

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил "23" июндаги
180-сонли буйруғига
13-илова

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

**"АГРЕССИВ В-ХУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

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

М. Н. Тилляшайхов



2025 йил

**"АГРЕССИВ В-ХУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

**"АГРЕССИВ В ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ДИАГНОСТИКА ВА
ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ – 2025

1. Кириш қисми

- Қисқача аннотация. Агрессив В-хужайрали лимфомалар бўйича ушбу миллий клиник протокол далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган замонавий илмий маълумотларга мувофиқ Агрессив В-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.

Агрессив В-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 коди (лари):

ХКТ -10		ХКТ-9	
Код	Номланиши	Код	Номланиши
С83.3	Диффуз неходжкин лимфомаси, йирик хужайрали	40.11	лимфа тузилмасининг биопсияси
С83.4	Диффуз неходжкин лимфомаси, иммунобластли	40.21	Бўйиндаги чуқур лимфа тугунини кесиб олиш
С83.5	Диффуз неходжкин лимфомаси, лимфобластли	40.23	ўлтик ости лимфа тугунини кесиб олиш
С83.6	Диффуз неходжкин лимфомаси, дифференциаллашмаган	40.24	Чов лимфа тугунини кесиб олиш
С83.7	Беркитт лимфомаси	40.29	ошқа лимфа тузилмасини оддий кесиб олиш
С83.8	Неходжкин лимфомаларнинг бошқа турлари	40.30	Лимфа тугунини локал кесиб олиш
С83.9	Диффуз неходжкин лимфомаси, аниқланмаган	40.11	Лимфа тузилмасининг биопсияси
С88.9	Хавфли иммунопролифератив касалликлар, аниқланмаган	41.50	Тўлиқ спленэктомия
		86.11	Тери ва тери ости тўқималари биопсияси
		41.98	Суяк кўмигида бошқа манипуляциялар
		99.791	Аутотрансплантация учун қоннинг гемопоэтик ствол хужайраларини тайёрлаш

Юклуб олиш (ХКТ-10 ҳаволаси): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1456>

ХКТ-11	
2A81	Диффуз йирик В-хужайрали лимфомалар
2A81.0	Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома
2A81.1	Қон томир ичи В-йирик хужайрали лимфома
2A81.2	Плазмобластли лимфома
2A81.3	Лимфоматоид гранулематоз
2A81.4	Т-хужайралар/гистиоцитларга бой В-йирик хужайрали лимфома
2A81.5	Марказий нерв тизимининг бирламчи диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси
2A81.6	Эпштейн-Барр вируси ижобий, қарияларда диффуз В-йирик хужайрали лимфома
2A81.7	Доимий яллиғланиш билан боғлиқ диффуз В-йирик хужайрали лимфома
2A81.8	ALK-позитив В-йирик хужайрали лимфома
2A81.9	Бирламчи экссудатив лимфома
2A81.A	Бирламчи тери диффуз В-йирик хужайрали лимфома, “пастки оёқлар” тури
2A81.Y	Бошқа аниқланган диффуз В-йирик хужайрали лимфомалар
2A81.Z	Диффуз В-йирик хужайрали лимфома, аниқланмаган
Юклуб олиш (ХКТ-11 ҳаволаси): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947	

- Баённомани ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:

2025/2030 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 Абборбек 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;

Ўзбекистондан:

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.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.

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
АТ-3	–	Антитромбин-3
АРТ	–	Антиретровирус терапия
ПЯ	–	Прогрессиясиз яшовчанлик
ЖССТ	–	Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
ОИВ	–	Одам иммунитет танқислиги вируси
ЮКВ	–	Юқори кавак вена
В-ЛЛ	–	В-лимфобласт лимфома
ЮДКТ	–	Юқори дозали кимётерапия
ГТП	–	Гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГЎХ	–	Гемопозетик ўзак хужайралар
Г-КСО	–	Гранулоцитар колония стимулловчи омил
ДВЎҚЛ	–	Диффуз В-йирик хужайрали лимфома
Ўб	–	Ўлчов бирлиги (единица измерения)
МИЙ	–	Меъда ичак йўли
ИФТ	–	Иммуннофермент таҳлил
ИФТ	–	Иммунофенотиплаш
ИХЛ	–	Иммунохемилюминисценция
ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клиник протокол
КТ	–	Компьютер томография
КИХ	–	Кислота-ишқорий ҳолат
СК	–	Суяк кўмиги

кХЛ	–	Классик Ходжкин Лимфомаси
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
БЛ	–	Беркитт лимфомаси
НТ	–	Нур терапия
ЛПК	–	Лимфопротлифератив касаллик
ЧҚ	–	Чап қоринча
Мг	–	Миллиграмм
ҲБ	–	Ҳалқаро бирлик
КХТ	–	Касалликларнинг халқаро таснифи
Мл	–	Миллилитр
ХММ	–	Халқаро меъёрлаштирилган муносабат
МРТ	–	Магнит-резонанс томография
НХЛ	–	Ноходжкин лимфомаси
ҚУТ	–	Қон умумий таҳлили
КҚА	–	Кўкрак қафаси аъзолари
ҚБА	–	Қорин бўшлиғи аъзолари
КЧА	–	Кичик чаноқ аъзолари
УЯ	–	Умумий яшовчанлик
ПХТ	–	Поликимётерапия
ТЖ	–	Тўлиқ жавоб
ПР	–	Прогрессия
ПЗР	–	Полимераза занжир реакцияси
ПЭТ/КТ	–	Позитрон-эммисион томография/компьютер томография
ПВ	–	Протромбин вақти
ПТИ	–	Протромбин индекси
ПМДВККЛ	–	Бирламчи медиастинал диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
МНС-БЛ	–	Марказий нерв тизими бирламчи лимфомаси
ПБЛ	–	Плазмобласт лимфома
РКИ	–	Рандомизацияланган клиник изланишлар
ОМС	–	Орқа мия суюқлиги

ЭЧТ	– Эритроцитларни чўкиш тезлиги
КФТ	– Коптокчалар филтрацияси тезлиги
ЮҚТТ	– Юрак-қон томир тизими
СТ	– Стабилизация
ЮН	– Юрак етишмовчилиги
СРО	– С-реактив оксил
ЯМП	– Янги музлатилган плазма
ГЎХТ	– Гемопозетик ўзак ҳужайралар трансплантацияси
СКТ	– Суяк кўмиги трансплантацияси
Т-ЛЛ	– Т-лимфобласт лимфома
ИД	– Ишончлилиқ даражаси
УТДГ	– Ультра товуш доплерография
УТТ	– Ультратовуш текшириш
ФГДС	– Фиброгастроуденоскопия
ФДГ	– Фтордезоксиглюкоза
ХТ	– Кимётерапия
МНС	– Марказий нерв системаси
ҚЖ	– Қисман жавоб
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭХО-КГ	– Эхокардиография
ЭБВ	– Эбштейн Барр вируси
ХГЧ	– Одам хорионгонотропини
ЯМРТ	– Ядро-магнит резонанс томографияси
Ага-С	– Цитарабин
aaPI	– Age adjusted international prognostic index
ABC	– Activated B-cell
CALGB	– Cancer and Leukemia Group B
CD	– Дифференциация кластери
CNS-PI	– Central nervous system - international prognostic index
DEL	– Dual Expression Lymphomas
EBMT	– European Group for blood and Marrow

ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	– Fluorescence in situ hybridization
GCB	– Germinal center B-cell
HLA	– Инсон лейкоцитлари антиген тизими
HGBL	– High grade B-cell lymphoma
IPI	– International prognostic index
IFRT	– Involved-field radiation therapy
NCCN	– National comprehensive cancer network
NOS	– Not otherwise specified
ProBNP	– Мия натрий уретик гормони
TRM	– Treatment-related mortality

Мундарижа

АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	5
АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР УЧУН ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	70
АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАРНИНГ ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	83
АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАЛАР УЧУН ПАЛЛИАТИВ ЁРДАМ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	96

- 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 метатахлил ёрдамидаги тизимли текшируви
2	Маълумотларнинг усули ёки алоҳида тасодифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги алоҳида тадқиқотлар мунтазам равишда кўриб чиқиш, метатахлил 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	Метатахлил ёрдамида тасодифий клиник тадқиқотларни мунтазам кўриб чиқиш.
2	Алоҳида тасодифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларнинг тизимли шарҳлари, метатахлил ёрдамида тасодифий клиник тадқиқотлар бундан мустасно.
3	Тасодифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлар
4	Таққослаб бўлмайдиган тадқиқотлар, клиник ҳодиса ёки

	қатор 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

Лимфомалар индолент ёки агрессив деб таснифланиши мумкин. Индолент лимфомалар секинроқ ўсади ва улар "ухлаб ётган" ва ҳеч қандай зарар келтирмайдиган даврларни бошдан кечириши мумкин. Ушбу лимфомалар кўпинча дарҳол даволанишни талаб қилмайди. Агрессив Ноходкин лимфомалар НХЛларнинг энг кенг тарқалган пастки тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

- Нозологиянинг умумий таърифи

Агрессив В-ҳужайрали лимфомалар

Касалликнинг кечишига кўра, Ноходкин лимфомалар индолент ва агрессив турларга бўлинади.

Агрессив ноходжин лимфомалар - бу НХЛларнинг энг кенг тарқалган кичик тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар - Ўрта ва катта ўлчамли лимфоид ҳужайраларнинг диффуз пролиферацияси натижасида ҳосил бўлган В ҳужайрали ўсмадир. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфомалар орасида

морфологик, иммунофенотипик, молекуляр, биологик ва клиник хусусиятларига кўра алоҳида клиник ва морфологик тоифалар ажратилади. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфоманинг маълум бир клиник ва морфологик тоифасининг ўзига хос мезонларига жавоб бермайдиган лимфомалар диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали аниқлаштирилмаган лимфома деб аталади [1].

ДВЙҲЛ катталарда энг тарқалган лимфоид хавфли ўсма бўлиб, ҳар йили аниқланадиган ноходжин лимфомалар (НХЛ) нинг 30% ни ташкил этади [2]. 18 ёшгача ДВЙҲЛ билан касалланиш 8-10% дан ошмайди. Ўсма ривожланиш хавфи ёшга қараб ортади ва гепатит С вируси серопозитивлиги бўлган одамларда, инсон иммунитет танқислиги вируси мавжуд бўлганда сезиларли даражада юқори бўлади [3]. Ўртача ёш - 64 ёшни ташкил этади. Эркаклар бироз кўпроқ касал бўлишади [1].

Бирламчи медиастинал В-йирик ҳужайрали лимфома - Бу гистологик жиҳатдан ДВЙҲЛ дан фарқ қилмайдиган НХЛнинг алоҳида кичик тури бўлиб, касалликнинг бирламчи маркази олдинги кзкс оралиғи ҳисобланади. Ўртача ёши 35 ёш. Аёлларда касалланиш устунлик қилади [4,5].

БМ-ДВЙҲЛ тимус В ҳужайраларидан келиб чиқади, улар дастлаб супраклавикуляр, бўйин, ўпка илдизи тугунлар, кўкс оралиғи ва ўпкага маҳаллий-минтақавий тарқалади. Клиник аломатлар медиастинал ўсманинг тез ўсиши билан, шу жумладан юқори қавак вена сиқилиш синдроми, перикардиал ва плеврал суюқлик билан боғлиқ бўлиши мумкин [4].

ДВЙҲЛ ва классик Ходжин лимфомаси ўртасидаги оралиқ белгилар билан В ҳужайрали таснифланмайдиган лимфома (кулранг майдон лимфомаси) - ЖССТ таснифида бу лимфоманинг иккала тури, яъни классик Ходжин лимфомаси ва диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфома, айниқса бирламчи медиастинал В ҳужайрали лимфомага хос бўлган белгилар билан чегара тоифасига кирадиган мавжуд В ҳужайрали лимфома туридир. Таснифланмайдиган В ҳужайрали лимфома диффуз йирик ҳужайрали В-ҳужайрали лимфома ва классик Ходжин лимфомаси ўртасидаги оралиқ лимфома туридир [1]. Кўпинча бу лимфомалар кўкс оралиғида учрайди. Улар одатда эркакларда кузатилади, ўртача учраш ёши 20-40 ёш. У кХЛ ёки БМ-ДВЙҲЛ га қараганда ёмонроқ клиник прогнозга эгадир [2].

Икки ёки уч синишли (транслокацияли) “double-hit” ёки “triple-hit” юқори даражада хавфли В-ҳужайрали лимфома - MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг транслокацияси билан таснифланмайдиган агрессив В ҳужайрали лимфомалардир. Категория MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг қайта қурилиши кузатилган барча В ҳужайрали лимфомаларни (фолликуляр лимфома ва В-лимфобласт лейкоз/лимфомадан ташқари) бирлаштиради. Ушбу генларнинг қайта ташкил этилишини стандарт кариотиплаш, FISH ёки бошқа молекуляр диагностика усуллари ёрдамида аниқлаш мумкин [1]. Ушбу лимфомалар асосан кекса беморларда ривожланади. Ўртача ёш 60-70 ёшни ташкил этади. Эркаклар

бироз кўпроқ касал бўлишади [1]. МҮС ва BCL2 оқсилларини иммуногистокимёвий равишда экспрессиялайдиган, аммо синиш учун цитогенетик жиҳатдан салбий бўлган ДВЙҲЛлар бу агрессив В хужайрали лимфомалар гуруҳига, яъни икки томонлама экспрессияли лимфомалар (Dual Expression Lymphomas) га кирмайди. Ушбу лимфомалар ҳам классик ДВЙҲЛ билан таққослаганда ёмон прогнозга эга, аммо ҳозирги вақтда даволаш типик ДВЙҲЛларини даволашдан фарқ қилмайди [6].

Беркитт лимфомаси – бу субстрати фолликуллар маркази маркерларини экспрессияловчи ва юқори пролифератив фаолликка эга бўлган, с- МҮС гени қайта қурилишини тутувчи базофил цитоплазмага эга атипик мономорф ўртача ўлчамдаги В лимфоцитлар субстрати ҳисобланмиш ўсимтадир [7]. ЖССТнинг ҳозирги таснифи БЛ нинг учта клиник вариантини кўрсатади [8]:

1 *Эндемик* - экваториал Африкада учровчи, болаларда аниқланган ҳавфли ўсмаларнинг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, аксарият ҳолларда Эпштейн-Барр вируси билан боғлиқдир.

