ҳомиладорликка тест, ХГЧни аниқлаш;
14. Миелограмма;
15. Периферик қон ИФТси;
16. Инсон Т-лимфотроп вируси I/II-IgG га антитана;
17. Стандарт –цитогенетик текшириш;
18. FISH ва ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
19. Бурун ёндош бўлиқлари рентгенографияси;
20. Ортопантомограмма;
21. Кўкрак сегментини компьютер томографияси;
22. Бош, бўйин ва қорин бўшлиғини контрастли КТси;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
27. Спирография;
28. Бош мия МРТси;
29. Плеврал бўшлиқ, периферик лимфа тугунлар, кичик чанок, ковуқ УТТси;

30.Холтер – мониторинг билан ЭКГ

* Агар аввал ўтказилмаган бўлса.

** Касалликнинг бошланишида (агар у илгари бажарилмаган бўлса) ва қайта босқичлаш пайтида (суяк илиги дастлабки шикастланганда).

*** Касалликнинг бошланишида ва қайта босқичлаш пайтида бажариш керак.

**** ПЭТ/КТ ўтказиш мумкин бўлмаган ҳолларда.

б) Муолажа ёки аралашувни ўтказишга қўйиладиган талаблар:

А) Малакали персонал [8] (4-бўлим -процедура ёки аралашувни амалга оширадиган мутахассисга қўйиладиган талабларга қаранг).

Кимётерапевт (онколог) хонаси / бўлимнинг тавсия этилган кадрлар стандартлари

Т/р	Лавозим номи	Лавозим сони
1.	Шифокор-онколог (кимё терапевт, нур терапевт)	200 минг катталар учун 1 та
2.	Ҳамшира	1 та кимё терапевт учун 1 та
3.	Муолажа хонаси ҳамшираси	1
4.	Санитар	Кимё терапия ва онкология хонаси учун 1 та; "Кимётерапия" ва "онкология" соҳасида стационар (кундузги стационар) шароитда тиббий ёрдам кўрсатувчи 2 ётоқ жой учун 1 та (агар кимётерапия ва/ёки онкология хонаси бўлса)
5.	Палата (пост) ҳамшираси	"Кимётерапия" ва "онкология" соҳасида стационар (кундузги стационар) шароитда тиббий ёрдам кўрсатувчи 2 ётоқ жой учун 1 та (агар кимётерапия ва/ёки онкология хонаси бўлса)
6.	Беморларга қаров бўйича кичик тиббий ходим	"Кимётерапия" ва "онкология" соҳасида стационар (кундузги стационар) шароитда тиббий ёрдам кўрсатувчи 2 ётоқ жой учун 1 та (агар кимётерапия ва/ёки онкология хонаси бўлса)

Б) Хавфсизлик чораларига риоя қилиш талаблари [8]: Ўзбекистон Республикасининг норматив-ҳуқуқий ҳужжатларига мувофиқ кимёвий ва радиацион хавфсизликнинг барча санитария нормалари ва қоидаларига риоя қилиш.

В) Жиҳозланишга талаблар:

Кимётерапевт (онколог) хонаси/бўлимининг жиҳозланиш стандарти

Т/р	Ускуна номи	Сони, дона
1.	Тиббий пол тарозилари (масалан, тиббий электрон тарозилар ВМЭН-150-50/100- Д-А)	1
2.	Биноккуляр микроскоп (масалан, микроскоплар ва еҳтиёт қисмлар)	1
3.	Шахсий компютери билан гематологнинг иш жойи (масалан, шифокор учун стол)	1
4.	Бўй ўлчагич (масалан, Ростомер РМ-1)	1
5.	Шахсий компютер билан ҳамширанинг иш жойи	Шифокорлар сонига қараб
6.	<u>Дезар</u>	1
7.	<u>Кушетка</u>	1
8.	Биоматериалларни ташиш учун контейнер	1
9.	Дори-дармонлар ва препаратлар учун шкаф (масалан, ШМ-02-МСК тиббий металл шкафи)	1
10.	Амбу қопи (масалан, Westmed 562048 нафас олиш аппарати (Амбу типдаги қоп))	1
11.	Манипуляцион столча (масалан, битта тортма ва иккита жавонли СМ2-Л-М манипуляцион столи)	1
12.	Кичик жарроҳлик столи	1
13.	Музлаткич камераси билан маиший совуткич	1
14.	<u>Кушетка</u> *	1
15.	Перистальтик ҳажмли метрик инфузион насос*	1
16.	Шприцли инфузион насос*	1
17.	Кимётерапия препаратларини суюлтириш учун дудбўронли шкаф *	1
18.	Биоматериалларни ташиш учун контейнер*	1
19.	Томчи дорилар учун ғилдиракли стойкалар*	2
20.	Донорлик креслолари*	2
21.	Дори-дармонлар ва препаратлар учун шкаф* (масалан, ШМ-02-МСК тиббий металл шкафи)	1
22.	Амбу қопи* (масалан, Westmed 562048 нафас олиш аппарати (Амбу типдаги қоп))	1
23.	Музлаткич камераси билан маиший совуткич*	1

24.	2-14 градусли фармацевтик совуткич* (масалан, ХФ-250-2 ПОЗИС фармацевтик совуткич)	1
25.	Лаборатор центрифуга (1,5-3 минг об/мин)*	1
26.	Манипуляцион столча* (масалан, битта тортма ва иккита жавонли СМ2-Л-М манипуляцион столи)	1
27.	Дезар*	1

* "Кимётерапия" ва "онкология" соҳасида стационар (кундузги стационар) шароитда тиббий ёрдам кўрсатувчи кимётерапия (онколог) хонасини жиҳозлаш

Нур терапия ўтказиш учун:

- чизиқли тезлаткич ёки гамма терапевтик ускуна;
- барабан фантом (қурилманинг ишлашини текшириш ва калибрлаш учун);
- СВСТ тасвирлаш тизимининг Хаунсфилд бирликларини калибрлаш учун фантом;
- термопластик ниқоблар учун терморегуляцияланган ванна/печ;
- вакуум матраслар учун насос;
- ўрнатилган, тўлиқ интеграциялашган дозиметрик режалаштириш тизими;
- дозиметрик ускуналарнинг стандарт тўплами;
- Виртуал симуляция функцияси ва столда махсус мослаштирилган текис дека билан камида 80 см апертура билан КТ;
- Виртуал симуляция функцияси ва столда махсус мослаштирилган текис дека билан камида 80 см апертура билан МРТ.
- подголовник;
- вакуумли матрац;
- каплар, загубниклар;
- индексли рамка;
- тизза остика қўйиш мосламалари;
- термопластик пластинлар (маскалар)

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Бемор томонидан тайёрланган томографик тасвирлар ва кўрсатмалар асосида, шунингдек беморни текшириш натижасида касалликнинг ўчоғи ва тананинг умумий ҳолати аниқланади, кимётерапия ва / ёки нур терапиясининг мақсадга мувофиқлиги ҳисобланади.

Биринчи ташриф куни кимётерапевт ва / ёки нур терапия онкологи томонидан тиббий кўрикдан ўтилади ва керакли текширувларни тайинлайди.

Шифокор беморга унинг касаллигининг хусусиятларини ва даволаш усулини тушунарли тарзда тушунтиради, бемордан симптомлар ҳақида батафсил сўраб суриштиради ва барча мавжуд маълумотларга асосланиб қарор қабул қилади.

Касалликнинг ҳолатига қараб, кимёвий терапия ва/ёки нур терапияси ноўрин деб ҳисобланиши мумкин.

Кимёвий ва/ёкинур терапияси курсини тайинлаш кимётерапевт ва / ёки радиолог томонидан ва беморнинг ёзма розилиги билан ҳал қилинади.

Даволаш режими клиник кўрсатмалар ва тадқиқот протоколларига мувофиқ белгиланади. Терапевтик дозалар ўсманинг гистологик турига, локализациясига, босқичига ва тарқалишига қараб танланади.

Кимётерапия ва / ёки нур терапиясини ўтказиш тўғрисида қарор беморни кенг қамровли текширувдан, аниқ ташхисдан сўнг қабул қилинади. Жараён олдида бемор премедикация қилинади — организмга қилиниши кутилаётган даволанишни яхши кўтариши учун бир қатор дорилар қўлланилади:

- гепатопротекторлар;
- қайт қилишга қарши дорилар;
- иммуномодуляторлар;
- пробиотиклар ва бошқалар.

Кимётерапия ва / ёки нур терапиясининг ҳар бир курсидан олдин бемор бир қатор қон ва сийдик синовларидан ўтади, агар керак бўлса, муайян ҳолатга қараб баъзи органларнинг ултратовуш текшируви, ЭКГ ва бошқа бир қатор текширувлардан ўтади.

8) Муолажа ёки аралашувнинг самарадорлиги кўрсаткичлари.

ХЛ билан оғриган барча беморларга, КТнинг 2 ва 4 циклидан сўнг, кимётерапевтик босқич тугагандан сўнг ва бутун даволаш дастури тугагандан сўнг, беморни кейинги олиб бориш тактикасини белгилаш мақсадида, лимфомани даволашга жавоб беришнинг стандарт мезонларига мувофиқ терапияга жавобни баҳолаш тавсия этилади [3,4].

Касаллик бошланишидаги беморларда ва қайта босқичлаш учун ПЭТ/КТ ўтказилади, даволаш самарадорлиги эса Deauville шкаласи бўйича баҳоланади (5-иловага қаранг).

ПЭТ/КТ ўтказилмаган беморлар гуруҳига эса, баҳолаш ЛПКлар учун самарадорликни умумий қабул қилинган мезонларига асосан баҳоланади:

3-жадвал.

Тўла ремиссия (ТР):	<p>1. Касалликнинг барча кўринишларининг, шу жумладан лаборатория ва радиацион диагностика усуллари билан аниқланганларининг, шунингдек клиник белгиларнинг, агар улар даволаниш бошланишидан олдин содир бўлган бўлса, тўлиқ йўқолиши.</p> <p>2. Лимфа тугунлари ўлчамлари:</p> <p>а) энг катта диаметри $\leq 1,5$см, агар даволашдан олдин лимфа тугунлар ўлчамлари 1,5смдан катта бўлган бўлса;</p> <p>б) энг катта диаметри $\leq 1,0$см, агар даволашдан олдин лимфа тугунлар ўлчамлари 1,5 –1,1см бўлган бўлса;</p> <p>3. Агар даволашдан олдин жигар, талоқ катталашган бўлса, пайпасланмайди, нур усуллари ёрдамида ҳажмли ҳосила уларда аниқланмайди;</p> <p>4. Суяк кўмига ўсмали зарарланишсиз. Агар суяк кўмигининг морфологик текшируви натижаси турлича бўлса,</p>
---------------------	---

	<p>шикастланишнинг бор ёки йўқлиги иммуногистокимёвий усулда аниқланиши керак.</p> <p>ТР тасдиқланган ҳисобланади, агар эришилган самара 2 ҳафтадан ортиқ сақланса ёки кейинчалик янада яхшиланиш кузатилса.</p>
Ишончли бўлмаган тўла ремиссия (ибТР):	<p>1. Қолдиқ ўзгаришлар фақатгина нурли текшириш усуллари ёрдамида аниқланган бўлса (бу, айниқса, массив ўсма шикастланиш жойида, кўпинча кўкс оралигида қолдиқ ҳажмли ҳосилалар учун тўғри келади), дастлабки иккита энг катта диаметрлари суммаси ўлчами 75%дан ортиқ кичрайганда. Ушбу қолдиқ ўзгаришлар 3 ойдан ортиқ вақт давомида катталашмаслиги керак.</p> <p>2. Бошқа кўрсаткичлар бўйича– тўла ремиссия мезонлари билан мос келиши.</p>
Қисман ремиссия (ҚР):	<p>1. Барча ўлчанувчи ўчоқлар (лимфо тугунларнинг ва /ёки экстранодал шикастланиш ўчоқларининг) диаметрлари суммасининг 50%дан кам бўлмаган кичрайиши. Агар шикастланган ўчоқларнинг энг катта диаметри ўлчами 3 смдан кичик бўлса, 2 та энг катта ўчоқ энг катта ўлчами 50%дан кўп кичрайиши керак. Агар 6 тадан кўп 3 смдан катта ўчоқлар мавжуд бўлса, иккита перпендикуляр йўналишда аниқ ўлчаш мумкин бўлган 6 та ўчоқни баҳолаш етарли бўлади.</p> <p>Медиастинал ва/ёки ретроперитонеал шикастланиш ўчоқлари мавжуд бўлса, улар ўлчанганда албатта ҳисобга олиниши керак.</p> <p>2. Янги шикастланиш ўчоқларининг йўқлиги, аввал ташҳисланган шикастланиш ўчоқларининг бирортаси катталашинининг йўқлиги.</p> <p>3. Бошидан суяк кўмиги зарарланган ҳолатда, ҚРни аниқлашда суяк кўмигининг ҳолати аҳамиятсиз. Аммо даволаш жараёнида ва/ёки даво якунлангандан сўнг суяк кўмигида зарарланиш ўчоғининг сақланиб қолиши, албата ўсма ҳужайраларининг ҳолатини аниқлаш талаб этилади. Бошидан суяк кўмиги зарарланган беморларда агар даво якунлангач клиник жиҳатдан ТР кузатилса, лекин суяк кўмиги шикастланиши сақланиб қолса, ёки суяк кўмигини баҳолаш имконсиз бўлса, жараён ҚР деб баҳоланади.</p>
Стабилизация (Ст)	<p>Ўсма кўрсаткичлари ТРга ҳам, ҚРга ҳам, прогрессияланиш мезонига ҳам тўғри келмайди.</p>
Рецидив (ТРдан сўнг) ёки прогрессиялани	<p>1. Бошқа шикастланиш ўчоқлари ўлчамларининг ўзгаришидан қатъий назар, даволаш жараёнида ёки якунлангач, энг катта ўлчами 1,5 смдан катта бўлган янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши (лимфа тугунлари ёки экстранодал локализацияли ҳажмли ҳосилаларнинг катталашини).</p>

ш (ҚР ёки СТдан сўнг)	2. Аввалдан маълум бўлган ўчоқлардан энг камида биттасининг минималдан 25%дан кўп катталариши. 1 смдан кичик ўчоқлар учун – 1,5 см ва ундан кўп катталариши.
--------------------------	--

**«МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- ХКТ код (лар) и:

КХТ-10:	
C83.0	– Диффуз ноходжкин лимфомаси, майда хужайрали
Юклаш (ХКТ-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
КХТ-11:	
2A85.5	– Мантий-хужайрали ноходжкин лимфомаси
Юклаш (ХКТ-11 дан ҳавола): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Асосий қисм.

- Кириш

Мантий-хужайрали лимфома (МХЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) Бу Ноходжин лимфомасининг ноёб кичик тури ҳисобланади (НХЛ, ингл. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). У t(11;14) (q13;q32) [2] [3] [4] хромосома транслокацияси ва циклин D1 ядро оқсили гиперэкспрессияси билан ажралиб туради.

МХЛ билан оғриган беморларнинг аксарияти касалликнинг ривожланган босқичида (инглизча advanced stage disease), яъни МХЛнинг лимфа тизимидан ташқарига чиққанда шифокорлар эътиборига тушади. Ҳар бир бемор учун мавжуд бўлган клиник ва биологик хавф омилларига мувофиқ, МХЛ ёки секин, аммо барқарор прогрессив (индолент), ёки аксинча, тажовузкор, тез ривожланувчи кечишга эга бўлиши мумкин.

Бугунги кунга келиб, МХЛ учун фақат вақтинчалик ремиссияларга эмас, балки радикал даволанишга (барча МХЛ хужайраларининг танадан тўлиқ йўқолиши ва касалликнинг кейинги рецидивининг йўқлигига) олиб келадиган даволаш деярли йўқ. Ушбу қоидадан ягона истисно - аллоген гематопоестик ўзак хужайралари трансплантацияси. Ушбу усул ҳақиқатан ҳам МХЛни тубдан даволашга қодир (гарчи барча ҳолатларда бўлмаса ҳам) ва рецидивлар бўлмаслиги учун имконият беради. Шу билан бирга, ёш беморларда юқори дозали кимётерапия ва аутологик гематопоестик ўзак хужайралари трансплантацияси ёрдамида кейинчалик консолидация қилинадиган замонавий иммунокимётерапия режимлари, МХЛнинг такрорий рецидивларида ёки биринчи линия терапияга резистентликда изчил фойдаланиш учун самарали алтернатив иммунокимётерапия режимларининг кўпайиши, МХЛни даволашда янги таргет дориларнинг пайдо бўлиши ва қўллаб-қувватловчи терапия стратегияларини ишлаб чиқилиши, умумий ва рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келди. Янги ташхисланган МХЛ беморларининг яшовчанлик медианаси сўнгги йилларда 3 йилдан 6 йилгача ошди.

Мантй-хужайрали лимфома ёки мантй зона хужайраларидан лимфома — В-хужайрали ўсма бўлиб, цитогенетик жиҳатдан t(11;14) (q13;q32) нинг ёки унинг кам учровчи шакллари t(2;11) (p11;q13) нинг ва t(11;22) (q13;q11) нинг транслокацияси билан намоён бўлади. Бу эса протоонкоген CCND1 (BCL1, PRAD1) нинг иммуноглобулинлар энгил занжири генлари локусларида қайта қурилишига олиб келади (1% дан кам ҳолатларда) [1].

NB! МХЛ янги аниқланган ноходжкин лимфомаси ҳолатларининг 3-10 фоизини ташкил қилади. Фарбий Европа, Скандинавия ва АҚШда унинг частотаси 100000 аҳолига 0,5 дан 0,7 гача тўғри келади. Кўпинча 60 ёшдан ошган эркаклар касалланади (ўртача ёш 65-75 ёш, М:А / 2:1) [2]. МХЛда экстранодал локализация: меъда-ичак тракти (меъда-ичак трактининг лимфоматоз полиплари), уrogenитал тизими, ўпкалар, бош ва бўйиннинг юмшоқ тўқималари, кўзнинг периорбитал тўқималари ва марказий асаб тизимининг шикастланиши.

- Профилактика ёки реабилитация тушунчаси

Профилактик тиббиёт (манбани юклаб олиш учун ҳавола: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактология, греч. πρόφύλακτικός — «эҳтиёт қилувчи»^[1] и λόγος — «таълимот, фан») — тиббиётдаги фан ва амалиёт, касалликлар ва шикастланишлар пайдо бўлишининг олдини олиш, уларнинг ривожланиши учун хавф омилларини олдини олиш ва йўқ қилишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуи дир^{[2][3]}.

Аслида профилактика қуйидагиларга бўлинади^[4]:

- Индивидуал ва жамоат (ижтимоий);
- Бирламчи, иккиламчи ва учламчи.

Профилактика доирасида юқумли касалликлар ва психопрофилактиканинг ўзига хос профилактикаси ҳам мавжуд^[4].

Профилактика тиббиётнинг асосий йўналиши ҳисобланади[2] [5] ва соғлиқни сақлашнинг юқори ҳолатини таъминлаш ва касалликларнинг олдини олиш мақсадида давлат, ижтимоий-иқтисодий, гигиеник ва терапевтик-тиббий характердаги тадбирларни ўз ичига олади. Бу нафақат тиббий манипуляцияларни, балки Қонунчилик, ташкилий, экологик [6], меъморий ва режалаштириш, санитария-техник, аҳолининг тиббий масалалари бўйича таълим [7] тадбирларни ҳам назарда тутлади. Бу омиллар ва хавфларнинг касалликлар билан боғлиқлигини илмий статистик сабабий таҳлилига асосланган[8] [9].

Профилактик чора-тадбирлар соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим таркибий қисми бўлиб, аҳоли ўртасида тиббий-ижтимоий фаоллик ва соғлом турмуш тарзини рағбатлантиришга қаратилган.

Амалдаги профилактика чоралари бир кишининг танасида кейинги касалликларга олиб келиши мумкин бўлган ўзгаришларни аниқлаш ва касалликларнинг олдини олишга қаратилган мақсадли чораларни кўриш орқали

тўлиқ соғлом инсон ҳаётини узайтиришга интилади. Касалликнинг олдини олишга бундай индивидуал ёндашув профилактика тиббиёти томонидан кўриб чиқилади^{[10][11]}.

Тиббий реабилитация (манбани юклаб олиш учун ҳавола: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (лот. *rehabilitatio*, тиклаш^[1]) — касаллик ёки шикастланиш натижасида бузилган ёки бутунлай йўқолган инсон танасининг нормал ақлий ва физиологик функцияларини (эҳтиёжларини) максимал даражада тиклаш ёки қоплашга қаратилган тиббий, педагогик, психологик ва бошқа турдаги чора-тадбирлар мажмуасидир. Эҳтиёжларга мисоллар: соғлом бўлиш, жисмоний фаоллик, ҳаракат еркинлиги, ҳаракатларнинг мустақиллиги, одамлар билан мулоқот қилиш, зарур маълумотларни олиш, меҳнат ва бошқа фаолият орқали ўзини ўзи англаш^{[2][3][4]}.

Даволашдан фарқли ўлароқ, реабилитация танадаги патологик жараённинг ўткир босқичи бўлмаганда амалга оширилади^[5].

Тиббий реабилитация реабилитациянинг бошқа турлари — жисмоний, психологик, меҳнат, ижтимоий, иқтисодий турлари билан чамбарчас боғлиқ.

2.1. Профилактика ёки реабилитация турлари.

Саломатлик ҳолатига, касаллик ёки оғир патология учун хавф омилларининг мавжудлигига қараб, профилактиканинг 3 турини кўриб чиқиш мумкин.

1. **Бирламчи профилактика** — касалликларнинг ривожланиши учун хавф омилларининг пайдо бўлиши ва таъсирини олдини олиш бўйича чора-тадбирлар тизими (дезинсекция, эмлаш, оқилона иш ва дам олиш, оқилона сифатли овқатланиш, жисмоний фаоллик, атроф-муҳитни муҳофаза қилиш)дир. Бир қатор бирламчи профилактика чоралари миллий миқёсда амалга оширилиши мумкин. Касалликларнинг олдини олиш ва фаровонликни яратиш умр кўриш давомийлигини узайтиради^[17]. Саломатликни мустаҳкамлаш тадбирлари маълум бир касаллик ёки ҳолатга қаратилган эмас, балки саломатликни мустаҳкамлашга ҳисса қўшади. Бошқа томондан, махсус ҳимоя касалликларнинг бир тури ёки гуруҳига қаратилган ва соғлиқни сақлашни ривожлантириш мақсадларини тўлдиради ^[17]. Бирламчи профилактиканинг асосий тамойиллари: 1) профилактика чораларининг узлуксизлиги (антенатал даврдан бошлаб ҳаёт давомида); 2) профилактика чораларининг табақалаштирилган табиати; 3) профилактиканинг оммавий табиати; 4) профилактиканинг илмий табиати; 5) профилактика чораларининг комплекслиги (профилактикада тиббиёт муассасалари, ҳокимият органлари, жамоат ташкилотлари, аҳоли иштирок этади)^[16].

2. **Иккиламчи профилактика** — муайян шароитларда (стресс, иммунитетнинг заифлашиши, тананинг бошқа ҳар қандай функционал тизимларига ортиқча юк) касалликнинг бошланиши, кучайиши ва қайталанишига олиб келиши мумкин бўлган аниқ хавф омилларини бартараф этишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуасидир. Иккиламчи профилактиканинг энг самарали усули бу касалликларни эрта аниқлаш, динамик кузатув, мақсадли даволаш ва оқилона изчил тикланишнинг кенг қамровли усули сифатида тиббий кўрикдир.
3. Баъзи профилактика мутахассислари "**учламчи ипрофилактика**" атамасини тўлиқ ишлаш имкониятини йўқотган беморларни реабилитация қилиш бўйича чора-тадбирлар мажмуаси сифатида таклиф қилишади. Учламчи профилактика ижтимоий (ўз ижтимоий тайёргарлигига ишончни мустаҳкамлаш), меҳнат (меҳнат кўникмаларини тиклаш имконияти), психологик (хулқ-атвор фаолиятини тиклаш) ва тиббий (органлар ва тана тизимларининг функцияларини тиклаш) реабилитациясига қаратилган бўлади^[15].

2.2. Оммавий профилактика чоралари ва индивидуал профилактика ўтказиш тамойиллари:

1. Реабилитация

- Мантий -хужайрали лимфома бўлган барча беморларга касаллик терапиясининг барча босқичларида, шунингдек, дори-дармонларни даволаш тугагандан сўнг, шунингдек, керак бўлганда кўллаб-қувватловчи терапия учун комплекс реабилитация тавсия этилади [119, 120].
- ХДнинг махсус реабилитация усуллари мавжуд эмас. НХЛ билан оғриган беморларни реабилитация қилиш нафақат тиббий, балки беморнинг нормал ҳаётга мослашишининг ижтимоий-психологик жиҳатларини ҳам қамраб оладиган кенг қамровли бўлиши керак. Бундай реабилитация тиббий ёрдамдан ташқари, ижтимоий ишчилар ва психологларнинг мажбурий иштирокини талаб қилади. Реабилитация дастурлари дори билан даволашнинг аниқланган асоратлари, ҳамроҳ касалликлари, ижтимоий ва психологик муаммоларга қараб индивидуал равишда ишлаб чиқилади.

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5)

Касаллик пайтида асоратлар пайдо бўлганда реабилитация ва даволаш тегишли нозологиялар доирасида амалга оширилади.