2. *Спорадик* – катталар лимфомаларининг 1% дан 2% гача қисмини ташкил этиб, тахминан 30% ҳолларда ЭБВ-инфекцияси билан боғлиқ бўлади.

3. *Иммунодефицит билан асоцирланган БЛ* - асосан инсон иммунитет танқислиги вируси билан касалланган беморларда, туғма иммунитет танқислиги бўлган одамларда ва гематопоестик хужайра трансплантациясидан кейин баъзи беморларда учрайди.

Трансформацияланган ДВЙҲЛ - лимфоманинг бу тури етук хужайрали индолент НХЛ (хусусан, кичик лимфоцитлардан лимфома/сурункали лимфолейкоздан, фолликуляр лимфома, мантия зонаси хужайраларидан лимфома ва бошқалар) нинг трансформацияси натижасида юзага келади.

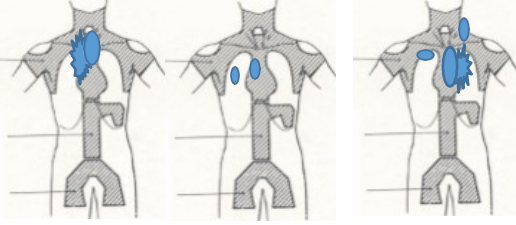
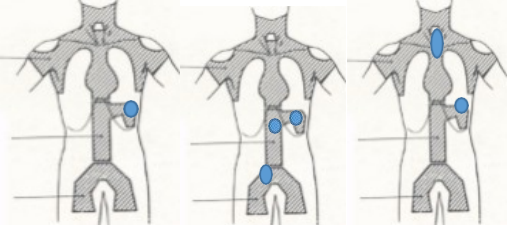
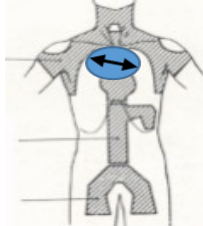
Лимфобласт лимфома – лимфобласт лимфомалар тоифаси иккита касалликни ўз ичига олади: Т-лимфобласт лимфома/лейкоз (90%) ва В-лимфобласт лимфома/лейкоз (10%), шикастланишнинг экстремедуляр ўчоқлари билан [2]. «В лимфобласт лимфома» атамаси қон ва суяк кўмиги шикастланмаганда ёки минимал шикастланганда (суяк кўмигида 25% дан кам лимфобластлар бўлганда) қўлланилади. Патологик жараён асосан лимфатик тугунларда ва экстранодал ривожланади [1]

ОИВ-ассоцирланган лимфомалар – ОИВ билан касалланган беморларда НХЛнинг энг кенг тарқалган субтиплари ДВЙҲЛ, БЛ ва Марказий асаб тизимининг бирламчи лимфомасидир. Ходжкин лимфомаси ва индолент лимфома билан касалланиш ОИВ билан касалланган одамларда ҳам юқори, аммо улар БЛ ёки ДВЙҲЛга қараганда анча кам учрайди. Плазмобласт лимфома тизимли лимфомаларнинг камроқ тарқалган шакли бўлиб, ОИВ билан касалланган одамларда лимфомаларнинг 5% дан камини ташкил қилади [9]

ДВЙҲЛ патоморфологик шаклини аниқлаш билан бирга ДВЙҲЛ беморларининг ҳар бирида Ann Arbor таснифига кўра касаллик босқичи кўйилиши [10], шунингдек, ДВЙҲЛ учун прогностик моделлардан бири асосида ҳавф гуруҳи кўйилиши керак [11-13]

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	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	<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	Талоқнинг шикастланиши (I-III босқичларда)	
X ⁷	<p>Массив (bulky) ўсмали шикастланиш – диаметри 10 смдан катта ўчоқ ёки медиастинал-торакал индекс⁸ 1/3 дан юқори</p>	

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 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.

Хавф гуруҳлари стратификацияси:

Барча беморлар учун ҳалқаро прогностик индекс (IPI) [11].

AnnArbor бўйича III-IV босқич	Паст хавф 0 балл
ЛДГ > меъёр	Паст/оралиқ хавф 1 балл
ECOG 2-4	Юқори/оралиқ хавф 2 балл
	Юқори хавф 3 балл
	1 критерий – 1 балл

Ҳалқаро прогностик индекс (NCCN-IPI) [12]:

Ёши 40-60 ёш	1 балл	Паст хавф 0-1 балл Паст/оралиқ хавф 2-3 балл Юқори/оралиқ хавф 4-5 балл Юқори хавф 6 ва юқори балл 1 критерий – 1 балл
Ёши >60 ва <75 ёш	2 балл	
Ёши ≥75 ёш	3 балл	
ЛДГ меъёрий	0	
ЛДГ 1 ёки 3 меъёрдан юқори	1 балл	
ЛДГ 3 меъёрдан юқори	2 балл	
ECOG ≥2	1 балл	
AnnArbor бўйича III-IV босқич	1 балл	
Экстранодал зарарланиш (КМ, МНС, жигар/МИЙ, ўпкалар)	1 балл	

МНС шикастланиши хавфини баҳолаш учун прогностик модель (CNS-IPI) [13]:

Ёши >60	Паст хавф 0-1 балл Оралиқ хавф 2-3 балл Юқори хавф 4-6 балл ёки буйрак усти безининг зарарланиши *1 критерий – 1 балл
ЛДГ меъёрдан юқори	
ECOG ≥1	
AnnArbor бўйича III-IV босқич	
>1 экстранодал зарарланиш	
Буйрак ёки бурак усти безининг зарарланиши	

МНС хавфини баҳолашдан қатъий назар МНС профилактикасига қўшимча кўрсатмалар [13]:

- ВИЧ-ассоцирланган лимфома;

- Мояк лимфомаси;
- MYC ва BCL2, ва/ёки BCL6, HGBL NOS транслокациялари билан юқори хавф даражаси бўлган В-хужайрали лимфомалар;
- Бирламчи тери ДВЙҲЛК (“leg type”);
- Кўкрак ДВЙҲЛ нинг IE босқичи.

- Ташхислаш мезонлари:

- Гистологик ва иммуногистохимёвий тадқиқотлар лимфома ташхисини верификацияси учун жуда муҳимдир. Ўсма жараёнининг тарқалишини аниқлаш ва беморларни хавф гуруҳларига ажратиш учун қўшимча усуллар ўтказиш керак [3].
- 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 иммуногистохимёвий тадқиқотни ўтказиш мажбурийдир.
- В-хужайрали лимфомалар учун ИГХ панели қуйидагиларни ўз ичига олиши керак [2]: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC kappa/lambda оқава цитометрия усулида хужайра юзаси маркерларини таҳлили билан ёки усиз, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20.
- Лимфома субтипини аниқлаш учун қўшимча иммуногистохимёвий текшириш усуллари: cyclinD1, kappa/lambda, CD30, CD138, Epstein-Barr virus in situ hybridization, ALK, HHV8, SOX11.
- Шикоятлар, анамнез ва физик текширув маълумотлари лимфопрлифератив касалликларни ташхислаш ва дифференциал ташхислашда муҳим рол ўйнайди, аммо специфик эмас ва шунинг учун диагностик мезонларга кирмайди. [3].
- Ташхис биопсия материалини морфологик ва иммуногистохимёвий текшириш асосида белгиланади ва ЖССТ 2017 гематопозтик ва лимфоид тўқималарнинг ўсмаларининг қайта кўриб чиқилган таснифига мувофиқ шакллантирилади [3].

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

- Шикоятлар ва анамнез:

- Лимфа тугунларининг катталашиши (кўпинча оғриқсиз);
- балғамсиз йўтал-кўкс оралиғининг катталашган лимфа тугунлари томонидан нафас йўллариининг сиқилиши туфайли юзага келади;

- юз, бўйин, қўлларнинг шишиши - юқори ковак венанинг сиқилиши туфайли юзага келади;
- чап қовурға остидаги оғирлик - талоқнинг катталашини туфайли;
- умумий ҳолсизлик, чарчоқнинг кучайиши;
- **В-симптомлар:** асосан кечкурун ва тунда тана ҳароратининг кўтарилиши; тана массасининг камайиши, яъни озиш (2-3 ой ичида 10-15 кг дан ортиқ).

- **Физикал текширувлар:**

- пайпасланадиган лимфа тугунлари ва органомегалияни аниқлаш бир ёки бир нечта тугунлар билан ифодаланади;
- турли локализациядаги лимфа тугунларининг катталашини;
- жигар ва талоқ ўлчамларининг катталашини.

- **Лаборатор текширувлар:**

- Қон умумий таҳлили - суртмада лейкоформула, тромбоцитларни ҳисоблаш: УҚТ оддий диапазонда бўлиши мумкин, ёки ўртача нейтрофил лейкоцитоз бўлиши мумкин. ЭҚТнинг 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.
- Коагулограмма – Д-Димер ошиши даражасини баҳолаш учун.
- 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 трепанобиоптатининг гистологик текшируви ўрнини босмайди. [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 (ПЕТ/КТ) зарур [3, 14-16].

- Контрастли КТ (қорин бўшлиғи органлари, кичик чаноқни) – агар ПЕТ/КТ нинг иложи бўлмаса, касалликни босқичини аниқлаш ва ўсма ўчоқлари мавжудлиги, хажми 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.
- 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 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 В 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 кўшимча текширув усуллари:

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 суyoқлигини 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. Ферритин, 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, қовуқ 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:

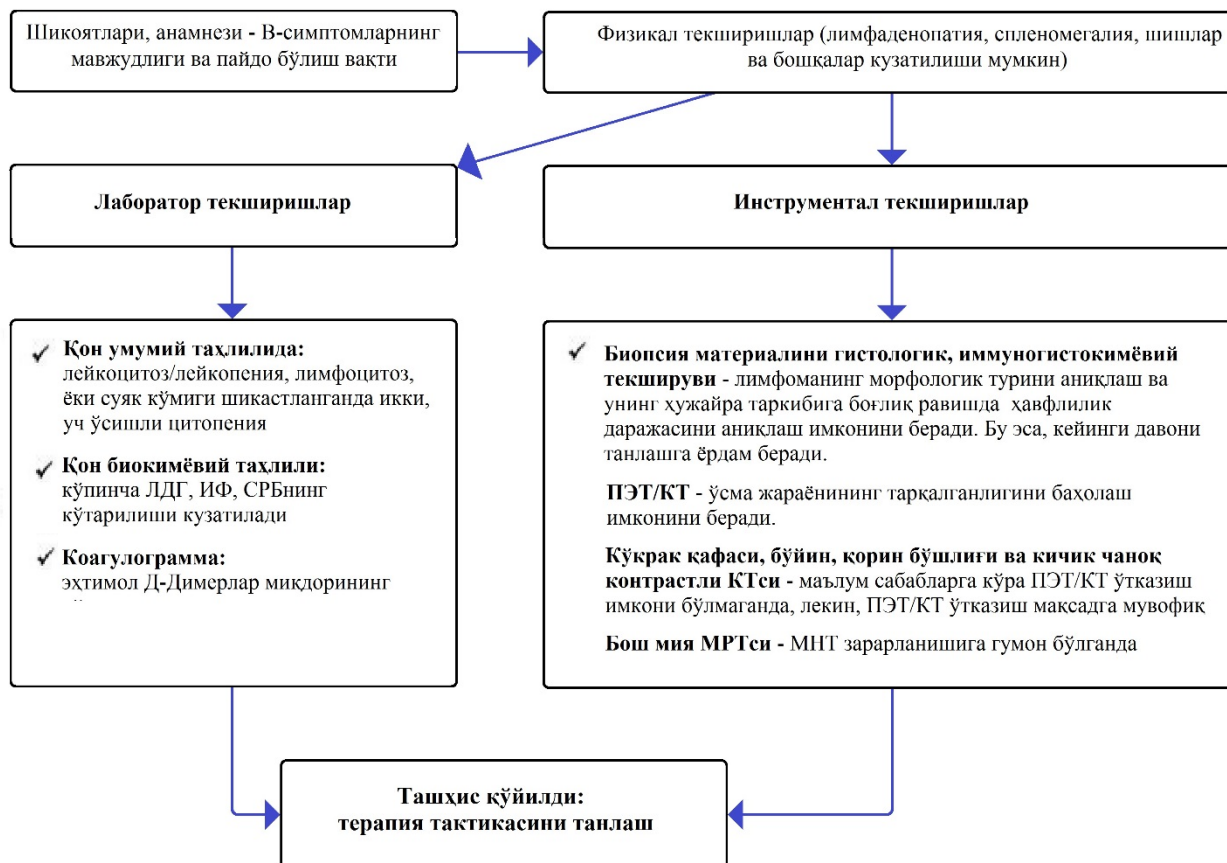
- **гепатолог** – жигар касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **гинеколог** – ҳомиладорлик, метроррагиялар, меноррагиялар, комбинацияланган оғиз контрацептивларини тайинлаш бўйича маслаҳат; репродуктив тизим касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **дерматовенеролог** – тери ва таносил касалликларини диагностикаси ва даволаш учун;
- **инфекционист** – кўрсатмаларга кўра;
- **кардиолог** – гипертензия, сурункали юрак етишмовчилиги, юрак аритмияларида асосий терапияни тuzатиш/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;
- **рентгенэндоваскуляр диагностика ва даволаш шифокори** – периферик кириш йўли орқали марказий веноз катетерни ўрнатиш (PICC);

- Ташхислаш алгоритми:

Ташхислаш 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 ташхислаш чоралари рўйхати кенгайтирилиши мумкин.

1-схема. Лимфопрولیфератив касалликларни ташхислаш алгоритми



- Қиёсий ташхис ва қўшимча текширувларни асослаш

1-жадвал. Асосий В хужайрали йирик хужайрали лимфомалар ЖССТнинг лимфомаларнинг hozirgi таснифига мувофиқ, уларнинг асосий хусусиятларининг қисқача тавсифи (гистологик хусусиятлар, иммунофенотип ва генетик ўзгаришлар) [1,2].

В-хужайрали ўсмалар	Гистологик тавсифи	Иммуногистокимёвий хусусиятлар	Генетик хусусиятлар
ДВЙҲЛ	<p>Шикастланган лимфа тугунларида ёки бошқа аъзоларда ўрта ёки йирик лимфоид хужайраларнинг диффуз пролиферацияси аниқланади, бу эса олдиндан мавжуд бўлган нормал тўқималарни тўлиқ ёки қисман алмаштиради. Диффуз В-йирик хужайрали лимфоманинг учта энг кенг тарқалган цитологик варианты мавжуд:</p> <ul style="list-style-type: none"> • центробласт • иммунобласт • анапластик. <p>Центробласт вариантда ядро мембранаси яқинида бир нечта ядрочаси бўлган овал ёки юмалоқ пуфакчасимон ядроли хужайралар ва сийрак ўртача базофил цитоплазма устунлик қилади. Иммунобластик шакли йирик лимфоид хужайраларнинг устунлиги билан тавсифланади. Анапластик шакли</p>	<p>Ўсма хужайралари CD20, CD79a, PAX5, CD10 (30- 50%), BCL6 (60-90 %), MUM1 (35-65%), BCL2 (47-84 %) ва CD5 (5-10%) ни экспрессиялайди. Баъзи ҳолларда, айниқса анапластик шаклида, эҳтимол CD30 экспрессияланади. Проллиферат фаоллик (Ki-67) одатда > 40%, баъзан > 90 % юўлиши мумкин. 3-та иммуногистокимёвий маркерларнинг (CD10, BCL6 ва MUM1) экспрессиясига асосланиб, Ханс алгоритмини қўллаш йўли билан, ДВЙҲЛ ни 2 та субтурига бўлиш мумкин - герминатив марказ хужайралари фенотиби билан (GCB) ва активлаштирилган В-хужайралар (non-GCB или ABC тип). CD10ни</p>	<p>30% ҳолатларда BCL6 (3q27)нинг қайта қурилиши аниқланади. 20-30% ҳолатларда BCL2 генига тегувчи t (14;18)нинг транслокацияси кузатилиши мумкин. 8-14% ҳолатларда MYC (8q24) генининг қайта қурилиши кузатилади. GCB фенотибли ДВЙҲЛда герминатив марказ В лимфоцитлари гени экспрессияланган бўлади. Одатда BCL2 транслокацияси ва BCL2 ва GNA13 генлари мутацияси аниқланади. non-GCB фенотибли ДВЙҲЛларда NFκB каскад, В-хужайра рецепторлари каскади фаоллашган бўлади ва MYD88, CARD11 ва</p>

	ғалати тартибсиз ядролари ва турли микдордаги цитоплазмаси бўлган йирик плеоморфик хужайралар мавжудлиги билан тавсифланади. Кўпинча кўп ядроли хужайралар топилади.	экспрессиялайдиган ўсмалар, шунингдек CD10-, лекин BCL6+ ва MUM1-, GCB фенотибли лимфомаларга тегишли бўлади. Қолган барчаси nonGCB субтурига тегишли бўлади.	CD79B генларида мутация аниқланади.
БМ-ДВЙҲЛ	Шикастланиш ўчоқларида юмалоқ ёки овал ядроли ва катта ҳажмли рангпар цитоплазмали ўрта ва йирик хужайраларнинг диффуз кўпайиши учрайди. Ўсма хужайралари оғир фиброз фонида жойлашади. Коллаген толаларининг ингичка тўпламлари алоҳида лимфома хужайраларини ёки уларнинг гуруҳларини ўраб олади. Баъзида катта плеоморф хужайралар ва / ёки Штенберг-Рид типидagi хужайралар учрайди.	Лимфома хужайралари CD20, CD79a, PAX5, CD23, CD10 (25%), BCL6 (45-100%), BCL2 (55-80%), OCT-2, BOB.1, кучсиз CD30 (80%), MUM1 (75%) ларни экспрессиялайди.	ДВЙҲЛларга ҳос цитогенетик аномалиялар 9p24 (50-75% беморларда JAK2 иштироки билан) хромосомасининг ва 2p15 (NF-κB транскрипция омиллари оиласи аъзоларини кодловчи cREL иштироки билан) хромосомасининг катталашиши ва 1p, 3p, 13q, 15q и 17p хромосомасининг йўқолиши ҳисобланади.
БЛ	У кўплаб митозларга эга бўлган ўрта катталиқдаги хужайраларнинг диффуз кўпайиши ва юқори кўпайиш тезлиги билан ҳосил бўлади. Классик тавсифида кўплаб реактив макрофаглар мавжудлиги сабабли "юлдузли осмон" тасвири мавжуд. Ўсма хужайраларида майда донали хроматинли думалоқ ядролар ва кўплаб базофил нуклеолалар, базофил вакуолланган цитоплазма мавжуд	Хужайралар CD20, CD79a, PAX5, CD10, BCL6 ларни экспрессиялайди. BCL2, CD5, MUM1, TdT, CD34 лар экспрессияси кузатилмайди. Ki-67 деярли 100% бўлади.	Иммуноглобулинлар оғир занжири гени (14q32) соҳасига, баъзида, каппа-(2p12) ёки лямбда-(22q11) енгил занжирлари локусларига мансуб 8q24 билан MYC генининг транслокацияси билан тавсифланади. Таҳминан 10% ҳолатларда FISH ёрдамида MYC транслокациясини

			аниқлаб бўлмайди. Бундай ҳолатларда 11q абберацияси аниқланиши мумкин.
Икки ёки уч синишли (транслокацияли) “double-hit” ёки “triple-hit” юқори даражада ҳавфли В-хужайрали лимфома	Ушбу лимфомалар ўзгарувчан морфологик хусусиятлар билан ажралиб туради. Кўпинча ўсма центробласт ёки иммунобластлар каби йирик лимфоид хужайралар кўпайиши билан диффуз катта хужайрали В хужайрали лимфомага ўхшайди. Морфологик жиҳатдан Беркитт лимфомасига ёки диффуз В йирик хужайрали лимфома ва Беркитт лимфомаси ўртасида оралик белгилар мавжуд. Иккинчи ҳолда, реактив макрофаглар, кўплаб митотик фигуралар ва юқори тезликдаги пролиферация туфайли "юлдузли осмон" суратида жуда монотон ўрта катталиқдаги хужайраларнинг диффуз кўпайиши аниқланади. Лимфобласт лимфомада ҳам ёки мантий хужайраларидан лимфоманинг бластоид вариантыда ҳам ўсма хужайралари тузилишининг бластоид хусусиятлари ҳам пайдо бўлиши мумкин.	Хужайралар CD20, CD79a, PAX5, CD10 (75- 90 %), BCL6 (75-90%) ва BCL2 ларни экспрессиялайди, TdT ва cyclinD1 экспрессияси кузатилмайди. Тахминан 20% ҳолатларда MUM1 экспрессияланган бўлади. Бу асосан фаоллашган В хужайралар иммунофенотипига эга ва MYC ва BCL6 генлари қайта қурилиши билан диффуз йирик хужайрали В хужайрали лимфомада кузатилади. MYC ва BCL2 икки карра транслокацияси билан лимфомалар одатда герминатив марказлар В-лимфоцитлар фенотипига эга бўлади. Ki-67 индекси > 90%	Барчасида 8q24/MYC транслокацияси учрайди. Ген MYC гени кўпинча иммуноглобулин генларининг бирига ўтказилади (одатда IGH га, камроқ IGK ёки IGL га), лекин, деярли 40% ҳолатларда t (8;9) (q24; p13) ва t (3; 8) (q27; q24) каби MYCнинг бошқа партнерларга транслокацияси кузатилади. Барча ҳолатларда BCL2 (18q21) ва ёки BCL6 (3q27) қайта қурилган бўлади. Кўпчилик ҳолатларда комплекс кариотип ва TP53 мутацияси топилади.
ДВЙХЛ ва классик Ходжкин лимфомаси	Турли хил цитологик хусусиятларга эга бўлган турли хил морфологик кўринишлари кузатилиши мумкин.	Классик Ходжкин лимфомаси морфологик белгилари бор ҳолатларда ўсма хужайралари	Яримдан кўп ҳолатларда JAK2 ва PDCD1LG2 генларининг қўшимча

<p>ўртасидаги оралиқ белгилар билан В хужайрали таснифланмайдиг ан лимфома (кулранг майдон лимфомаси)</p>	<p>Баъзи ҳолларда диффуз фиброз фонда центробластсимон йирик хужайралар тўпламлари кўринади ва бу бирламчи медиастинал В-хужайрали лимфома ёки диффуз йирик хужайрали В хужайрали лимфомага ўхшайди. Бошқаларда, плеоморф ўсма хужайралари классик Ходжкин лимфомасидаги каби фиброз равоқ фониди лакунар хужайралар ёки Ходжкин хужайраларига ўхшаш топилган. Тарқалган эозинофил гранулоцитлар, лимфоцитлар ва гистиоцитларни, шунингдек ўчоқли некрозни топиш мумкин.</p>	<p>одатда CD45, CD20, CD79a, CD30, баъзан CD15 ни экспрессиялайди. Бошқа ҳолатларда — бирламчи медиастинал В-хужайрали лимфома морфологик белгилари бўлганда — ўсма хужайралари одатда CD30, CD15 ни экспрессиялайди ва CD20 ва CD79a ни экспрессияламайди. Ўсма хужайраларида PAX5, OCT2 ва BOB1 нинг экспрессияси кучли ифодаланган. РНК билан in situ гибридизацияси манфий натижа беради.</p>	<p>фрагментлари ва импликацияси аниқланади.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

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 даражасида олиб бориш тактикаси лимфопрлиферати касалликлар (ЛПК) га шубҳа қилинган беморларни, шунингдек аниқ ташхис билан диспансер рўйхатда турган беморларни аниқлаш, гематолог/онкологга ўз вақтида юборишдан иборатдир. Аналгетик ва бошқа симптоматик терапия кўрсатмаларга мувофиқ бажарилади. Тасдиқланган ташхис қўйилган беморларда леналидомид билан қўллаб-қувватловчи терапияси гематолог/онколог хулосасига кўра қўлланилиши мумкин (5.3-бўлимга қаранг).

Аналгетик ва бошқа симптоматик терапия кўрсатмаларга мувофиқ ўтказилади.

1-жадвал

Кўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (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	Вена ичига	А

	/триметоприм	Ичишга	
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	Д
	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 тасдиқланиши керак.
- Тўла регрессга эришилган агрессив В-хужайрали лимфома 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 [17]. 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 чаноқ 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 [17].

5) Протоколда келтирилган ташхислаш ва даволаш усуллари **хавфсизлиги ҳамда даволаш самарадорлиги индикаторлари**

- ДВЙҲЛ 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 [17].
- Терапия самарадорлигини баҳолаш Lugano мезонларига мувофиқ амалга оширилиши керак (3-иловага қаранг).
- Касалликнинг бошланишида ва рестадиацияда ПЭТ/КТ дан ўтган бир гуруҳ беморлар учун даволаш самарадорлиги Deauville шкаласи бўйича баҳоланади (4-иловага қаранг).
- Алло СКТ ўтказиш пайтида кузатув 5 йил давомида аллоген қариндош/қариндош бўлмаган суяк кўмиги трансплантацияси протоколи бўйича минимал қолдиқ касаллик ва донор химеризмини (ПЗР, FISH, NGS усулида) мониторинги билан амалга оширилади.

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 ҳужайраларни мобилизациясини ўтказиш.
- 4. Гемопоэтик ўзак ҳужайраларнинг 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

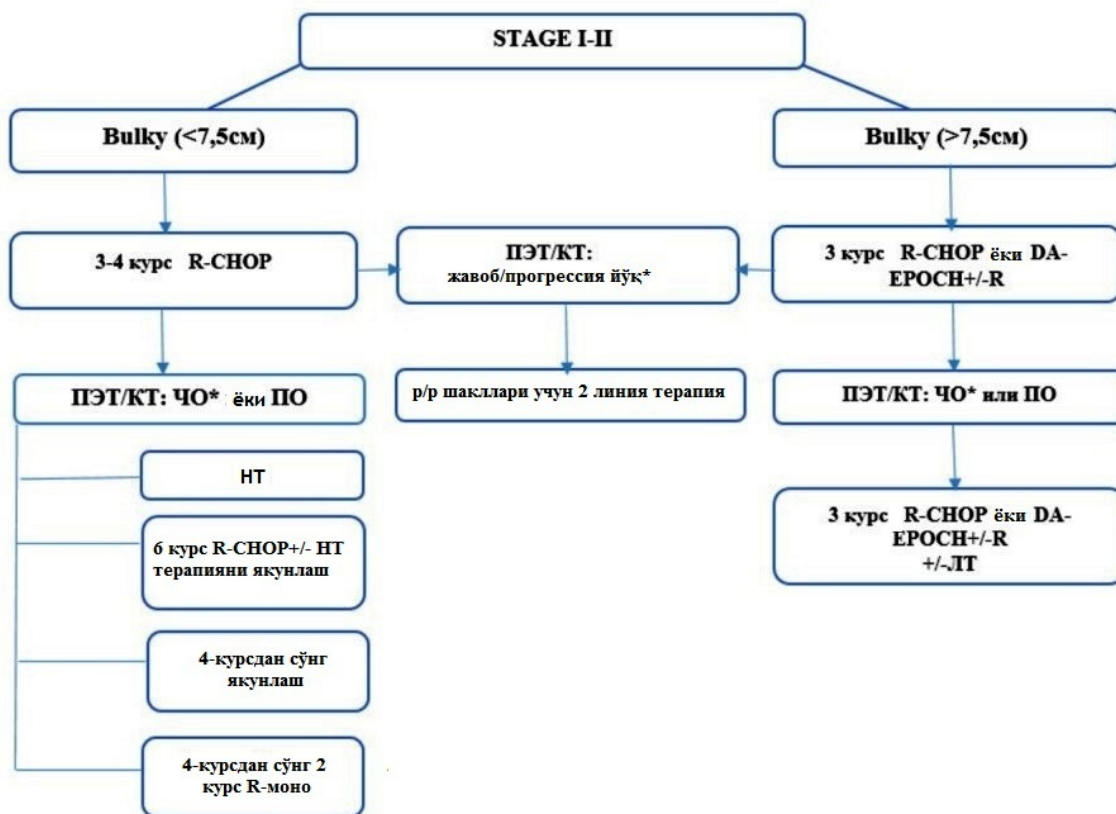
6. Стационар даражасида даволаш тактикаси:

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

Даволашнинг биринчи линияси:

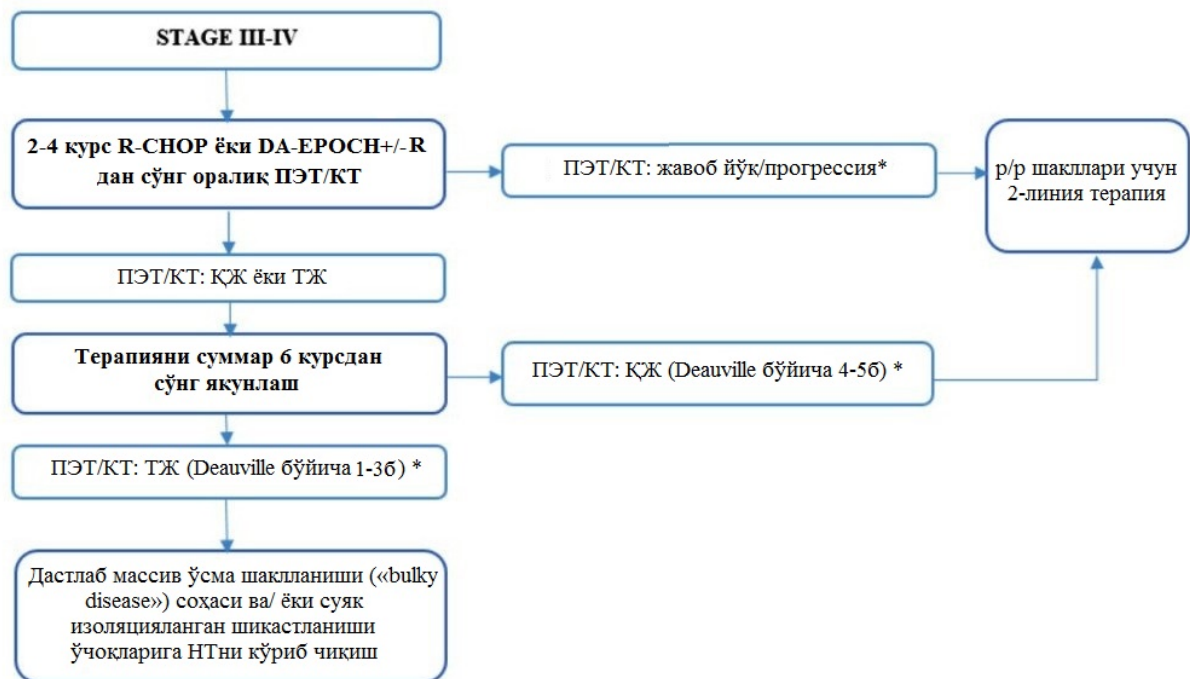
- I-II босқич ДВЙҲЛ 60 ёшгача бўлган беморларга («bulkydisease» хажмли шикастланиш бўлмаса) R-CHOP схемаси бўйича 3 дан 6 гача поликимётерапия курсларидан ўтиш тавсия этилади [18]. Жавоб бўлмаса ва/ёки прогрессияланиш белгилари мавжуд бўлса, ДВЙҲЛ беморлари рефрактер/рецидивланувчи шакллар учун терапиянинг 2-қаторига ўтказилади.
- R-CHOP терапиясига ҚР ёки ТР шаклида жавоб берилганда, дастлаб шикастланган лимфа тугунлари ва/ёки экстранодал шикастланган соҳага консолидацияловчи нур терапиясини ўтказиш ёки терапияни якунлаш тавсия этилади.
- IP1 (n = 60) бўйича камида бир салбий омили бўлган беморларга R-CHOP 3 курсини олган ва кейинчалик шикастланган майдонга нур терапия ўтказилган ҳолатларда 5 йиллик кузатув давомида 4-йиллик рецидивсиз яшовчанлик 88%ни, 4 йиллик умумий яшовчанлик эса 92%ни ташкил этган [19,20].
- Мояк лимфомасида даволаш якунлангач, моякни нур терапиясини ўтказиш керак [2].
- Кимё иммуно терапияга номзод бўлмаган беморларга шикастланган соҳаларга нур терапия тавсия қилинади [2].

Ann-Arbor бўйича касаллик босқичига мос равишда 60 ёшгача бўлган ДВЙҲЛ беморларини инициал терапия алгоритми



***NB! ПЭТ/КТ+ (позитив) натижа бўлганда даво курсини ўзгартиришдан аввал такрорий биопсия тавсия этилади**

III-IV босқичи 60 ёшгача бўлган ДВЙҲЛ беморларига R-CHOP ёки DA-EPOCH+/-R 3-4 курси, сўнгра рестадиациялаш тавсия этилади. Жавобга эришган тақдирда, 6-курсгача терапияни давом еттириш ва дастлаб массив ўсма шаклланиши («bulky disease») соҳаси ва/ ёки суяк изоляцияланган шикастланиши ўчоқларига нур терапиясини консолидация қилишни режалаштириш тавсия этилади. 6 курсдан сўнг ПЕТ натижалари ижобий бўлса (4-5b Deauville), бемор аутологик гемопоэтик ўзак ҳужайралари билан қўллаб-қувватлаш билан юқори дозали кимё терапияга (ЮДКТ+Ауто ТГҲ) номзод сифатида кўрилиши керак [2].



****NB! ПЭТ/КТ+ (позитив) натижа бўлганда даво курсини ўзгартиришдан аввал такрорий биопсия тавсия этилади***

- Назорат ПЭТ/КТни НТдан кейин камида 8 ҳафта ўтгач бажариш тавсия этилади. Даволанишдан кейинги ўзгаришлар ёлғон мусбат натижаларга сабаб бўлиши мумкин [2].
- Жами 6 та курс R-CHOP бошқа режимлар билан таққослаганда токсиклиги пастлиги сабабли III-IV босқичдаги беморлар учун афзал режим ҳисобланади. DA-EPOCH-R шунингдек, индивидиал беморлар учун муқобил режим сифатида кўрилади [19, 21].
- Даволашга жавоб бермаган ёки прогрессияланган ҳолатдаги беморлар рецидивланган ёки рефрактер касаллик учун режимларга мувофиқ терапия олишлари керак.
- МНС зарарланиш ҳавфи юқори бўлган беморларда (CNS-IP1 бўйича 4-6 балл), шунингдек ОИВ ассоцирланган лимфома, мойк лимфомаси, МҮС, ВCL-2 ва/ёки ВCL-6 транслокацияси билан юқори ҳавф даражадаги лимфома, таснифланмайдиган ёки ДВССЛ билан оғриган таснифланмайдиган, ёки буйрак ёки буйрак усти безларини зарарланиши билан ДВЙҲЛ беморларида МНС рецидивини олдини олиш тавсия этилади. Бунда 2-4 курс кимётерапия давомида метотрексат (12-15 мг), цитарабин (30 мг) ва дексаметазон (4 мг) 4 интратекал инъекцияси ва/ёки метотрексатнинг юқори дозалари (1,5-3 г/м²) 2 тизимли инъекцияси тавсия қилинади [13,22].
- DA-EPOCH билан метотрексатнинг юқори дозасини бир вақтда қўлаш чидаб бўлмас токсикликка олиб келиши мумкин.

Рецидивлар/рефрактер кечишни даволаш:

- Рецидив/рефрактер ДВЙҲЛ беморларига аутологик гематопозтик ўзак хужайралари трансплантацияси истиқболи билан ҳар қандай 2-линия терапия режимлари билан кимё терапия тавсия қилинади. Аутологик ГЎҲТ ДВЙҲЛнинг 2-линия кимё терапиядан сўнг ҚЖ ёки ТЖга эришилган рефрактер/рецидив кечишли беморлар учун терапия стандарти ҳисобланади.
- ВДКТ+АутоГЎҲТга номзод беморлар учун самарали 2-линия схемалари: R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин ва цисплатин), R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин ва этопозид), R-DHAX (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин ва оксалиплатин) ёки R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин ёки карбоплатин) [2]
- Агар рецидив даволаниш тугаганидан 6 ойдан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлса ва ИГХ бўйича СД20+ позитивлиги давом этса, ритуксимаб иккинчи линия терапияга киритилиши керак. Ритуксимабни бирламчи рефрактер касалликли беморларга кўпинча буюрилмаслиги керак.
- ДВЙҲЛ учун ауто-ГЎҲТ дан сўнг консолидацияловчи терапия бўйича маълумотлар ва тавсиялар йўқ.
- Қутқарувчи терапияга жаво бермайдиган рефрактер касалликли беморларга ауто-ГЎҲТ кўрсатма бўлмайди.
- Ауто-ГЎҲТ дан сўнг рецидивланган беморлар одатда ёмон прогнозга эга. Терапевтик имкониятлар чегараланган.
- Ауто-ГЎҲТ дан кейинги рецидивланган ёки прогрессияланган ДВЙҲЛ беморларига алло-ГЎҲТ даволаш вариант ҳисобланади. Алло-ГЎҲТ ёш, ҳамроҳ касалликлари йўқ беморлар учун қўлланилиши керак.

СКТ га номзодлар учун тавсия этиладиган 2-линия даволаш схемалари.

Мақсадга мувофиқ режимлар:

- DHAP ± ритуксимаб [24].
- DHAX ± ритуксимаб [25,26].
- GDP ± ритуксимаб [27].
- ICE ±ритуксимаб [28].

Бошқа тавсия этиладиган режимлар

- ESHAP ± ритуксимаб [29].
- GemOx ± ритуксимаб [30].

ДВЙҲЛ нинг алоҳида субтипларини даволаш: Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома (БМ-ДВЙҲЛ):

- DA-EPOCH+/-R билан кимё терапия мақсадга мувофиқ ҳисобланади. 60 ёшгача бўлган беморларга DAЕPOCH+/-R схемасида 6 курс ўтказиш ва 3 ёки 4-курсдан

сўнг рестадиёлаш тавсия қилинади. Қисман ёки тўла жавобга эришилган тақдирда 6 курсгача терапия яқунланади [31]

Бошқа тавсия этилган схемалар:

- R-СНОР х 6 цикл ± дастлабки шикастланган соҳага НТ;
- R-СНОР х кейинчалик 4 цикл ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) ± ритуксимаб х 3 цикл ± НТ [32];
- Терапия тугагандан сўнг ПЕТ/КТ текшируви зарур, чунки қолдиқ медиастинал ўсма кўп учрайди. Дастлаб R-СНОР билан даволанган беморлар учун НТни консолидация қилиш имкониятини кўриб чиқиш керак, айниқса бирламчи ўсмада фтордезоксиглюкоза фаоллиги сақланиб қолса.
- Агар интенсив терапия сўнгида (масалан, DA-EPOCH-R) ва дастлаб катта ҳажмли касаллик (“bulky disease”) бўлмаганда ПЭТ/КТ натижалари манфий чиқса, терапияни яқунлаш ва кузатувга чиқариш тавсия этилади.
- Агар ПЭТ/КТ натижалари мусбат (PET “+” positive) бўлса, қўшимча давони режалаштиришдан аввал биопсия ўтказиш тавсия қилинади [2].
- рецидивланувчи/рефрактер БМ-ДВЙХЛ беморларида ДВЙХЛнинг 2-линия терапияси схемалари билан даволаш тавсия қилинади.
- Стандарт кимё терапия самарасиз бўлганда, назорат нуқталар ингибиторлари Пембролизумаб билан монорежимда [33] ёки Ниволумаб монорежимда ёки Brentuximab-ведотин билан комбинацияда (CD30+ ҳолатларида) даволаш тавсия қилинади [34].

Икки ёки уч синишли (транслокацияли) “double-hit” ёки “triple-hit” юқори даражада ҳавfli B-ҳужайрали лимфома

NB! “double-hit” ёки “triple-hit” лимфомаларни даволаш стандартлари ишлаб чиқилмаган. RСНОРда ёмон натижа кузатилади. Қуйидаги қуйидаги кимё терапия курслари тавсия қилинади:

- DA-EPOCH-R)[35].
- R-HyperCVAD (метатрексат ва цитарабин юқори дозалари билан алмаштириш) ёки
- R-CODOX-M/R-IVAC[36].

Жавоб кузатилганда, 4-6 курс ўтказиш ва кейинчалик ауто-ГЎХТ билан консолидацияловчи ЮДКТ ўтказиш тавсия қилинади [2, 36]. Рецидивланувчи /рефрактер касалликда ДВЙХЛда ёзилгандек даволаш керак.

Кулранг майдон лимфомаси:

- Кулранг майдо лимфомалари беморларини даволаш учун стандарт йўқ ва йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфомани даволаш учун агрессив режимлар афзал кўрилади. Сўнгра жавобга эришилганда аутоГЎХТ билан ЮДКТ консолидация қилинади [2].

Беркитт лимфомаси:

- БЛни даволашда СНОР ёки этапозид билан СНОР ноадекват терапия ҳисобланади.
- Кимё терапия интенсив режимларини, шу жумладан МНС профилактикасини қўллаш тавсия қилинади.
- Ҳозирги кунда кимё терапиянинг самарадорлиги исботланган блок режимларини қўллаш тавсия қилинади. Ритуксимаб қўшиб ёки қўшмасдан CODOX-M/IVAC, R-hyper-CVAD (ёки юқори дозали курслар қарши кўрсатилган беморлар учун DA-EPOCH-R) [37-46]. Оралиқ рестадиация билан 4 дан 6 тагача курслар ўтказиш тавсия қилинади.
- Кимётерапия тугагандан сўнг ТЖ эришилганда кейинги кузатув тавсия этилади. ТЖ кузатилмаган самарада НТ тавсия этилади.
- Индуцияланган терапиядан сўнг кузатилган тўла ремиссиядан 2 йилдан сўнг касаллик рецидиви камдан-кам кузатилади.
- Касалликнинг рецидив шаклларида DA-EPOCH-R, ритуксимаб билан IVAC (R-IVAC), R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин ритуксимаб билан), R-ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид ритуксимаб билан) ва цитарабиннинг юқори дозалари иккинчи линия терапия вариантлари сифатида қабул қилинган [2,47]. Оралиқ рестадиация ва даво сўнгида жавобни баҳолаш билан 4 дан 6 тагача курслар ўтказиш тавсия қилинади.
- Аутологик ўзак ҳужайралар ёрдамида қўллаб-қувватлаш орқали юқори дозали кимё терапия билан консолидациялаш (ЮДКТ+аутоГЎХТ) ёки аллоген ГЎХТ (джонор мавжуд бўлганда) иккинчи линия терапияга тўла ёки қисман самарага эришилган алоҳида беморлар учун кўриб чиқиши мумкин [48].
- Касаллик рецидив кечувчи беморларга клиник тадқиқотлар доирасида даволаш ёки паллиатив НТни ўз ичига олган паллиатив даво тавсия қилинади.
- 6 ойдан кам давр исидида рецидив кузатилган ҳолатларда клиник тадқиқотлар доирасида даволаш ёки паллиатив даво тавсия қилинади.