2. Профилактика

Ҳозирги вақтда Мантий -хужайрали лимфоманинг олдини олиш усуллари мавжуд эмас, чунки касалликнинг ривожланишига олиб келадиган этиологик омиллар номаълум.

- ТР билан даволашни тугатган катта ёшли НХЛ беморларига онколог ёки гематолог томонидан беморни қуйидаги текширув частотасига мувофиқ назорат қилиш тавсия этилади - терапия тугаганидан кейин биринчи йил давомида ҳар 3 ойда, 2-йилда - ҳар 6 ойда , кейин ҳар йили, 5 йилдан кейин - ҳар 2 йилда [11, 17, 18].

- Кузатув шикоятларни тўлиқ йиғиш, беморни клиник текшириш, кўкрак қафаси органларининг рентгенологик текшируви (КТ ёки рентгенография), қорин бўшлиғининг ва периферик лимфа коллекторларини ултратовуш текшируви ўз ичига олиши керак. Медиастинал нурланиш билан бирга антрациклинлар ва блеомицин қабул беморлар учун юрак (ЕКГ ва эхоКГ) ва ўпка (спирография) функцияси ўрганиш тавсия қилинади

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5)

- ТРга эришиш билан даволашни тугатган НХЛ билан болалар ва ўсмирларда, уларни жадвалга мувофиқ онколог ёки гематолог томонидан назорат қилиш тавсия этилади [121].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5). Изох:

ХЛ бўйича давони тугатган болаларда диспансер кузатув графиги

Текшириш	1-йил	2-йил	3-йил	4-йил	5-йил	6-йил
Клини кўрик	4 - 8х	4 - 8х	4х	2х	2х	Индивидуал
ҚУТ	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуал				
УТТ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2 - 1х	1х	1х	1х	
Қалқонсимон без гормонлари	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

2.3. Профилактика усуллари ва муолажалари:

1) профилактиканинг мақсади:

Мантий -ҳужайрали лимфома пайдо бўлишининг олдини олиш, уларнинг ривожланиши учун хавф омилларини олдини олиш ва йўқ қилиш, даволанишдан кейин касалликнинг асоратларини эрта аниқлаш ва олдини олиш.

2) Бирламчи профилактика –

Мантий -ҳужайрали лимфоманинг ўзига хос профилактикаси ишлаб чиқилмаган. Қуйидаги тавсияларга риоя қилиш ушбу патологияни ривожланиш хавфини камайтиришга ёрдам беради:

- Канцероген моддалар билан алоқа қилмаслик.
- Юқумли касалликларни ўз вақтида даволаш.
- Эмлаш, иммунитетни мустаҳкамлаш чоралари.
- Зарарли одатлардан воз кечиш, соғлом турмуш тарзини олиб бориш.
- Профилактик текширувлардан ўтиш.
- Шубҳали аломатлар пайдо бўлганда, айниқса хавф остида бўлган беморлар учун онкологга ташриф буюриш.
- Хавф омилларини аниқлаш учун скрининг текширувларидан ўтиш.

Улар ҳар бир киши учун мўлжалланган, индивидуал равишда, ҳамма жойда ва ҳар доим амалга оширилади (айниқса, радикал даволанишдан кейин ва хавф омиллари мавжуд бўлганда касаллик ремиссияга учраган тақдирда).

3) Скрининг - агар ушбу нозологияда скрининг усуллари мавжуд бўлса.

- Терапиянинг кеч таъсирини скрининг қилиш, даволашнинг орган асоратларини скрининг қилиш ва кардиотоксик таъсирларни скрининг қилиш ТРга эришиш билан даволашни тугатган НХЛ беморларига тавсия этилади [121].

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5)

Лимфомага қарши терапиянинг кечки самараларини скрининги

Даво яқунлангандан кейин 1 йил(ҳар 3 ойда)	<ul style="list-style-type: none"> - кўрик (бўй/вазн, мойк ўлчами, жинсий етилиш белгилари) - Ҳар ой ўз-ўзида кўкрак безини текшириш - Қон умумий таҳлили + ЭЧТ - I-II босқичда кўкрак қафаси аъзолари рентгенографиси / бўйин/кўкрак қафаси КТси + III-IV босқичда қорин/кичик чаноқ КТси. - ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогенлар /тестостерон, қалқонсимон без гормонлари
Даво яқунлангандан кейин 2 йил	<ul style="list-style-type: none"> - Ҳар 6 ойда кўрик, анализлар ва КТ - Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш
Даво яқунлангандан кейин 3 йил	<ul style="list-style-type: none"> - Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ - Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш
Даво яқунлангандан	- Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ

кейин 4 йил	- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш
Даво якунлангандан кейин 5 йил	Катамнестик хизматга кузатувга ўтиш

Кардиотоксик эффектлар бўйича скрининг

Юрак фаолияти			
Ёши	Кўка оралиғини нурлаш	Антрациклинлар дозаси	ЭхоКГ
< 1 йил	+	Ҳар қандай	Йилига 1 марта
		< 200 мг/м ²	Ҳар 2 йилда
		> 200 мг/м ²	Йилига 1 марта
1 - 4 йил	+	Ҳар қандай	Йилига 1 марта
		< 100 мг/м ²	Ҳар 5 йилда
		100 - 300 мг/м ²	Ҳар 2 йилда
		> 300 мг/м ²	Йилига 1 марта
> 5 йил	+	< 300 мг/м ²	Ҳар 2 йилда
		> 300 мг/м ²	Йилига 1 марта
	-	< 200 мг/м ²	Ҳар 5 йилда
		200 - 300 мг/м ²	Ҳар 2 йилда
		> 300 мг/м ²	Йилига 1 марта

Кимётерапия олган беморлар, унинг цикллари орасида, қўллаб-қувватловчи умумий қувватловчи даволаниш, мувозанатли овқатланиш ва ижобий ҳис-туйғуларни, эҳтимол психотерапия машғулотларини олишлари керак.

Лимфома билан даволанган беморлар, натижасидан қатъи назар, онкогематолог томонидан диспансер назоратига муҳтож. Касалликнинг ремиссиясига эришган одамлар аввал ҳар уч ойда, кейин йилига икки марта шифокорга ташриф буюришади – ремиссия сифатини баҳолаш учун текширувдан ва қўшимча текширув усулларидадан ўтадилар. 5 йил давомида касалликнинг қайталанишининг йўқлиги одамнинг тузалиб кетганидан далолат беради ва уни кузатувдан олиб ташлаш мумкин.

4) Иккиламчи профилактика - ушбу нозология бўйича иккиламчи профилактика чораларига профилактик кўриклардан ўтиш, скрининг, касалликни эрта аниқлаш мақсадида текширувлар қилиш киради.

5) Учламчи профилактика ёки Ходжкин лимфамасини реабилитацияси:

Даволанишдан кейин беморларни реабилитация қилиш чоралари курс давомийлигига ва саратон терапиясининг танланган усулларига боғлиқ. Бу жуда зарур:

- Мунтазам текширувлар учун онкологга ташриф буюриб туриш.

- Рецидив хавфини камайтириш ва иммунитетни ошириш учун тавсия этилган дори-дармонларни қабул қилиш.
- Яхши овқатланиш.
- Зарарли одатларни ва салбий ташқи омилларнинг таъсирини йўқ қилиш.
- Соғлиқ ҳолатини ҳисобга олиб, даволовчи шифокор тавсияларига амал қилиш.

2.4. Реабилитация усуллари ва муолажалари:

Реабилитациянинг мақсади:

- Шикастланган аъзо ёки тизимнинг бузилган функцияларини ва/ёки йўқолган фаолиятини тўла ёки қисман тиклаш;
- ўткир ривожланган патологик жараён тугаши билан тана функциялари қўллаб қувватлаш;
- зарар кўрган органлар ёки тана тизимларининг мумкин бўлган функционал бузилишларини олдини олиш, эрта ташхислаш ва тузатиш;
- мумкин бўлган ногиронликнинг олдини олиш ва камайтириш;
- ҳаёт сифатини яхшилаш;
- беморнинг меҳнат қобилиятини сақлаб қолиш;
- беморнинг жамиятга ижтимоий интеграцияси.

3. 3-турдаги профилактика ёки реабилитацияни ўтказишга кўрсатмалар (улар профилга мувофиқ белгиланади).

Мантей-хужайрали лимфоманинг бирламчи профилактикаси хавф омилларини олдини олиш, сурункали юқумли касалликлар ва асоратларни даволаш орқали ЛХ билан касалланиш эҳтимолини пасайишига олиб келади.

Иккиламчи профилактика Мантей-хужайрали лимфомани симптомсиз ва клиникадан олдинги босқичларда эрта аниқлашга олиб келади, бунда НХЛни тўлиқ даволаш эҳтимоли юқори.

Учламчи реабилитацион профилактик терапияси бемор ёши, гистологик кўриниш босқичидан қатъи назар, цитостатик терапияни олган ва/ёки тугатган Мантей-хужайрали лимфома бўлган барча беморлар учун амалга оширилади.

Самарадорликни баҳолаш ва профилактика режимини тузатиш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилиш учун клиник ва лаборатория профилактик терапиясини кузатиш тавсия этилади. Клиник назоратда профилактик алмаштириш терапиясининг етарли даражада самарадорлиги тўғрисида қарор клиник тест натижалари меъёридан четга чиқиш ва ўзига хос цитостатик терапия пайтида ва ундан кейин беморнинг соматик ҳолатининг ёмонлашиши (яхшиланмаслиги) ҳолатларида қабул қилинади.

3.1. Профилактика турларини аниқлаш мезонлари (халқаро стандартларга мувофиқ, далилларга асосланган тиббиёт институти маълумотлари);

- Мантий-хужайрали лимфома ривожланишининг олдини олиш учун аҳолининг барча қатламлари, айниқса ёшлар учун бирламчи профилактика тавсия этилади [1, 3]. *Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси – 4);*
- Мантий-хужайрали лимфома ва / ёки касалликнинг оғир клиник турлари бўлган барча беморларга ногиронлик ва беморларнинг ўлимини ривожланишига йўл қўймаслик учун махсус терапия асоратларининг олдини олиш тавсия этилади [4, 11]. *Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси – 4);*
- Махсус цитостатик терапия тугагандан сўнг, барча беморларга учламчи реабилитация профилактикасини ўтказиш тавсия этилади [20, 27]. *Тавсияларнинг ишончилиги даражаси В (далилларнинг ишончилиги даражаси – 4);*

3.2. Реабилитация муолажаларининг босқичи ва кўламини аниқлаш мезонлари (фаолият, хаёт фаолиятини чеклаш ва соғлиқнинг Халқаро таснифига кўра халқаро шкалалар).

Реабилитация муолажалари амалга оширилади:

Даво якунлангандан 1 кейин(ҳар 3 ойда):

- кўрик (бўй/вазн, мояк ўлчами, жинсий етилиш белгилари)
- Ҳар ой ўз-ўзида кўкрак безини текшириш
- Қон умумий таҳлили + ЭЧТ
- I-II босқичда кўкрак қафаси аъзолари рентгенографиси / бўйин/кўкрак қафаси КТси + III-IV босқичда қорин/кичик чаноқ КТси.
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогенлар /тестостерон, қалқонсимон без гормонлари

Даво якунлангандан кейин 2 йил:

- Ҳар 6 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш

Даво якунлангандан кейин 3 йил:

- Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш

Даво якунлангандан кейин 4 йил:

- Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш
-

Даво якунлангандан кейин 5 йил:

- Катамнестик хизматга кузатувга ўтиш

4. Реабилитация босқичлари ва ҳажмлари

(тиббий реабилитация босқичлари ва ҳажмлари, шунингдек уларни амалга оширадиган тиббий ташкилотлар профилга мувофиқ кўрсатилган).

Мантий-хужайрали лимфома беморлари тажриба Мантий-хужайрали лимфома билан беморлар билан ишлаш тажрибасига эга бўлган гематологист, педиатр, онколог, тиббий психолог, шу жумладан, турли профил мутахассислар гуруҳи томонидан назорат қилиниши керак [1,24]. Беморларни гематолог, онколог томонидан текшириш йилига камида 2 марта ўтказилиши керак; бошқа мутахассислар томонидан - агар керак бўлса. Беморларни йилига бир марта етарли клиник ва лаборатория жиҳозларига эга ихтисослаштирилган онкология марказида тиббий кўриқдан ўтказиш мақсадга мувофиқдир [1,6].

Мантий-хужайрали лимфома билан оғриган беморларнинг диспансер мониторинги қуйидагиларни ўз ичига олади: касалликнинг қайталаниш ёки метастаз белгилари мавжудлигини баҳолаш билан беморнинг аҳволини динамик кузатиш, цитостатик терапиянинг тугалланган циклларида кейин умумий ресторатив терапия пайтида нохуш ҳодисалар мавжудлиги, индивидуал дори кўтара олишлиги мониторинги, вирусли контаминация, касалликнинг ўзгариши. беморнинг психологик ёки ижтимоий ҳолати, бошқа муҳим тизимларнинг ҳолатини баҳолаш талаб этилади.