ВИЧ-ассоцирланган лимфомалар:

- Антиретровирус терапияси кимётерапия билан биргаликда хавфсиз тарзда қўлланилиши мумкин. Зидовудин, кобицистат ва ритонавирни қабул қилмаслик тавсия этилади. Бир вақтли АРТ тўла жавобнинг кўпроқ кузатилишига олиб келади [49,50].
- МНСни зарарланишини истисно қилиш мақсадида барча беморларга (гистологиясидан қатъий назар) люмбал пункция бажариш зарур. Шунингдек, CD4 ва ОИВга вирус юкламани дастлабки қийматини аниқлаш зарур.
- стабил паст CD4 + даражаси бўлган 50 дан 100 мкЛгача АРТ олган беморларда, қоида тариқасида, прогноз ёмонроқ ва инфекция асоратлар хавфи юқори. Юқумли асоратлар хавфи ортиши ва улардан ўлим хавфи юқори бўлганлиги сабабли, CD4 ҳужайралари сони 100 мкЛдан кам бўлган ОИВ билан касалланган беморларга ритуксимаб юбориш тавсия этилмайди [2].

**Энг кенг тарқалган
ОИВ ассоцирланган**

Тавсия этиладиган терапия схемалари

В ҳужайрали лимфомалар	
Беркитт лимфомаси	CODOX-M/IVAC (модифицирланган) [51], DA-EPOCH-R[52]., R-HyperCVAD[53]
ДВЙҲЛ	R-EPOCH (афзали) [54,55], CHOP + rituximab[56]
ННВ8 билан ассоцирланган ДВЙҲЛ	R-EPOCH (афзали) [54,55], CHOP + rituximab[56]
Плазмобласт лимфома	R-EPOCH (афзали) [54,55], CODOXM/IVAC (modified) [51], R-HyperCVAD[53]

- ¹юқори ҳавф гуруҳига мансуб беморларга ЮДКТ, кейинчалик аутоГҲҲТ билан консолидация қилиш тавсия қилинади.
- Юқори ҳавф критерияларига киради: aaPI 2 дан юқори, MYC генининг реаранжировкаси ёки TP53 генининг делециясининг мавжудлиги.
- Бортезомиб ICE билан бирга (ифосфамид, карбоплатин ва этопозид) +/- ритуксимаб – ҳозирги кунда ОИВ билан ассоцирланган рецидивланувчи/резистент лимфомаларни 2-линия терапияси самарали схемаси ҳисобланади [57].
- ОИВ серонегатив беморлардаги каби кимётерапияга сезгир рецидивланувчи /резистент беморларда ЮДКТ+АутоСКТ яхши прогнозлар билан ассоцирланади [58,59].

Ҳомиладорлик пайтида лимфомаларни даволаш:

- Ҳомиладорликнинг 1 триместрида лимфома ташхиси қўйилганда, кимётерапияни бошлашдан олдин ҳомиладорликни тўхтатиш масаласини муҳокама қилиш тавсия этилади. Ҳомиладорликнинг 1 триместридаги кимётерапияда 10-20% оғир ривожланиш аномалиялари хавфи кузатилади. Бемор билан ҳомиладорликни сунъий равишда тўхтатиш ва унга қарши барча далилларни муҳокама қилиш керак [3].
- 90 нафар беморда (40 ХЛ ва 50 НХЛ) ўтказилган энг йирик кўп марказли ретроспектив тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, лимфома билан касалланган 2 ва 3 триместрлардаги оналарда антиметаболитларсиз стандарт поликимётерапия она учун оғир салбий ҳомила ичи ёки перинатал ҳодисаларнинг кўпайишига олиб келмаган. 3 йиллик прогрессиясиз яшовчанлик ва УЯнинг мос равишда 53% ва 82%. Бола ташлаш даражаси паст - 1,1% [60]
- Ҳомиладорлик пайтидаги НХЛни даволаш учун ҳозирги кунда CHOP схемасини қўллаш мақсадга мувофиқ [3].

60 ёшдан ошган, шунингдек юрак етишмовчилиги мавжуд беморларни даволаш,:

- 60 ёшдан ошган оғир касалликларга чалинган беморлар учун терапиянинг биринчи йўналиши сифатида R-mini-CHOP схемаси [61,62] бўйича кимётерапия курсларини ўтказиш тавсия этилади.
- NCCN 2021 тавсияларига асосан, чап қоринча фаолияти сустлашган беморлар учун DA+/-R-EPH1, R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP схемалари билан кимё терапия режимлари қўланилади[2].
- 1-ремиссияда 2 йил давомида леналидомид ёрдамида консолидация СКТга давогар бўлмаган беморларда автсия қилинади [63].
- Трансплантацияга давогар бўлмаган рецидив/рефрактер касалликли беморларни оптимал олиб бориш белгиланмаган. Даволашнинг стандарт шакллари гемцитабинни ритуксимаб билан ёки усиз [64], бендамустинни ритуксимаб билан ёки усиз [65] ва полатузумаб ведотин (монотерапия ёки бендамустин ±ритуксимаб билан комбинацияда) [66,67] асосидаги схемаларни ўз ичига олади.
- Даволашнинг бошқа шакллари леналидомид (ритуксимаб билан ёки усиз) [68] ва ибрутиниб [69] (айниқса non-GCB ДБЙХЛ беморларида) ни ўз ичига олади.
- *1 кўпайтириши мақсадида доза коррекция қилинганда, доксорубицин дозалари дастлабки даражада сақланиши керак.*

СКТга давогар бўлмаганларни 2-линия терапияси учун тавсия этиладиган схемалар.

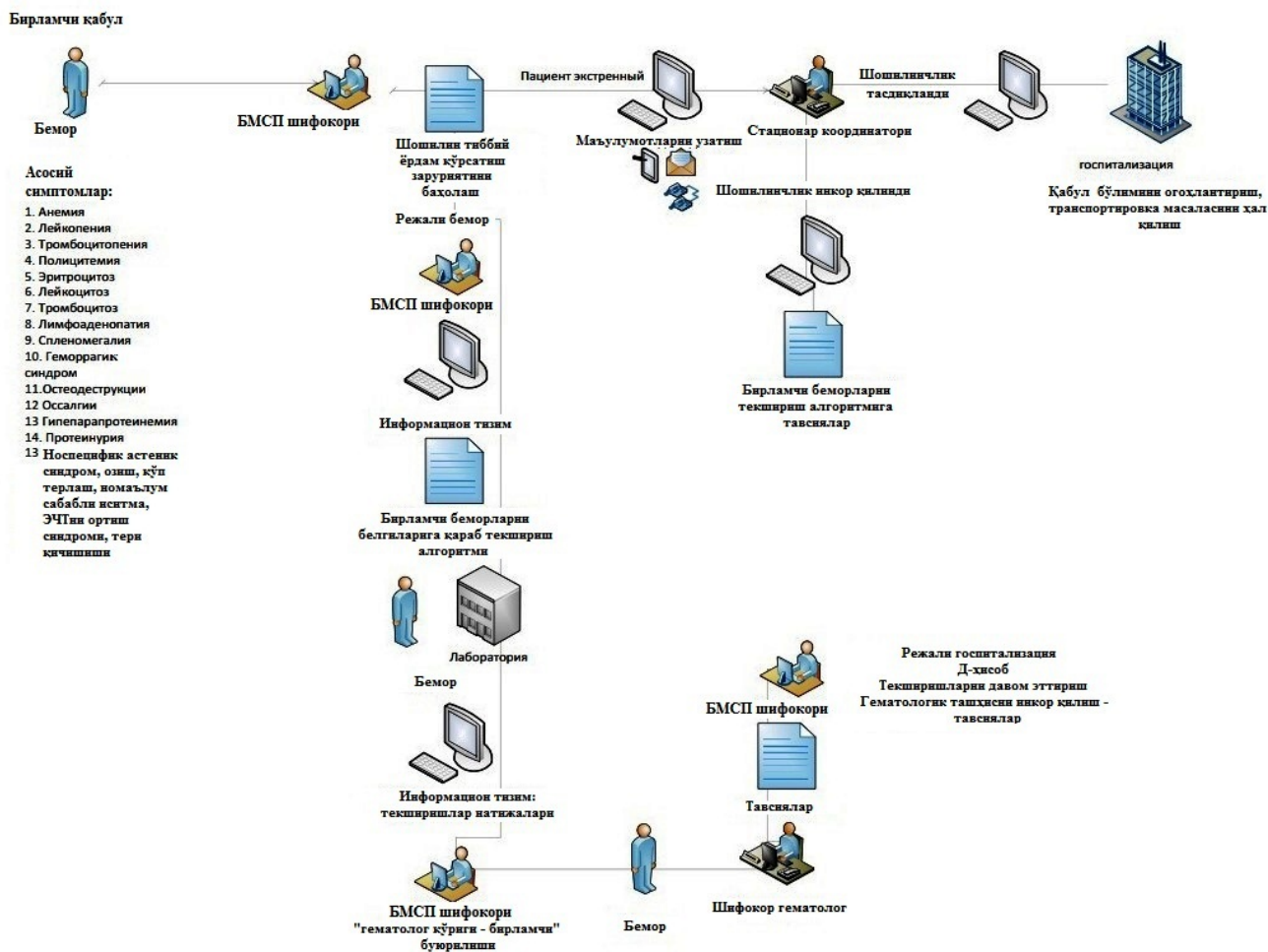
Мақсадга мувофиқ режимлар:

- GemOx ± ритуксимаб [30,64];
- Полатузумаб ведотин ± бендамустин ± ритуксимаб [66,67];

Бошқа тавсия қилинадиган режимлар (алфавит тартибида) [2]:

- CEP ± ритуксимаб;
- CEOP ± ритуксимаб;
- DA-EPH1 ± ритуксимаб;
- GDP ± ритуксимаб;
- Brentuximab vedotin CD30+ ҳолатлари учун;
- Бендамустин ± ритуксимаб;
- Ибрутиниб (non-GCB);
- Леналидомид ± ритуксимаб (non-GCB).

5.1 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:

R-CHOP [18,56]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	0 ёки 1	в/и
Доксорубицин	50 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут (2 мг дан кўп бўлмасин)	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)

Преднизолон	100 мг	1-5	в/и ёки ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

DA-R-EPOCH₁ [19,21,31,35]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	0 ёки 1	в/и
Этопозид	50 мг/м ² /сут	1-4	узлуксиз 96 соатлик инфузия
Доксорубицин	10 мг/м ² /сут		
Винкрестин	0,4 мг/м ² /сут (2 мгдан кўп бўлмасин)		
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	5	в/и, 1 соат давомида
Преднизолон	60 мг/м ²	5	Ичишга, кунига 2 маҳал
G-КСФ	300 мкг	6-кундан бошлаб нейтрофиллар $\geq 5 \cdot 10^9$ бўлгунча	т/о суткасига 1 маҳал

Курс 22 суткада янгиланади. Ушбу дозировкада 1 курс ўтказилади. Кейинчалик этопозид, доксорубицин ва циклофосфамид дозаси курс вақтида ёки ундан кейин қон кўрсаткичларига қараб, куйидаги схемаларда дастлабки дозасига нисбатан коррекция қилинади:

- нейтрофиллар $\geq 0,5 \cdot 10^9$ /л – дозани 20%га ошириш;
 - нейтрофиллар $< 0,5 \cdot 10^9$ /л 1-2 ўлчамларда – дастлабки курс дозасини сақлаб қолиш;
 - нейтрофиллар $< 0,5 \cdot 10^9$ /л 3 ва ундан кўп ўлчамларда ва/ёки тромбоцитлар $< 25 \cdot 10^9$ /л – дозани 20%га камайтириш.
- ҚУТ хар ҳафта 2 маротаба 3 кун танаффус билан назорат қилинади.

¹ Агар курс ОИВ-ассоцирланган лимфомали беморларда қўлланилса, циклофосфамиднинг дозаси CD4 даражасига қараб бошқарилади:

- Агар дастлабки дозаси CD4 > 200 хужайра /мм³ бўлса, циклофосфамид дозаси 750 мг/м².
- Агар дастлабки дозаси CD4 50–200 хужайра /мм³ бўлса, циклофосфамид дозаси 375 мг/м².
- Агар дастлабки дозаси CD4 < 50 хужайра/мм³ циклофосфамид 187,5 мг/м² дан кўп эмас.

² Агар нейтрофиллар даражаси 1 тыс/мкл бўлса, тромбоцитлар 100 минг/мкл.

Бендамустин+ритуксимаб (BR) [65].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бендамустин	90 мг/м ² /сут	1-2	в/и, 1-2 соат давомида.

Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади (максимал 8 циклгача).			

Монотерапия Ритуксимабом (қўллаб қувватловчи терапия) [2].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
2 йил давомида курс хар 8 хафтада ўтказилади.			

R-mini-CHOP [61,62]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Доксорубицин	25 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	400 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1 мг/сут	1	в/и
Преднизолон	40 мг/м2/сут	1-5	ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

ICE [28,57]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Этопозид	100 мг/м2	1-3	в/и, томчилаб
Ифосфамид	5000 мг/м2	2	в/и, 24-соатлик инфузия + анологик дозада урометиксан
Карбоплатин	400 мг/м2	2	в/и томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади			

DHAP [24]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/и или ичишга
Цисплатин	100 мг/м2/сут	1	в/и томчилаб, 24-соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м2	2	в/и, томчилаб, 3 соат давомида; кунига 2 маҳал
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

DHAX [25,26]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/и или ичишга

Оксалиплатин	100 мг/м2/сут	1	в/и томчилаб, 2-соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м2	2	в/и, томчилаб, 3 соат давомида; кунига 2 маҳал
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

ESHAP[29]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Этопозид	40 мг/м2/сут	1-4	в/и, томчилаб, 1 соат давомида
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/и, томчилаб, 15 дақиқа давомида
Цисплатин	25 мг/м2/сут	1-4	в/и, узлуксиз 24 соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м2/сут	5	в/и, томчилаб, 2 соат давомида
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

GDP[46]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Цисплатин	100 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1000 мг/м2/сут	1,8	в/и, томчилаб
Дексаметазон	40 мг	1-4	ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

GemOx[30,64]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Гемцитабин	1000 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Оксалиплатин	100 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади			

Монотерапия Бендамустин [65]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бендамустин	120мг/м2/сут	1-2	Вена ичига
Курс 22 кунда янгиланади. 6 курсгача			

Леналидомид билан монотерапия [68]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25мг	1-21	Ичишга

Курс 29 суткада янгиланади.
Ўсма лизисини порфилактикаси мақсадида лимфа тугунлари катталашган беморларга (> 5 см); стероидлар буюрилади (масалан, преднизон 20 мг ичишга 5-7 кун давомида кейинчалик 5-7 кун давомида тез дозани пасайтириш билан).