Кимё-радиотерапия асоратларини даволаш: қон параметрларини тузатиш, оғиз гигиенаси, ошқозон-ичак тракти, МИТ органлари, юрак-қон томир тизими патологияси ва бошқалар. ва ихтисослашган мутахассисларга мурожаат қилиш. Мантий-хужайрали лимфома билан оғриган барча беморларни ихтисослаштирилган онкология ёки гематология марказида рўйхатдан ўтказиш ва назорат қилиш тавсия этилади [1,3]. *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

5. Тиббий профилактика ёки реабилитация даражасини кўрсатадиган холда ташхислаш тадбирлари:

- 1) Далиллар даражаси киритилган холда асосий ташхислаш тадбирлари:
 - Тромбоцитлар сонини ҳисоблаш, лейкоформула билан УҚТ;

- Қон биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевино, креатинин, пешоб кислотаси, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
 - ҚБА + буйрақлар, кичик чаноқ, қовуқ ва периферик лимфа тугунлар УТТси;
 - Кўкрак қафаси рентген текшируви;
 - Кўкрак қафаси МСКТси ёки бутун тана ПЭТ/КТси;
- Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси 5)*

2) Далиллар даражаси киритилган холда қўшимча ташхислаш тадбирлари:

- Гепатит В, С вируслариға ПЗР (миқдорий)
 - Қон КИХ ва газларини аниқлаш;
 - Орқа мия суюқлигини текшириш: ликвор умумий таҳлили +/- вирусологик, бактериологик текшириш;
 - Фертил ёшдаги аёллар учун - ҳомиладорлик тести, ХГЧ ни аниқлаш;
 - Т-лимфотроп одам вируси I/II-IgG га антитаналарни аниқлаш
 - Стандарт цитогенетик текшириш;
 - FISH, ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
 - Бош, бўйн, қорин бўшлиғи, қорин бўшлиғини контрастли КТси;
 - ФГДС;
 - Бронхоскопия;
 - Колоноскопия;
 - Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
 - Спирография.
 - Бош мия МРТси;
 - Плевра бўшлиқлари УТТси;
 - Холтер – мониторингчи ЭКГ
 - Контрастли КТ
- Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси 5)*

6. Даражаси кўрсатилган холда тиббий профилактика ёки реабилитациянинг тактикаси:

1) Далиллар даражасини кўрсатиш билан тавсия қилинадиган асосий профилактика ёки реабилитация тадбирлари:

Тўлиқ жавоб ПЭТ / КТ ёрдамида дастлабки терапия тугаганидан 3 ой ўтгач тасдиқланиши керак [6] *Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси 5).*

ТР кузатилиши билан даволашни тугатган катта НХЛ беморларига терапия тугаганидан кейин 1 йил давомида ҳар 3 ойда, 2 йил - ҳар 6 ойда ва ундан кейин ҳар йили онколог ёки гематолог томонидан кузатилиши тавсия этилади [3] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

ҚУТ, қон биокимёвий таҳлилиё йил давомида ҳар 3 ойда ўтказилиши, кейин 2 йил давомида ҳар 6 ойда ва кейинчалик ҳар йили ўтказиб туриш зарур *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

Бўйин ҳудудида нур терапияси (НТ) ўтказилган бўлса, камида ҳар йили ТТГ ни кузатиб туриш тавсия этилади [6] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чанок аъзоларининг контрастли КТси биринчи 2 йилда ҳар 6 ойда ёки клиник кўрсатмаларга кўра ўтказиб турилади. Агар охириги ПЭТ/КТда Deauville бўйича 4-5б кузатилган бўлса, тўла жавобни тасдиқлаш учун, прогрессия/рецидивга гумон бўлса ПЭТ/КТ ўтказилади [6] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

2) Далиллар даражасини кўрсатиш билан тавсия қилинадиган қўшимча профилактика ёки реабилитация тадбирлари:

Қўшимча профилактика чораларига рецидив хавфини камайтириш ва иммунитетни ошириш учун тавсия этилган дори-дармонларни қабул қилиш, тўғри овқатланиш, ёмон одатлардан воз кечиш ва салбий ташқи омилларга таъсир қилиш, соғлиғингиз ҳолатини ҳисобга олган ҳолда даволовчи шифокорнинг тавсияларига амал қилиш киради. *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

7. Профилактика ёки реабилитация тадбирларининг самарадорлик кўрсаткичлари:

Профилактик терапия ва реабилитация динамик назорат ташрифи давомида клиник, лаборатория ва инструментал текширувларни кузатиш керак. Мантий-хужайрали лимфома учун профилактика ва реабилитация тадбирларининг самарадорлиги кўрсаткичлари қуйидагича:

- Касаллик рецидивининг йўқлиги;
- Касаллик метастазланишининг йўқлиги;
- Цитостатик ва нур ерапиянинг кечки асоратларининг йўқлиги;
- Беморнинг ва беморнинг яқин қариндошларининг рухий ҳолатининг бошланғич позициясига тўлиқ қайтиш;
- Беморнинг зарарли одатлардан воз кечиши, соғлом турмуш тарзига риоя қилиш, соғлом овқатланиши;
- Беморнинг динамик назоратга ўз вақтида муружаат қилиши;

- Мантий-хужайрали лимфома учун хавф омили ёки фон касалликлари бўлган ҳолатлар/касалликларни ўз вақтида даволаш.

**«МАНТИЙ-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМА»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ПАЛЛИАТИВ
ТИББИЙ ЁРДАМ МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- ХКТ код (лар) и:

КХТ-10:	
C83.0	– Диффуз ноходжкин лимфомаси, майда хужайрали
Юклаш (ХКТ-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
КХТ-11:	
2A85.5	– Мантий-хужайрали ноходжкин лимфомаси
Юклаш (ХКТ-11 дан ҳавола): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Асосий қисм.

- Кириш

Мантий-хужайрали лимфома (МХЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) Бу Ноходжин лимфомасининг ноёб кичик тури ҳисобланади (НХЛ, ингл. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). У t(11;14) (q13;q32) [2] [3] [4] хромосома транслокацияси ва циклин D1 ядро оқсили гиперэкспрессияси билан ажралиб туради.

МХЛ билан оғриган беморларнинг аксарияти касалликнинг ривожланган босқичида (инглизча advanced stage disease), яъни МХЛнинг лимфа тизимидан ташқарига чиққанда шифокорлар эътиборига тушади. Ҳар бир бемор учун мавжуд бўлган клиник ва биологик хавф омилларига мувофиқ, МХЛ ёки секин, аммо барқарор прогрессив (индолент), ёки аксинча, тажовузкор, тез ривожланувчи кечишга эга бўлиши мумкин.

Бугунги кунга келиб, МХЛ учун фақат вақтинчалик ремиссияларга эмас, балки радикал даволанишга (барча МХЛ хужайраларининг танадан тўлиқ йўқолиши ва касалликнинг кейинги рецидивининг йўқлигига) олиб келадиган даволаш деярли йўқ. Ушбу қоидадан ягона истисно - аллоген гематопозитик ўзак хужайралари трансплантацияси. Ушбу усул ҳақиқатан ҳам МХЛни тубдан даволашга қодир (гарчи барча ҳолатларда бўлмаса ҳам) ва рецидивлар бўлмаслиги учун имконият беради. Шу билан бирга, ёш беморларда юқори дозали кимётерапия ва аутологик гематопозитик ўзак хужайралари трансплантацияси ёрдамида кейинчалик консолидация қилинадиган замонавий иммунокимётерапия режимлари, МХЛнинг такрорий рецидивларида ёки биринчи линия терапияга резистентликда изчил фойдаланиш учун самарали алтернатив иммунокимётерапия режимларининг кўпайиши, МХЛни даволашда янги таргет дориларнинг пайдо бўлиши ва қўллаб-қувватловчи терапия стратегияларини ишлаб чиқиши, умумий ва рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келди. Янги ташхисланган МХЛ беморларининг яшовчанлик медианаси сўнгги йилларда 3 йилдан 6 йилгача ошди.

2) Ушбу нозология кечиши жараёнида ривожланган синдром тавсифи:

Мантый-хужайрали лимфома ёки мантый зона хужайраларидан лимфома — В-хужайрали ўсма бўлиб, цитогенетик жиҳатдан $t(11;14)(q13;q32)$ нинг ёки унинг кам учровчи шакллари $t(2;11)(p11;q13)$ нинг ва $t(11;22)(q13;q11)$ нинг транслокацияси билан намоён бўлади. Бу эса протоонкоген *CCND1* (*BCL1*, *PRAD1*) нинг иммуноглобулинлар енгил занжири генлари локусларида қайта қурилишига олиб келади (1% дан кам ҳолатларда) [1].

NB! МХЛ янги аниқланган ноходжкин лимфомаси ҳолатларининг 3-10 фоизини ташкил қилади. Ғарбий Европа, Скандинавия ва АҚШда унинг частотаси 100000 аҳолига 0,5 дан 0,7 гача тўғри келади. Кўпинча 60 ёшдан ошган эркаклар касалланади (ўртача ёш 65-75 ёш, М:А / 2:1) [2]. МХЛда экстранодал локализация: меъда-ичак тракти (меъда-ичак трактининг лимфоматоз полиплари), уrogenитал тизими, ўпкалар, бош ва бўйиннинг юмшоқ тўқималари, кўзнинг периорбитал тўқималари ва марказий асаб тизимининг шикастланиши.

- Клиник таснифи

МХЛнинг клиник шакли¹: [3]

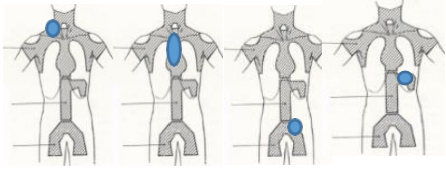
- Индолент МХЛ²;
- Классик (симптоматик)³.

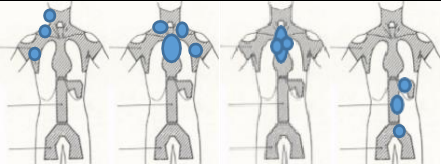
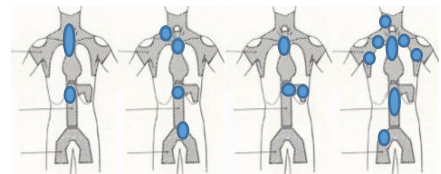
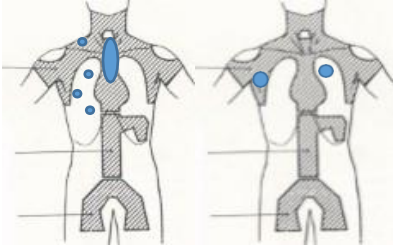
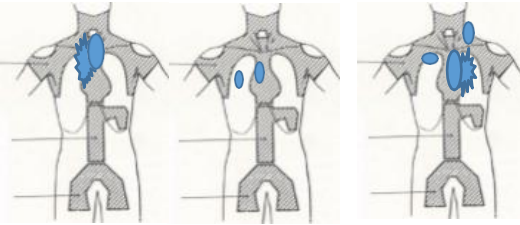
МХЛнинг морфологик турлари: [6]

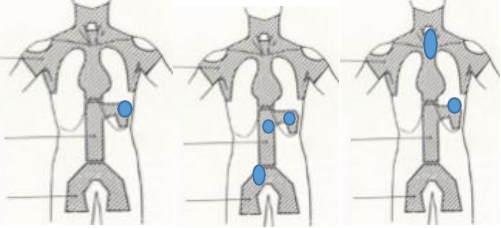
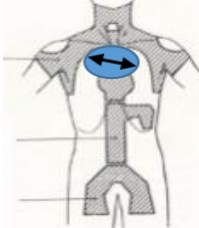
- Классик;
- Бластоид;
- Плеоморф.

Ходжкин лимфомаси ва бошқа лимфопрлифератив касалликларда бўлгани каби, МХЛни босқичлаш учун Ann-Arbor таснифидан фойдаланилади [7]. Лекин, периферик қон ва суяк кўмиги шикастланишининг юқори частотаси сабабли, Ann-Arbor бўйича босқичлашнинг прогностик аҳамияти йўқ. Ann Arbor таснифи бўйича босқичини аниқлашдан ташқари, Ҳалқаро прогности индексга мувофиқ хавф гуруҳини аниқлаш ҳам зарур.