Леналид билан қўллаб-қувватловчи терапия:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25мг	1-21	Ичишга
Курс 2 йил давомида 29 суткада янгиланади (касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча).			

Леналидомид+Ритуксимаб[68]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25 мг/сут	1-21	ичишга
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда янгиланади. Леналидомид** 20 мг ҳар куни, ритуксимабани** қўллашдан олдин, вақтида ва кейин, касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча. Ритуксимаб** 375 мг/м2 в/и томчилаб. Леналидомиднинг 28 кунлик 2 та циклидан сўнг, 4 ҳафталик юбориш).			

Монотерапия Пембролизумабом [33]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Пембролизумаб	200мг	1	Вена ичига 30 дақиқа давомида
Курс 22 суткада янгиланади			

Ниволумаб билан монотерапия [34]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ниволумаб	Тана вазнидан қатъий назар 3 мг/кг ёки 240мг ёки тана вазнидан қатъий назар 480 мг	1	в/и 60 дақиқа давомида
Курс 15-кунда янгиланади (3 мг/кг ёки 240 мг доза учун) ёки 29-кун (480 мг доза учун).			

Ибрутиниб билан монотерапия [69]			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар

Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула)	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча қўлланилади
------------------	-------------------------------------	----------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Полатузумаб-ведотин+Бендамустин+Ритуксимаб (POLO-BR) [66,67].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Полатузумаб ведотин	1,8мг/м2/сут	1	в/и томчилаб 90 дақиқа олдин (биринчи юборилиш, кейинчалик, агар яхши кўтарса, 30 дақиқа олдин)
Бендамустин	90 мг/м2/сут	1-2	в/и, 1-2 соат давомида.
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади, 6 курсгача			

R-CODOX-M/R-IVAC[36,40,41,51].

CODOX-M (цикллар 1, 3):

- циклофосфамид 800 мг/м2 в/и, 1-кун;
- винкристин 1,5 мг/м2 (2 мггача) в/и, 1, 8 кунлар;
- доксорубицин 40 мг/м2 в/и, 1-кун;
- циклофосфамид 200 мг/м2/сут. в/и, 2-5 кунлар;
- цитарабин 70 мг интратекал, 1.3 кунлар;
- метотрексат 300 мг/м2 в/и 1 соат давомида, кейинчалик – 2700 мг/м2 в/и кейинги 23 соат давомида (65 ёшдан ката беморларда – 100 мг/м2 в/и 1 соат давомида, кейинчалик – 900 мг/м2 в/и кейинги 23 соат давомида), 10-кун;
- метотрексат 12 мг интратекал, 15-кун;
- лейковорин 15 мг ичишга метотрексатнинг интратекал юборилишидан 24 соат ўтгач;
- Г-КСФ 5 мкг/кг тери остига гранулоцитлар даражасининг $> 1 \times 10^9$ /л га кўтарилгунча;
- IVAC (2, 4 цикллар):
- этопозид 60 мг/м2 (500 мл физ. Эритмада ёки глюкоза изотоник эритмасида) в/и, 1-5 кунлар;
- ифосфамид 1,5 г/м2 (65 ёшдан катталарда – 1 г/м2) в/и, 1-5 кунлар;
- цитарабин 2 г/м2 (65 ёшдан катталарда – 1 г/м2) в/и ҳар 12 соатда, 1-2 кунлар (жами 4 юбориш);
- метотрексат 12 мг интратекал, 5-кун;
- Г-КСФ тери остига гранулоцитлар миқдорининг $> 1 \times 10^9$ /л га кўтарилгунча;

- Кейинги блокнинг бошланиши – гранулоцитлар даражасининг $> 1 \times 10^9$ /л ва тромбоцитлар даражасининг $> 75 \times 10^9$ /л га стабилизацияси кузатилгунча, Г-КСФ қўллаб-қувватловисиз.

R-HyperCVAD/R-HMA[42,43,53].

Цикллар 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):

- циклофосфамид 300 мг/м², в/и, ҳар 12 соатда, 1-3 кунлар (жами 6 юбориш);
- дексаметазон 40 мг, в/и ёки ичишга, 1-4, 11-14 кунлар;
- доксорубицин 50 мг/м², в/и марказий катетер орқали узлуксиз 24 соатлик инфузия, 4-кун;
- винкристин 2 мг в/и, 4, 11 кунлар.
- Цикллар 2, 4, 6, 8 (HMA):
 - метотрексат 1000 мг в/и узлуксиз 24 соатлик инфузия, 1-кун;
 - цитарабин 3 г/м² (60 ёшдан катта беморларда – 1 г/м²) в/и ҳар 12 соатда, 2-3 кунлар (жами 4 юбориш);
 - метилпреднизолон 50 мг в/и ҳар 12 соатда, 1-3 кунлар (жами 6 юбориш);
 - ритуксимаб 375 мг/м² в/и ёки ритуксимаб 1400 мг т/о (1-юбориштан ташқари), 1,11 кунлар (1, 3 цикллар) ва 2, 8 кунлар (2, 4 цикллар) – жами 8 юбориш;
- МНС шикастланишининг профилактикаси ҳар курсда ўтказилади, суммар 16 интратекал юбориш:
 - метотрексат 12 мг интратекал, 2-кун;
 - цитарабин 100 мг интратекал, 7-кун.

R+/-CEOP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Этопозид	75 мг/м ² /сут	1	в/и
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)
Преднизолон	40 мг/м ² /сут	1-5	ичишга
Курс ҳар 21 кунда янгиланади			

R+/-CEPP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	600 мг/м ² /сут	1,8	в/и, томчилаб

Этопозид	70 мг/м2/сут	1-3	в/и
Прокарбазин	60 мг/м2/сут	1-10	ичишга
Преднизолон	40 мг/м2/сут	1-5	ичишга
Курс хар 21 кунда янгиланади			

R-GCVP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	0 или 1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1 цикл: 750 мг/м2/сут 2 цикл: 850 мг/м2/сут 3 цикл и вск последующие: 1000 мг/м2/сут	1,8	в/и 30-дақиқалик инфузия
Циклофосфамид	750 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м2/сут	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
G-КСФ	300 мкг/сут	Цикл 9-кунидан бошлаб гранулоцитлар тиклангунча	т/о 1 рс/ут
Курс хар 21 кунда янгиланади			

Трансфузион кўллаб қувватлаш.

- Трансфузион терапия учун кўрсатмалар, биринчи навбатда, хар 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 юқорирок даражада ҳам (20×10^9 /л) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилиши мумкин;
- Петехиал-доғли типдаги геморрагик синдром (бурун, милкдан 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.

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

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Ўсмага қарши дори воситалари	Бендамустин	Вена ичига	А
	Винкрестин*	Вена ичига	А
	Гемцитабин	Вена ичига	А
	Доксорубицин	Вена ичига	А
	Ифосфамид	Вена ичига	А
	Карбоплатин	Вена ичига	А
	Метотрексат	Вена ичига	А
	Оксалиплатин	Вена ичига	А
	Прокарбазин*	Ичишга	А
	Циклофосфамид	Вена ичига	А
	Цитарабин	Вена ичига	А
	Цисплатин	Вена ичига	А
	Этопозид*	Вена ичига	А
Таргет препаратлар	Ритуксимаб	Вена ичига	А
	Брентуксимаб-ведотин	Вена ичига	В
	Бортезомиб	Вена ичига	В
	Ниволумаб*	Вена ичига	В
	Пембролизумаб	Вена ичига	В
	Полатузумаб ведотин	Вена ичига	В
	Леналидомид	Ичишга	В
Ибрутиниб	Ичишга	В	
Глюкокортикостероидлар	Преднизолон	Вена ичига	С
	Метилпреднизолон	Вена ичига	С
	Дексаметазон	Вена ичига	С
Ўсмага қарши дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дорилар	Аллопуринол	Вена ичига	С
Маълумотларни юклаб олиш учун (хаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

*Регистрация қилинмаган ДВларни қўллаш қоидаларига мос равишда.

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
	Левифлоксацин	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	
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	D
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Вена ичига	A
	Омепразол	Вена ичига Ичишга	A
	Фамотидин	Вена ичига	A
	Амброксол	Ичишга	
	Амлодипин	Ичишга	B
	Дротаверин	Вена ичига Ичишга	
	Каптоприл	Ичишга	B
	Лизиноприл	Ичишга	B
	Лактулоза	Ичишга	B
	Спиринолактон	Ичишга	B
	Повидон – йод	Ташқи	-
	Тобрамицин	Вена ичига	-
	Торасемид	Ичишга	-
	Фолиевая кислота	Ичишга	-
	Фуросемид	Вена ичига Ичишга	A
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/инфилтратни 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 - бартафарф 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		3

Ногирон, махсус ёрдамга, шу жумладан тиббий ёрдамга мухтож	40	Кундузги вақтининг 50% дан кўпроғини ётоқда ўтказди	
Оғир ногиронлик, касалхонага ётқизиш кўрсатилади, гарчи ўлим кутилмаётган бўлса ҳам	30	Ўзига хизмат қила олмайди, ётоққа михланган	4
Оғир бемор. Фаол даволаниш ва касалхонага ётқизишга мухтож	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.
- Лимфоплазмочитар лимфома
 - Вальденстром 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 плазмочитомаси;
 - 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 ДВЙХЛ;
- Бирламчи тери диффуз йирик хужайрали В- хужайрали лимфома оёқларнинг шикастланиши билан;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, тери-шиллик яраси;
- Сурункали яллиғланиш билан боғлиқ ДВЙХЛ;
- 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 лимфопролифератив 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 лимфопролифератив касалликлари;
- Гепатоспленик Т- хужайрали лимфома;
- Тери ости панникулит-симон Т- хужайрали лимфома;
- Замбуруғсимон микоз;
- Сезари синдроми;
- Бирламчи тери CD30- позитив Т- Сезари лимфомалар;

- Лимфоматоид папулез;
- 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 фенотипи билан;
- Анапластик йирик хужайрали лимфома, ALK- позитив;
- Анапластик йирик хужайрали лимфома, ALK- негатив;
- Кўкрак имплантат-ассоциирланган 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 лимфопролифератив касалликлар (PTLD):

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

Гистиоцитар ва дендрит хужайралар ҳажмли ҳосилалари:

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

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
Тўлиқ 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; оқова цитометрия ва шубҳали натижа ва ИГХ неготив 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/меъерий, регрессияланган, лекин катталаниш йўқ
	Ички	Қўлланилмайди	

	аъзолар ўлчами катталаниши		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 достлабки даражасидан 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 кўриб чиқилади	Қўлланилмайди

^a Deauville бўйича 3 баллқўпчилик беморларда стандарт даводан яхши прогнозни 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 катталаниш йўқ

	Ички аъзолар ўлчами катталашини	Қўлланилмайди	Ҳеч қандай катталашини йўқ
	Янги ўчоқлар	Аниқланмайди	Аниқланмайди
	Суяк кўмиги	Дебютдаги кўрсаткичларга нисбатан ўзгариш йўқ.	Қўлланилмайди
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 катталашини 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 катталашини керак LDi ёки SDi нинг минималдан катталашини ≤ 2 см шикастланиш учун 0,5 см > 2 см шикастланиш учун 1,0 см Спленомегалия: талоқ узунлиги дастлабки ўлчамлардан $> 50\%$ га катталашини керак. Агар бу бирламчи спленомегалия бўлмаса, узунлиги ҳеч бўлмагандан дастлабки ўлчамлан 2 см катталашини 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 оралигини 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 йиғиндис

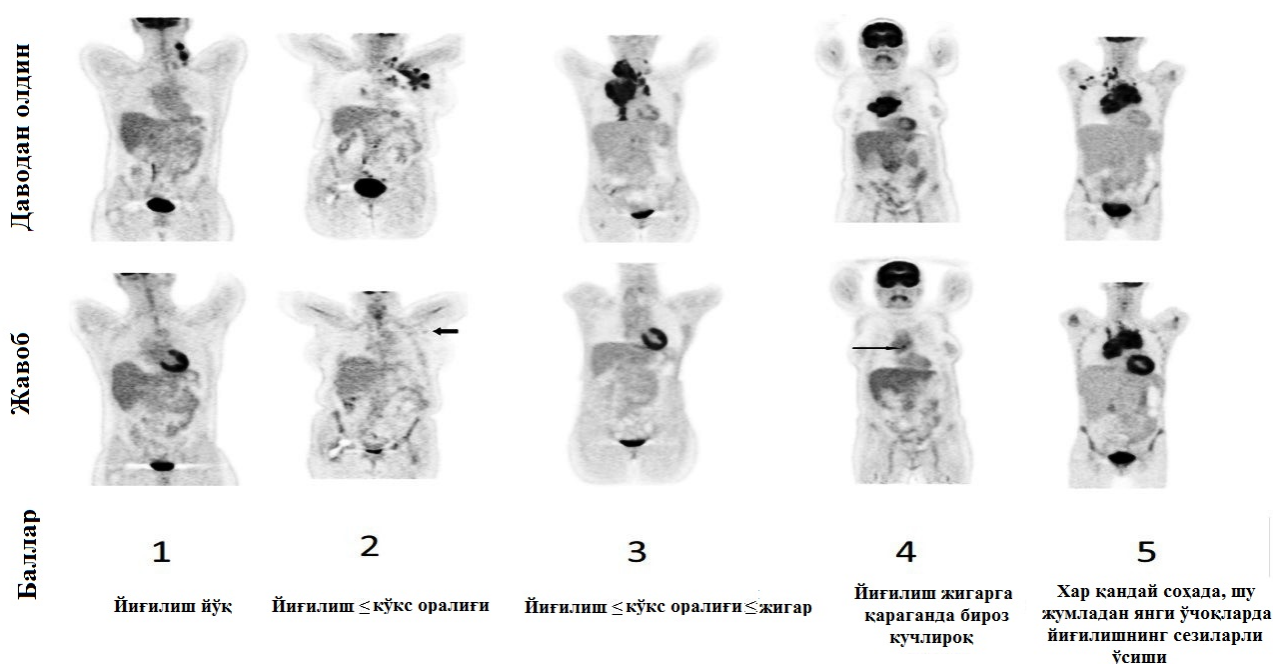
LDi – шикастланишнинг энг узун кўндаланг диаметри

SDi – LDiга перпендикуляр бўлган калта ўқ

PPD – LDI ва перпендикуляр диаметрдан ўтказилган крест

4-илова

Deauville шкаласи бўйича ўтказилган даво самарадорлигини баҳолаш Deauville критерийси



5-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 индекси (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 олиниши 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 усуллари билан 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.

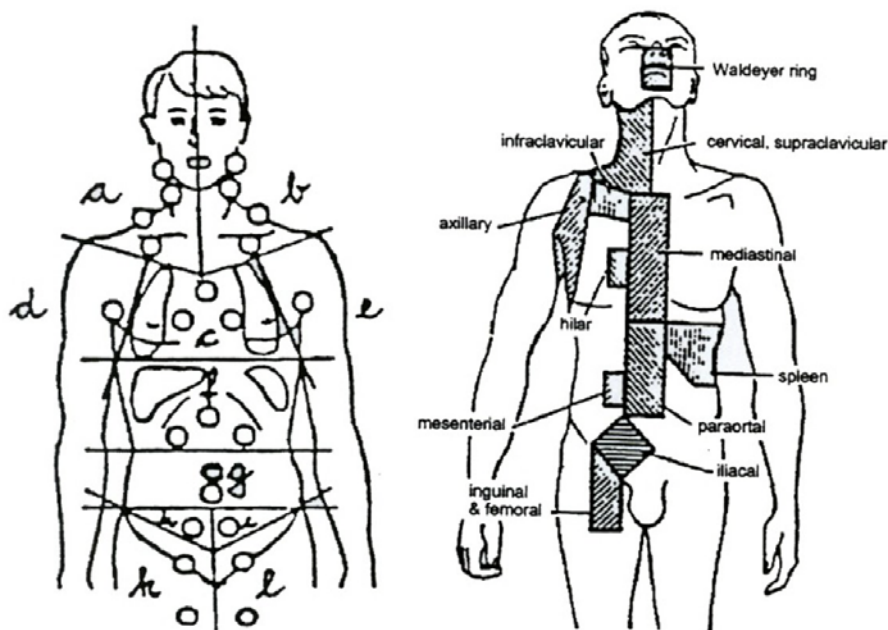
Вальдейер ҳалқасининг лимфоид тўқималари зарарланганда, нурланиш иккита қарама-қарши майдондан амалга оширилади (оғиз бўшлиғини олдиндан санация қилиш, химоя қопқоқларидан фойдаланиш керак).

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 эшлаш керак. 2001 йилда бўлиб ўтган Ходжкин лимфомаси бўйича V халқаро симпозиумда "зона" атамаси Ann Arbor таснифига мувофиқ касаллик ташхис қўйилган анатомик зоналарни англатиши 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, талоқ 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 тромбоэмболик асоратлар профилактикаси

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

Хавф омиллари	Тавсия этиладиган ҳаракат
Индивидуал хавф омиллари <ul style="list-style-type: none"> • Семириш (ТМИ 30 кг/м²дан кўп); • Дастлабки тромботик ҳодисалар; 	<ul style="list-style-type: none"> • Хавф омилли йўқ ёки битта хавф омилли (индивидуал ёки лимфопрлифератив касаллик

<ul style="list-style-type: none"> • Марказий веноз катетер ёки ритми суний бошқарув ускунаси; • Ассоцирланган касалликлар ёки ҳолатлар: ЮҚТ тизими касалликлари, буйрак сурункали касалликлари, диабет, ўткир инфекциялар, имобилизация; • Жарроҳлик аралашувлари: цмцмий жарроҳлик, травма, ҳар қандай анестезия; • Эритропоэтинни қўллаш; • Тромбофилиялар. 	<p>билан боғлиқ): ацетилсалицил кислотаси 80-325 мг кунига 1 маҳал;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ва ундан кўп индивидуал ёки лимфопротрофиератив касаллик билан боғлиқ хавф омили: <p>- Низкомолекуляр гепаринлар (эквивалент эноксапарин 40 мг кунига 1 маҳал);</p> <p>ёки</p> <p>- Варфариннинг тўлиқ дозаси (ХММ (МНО) нинг мақсадли кўрсаткичи 2-3)</p>
<p>Лимфопротрофиератив касаллик билан боғлиқ хавф омиллари:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфоманинг, миеломанинг мавжудлиги, айниқса катта инициал ўсма массасида; • Қоннинг юқори ивувчанлиги. 	<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).
<p>Даволаш билан боғлиқ омиллар:</p> <p>Талидомид ёки леналидомиднинг куйидагилар 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).

8-илова

KhоранаА.А. 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	Оралик	1,8-8,4%
3 ва ундан кўп	Юқори	7,1-41%

American Society of Clinical Oncology нинг онкологик беморларда веналар тромбози ва тромбозэмболияларни 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

*ЭСЛАТМАЛАР. Антикоагулянт терапиянинг умумий давомийлиги ҳолатнинг хусусиятларига боғлиқ. Фаол хавфли жараёнга ега беморлар одатда камида 6 ой давом этадиган терапияни талаб қилади.

Антикоагулянтларни тайинлашнинг нисбий қарши кўрсатмаларига қуйидагилар киради:

- Тўхтатиб бўлмас қон кетиш;
- Мия ичи қон қуйилишнинг 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 тормоздайди 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 ортикча ишқорлаштириш ҳам ҳужайра 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 ортик 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.
 - Суякликлар баланси назорати. Баланс: ажралган пешоб миқдори = ажралган суюклик миқдори – нафас билан йўқотилган суюклик.
 - 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 биров ҳамроҳ гипопропротеинемияда - альбумин, зарурат бўлса - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
 - Инициал инфузия - калийсиз. Биров гипокалиемия – мақсадга мувофиқ.

- Пешобни ишқорлаштириш: - NaHCO_3 40 - 80 ммоль/л.ни доимий инфузияга қўшиш (ёки 100-200 ммоль/м²/суткасига параллел инфузия).
- Пешоб рНга 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

Гиперурекемия	<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.
Гиперкалиеми	<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 ҳужайра ичида қайта тақсимланишига олиб келади, 2-4 соатдан кейин эса, K^+ нинг тақсимланиши аввалги ҳолига келади. Бу эса, ўз навбатида, гемодиализга 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 трансвенноз 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 • aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. буюриш (овқат фосфатларини боғлаш учун). • гипокальциемида – кальцийни юбориш фақатгина гипокальциемиа симптомлари ривожлангандагина кўрсатма бўлади (фосфат калцийнинг 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 $\mu\text{mol/l}$) ёки фосфат кальция > 6,0 ммоль/л. бўлса – тезкор гемодиализ

Гипокальциемия	<p>Коррекция фақат гипокалсемиянинг 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 суткасига 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 йўлларининг обструкцияси; Буйраклар инфльтрацияси. • лаборатория: К⁺, Са⁺⁺, пешоб кислотаси, фосфат. • пешоб: урат кристаллари, фосфат кальций кристаллари. • терапия: гемодиализ, энг кечи К⁺ > 6 mmol/L га кўтарилганда.
Гемодиализ учун кўрсатмалар	<ul style="list-style-type: none"> • Етарли инфузион даво ва диуретикларга қарамасдан К⁺ > 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 суткасига 10 мг/кг юборилиши ва соатига 130-200 мл/м² инфузион терапияга қарамасдан пешобнинг соатига 50 мл/м² дан кам ажралиши. • Пешоб чиқариш йўлларининг икки томонлама юқори ёки тўла обструкцияси

10-илова

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

Локализация	Зарарланганлик клиник белгилари	ПЭТ позитивлик	текшириш	Шикастланишнинг лаборатор-инструментал белгилари
Лимфатунлар	Пайпасланади	+	ПЭТ/КТ	ФДГ йиғилишининг ортиши
		-	КТ, УТТ	Лимфатунларини

				изохлаб бўлмас катталаниши
Талоқ	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 инфильтрацияси, 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 инфильтрацияни аниқланиши

**«АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ
ЛИМФОМА» НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

ХКТ коди (лари):

ХКТ -10		ХКТ-9	
Код	Номланиши	Код	Номланиши
C83.3	Диффуз неходжкин лимфомаси, йирик хужайрали	40.11	лимфа тузилмасининг биопсияси
C83.4	Диффуз неходжкин лимфомаси, иммунобластли	40.21	Бўйиндаги чуқур лимфа тугунини кесиб олиш
C83.5	Диффуз неходжкин лимфомаси, лимфобластли	40.23	ўлтик ости лимфа тугунини кесиб олиш
C83.6	Диффуз неходжкин лимфомаси, дифференциаллашмаган	40.24	Чов лимфа тугунини кесиб олиш
C83.7	Беркитт лимфомаси	40.29	ошқа лимфа тузилмасини оддий кесиб олиш
C83.8	Неходжкин лимфомаларнинг бошқа турлари	40.30	Лимфа тугунини локал кесиб олиш
C83.9	Диффуз неходжкин лимфомаси, аниқланмаган	40.11	Лимфа тузилмасининг биопсияси
C88.9	Хавфли иммунопролифератив касалликлар, аниқланмаган	41.50	Тўлиқ спленэктомия
		86.11	Тери ва тери ости тўқималари биопсияси
		41.98	Суяк кўмигида бошқа манипуляциялар
		99.791	Аутотрансплантация учун қоннинг гемопоэтик ствол хужайраларини тайёрлаш
Юклаб олиш (ХКТ-10 ҳаволаси): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

ХКТ-11	
2A81	Диффуз йирик В-хужайрали лимфомалар
2A81.0	Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома
2A81.1	Қон томир ичи В-йирик хужайрали лимфома
2A81.2	Плазмобластли лимфома
2A81.3	Лимфоматоид гранулематоз
2A81.4	Т-хужайралар/гистиоцитларга бой В-йирик хужайрали лимфома
2A81.5	Марказий нерв тизимининг бирламчи диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси

2A81.6	Эпштейн-Барр вируси ижобий, қарияларда диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.7	Доимий яллиғланиш билан боғлиқ диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.8	ALK-позитив В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.9	Бирламчи экссудатив лимфома
2A81.A	Бирламчи тери диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, “пастки оёқлар” тури
2A81.Y	Бошқа аниқланган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар
2A81.Z	Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, аниқланмаган
Юклаб олиш (ХКТ-11 ҳаволаси): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947	

1. Асосий қисм.

- Кириш

Агрессив В-ҳужайрали лимфомалар

Касалликнинг кечишига кўра, Ноходкин лимфомалар индолент ва агрессив турларга бўлинади.

Агрессив ноходжин лимфомалар - бу НХЛларнинг энг кенг тарқалган кичик тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар - Ўрта ва катта ўлчамли лимфоид ҳужайраларнинг диффуз пролиферацияси натижасида ҳосил бўлган В ҳужайрали ўсмандир. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфомалар орасида морфологик, иммунофенотипик, молекуляр, биологик ва клиник хусусиятларига кўра алоҳида клиник ва морфологик тоифалар ажратилади. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфоманинг маълум бир клиник ва морфологик тоифасининг ўзига хос мезонларига жавоб бермайдиган лимфомалар диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали аниқлаштирилмаган лимфома деб аталади [1].

ДВЙҲЛ катталарда энг тарқалган лимфоид хавфли ўсма бўлиб, ҳар йили аниқланадиган ноходжин лимфомалар (НХЛ) нинг 30% ни ташкил этади [2]. 18 ёшгача ДВЙҲЛ билан касалланиш 8-10% дан ошмайди. Ўсма ривожланиш хавфи ёшга қараб ортади ва гепатит С вируси серопозитивлиги бўлган одамларда, инсон иммунитет танқислиги вируси мавжуд бўлганда сезиларли даражада юқори бўлади [3]. Ўртача ёш - 64 ёшни ташкил этади. Эркаклар биров кўпроқ касал бўлишади [1].

Бирламчи медиастинал В-йирик ҳужайрали лимфома - Бу гистологик жиҳатдан ДВЙҲЛ дан фарқ қилмайдиган НХЛнинг алоҳида кичик тури бўлиб, касалликнинг бирламчи маркази олдинги кзкс оралиғи ҳисобланади. Ўртача ёши 35 ёш. Аёлларда касалланиш устунлик қилади [4,5].

BM-ДВЙҲЛ тимус В хужайраларидан келиб чиқади, улар дастлаб супраклавикуляр, бўйин, ўпка илдизи тугунлар, кўкс оралиғи ва ўпкага маҳаллий-минтақавий тарқалади. Клиник аломатлар медиастинал ўсманинг тез ўсиши билан, шу жумладан юқори қавак вена сиқилиш синдроми, перикардиал ва плеврал суюқлик билан боғлиқ бўлиши мумкин [4].

ДВЙҲЛ ва классик Ходжкин лимфомаси ўртасидаги оралиқ белгилар билан В хужайрали таснифланмайдиган лимфома (кулранг майдон лимфомаси) - ЖССТ таснифида бу лимфоманинг иккала тури, яъни классик Ходжкин лимфомаси ва диффуз йирик хужайрали В хужайрали лимфома, айниқса бирламчи медиастинал В хужайрали лимфомага хос бўлган белгилар билан чегара тоифасига кирадиган мавжуд В хужайрали лимфома туридир. Таснифланмайдиган В хужайрали лимфома диффуз йирик хужайрали В-хужайрали лимфома ва классик Ходжкин лимфомаси ўртасидаги оралиқ лимфома туридир [1]. Кўпинча бу лимфомалар кўкс оралиғида учрайди. Улар одатда эркакларда кузатилади, ўртача учраш ёши 20-40 ёш. У кХЛ ёки BM-ДВЙҲЛ га қараганда ёмонроқ клиник прогнозга эгадир [2].

Икки ёки уч синишли (транслокацияли) “double-hit” ёки “triple-hit” юқори даражада ҳавфли В-хужайрали лимфома - MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг транслокацияси билан тавсифланмайдиган агрессив В хужайрали лимфомалардир. Категория MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг қайта қурилиши кузатилган барча В хужайрали лимфомаларни (фолликуляр лимфома ва В-лимфобласт лейкоз/лимфомадан ташқари) бирлаштиради. Ушбу генларнинг қайта ташкил этилишини стандарт кариотиплаш, FISH ёки бошқа молекуляр диагностика усуллари ёрдамида аниқлаш мумкин [1]. Ушбу лимфомалар асосан кекса беморларда ривожланади. Ўртача ёш 60-70 ёшни ташкил этади. Эркаклар биров кўпроқ касал бўлишади [1]. MYC ва BCL2 оқсилларини иммуногистокимёвий равишда экспрессиялайдиган, аммо синиш учун цитогенетик жиҳатдан салбий бўлган ДВЙҲЛлар бу агрессив В хужайрали лимфомалар гуруҳига, яъни икки томонлама экспрессияли лимфомалар (Dual Expression Lymphomas) га кирмайди. Ушбу лимфомалар ҳам классик ДВЙҲЛ билан таққослаганда ёмон прогнозга эга, аммо ҳозирги вақтда даволаш типик ДВЙҲЛларини даволашдан фарқ қилмайди [6].