Лимфомаларнинг Ann Arbor бўйича таснифи, Cotswold модификацияси [3]

I босқич	Битта лимфатик соҳа ёки структуранинг ¹ зарарланиши (1 - сурат)	
----------	--	--

II босқич	Диафрагманинг бир томонидаги ³ икки ва ундан кўп ² лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши	
III босқич	Диафрагманинг ҳар иккала томонидаги ⁴ лимфатик соҳа ёки структуранинг зарарланиши	
IV босқич	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфа тугунлари иштирокидаги ёки иштирокисиз бир ёки бир нечта экстралимфатик аъзоларнинг диссеминацияланган (кўп фокусли) шикастланиши. • Узоқ (регионар бўлмаган) лимфа тугунларининг шикастланиши билан экстралимфатик аъзонинг изоляцияланган шикастланиши. • Жигар ва/ёки суяк кўмигининг шикастланиши. 	
Барча босқичлар учун		
A	B-босқич белгиларининг йўқлиги.	
B ⁵	Битта ёки ундан кўп қуйидаги симптомлар: <ul style="list-style-type: none"> • Яллиғланиш белгиларисиз камида уч кун давомида 38 дан юқори иситма. • Тунги профуз терлаш. • Сўнги 6 ой давомида 10% тана массасига озиш. 	
E ⁶	Локал (ягона) экстранодал шикастланиш (фақат I-II босқичларда): <ul style="list-style-type: none"> • Фақат регионар лимфа тугунлари шикастланган ҳолда, битта сегмент ичидаги битта экстралимфатик аъзо ёки тўқималарнинг локал шикастланиши. • I ёки II босқичларда қўшни аъзо ёки тўқималарнинг чекланган экстранодал иштироки билан. 	

S	Талоқнинг шикастланиши (I-III босқичларда)	
X ⁷	Массив (bulky) ўсмали шикастланиш – диаметри 10 смдан катта ўчоқ ёки медиастинал-торакал индекс ⁸ 1/3 дан юқори	

¹ Лимфа тузилмаларига лимфа тугунлари, талоқ, айрисимон без, Вальдеер ҳалқаси, чувалчангсимон ўсма, Пеер пиллакчалари киради.

² НХЛнинг иккинчи босқичида араб рақамларида зарарланган лимфа соҳалари сонини қўшимча равишда кўрсатиш керак (1-сурат) (масалан, II босқич₄).

³ Кўкс оралиғи - битта лимфа соҳаси, бронхопулмонал лимфа тугунлари - алоҳида лимфа соҳалари (Cotswold модификацияси билан аниқлаштириш).

⁴ Юқори абдоминал лимфа тугунлари (жигар дарвозаси, талоқ, чарви л/т) ни билан кузатиловчи III₁-босқични ва қорин парда орти лимфа тугунларининг шикастланиши билан кузатиловчи III₂ босқични ажратиш тавсия этилади.

⁵ Тери қичишиши интоксикация белгиларидан чиқарилган.

⁶ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.

⁷ Катта конгломератларни ажратиб кўрсатиш (X) ва маҳаллий экстранодал зарарланишлар (E) фақат маҳаллийлаштирилган I ва II босқичлар учун муҳим, чунки у янада интенсив терапияни танлашни белгилайди.

⁸ Медиастинал-кўкрак индекси – энг кенг нуқтадаги ўртача соя кенглигининг унинг энг кенг нуқтасидаги кўкрак диаметрига нисбати – стандарт тўппа -тўғри рентгенограммаларда Th 5-6 даражасида.

Зарарланганлик мезонлари (D.Cheson ва бошқ. модификацияси бўйича) [4]:

Локализация	Зарарланганлик клиник белгилари	ПЭТ позитивлик	текшириш	Шикастланишнинг лаборатор-инструментал белгилари
-------------	---------------------------------	----------------	----------	--

Лимфа тугунлар	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	ФДГ йиғилишининг ортиши
		-	КТ, УТТ	Лимфа тугунларини изохлаб бўлмас катталашиши
Талок	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	Диффуз йиғилиш, солитар ҳосила, миляр ўчоқлар, тугунлар
		-	КТ, УТТ	Узунлиги 13 смдан катта ҳосила, тугунлар
Жигар	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	Диффуз йиғилиш, ўсмалар
		-	КТ, УТТ	Тугунлар
МНС	Мия умумий белгилари	-	КТ	Ўсмалар
		-	ЯМРТ	Мия юмшоқ пардаси инфилтрацияси, ўсмалар
			Исследование СМЖ	Цитологик, оқава цитометрияси текшириши натижасига кўра цитоз
Бошқалар (шу ж. Тери, ўпкалар, МИТ, суяклар, суяк кўмиги)	Локализациясига қараб	-	ПЭТ/КТ	ФДГ йиғилиши
		-	Биопсия	Специфик инфилтрацияни аниқланиши

- Хужайра цикли регуляциясининг бузилиши ва циклина D1 ядро оқили гиперэкспрессиясига олиб келувчи t(11;14) (q13;q32) нинг патологик транслокацияси аниқланади. Ўз навбатида, «мантий-хужайрали лимфома» атамаси йиғувчи тушунча бўлиб, 11q13 локусининг транслокацияси ёки ва

амплификацияси билан намоён бўлувчи В-хужайрали ўсмалар гуруҳини бирлаштиради [3].

- Узоқ вақт кечиш ва В-симптомлар мавжуд бўлмаслиги билан характерланувчи кам учровчи индолент шаклидир. Зардобда ЛДГ ва В₂ микроглобулин концентрациясини ўрганилганда – норма чегараларида аниқланади. Лимфаденопатия 3 смдан, талоқ ўлчамлари эса 20 смдан катта бўлмайди. ПЭТ бўйича стандартлаштирилган радиофармпрепаратнинг йиғилиш даражаси (SUV) максимал кўрсаткичи <6. МХЛнинг ушбу тури кариотип комплексининг, SOX11 экспрессиясининг йўқлиги, паст пролифератив фаоллик (Ki-67 ≤30%), с-МҮС генининг қайта қурилиши, TP53 ва NOTCH ½ мутациясининг йўқлиги билан кечади. Индолент шакли, одатда, TP53 гени мутацияси билан агрессив шаклларига трансформацияланади. [4] МХЛнинг локал босқичи верификациясининг частотаси 1-3%ни ташкил этади.
- Классик тури учун агрессив кечиш, В-симптомларнинг мавжудлиги ва диагноз қўйилганнинг ўзида кечки босқичларда (Ann-Arbor бўйича III—IV) бўлиши характерлидир. Лейкемия билан суяк кўмигининг зарарланиши 50% беморларда аниқланади. Энг кўп бластоид ва плеоморф морфологик шакллари, шунингдек, диффуз ўсиш шакли аниқланади. Текширишларда ЛДГнинг юқори фаоллиги, В-микроглобулин концентрациясининг нормал кўрсаткичлардан юқори бўлиши, SOX11 ядро экспрессиясининг юқори бўлиши аниқланади. Проллифератив фаоллик индекси ≥ 30%, кўпинча TP53 ва NOTCH1/2 нинг мутацияси ва с-МҮС генининг қайта қурилиши аниқланади. [5]

Хавф гуруҳлари стратификацияси:

Мантей хужайраларидан лимфомаларни Ҳалқаро прогностик индекси клиник кўрсаткичларга қараб прогностни баҳолаш учун қўлланилади. МIP1 модификацияси - sMIP1 соддалаштирилган индекси ёки комбинирланган индекс мавжуд бўлиб, у кўшимча Ki-67 – MIP1c экспрессиясини ҳисобга олади [8]

Хавф гуруҳи	5 йиллик умумий яшовчанлик медианаси, ойларда
Паст хавф	60
Оралик хавф	51
Юқори хавф	29

sMIP1 мантей хужайраларидан лимфома учун халқаро прогностик индекснинг соддалаштирилган шакли.

Баллар	Ёши	ECOG	ЛДГ (нормадан)	Лейкоцитлар, 10 ⁹ /л
0	<50	0-1	< 0,67	< 6,700

1	50-59	-	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,000-1,49	10,000-14,999
3	≥70	-	≥1,50	≥15,000
Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов				

МІРІс 1 мантия хужайраларидан лимфома учун комбинирланган биологик индекс [10]

МІРІ бўйича хавф гуруҳи	Кі-67 пролифератив фаоллик индекси	МІРІс бўйича хавф гуруҳи
Паст хавф (0)	<30%	Паст хавф (0)
Паст хавф (0)	≥30%	Паст оралик хавф (1)
Оралик хавф (1)	<30%	Паст оралик хавф (1)
Оралик хавф (1)	≥30%	Юқори оралик хавф (2)
Юқори хавф (2)	<30%	Юқори оралик хавф (2)
Юқори хавф (2)	≥30%	Юқори хавф (3)

¹МІРІс МХЛнинг бластоид варианты бўлган ёш беморларни паст хавф гуруҳга киритишни истисно қилиш имконини беради. Ёмон прогнознинг бошқа мустақил омиллари касалликнинг бластоид варианты, юқори пролифератив индекс (Кі-67 >30%), TP53 нинг делецияси ва мутациялари, шунингдек, β-2 микроглобулиннинг юқори даражаси ҳисобланади. [9]

2. Диагностика ва даволаш усуллари, ёндашувлари ва тартиблари:

1) Паллиатив ёрдам кўрсатиш учун касалхонага ётқизиш кўрсатмалари;

- Паллиатив кимётерапия, таргет даволаш, нур терапия ва даволаш бошқа турларини ўтказиш;
- Лимфа тугунининг/экстранодал ҳосиладан бирламчи ёки такрорий биопсиясини ўтказиш ёки трепанобиопсия;
- Амбулатория терапияси билан тузатилмаган асоратларни даволаш;
- Симптоматик даволаш ўтказиш.

2) Паллиатив ёрдам кўрсатиш учун касалхонага ётқизиш шарт-шароитлари.

- Паллиатив кимётерапия, таргет даво, нур терапия ва даволаш бошқа турларини ўтказиш муддатининг келиши;
- Ҳаёт учун хавф солувчи ҳолатларнинг бўлиши;

3. Диагностика мезонлари (синдромнинг ишончли белгиларининг тавсифи):

1) Шикоятлар ва анамнез:

- Лимфа тугунларининг катталашishi (кўпинча оғриқсиз);
- балғамсиз йўтал-кўкс оралигининг катталашган лимфа тугунлари томонидан нафас йўлларининг сиқилиши туфайли юзага келади;
- юз, бўйин, қўлларнинг шишиши – юқори ковак венанинг сиқилиши туфайли юзага келади;
- чапқовурға остидаги оғирлик – талоқнинг катталашishi туфайли;
- терининг қичиши, асосан катталашган лимфа тугунлари соҳасида, камроқ бутун тана бўйлаб;
- асосан кечқурун ва тунда тана ҳароратининг кўтарилиши;
- тана массасининг камайishi, яъни озиш (2-3 ой ичида 10-15 кг дан ортиқ);
- умумий ҳолсизлик, чарчоқнинг кучайishi;
- терлашнинг кўпайishi, айниқса кечаси.

2) Умумий физикал текширувлар

- Териранги аниқланади (рангпарлик кузатилиши мумкин);
- агар терининг қичиши бўлса, терида тирнаш излари бўлиши мумкин;
- пайпаслаш лимфа тугунларининг катталашганлигини аниқлайди;
- перкуссия ёрдамида талоқнинг катталашishi кузатилиши мумкин;
- пулс тезлашиши, қон босими пасайishi мумкин.

3) Лаборатор текширувлар: синдромни аниқлаш учун зарур, паллиатив ёрдам ташкилотида касалхонага ётқизишдан олдин амалга оширилади:

- Қон умумий таҳлили - суртмада лейкоформула, тромбоцитларни ҳисоблаш: УҚТ оддий диапазонда бўлиши мумкин, ёки ўртача нейтрофил лейкоцитоз бўлиши мумкин. ЭЧТнинг сезиларли ошиши кўпинча қайд этилади. Анемия кам учрайди ва бу мустақил салбий прогностик белги ҳисобланади.
- Қон биокимёвий таҳлили - ўсма лизис синдромини, шунингдек, бирга келадиган органларнинг шикастланишини аниқлаш учун лактат дегидрогеназа, умумий оқсил, албумин, креатинин, мочевина, электролитлар, сийдик кислотаси.
- Гистологик текшириш – ЛПКни морфологик шаклини верификация қилиш учун;
- Иммуногистокимёвий текшириш – ЛПКни морфологик шаклини верификация қилиш учун.
- Ўсма жараёнининг тарқалишини (босқичини) аниқлашнинг мажбурий компоненти суяк илиги трепанобиоптатининг гистологик текширувидир. Дастлабки текширув вақтида биопсияни билатерал ўтказиш тавсия этилади. Суяк кўмиги бирламчи шикастланганда трепанобиопсияни рестадиёлаш пайтида ва терапия охирида бажариш керак. Суяк илиги пунктатининг морфологик текшируви трепанобиоптатнинг гистологик текшируви ўрнини босмайди. Бошланишидан суяк кўмигининг шикастланиши кузатилган бўлса, (трепанобиопсия) суяк кўмигининг гистологик текшируви рестадиёлаш учун қўлланилади.
- Молекуляр-цитогенетик текшириш - FISH усули ёрдамида, гистологик белгилар бўлмаса, суяк кўмиги шикастланишини аниқлаш, оқим цитофлюорометрияси ёки иммуноглобулин оғир занжирли генларнинг қайта тузилишини таҳлил қилиш асосида ПЗР ёрдамида В-хужайра клоналлигини аниқлаш.
- Орқа мия суяюқлигини таҳлили – кўрсатмалар бўлганда (бластоид шакли + гиперлейкоцитоз ва/ёки неврологик симптоматиканинг мавжудлиги) нейролейкемияни истисно қилиш мақсадида, ликворни цитологик текшириш билан люмбал пункция қилиш шарт.
- В2-микроглобулин концентрациясини аниқлаш билан қон зарбоби ва пешоб оқсилларини иммунохимик текшириш [3].

4) Инструментал текширувлар, синдромни аниқлаш учун зарур, паллиатив ёрдам ташкилотида касалхонага ётқизишдан олдин амалга оширилади:

- ПЭТ/КТ – касалликнинг бошланишида жараённи аниқроқ босқичлаш, шунингдек даволанишга жавобни адекват баҳолаш учун, шу жумладан касалликнинг қайталанишига шубҳа қилинган тақдирда, туморотроп радиофарм препарат (РФП) билан компьютер томография билан бирлаштирилган позитрон эмиссион томографияси (ПЕТ/КТ) зарур [12].

- Контрастли КТ (қорин бўшлиғи органлари, кичик чаноқни) – агар ПЕТ/КТ нинг иложи бўлмаса, касалликни босқичини аниқлаш ва ўсма ўчоқлари мавжудлиги, ҳажми ва тарқалишини аниқлаш учун бўйин, кўкрак, қорин органлари ва кичик чаноқ (контраст билан) КТсини ўтказиш тавсия этилади [3].
- Периферик ва қорин бўшлиғи лимфа тугунларининг ултратовуш текшируви - лимфа тугунлари ҳажмининг ошиши ва тузилишининг ўзгаришини ўрганиш.
- Локал босқичлардаги беморлар учун эндоскопик текширув мажбурийдир. Ҳатто аъзолар зарарланишининг визуал белгилари бўлмаса ҳам, меъда, ўн икки бармоқли ичак, сигмасимон ичак, кўндаланг чамбар ичак ва кўр ичак шиллик пардаларининг мажбурий биопсиялари билан эзофагогастроуденоскопия ва фиброколоноскопия ("кўр" биопсия) ўтказиш керак. [3]
- Бош мия МРТси – бош мияни шикастланишига гумон бўлганда бажарилади.

4. Паллиатив тиббий ёрдамнинг мақсадлари:

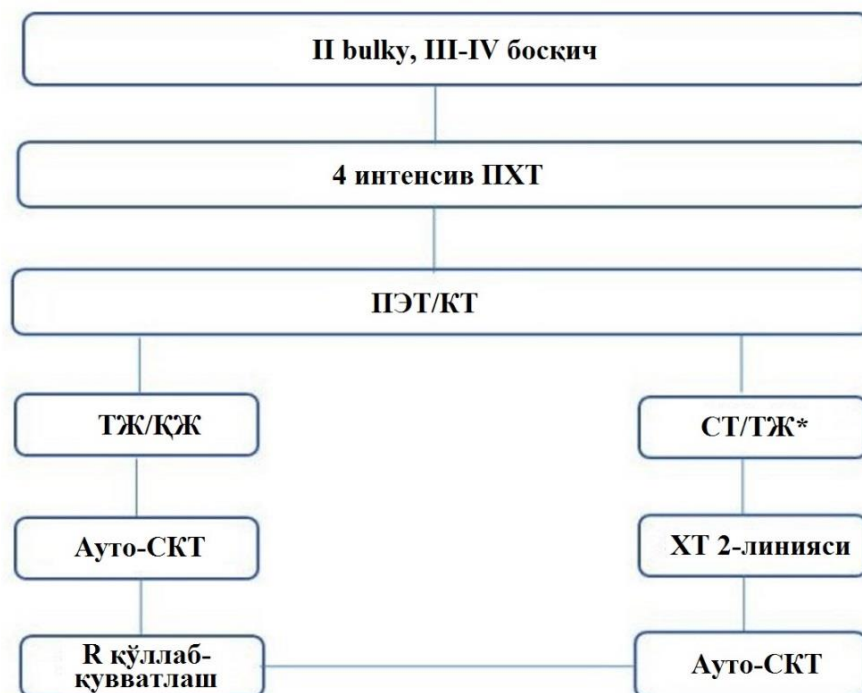
- ✓ Оғриқ ва бошқа оғриқли аломатларнинг олдини олиш ва йўқ қилиш, беморнинг азобини енгиллаштириш;
- ✓ Саратон касаллигининг ривожланишини секинлаштириш ва беморнинг умрини узайтириш;
- ✓ Бемор ҳаёти фаровонлигини ошириш ҳаёт сифатини яхшилаш;
- ✓ Психологик, ижтимоий, маънавий қўллаб-қувватлаш, психосоматик томонидан қўллаб-қувватлаш;
- ✓ Ўсмага қарши даволашнинг ножўя таъсирини енгиш учун;

5. Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш тактикаси:

1) Беморни кузатиш картаси, беморни маршрутизацияси (схемалар, алгоритмлар);

Индолент МХЛлар.

4-схема. МХЛнинг тарқалган босқичларини даволаш алгоритми.



* терапияни ўзгартиришдан аввал албатта қайта биопсия ўтказилади

- ЮДХТ+аутоСКТ га номзод бўлмаган тарқалган босқич беморларига ноинтенсив схемалар билан 4-6 курс кимё терапия ўтказиш, 4-курсдан сўнг оралик рестадифлаш тавсия этилади [21].
- 6-курсдан сўнг ТЖга эришилган ҳолатда 3 йил давомида ритуксимаб билан қўллаб-қувватловчи терапия тавсия этилади [17].
- ҚЖга эришилган тақдирда ёки касаллик прогрессиеси кузатилганда терапиянинг 2-линияси тавсия этилади.

60 ёшгача бўлган беморларда рецидивларни даволаш.

- Рецидивга қарши терапия индукцион терапия схемаси ва ремиссия давомийлигига қараб белгиланади. Тавсия этиладиган режимлар:
- 1-линия терапиясида фақат СНОРсимон схемалар олган беморларга - R-HAD-B [22].
- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивларда - R-GemOx [23].
- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивли беморларда - BR ва/ёки цитарабин, RBAC ёки бортезомиб комбинацияси [24].
- Ибрутиниб монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [25,26].
- Леналидомид монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [27].
- Акалаибрутиниб [28].
- Венетоклакс [29].

- Узоқ вақтлик (3 йилдан ортик) ремиссиялдан кейинги рецидивда, аввал ЮДХТ+аутоСКТ қабул қилмаган беморларда, 2-линия терапиясига жавоб кузатилган тақдирда, юқори дозали кимё терапияни аутоГЎХТ билан консолидацияси тавсия этилади [30].

¹ Ибрутиниб препарати оғир кўтарган беморларга Акалабрутиниб қўлланилиши мумкин.

60 ёшдан катта беморларда рецидивлар терапияси.

- Юқори дозали цитарабин ва ауто-СКТ дан кейинги рецидивли беморларга - R-GemOx [23].
- Ибрутиниб монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [25,26].
- Кладрибин + ритуксимаб (агар 1-линияда қўлланилмаган бўлса) [21,31].
- РЕРС.
- Леналидомид монорежимда ёки ритуксимаб билан комбинацияда [29].

Биринчи линия кимё терапия режимлари [11].	
ХТнинг агрессив (интенсив) режимлари	<p>Мақсадга мувофиқ режимлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> •R-DHA (Ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин) + платина (цисплатин, карбоплатин, ёки оксаплатин) [18]. •Альтернатив режимлар RCHOP/RDHAP (Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) /(ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) [30,31]. •NORDIC режими (индукциянинг кучайтирилган дозаси ритуксимаб +циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон [taxi-CHOP] билан иммунохимиотерапия) Ритуксимаб + цитарабин юқори дозаларини галма-гал қўллаш [31,34]. •Hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин ва дексаметазон, метотрексат ва цитарабиннинг юқори дозаларини галма-гал қўллаш) + Ритуксимаб [35,36]. •Ритуксимаб+бендамустинни Ритуксимаб+ цитарабин билан галма-гал қўллаш [37]. <p>Бошқа тавсия этиладиган режимлар.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [20,38].
ХТнинг ноинтенсив режимлари	<p>Мақсадга мувофиқ режимлар.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [39]. •VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин ва преднизолон) [40]. •RCHOP [41]. •Леналидомид+ритуксимаб [27,29]. <p>Бошқа тавсия этиладиган режимлар :</p>

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> •Модификацияланган ХТ курси: 65 ёшдан катта беморларга ритуксимаб- Нурег-CVAD [42]. •RBAC500 (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) [26,43]. |
|---|

2-линия терапия режимлари [11].

Мақсадга мувофиқ режимлар.

Брутон-киназа ингибиторлари:

- Ибрутиниб ± ритуксимаб [28,44,45].
- Леналидомид + ритуксимаб [27,29].
- Акалабрутиниб [28].

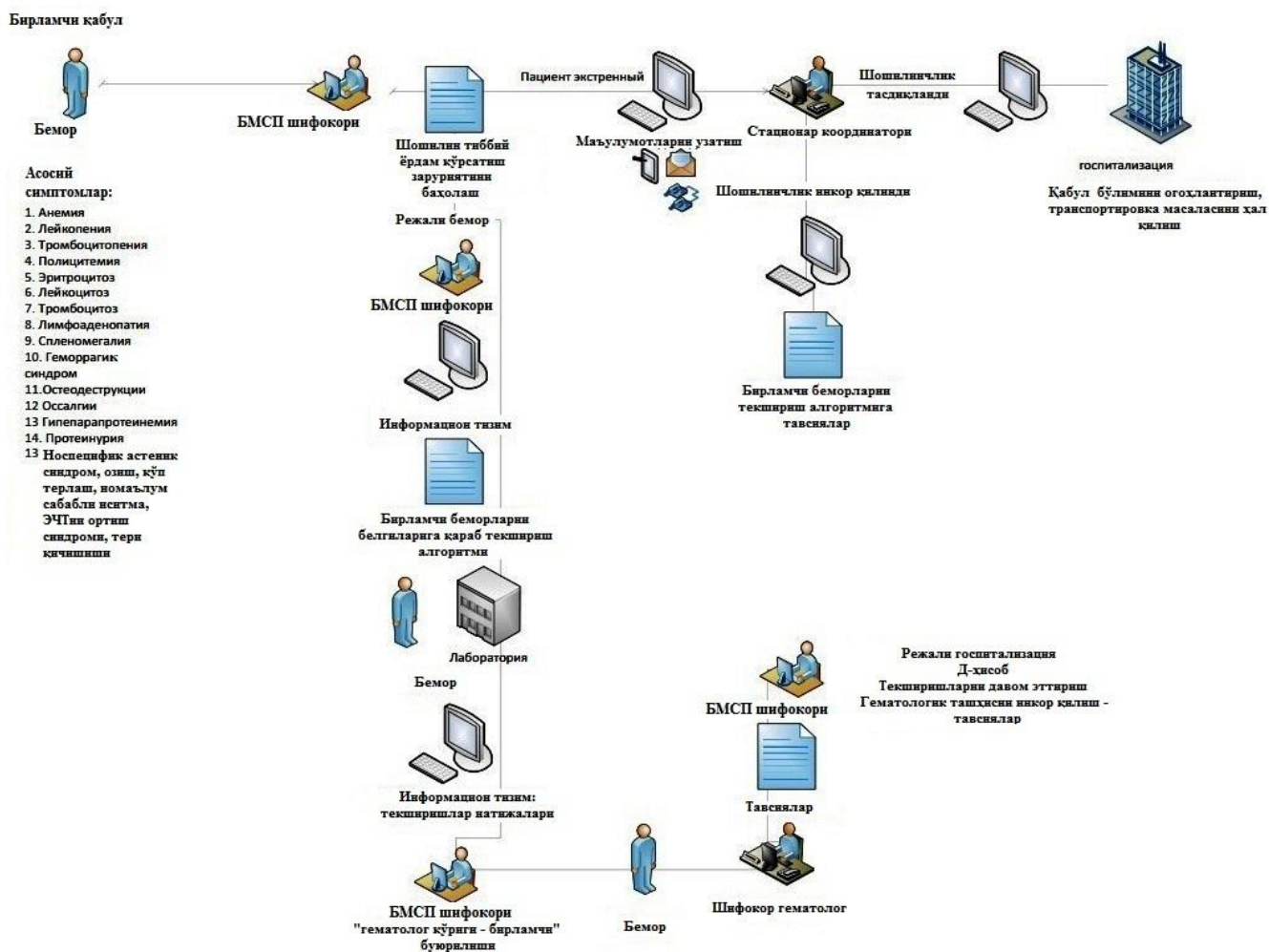
Қўшимча режимлар:

- Бендамустин + ритуксимаб [20,38].
- Бендамустин + ритуксимаб +Цитарабин (RBAC500) [24,29].
- Бортезомиб ± ритуксимаб [29].
- DNAP(X) + ритуксимаб [18].
- GemOx + ритуксимаб [23].
- Ибрутиниб, леналидомид, ритуксимаб [46].
- Ибрутиниб + венетоклакс [47].
- Венетоклакс + ритуксимаб [9, 48].

Суяк кўмиги аллоген трансплантацияси.

• Терапиянинг иккинчи ёки ундан кейинги линиясидан сўнг ҚЖ/ТЖ кузатилган касалликнинг рецидив ва/ёки рефрактер кечишли беморларга МХЛни даволашда аллоГЎХТ опция ҳисобланади. TP53 генининг мутацияси, с-МҮС генининг қайта-қурилиши мавжуд бўлганда, ТЖ кузатилгандан сўнг, терапия сифатида аллоСКТни кўриб чиқиш мумкин [31].

1) Беморни кузатув картаси, бемор маршрутизацияси:



2) Номедикаментоз даволаш

Режим: умумий

Парҳез: 15-стол (умумий)

3) Медикаментоз даволаш

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Паллиатив кимётерапиянинг асосий схемалари:

RDHAP [19].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Дексаметазон	40 мг	1-4	ичишга
Цисплатин	100 мг/м ²	2	в/и

Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/и, 12 соатдан сўнг суткасига 2 маҳал
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

RCHOP [42].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/и,
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп эмас)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

R-CVP [20]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп эмас)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

NORDIC [32, 35].

1, 3, 5, 7й курслар (-MaXiCHOP)	2, 4, 6, 8й курслар (R-HAD)
Ритуксимаб 375 мг/м ² в/и томчилаб, 0 ёки 1 кун курснинг барча циклларида	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун
Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/и, 1-кун.	Цитарабин 3000 мг/м ² (60 ёшдан катта беморларда – 2 г/м ²) в/и ҳар 12 соатда, 2-3 кунлар (жами 4 юбориш)
Доксорубицин 75 мг/м ² в/и, 1-кун.	Дексаметазон 40 мг в/и, дни 1–4.
Винкрестин 2 мг в/и, 1-кун.	

Преднизолон 100 мг в/и ёки ичишга, ё1-5 кунлар	
Даво 22 кунда янгиланади ёки периферик қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг, 6-8 курс терапия ўтказилади.	

1, 3, 5, 7-курслар (R-HyperCVAD) [36, 37].	2, 4, 6, 8-й курслар (R-HMA)
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/и, 1-кун	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , 1-кун
Циклофосфамид , 300 мг/м ² в/и 3 соат давомида, суткада 2 юборилиш, 2-4 кунлар (жами 6 юборилиш).	Метотрексат , 1000 мг/м ² в/и 24 соат давомида доимий инфузия — биринчи 200 мг/м ² 2 соат давомида, қолган 800 мг/м ² - 22 соат давомида, 2-кун
Доксорубицин , 16,6 мг/м ² /сутка в/и (50 мг/м ² 3 кун олдин), 72 соат давомида доимий инфузия, 4-7 кунлар	Цитарабин , 3000 мг/м ² в/и 2 соат давомида инфузия, суткасига 2 маҳал, 3 ва 4 кунлар (жами 4 инфузия).
Винкрестин , 1,4 мг/м ² в/и (максимум 2 мг), 5 ва 12 кунлар	
Дексаметазон , 40 мг в/и ёки ичишга суткасига 1 маҳал, 2—5 ва 12—17 кунлар	
Кейинги курснинг бошланиши аввалги курснинг бошланган кунидан саналганда 29-кунда (интервал 28 кун).	

1, 3, 5 й курслар (RCHOP) [33, 34].	2, 4, 6-й курслар (RDHAP).
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/и, 0 ёки 1-кун	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , 0 ёки 1-кун
Циклофосфамид , 750 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун	Цисплатин 100 мг/м ² в/и 24 соатлик доимий инфузия (буйрак етишмовчилигида цисплатин оксалиплатин 120 мг/м ² 6 соат олдинга алмаштирилади), 1-кун
Доксорубицин , 50 мг/м ² в/и томчилаб, 1-кун	Цитарабин , 2000 мг/м ² в/и 2 соат давомида инфузия, суткасига 2 маҳал, 2 кунлар (жами 2 инфузия).
Винкрестин , 1,4 мг/м ² в/и (максимум 2 мг), 1-кун	Дексаметазон 40 мг в/и, 1-4 кунлар
Преднизолон 40 мг/м ² ичишга, 1-5 кунлар	

Даво 22 кунда янгиланади ёки периферик қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг

Бортезомиб [50].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1,4,8,11	в/и, томчилаб
Курс ҳар 3 ҳафтада такрорланади			

Ритуксимаб + Бендамустин (RB) [40].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/и, 1-2 соат давомида
Курс ҳар 28 кунда такрорланади (максимал 8 циклгача).			

R-BAC [27, 46].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/и, 1-2 соат давомида
Цитарабин	800 мг/м ²	2-4	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда такрорланади			

R-HAD-B [23].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Цитарабин	1000-2000 мг/м ²	2-3 кунлар	в/и, томчилаб
Бортезомиб	1,5 мг/м ²	2, 4 кунлар	в/и, томчилаб
Дексаметазон	40 мг	1-4 кунлар	в/и томчилаб
Курс ҳар 22 кунда такрорланади			

VR-CAP [41].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
---------------	------------------	------------------	------------

Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1, 4, 8, 11	т/о
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/и томчилаб (қисқа инфузия 20 дақ).
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Преднизолон	100 мг	1-5	Ичишга ёки в/и.
Курс ҳар 21 кунда такрорланади			

R-GemOx.

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 ёки 1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1200 мг/м ²	1	в/и, томчилаб
Оксалиплатин	120 мг/м ²	2	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда такрорланади (максимал 8 циклгача).			

Ритуксимаб билан қўллаб-қувватловчи терапия [33].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	2 ойда 1 юбориш, давомийлиги 3 йил

PERC [31].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Преднизолон	20 мг	ичишга	Препарат ҳар куни лейкоцитлар даражаси 3×10^9 /л.га тушгунча қўлланилади, ва қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг янгиланади, ҳар кунлик режимда, кунора ёки фракцияланган режимда (ҳафтада 5 кун, 2 кун танаффус) индивидуал кўтара олишлигига қараб. Препаратларнинг ҳар кунлик дозаси ҳар доим бир ҳил қолади, фақатгина дори қабул қилинадиган ҳафта кунлари сони ўзгариши мумкин.
Циклофосфамид	50 мг	ичишга	
Этопозид	50 мг	ичишга	
Прокарбазин	50 мг	ичишга	

Монотерапия Ибрутиниб [48].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула)	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча қўлланилади

Монотерапия Акалабрутиниб [47].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Акалабрутиниб	Суткасига 200 мг ичишга (2 капсула)	Ҳар куни	Кунига 1 капсуладан

Монотерапия Венетоклакс [53].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Венетоклакс	20 – 400 мг	Ҳар куни	Дастлабки 5 кунда 20 мгдан ичишга, кейинчалик доза 400 мг/сут суткалик нормагача секин-аста ошириб борилади (5 ҳафта давомида), ичишга.

Ибрутиниб + ритуксимаб [47-49].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	Ҳафтасига 1 марта 4 ҳафта давомида, кейинчалик 28 кунда 1 марта, 2 йил давомида	в/и, томчилаб
Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула).	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча қўлланилади.

Монотерапия Леналидомид [43, 44].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25 мг	1-21 кунлар	ичишга
Даво 29 кунда янгиланади, касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча ўтказилади.			

Леналидомид + ритуксимаб [48, 49]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1, 8, 15, 22	4 ҳар ҳафталик юборилиш
Леналидомид	10 мг	1-21 кунлар	Ичишга
Леналидомид** 10 мг ҳар куни, ритуксимаб қўланилишидан олдин, пайтида ва кейин**, касаллик прогрессияланишигача ёки чидаб бўлмас токсик таъсир кузатилгунча. Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/и томчилаб, 4 ҳар ҳафталик юборилиш, лоперамиднинг 2 та 28 кунлик циклдан сўнг (леналидомид қабул қилгандан 8 ҳафта ўтгач).			

Кладрибин + ритуксимаб.

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1 кун	в/и, томчилаб
Кладрибин	0,12 мг/кг/сут	2-6 кунлар	в/и, томчилаб 2 соат ёки 24 соат олдин.

Трансфузион қўллаб қувватлаш.

- Трансфузион терапия учун кўрсатмалар, биринчи навбатда, ҳар бир бемор учун ёши, ҳамроҳ касалликлари, кимётерапиянинг толерантлиги ва даволашнинг олдинги босқичларида асоратларнинг ривожланишини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда клиник кўринишлар билан белгиланади.
- Кўрсатмаларни аниқлаш учун лаборатория параметрлари ёрдамчи аҳамиятга эга бўлиб, улар асосан тромбоцитлар концентратини профилактик қуйиш зарурлигини баҳолаш учун қўлланилади.

- Трансфузияларга кўрсатмалар, шунингдек, кимётерапия курсидан кейинги вақтга боғлиқ – кейинги бир неча кун ичида кўрсаткичларнинг тахмин қилинган пасайиши ҳисобга олинади.

Эритроцитар масса/аралашма:

- Тўқималарнинг кислородга бўлган эҳтиёжини қондириш учун одатдаги захиралар ва компенсация механизмлари етарли бўлса, гемоглобин даражасини ошириш шарт эмас;
- Сурункали анемияларда эритроцитларни сақловчи воситаларни қуйиш учун фақат битта кўрсатма мавжуд – симптоматик анемия (тахикардия, нафас қисилиши, стенокардия, сенкоп, de novo депрессияси ёки ST элевацияси билан намоён бўлади);
- Гемоглобин даражасининг 30 г/л.дан кам бўлиши, эритроцитлар трансфузияси учун абсолют кўрсатма бўлади;
- Юрак-қон томир тизими ва ўпканинг декомпенсацияланган касалликлари бўлмаса, сурункали анемияда эритроцитларни профилактик қуйиш учун кўрсатма бўлиши мумкин бўлган гемоглобин даражаси:

– Ёши (ёш)	– Hb (г/л) триггер даражаси
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Тромбоцитлар концентрати:

- Тромбоцитлар даражасининг 10×10^9 /л.дан пасайиши ёки терида геморрагик тошмаларнинг пайдо бўлишида (петехиялар, кўқаришлар) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилади;
- Иситма билан, инвазив аралашув режалаштирилаётган беморларга юқорироқ даражада ҳам (20×10^9 /л) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилиши мумкин;
- Петехиал-доғли типдаги геморрагик синдром (бурун, милқдан қон кетиш, мено-, метроррагия, бошқа локализация қон кетишлари) мавжуд бўлганда, тромбоцитлар концентратини қуйиш даволаш мақсадида амалга оширилади.

Янги музлатилган плазма:

- ЯМПни трансфузияси қон кетишли беморларда ёки инвазив муолажалар ўтказишдан олдин ўтказилади.

- МНО ≥ 2.0 бўлган беморлар (нейрожахрохлик аралашувларида ≥ 1.5) инвазив муолажаларни режалаштиришда ЯМП қўйиш учун кандидат сифатида қўрилади. Режали амалиётларда амалиётдан камида 3 кун олдин фитоменадион 30 мг/сут дан кам бўлмаган дозада вена ичига ёки ичишга буюрилиши мумкин.

1-жавдал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Антинеопластик препаратлар	Бендамустин	Вена ичига	В
	Винкрестин	Вена ичига	А
	Гемцитабин	Вена ичига	С
	Доксорубицин	Вена ичига	А
	Кладрибин	Вена ичига	В
	Липосомальный доксорубицин пегилированный	Вена ичига	С
	Метотрексат	Вена ичига	С
	Оксалиплатин	Вена ичига	С
	Циклофосфамид	Вена ичига	С
	Цисплатин	Вена ичига	С
	Цитарабин	Вена ичига	С
	Этопозид	Вена ичига	С
Таргет препаратлар	Акалаибрутиниб	ичишга	С
	Бортезомиб	Вена ичига	А
	Венетоклак	ичишга	С
	Ибрутиниб	ичишга	С
	Ритуксимаб	Вена ичига	А
Глюкокортикостероидлар	Бортезомиб	Вена ичига	А
	Метилпреднизолон	Вена ичига	С
	Дексаметазон	Вена ичига	С
Маълумотларни юклаб олиш учун (хаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

NB! Қўшимча медикаментоз даво асоратлар кузатилганда даволаш протоколлари асосида ўтказилади.

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Антибактериал воситалар	Пиперациллин тазобактам	Вена ичига	А
	Офлоксацин	Вена ичига	С
	Амикацин	Вена ичига	В
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	С
	Ванкомицин	Вена ичига	А
	Гентамицин	Вена ичига	-
	Метронидазол	Вена ичига Ичишга	А
	Имипенем	Вена ичига	А
	Колистиметат натрия	Вена ичига	А
	Меропенем	Вена ичига	А
	Линезолид	Вена ичига	А
	Левофлоксацин	Вена ичига Ичишга	-
	Цефтазидим	Вена ичига	А
	Цефепим	Вена ичига	С
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичишга	С
	Эртапенем	Вена ичига	В
Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига Ичишга	А	
Замбуруғга қарши дори воситалари	Амфотерицин В	Вена ичига	С
	Вориконазол	Вена ичига Ичишга	В
	Итраконазол	Ичишга	В
	Каспофунгин	Вена ичига	В
	Микофунгин	Вена ичига	В
	Флуконазол	Вена ичига Ичишга	С
	Анидулафунгин	Вена ичига	В
	Позаконазол	Ичишга	В
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичишга	А
	Ганцикловир	Вена ичига	С
	Валганцикловир	Ичишга	
	Гепарин	Вена ичига	С

Қон ивиш тизимиға таъсир қилувчи дорилар		Тери остига	
	Аминокапроновая кислота	Вена ичига	С
	Губка гемостатическая	Маҳаллий	С
	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
Бошқа дори воситалари	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Вена ичига	В
	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Вена ичига	А
	Омепразол	Вена ичига Ичишга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичишга	
	Амлодипин	Ичишга	В
	Дротаверин	Вена ичига Ичишга	
	Каптоприл	Ичишга	В
	Лизиноприл	Ичишга	В
	Лактулоза	Ичишга	В
	Спиронолактон	Ичишга	В
	Повидон – йод	Ташқи	-
	Тобрамицин	Вена ичига	-
	Торасемид	Ичишга	-
	Фолиевая кислота	Ичишга	-
	Фуросемид	Вена ичига Ичишга	А
	Хлоргексидин	Ташқи	-
Маълумотларни юклаб олиш учун (хаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

6. Жарроҳлик аралашуви

У гистологик (бирламчи ёки такрорий) текшириш учун биопсия учун, ичак тутилиши ҳолатларида, кучли оғрикни камайтириш, плевра ва перитонеал суяқликни олиш, ўсмани парчаланиши ва ундан қон кетиш мавжуд бўлганда,

юқумли асоратларни бартараф этиш учун ва бошқа ҳолатларда қўлланилиши мумкин.

7. Кейинги назорат (беморнинг амбулатория даражасида ҳамроҳлиги):

Вояга етган беморлар, агар НХЛ учун кемёрадиотерапиянинг паллиатив курсларини давом эттиришга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлса, онколог ёки гематолог кузатуви ва аналгетик (агар керак бўлса, гиёҳвандлик), симптоматик терапия тавсия этилади [3].

УҚТ, қон биокимёвий таҳлили агар керак бўлса ёки ички органларнинг дисфункцияси белгилари мавжуд бўлса ўтказилади

Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чанокни контрастли КТси клиник кўрсатмаларга кўра бажарилади. ПЭТ/КТ проводиться в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

8. Паллиатив даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари

НХЛ билан оғриган барча беморларга, КТнинг 2 ва 4 циклидан сўнг, кимётерапевтик босқич тугагандан сўнг ва бутун даволаш дастури тугагандан сўнг, беморни кейинги олиб бориш тактикасини белгилаш мақсадида, лимфомани даволашга жавоб беришнинг стандарт мезонларига мувофиқ терапияга жавобни баҳолаш тавсия этилади [3,4].

Касаллик бошланишидаги беморларда ва қайта босқичлаш учун ПЭТ/КТ ўтказилади, даволаш самарадорлиги эса Deauville шкаласи бўйича баҳоланади (5-иловага қаранг).

ПЭТ/КТ ўтказилмаган беморлар гуруҳига эса, баҳолаш ЛПКлар учун самарадорликни умумий қабул қилинган мезонларига асосан баҳоланади:

3-жадвал

Тўла ремиссия (ТР):	<ol style="list-style-type: none">1. Касалликнинг барча кўринишларининг, шу жумладан лаборатория ва радиацион диагностика усуллари билан аниқланганларининг, шунингдек клиник белгиларнинг, агар улар даволаниш бошланишидан олдин содир бўлган бўлса, тўлиқ йўқолиши.2. Лимфа тугунлари ўлчамлари:<ol style="list-style-type: none">а) энг катта диаметри $\leq 1,5$см, агар даволашдан олдин лимфа тугунлар ўлчамлари 1,5смдан катта бўлган бўлса;б) энг катта диаметри $\leq 1,0$см, агар даволашдан олдин лимфа тугунлар ўлчамлари 1,5 –1,1см бўлган бўлса;3. Агар даволашдан олдин жигар, талоқ катталашган бўлса, пайпасланмайди, нур усуллари ёрдамида ҳажмли ҳосила уларда аниқланмайди;4. Суяк кўмига ўсмали зарарланишсиз. Агар суяк кўмигининг морфологик текшируви натижаси турлича бўлса,
---------------------	--

	<p>шикастланишнинг бор ёки йўқлиги иммуногистокимёвий усулда аниқланиши керак.</p> <p>ТР тасдиқланган ҳисобланади, агар эришилган самара 2 ҳафтадан ортиқ сақланса ёки кейинчалик янада яхшиланиш кузатилса.</p>
Ишончли бўлмаган тўла ремиссия (ибТР):	<p>1. Қолдиқ ўзгаришлар фақатгина нурли текшириш усуллари ёрдамида аниқланган бўлса (бу, айниқса, массив ўсма шикастланиш жойида, кўпинча кўкс ораллигида қолдиқ ҳажмли ҳосилалар учун тўғри келади), дастлабки иккита энг катта диаметрлари суммаси ўлчами 75%дан ортиқ кичрайганда. Ушбу қолдиқ ўзгаришлар 3 ойдан ортиқ вақт давомида катталашмаслиги керак.</p> <p>2. Бошқа кўрсаткичлар бўйича– тўла ремиссия мезонлари билан мос келиши.</p>
Қисман ремиссия (ҚР):	<p>1. Барча ўлчанувчи ўчоқлар (лимфо тугунларнинг ва /ёки экстранодал шикастланиш ўчоқларининг) диаметрлари суммасининг 50%дан кам бўлмаган кичрайиши. Агар шикастланган ўчоқларнинг энг катта диаметри ўлчами 3 смдан кичик бўлса, 2 та энг катта ўчоқ энг катта ўлчами 50%дан кўп кичрайиши керак. Агар 6 тадан кўп 3 смдан катта ўчоқлар мавжуд бўлса, иккита перпендикуляр йўналишда аниқ ўлчаш мумкин бўлган 6 та ўчоқни баҳолаш етарли бўлади.</p> <p>Медиастинал ва/ёки ретроперитонеал шикастланиш ўчоқлари мавжуд бўлса, улар ўлчанганда албатта ҳисобга олиниши керак.</p> <p>2. Янги шикастланиш ўчоқларининг йўқлиги, аввал ташхисланган шикастланиш ўчоқларининг бирортаси катталашинининг йўқлиги.</p> <p>3. Бошидан суяк кўмиги зарарланган ҳолатда, ҚРни аниқлашда суяк кўмигининг ҳолати аҳамиятсиз. Аммо даволаш жараёнида ва/ёки даво якунлангандан сўнг суяк кўмигида зарарланиш ўчоғининг сақланиб қолиши, албата ўсма ҳужайраларининг ҳолатини аниқлаш талаб этилади. Бошидан суяк кўмиги зарарланган беморларда агар даво якунлангач клиник жиҳатдан ТР кузатилса, лекин суяк кўмиги шикастланиши сақланиб қолса, ёки суяк кўмигини баҳолаш имконсиз бўлса, жараён ҚР деб баҳоланади.</p>
Стабилизация (Ст)	<p>Ўсма кўрсаткичлари ТРга ҳам, ҚРга ҳам, прогрессияланиш мезонига ҳам тўғри келмайди.</p>
Рецидив (ТРдан сўнг) ёки прогрессиялани	<p>1. Бошқа шикастланиш ўчоқлари ўлчамларининг ўзгаришидан қатъий назар, даволаш жараёнида ёки якунлангач, энг катта ўлчами 1,5 смдан катта бўлган янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши (лимфа тугунлари ёки экстранодал локализацияли ҳажмли ҳосилаларнинг катталашини).</p>

ш (ҚР ёки Стдан сўнг)	2. Аввалдан маълум бўлган ўчоқлардан энг камида биттасининг минималдан 25%дан кўп катталариши. 1 смдан кичик ўчоқлар учун – 1,5 см ва ундан кўп катталариши.
--------------------------	--

9. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

- 1) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Д.А. Королева, Е.Е.Звонков и др. под ред. В.Г. Савченко2018; с. 533-553.
- 2) Gill S. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2018. Vol. 8, № 3. P. 159–165.
- 3) Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27.
- 4) Inambar AA, Goy A, Ayoub NM et al. Mantle cell lymphoma in the area of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. Oncotarget 2016; 7(30): 48692-48731.
- 5) Haige Ye, Aakash Desai, Dongfeng Zeng et al. Smoldering mantle cell lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2017; 36:185.
- 6) Michel R Nasr, Anamarija M. Perry et al Lymph Node Pathology for Clinicians. Springer Nature Switzerland AG, 2019.
- 7) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;
- 8) Hoster E. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell 44 lymphoma. // Blood. 2008. Vol. 111, № 2. P. 558–565.
- 9) Davids, M, von Keudell G, Portell G, et al. Revised dose ramp-up to mitigate the risk of tumor lysis syndrome when initiating venetoclax in patients with mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2018;36:3525-3527.
- 10) Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, Каприн А.Д. 2020. P. 17-20.
- 11) Andrew D. Zelentz, Leo I. Gordon, et al. Mantle Cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 5.2021.
- 12) Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Non-odgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8.
- 13) Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28, № Supplement 4. P. iv62–iv71.

- 14) Hermine O. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10044. P. 565–575
- 15) Eskelund C.W. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. // *Br. J. Haematol*. 2016. Vol. 175, № 3. P. 410–418.
- 16) Pott C. et al. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission In MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 21
- 17) Kluijn-Nelemans H.C. et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma 43 (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial // *J. Clin. Oncol. NLM (Medline)*, 2020. Vol. 38, № 3. P. 248–256
- 18) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. R-DHA-Oxaliplatin before autologous stem cell transplantation prolongs PFS and OS as compared to R-DHAcarboplatin and R-DHA- cisplatin in patients with mantle cell lymphoma, a subgroup analysis of the LyMa trial [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 1496.
- 19) Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;
- 20) Flinn I.W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in firstline treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study // *Blood. American Society of Hematology*, 2014. Vol. 123, № 19. P. 2944–2952.
- 21) Spurgeon S.E. et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. // *Leuk. Lymphoma*. 2011. Vol. 52, № 8. P. 1488–1494.
- 22) Weigert O. et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. // *Blood*. 2006. Vol. 108, № 11. P. 2449–2449.
- 23) Gironella M. et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 21.
- 24) Visco C. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31, № 11. P. 1442–1449.
- 25) Trněný M. et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. // *Lancet. Oncol*. 2016. Vol. 17, № 3. P. 319–331.

- 26) Dreyling M. et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 8. P. 1814–1828.
- 27) Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-1844.
- 28) Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-667.
- 29) Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma, *Blood* 2018;132:2016-2025.
- 30) Coleman M. et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. // *Cancer*. 2008. Vol. 112, № 10. P. 2228– 2232.
- 31) Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger le cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130(17):1903-1910.
- 32) Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, openlabel, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565-575. stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA, *Blood* 2013;121:48-53.
- 33) Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250- 1260.
- 34) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693.
- 35) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive lymphoma rituximab plus hyperCVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.
- 36) Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353.
- 37) Merryman R, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;45:858-867.

- 38) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al., Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet*.2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
- 39) Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 7503.
- 40) Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449-1458.
- 41) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992.
- 42) Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418- 1423.
- 43) Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017;4:e15-e23.
- 44) Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
- 45) Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803.
- 46) Jerkeman M, Eskelund C, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018(3):e109-e116.
- 47) Tam C, Anderson M, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl Med* 2018;378:1211-1223.

- 48) Davids M, Roberts A, Seymour J, et al, Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed refractory non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017s;35:826-833.

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.