Беркитт лимфомаси – бу субстрати фолликуллар маркази маркерларини экспрессияловчи ва юқори пролифератив фаолликка эга бўлган, с- MYC гени қайта қурилишини тутувчи базофил цитоплазмага эга атипик мономорф ўртача ўлчамдаги В лимфоцитлар субстрати ҳисобланмиш ўсимтадир [7]. ЖССТнинг ҳозирги таснифи БЛ нинг учта клиник вариантыни кўрсатади [8]:

1 *Эндемик* - экваториал Африкада учровчи, болаларда аниқланган ҳавфли ўсмаларнинг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, аксарият ҳолларда Эпштейн-Барр вирусини билан боғлиқдир.

2. *Спорадик* – катталар лимфомаларининг 1% дан 2% гача қисмини ташкил этиб, тахминан 30% ҳолларда ЭБВ-инфекцияси билан боғлиқ бўлади.

3. *Иммунодефицит билан асоцирланган БЛ* - асосан инсон иммунитет танқислиги вируси билан касалланган беморларда, туғма иммунитет танқислиги бўлган одамларда ва гематопозитик хужайра трансплантациясидан кейин баъзи беморларда учрайди.

Трансформацияланган ДВЙҲЛ - лимфоманинг бу тури етук хужайрали индолент НХЛ (хусусан, кичик лимфоцитлардан лимфома/сурункали лимфолейкоздан, фолликуляр лимфома, мантия зонаси хужайраларидан лимфома ва бошқалар) нинг трансформацияси натижасида юзага келади.

Лимфобласт лимфома – лимфобласт лимфомалар тоифаси иккита касалликни ўз ичига олади: Т-лимфобласт лимфома/лейкоз (90%) ва В-лимфобласт лимфома/лейкоз (10%), шикастланишнинг экстремедуляр ўчоқлари билан [2]. «В лимфобласт лимфома» атамаси қон ва суяк кўмиги шикастланмаганда ёки минимал шикастланганда (суяк кўмигида 25% дан кам лимфобластлар бўлганда) қўлланилади. Патологик жараён асосан лимфатик тугунларда ва экстранодал ривожланади [1]

ОИВ-ассоцирланган лимфомалар – ОИВ билан касалланган беморларда НХЛнинг энг кенг тарқалган субтиплари ДВЙҲЛ, БЛ ва Марказий асаб тизимининг бирламчи лимфомасидир. Ходжкин лимфомаси ва индолент лимфома билан касалланиш ОИВ билан касалланган одамларда ҳам юқори, аммо улар БЛ ёки ДВЙҲЛга қараганда анча кам учрайди. Плазмобласт лимфома тизимли лимфомаларнинг камроқ тарқалган шакли бўлиб, ОИВ билан касалланган одамларда лимфомаларнинг 5% дан камини ташкил қилади [9]

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;
- ўткир 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;

- жарроҳлик даволаш ёки биопсиядан кейин ташхисни мажбурий морфологик текшириш билан ҳар қандай босқичдаги агрессив В-хужайрали лимфоманинг мавжудлиги;
- жарроҳлик даволаш ёки очик биопсиядан сўнг ташхисни морфологик тасдиқлаш билан иккиламчи (метастатик ёки бирламчи аниқланган ўчоқсиз) ўсманинг мавжудлиги ёки метастазнинг морфологик тасдиғининг йўқлиги, аммо агрессив В-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, агрессив В-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, чизикли 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, мочевино, 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 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.

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 / бўлимининг 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.	Дезар	1
7.	Кушетка	1
8.	Биоматериалларни ташиш учун контейнер	1
9.	Дори-дармонлар ва препаратлар учун шкаф (масалан, ШМ-02-МСК тиббий металл шкафи)	1
10.	Амбу қоғи (масалан, Westmed 562048 нафас олиш аппарати (Амбу типигадаги қоғи))	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.	Кушетка*	1
15.	Перистальтик ҳажмли метрик инфузион насос*	1
16.	Шприцли инфузион насос*	1
17.	Кимётерапия препаратларини суялтириш 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 қоқи* (масалан, Westmed 562048 нафас олиш аппарати (Амбу типдаги қоқи))	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 кўриқдан 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/ёки нур 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 олдидан 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):	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: а) энг катта диаметри $\leq 1,5$ см, агар даволашдан олдин лимфа тугунлар ўлчамлари 1,5смдан катта бўлган бўлса;
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<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, 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>
<p>Ишончли бўлмаган тўла ремиссия (ибТР):</p>	<p>1. Қолдиқ ўзгаришлар фақатгина нурли текшириш усуллари ёрдамида аниқланган бўлса (бу, айниқса, массив ўсма шикастланиш жойида, кўпинча кўкс оралиғида 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>
<p>Қисман ремиссия (ҚР):</p>	<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 катталашининг 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 хужайраларининг 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)	Ўсма кўрсаткичлари ТРга ҳам, ҚРга ҳам, прогрессияланиш мезонига ҳам тўғри келмайди.
Рецидив (ТРдан сўнг) ёки прогрессияланиш (ҚР ёки Стдан сўнг)	<p>1. Бошқа шикастланиш ўчоқлари ўлчамларининг ўзгаришидан қатъий назар, даволаш жараёнида ёки яқунлангач, энг катта ўлчами 1,5 смдан катта бўлган янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши (лимфа тугунлари ёки экстранодал локализацияли ҳажмли ҳосилаларнинг катталашishi).</p> <p>2. Аввалдан маълум бўлган ўчоқлардан энг камида биттасининг минималдан 25%дан кўп катталашishi. 1 смдан кичик ўчоқлар учун – 1,5 см ва ундан кўп катталашishi.</p>

**«АГРЕССИВ В-ЎУЖАЙРАЛИ
ЛИМФОМАЛАР» НОЗОЛОГИЯСИ
БЎЙИЧА ПРОФИЛАКТИКА ВА
РЕАБИЛИТАЦИЯ МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

ХКТ коди (лари):

ХКТ -10		ХКТ-9	
Код	Номланиши	Код	Номланиши
C83.3	Диффуз неходжкин лимфомаси, йирик хужайрали	40.11	лимфа тузилмасининг биопсияси
C83.4	Диффуз неходжкин лимфомаси, иммунобластли	40.21	Бўйиндаги чуқур лимфа тугунини кесиб олиш
C83.5	Диффуз неходжкин лимфомаси, лимфобластли	40.23	ўлтик ости лимфа тугунини кесиб олиш
C83.6	Диффуз неходжкин лимфомаси, дифференциаллашмаган	40.24	Чов лимфа тугунини кесиб олиш
C83.7	Беркитт лимфомаси	40.29	ошқа лимфа тузилмасини оддий кесиб олиш
C83.8	Неходжкин лимфомаларнинг бошқа турлари	40.30	Лимфа тугунини локал кесиб олиш
C83.9	Диффуз неходжкин лимфомаси, аниқланмаган	40.11	Лимфа тузилмасининг биопсияси
C88.9	Хавфли иммунопролифератив касалликлар, аниқланмаган	41.50	Тўлиқ спленэктомия
		86.11	Тери ва тери ости тўқималари биопсияси
		41.98	Суяк кўмигида бошқа манипуляциялар
		99.791	Аутотрансплантация учун қоннинг гемопоэтик ствол хужайраларини тайёрлаш
Юклаб олиш (ХКТ-10 ҳаволаси): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

ХКТ-11	
2A81	Диффуз йирик В-хужайрали лимфомалар
2A81.0	Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома
2A81.1	Қон томир ичи В-йирик хужайрали лимфома
2A81.2	Плазмобластли лимфома
2A81.3	Лимфоматоид гранулематоз
2A81.4	Т-хужайралар/гистиоцитларга бой В-йирик хужайрали лимфома
2A81.5	Марказий нерв тизимининг бирламчи диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси

2A81.6	Эпштейн-Барр вируси ижобий, қарияларда диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.7	Доимий яллиғланиш билан боғлиқ диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.8	ALK-позитив В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.9	Бирламчи экссудатив лимфома
2A81.A	Бирламчи тери диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, “пастки оёқлар” тури
2A81.Y	Бошқа аниқланган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар
2A81.Z	Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, аниқланмаган
Юклаб олиш (ХКТ-11 ҳаволаси): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947	

1. Асосий қисм.

- Кириш

Лимфомалар индолент ёки агрессив деб таснифланиши мумкин. Индолент лимфомалар секинроқ ўсади ва улар "ухлаб ётган" ва ҳеч қандай зарар келтирмайдиган даврларни бошдан кечириши мумкин. Ушбу лимфомалар кўпинча дарҳол даволанишни талаб қилмайди. Агрессив Ноходкин лимфомалар НХЛларнинг энг кенг тарқалган пастки тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

- 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) (профилактиктология, греч. πρόφύλακτικός — «эхтиёт 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 тутди. Бу омиллар ва хавфларнинг касалликлар билан боғлиқлигини илмий статистик сабабий таҳлиliga 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^[11]) — 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

- Агрессив В-хужайрали лимфома бўлган барча беморларга касаллик терапиясининг барча босқичларида, шунингдек, дори-дармонларни даволаш тугагандан сўнг, шунингдек, керак бўлганда қўллаб-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 агрессив В-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 қўйидаги 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). Изоҳ:

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:

Агрессив В-хужайрали 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 –

Агрессив В-хужайрали 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 ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5)

Лимфомага қарши терапиянинг кечки самараларини скрининги

Даво якунлангандан кейин 1 йил(ҳар 3 ойда)	- 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 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

Кардиотоксик эффе́ктлар 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 циклари орасида, кўллаб-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 кўллаб 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).

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

Иккиламчи профилактика Агрессив В-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 Агрессив В-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);

- Агрессив В-хужайрали лимфома ривожланишининг олдини олиш учун аҳолининг барча қатламлари, айниқса ёшлар учун бирламчи профилактика тавсия этилади [1, 3]. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*
- Агрессив В-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 ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*

- Махсус цитостатик терапия тугагандан сўнг, барча беморларга учламчи реабилитация профилактикасини ўтказиш тавсия этилади [20, 27]. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси В (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*

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

Реабилитация муолажалари амалга оширилади:

Даво яқунлангандан 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 чанок КТси.
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогенлар /тестостерон, қалқонсимон без гормонлари

Даво яқунлангандан кейин 2 йил:

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

Даво яқунлангандан кейин 3 йил:

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

Даво яқунлангандан кейин 4 йил:

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

–

Даво яқунлангандан 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).

Агрессив В-хужайрали лимфома беморлари тажриба Агрессив В-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].

Агрессив В-хужайрали лимфома билан оғриган беморларнинг диспансер мониторинги куйидагиларни ўз ичига олади: касалликнинг қайталаниш ёки метастаз белгилари мавжудлигини баҳолаш билан беморнинг аҳволини динамик кузатиш, цитостатик терапиянинг тугалланган циклларидан 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. Агрессив В-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, мочевина, креатинин, пешоб кислотаси, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
 - ҚБА + буйраклар, кичик чанок, қовуқ ва периферик лимфа тугунлар УТТси;
 - Кўкрак қафаси рентген текшируви;
 - Кўкрак қафаси МСКТси ёки бутун тана ПЭТ/КТси;
Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси 5)

- 2) Далиллар даражаси киритилган холда қўшимча ташхислаш тадбирлари:
 - Гепатит В, С вирусларига ПЗР (микдорий)
 - 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 – мониторловчи ЭКГ
 - Контрастли КТ
- Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси 5)*

6. Даражаси кўрсатилган ҳолда тиббий профилактика ёки реабилитациянинг тактикаси:

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

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

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

Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чаноқ аъзоларининг контрастли КТси биринчи 2 йилда ҳар 6 ойда ёки клиник кўрсатмаларга кўра ўтказиб турилади. Агар оҳирги ПЭТ/КТда Deauville бўйича 4-5б кузатилган бўлса, тўла жавобни тасдиқлаш учун, прогрессия/рецидивга гумон бўлса ПЭТ/КТ ўтказилади [6] *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги 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, соғлиқингиз ҳолатини ҳисобга олган ҳолда даволовчи шифокорнинг тавсияларига амал қилиш киради. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси 5).*

7. Профилактика ёки реабилитация тадбирларининг самарадорлик кўрсаткичлари:

Профилактик терапия ва реабилитация динамик назорат ташрифи давомида клиник, лаборатория ва инструментал текширувларни кузатиш керак. Агрессив В-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 руҳий ҳолатининг бошланғич позициясига тўлиқ қайтиш;
- Беморнинг зарарли одатлардан воз кечиши, соғлом турмуш тарзига риоя қилиш, соғлом овқатланиши;
- Беморнинг динамик назоратга ўз вақтида мурожаат қилиши;
- Агрессив В-хужайрали лимфома учун хавф омили ёки фон касалликлари бўлган ҳолатлар/касалликларни ўз вақтида даволаш.

**«АГРЕССИВ В-ХУЖАЙРАЛИ
ЛИМФОМА» НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ПАЛИАТИВ ТИББИЙ ЁРДАМ МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

ХКТ коди (лари):

ХКТ -10		ХКТ-9	
Код	Номланиши	Код	Номланиши
C83.3	Диффуз неходжкин лимфомаси, йирик хужайрали	40.11	лимфа тузилмасининг биопсияси
C83.4	Диффуз неходжкин лимфомаси, иммунобластли	40.21	Бўйиндаги чуқур лимфа тугунини кесиб олиш
C83.5	Диффуз неходжкин лимфомаси, лимфобластли	40.23	ўлтик ости лимфа тугунини кесиб олиш
C83.6	Диффуз неходжкин лимфомаси, дифференциаллашмаган	40.24	Чов лимфа тугунини кесиб олиш
C83.7	Беркитт лимфомаси	40.29	ошқа лимфа тузилмасини оддий кесиб олиш
C83.8	Неходжкин лимфомаларнинг бошқа турлари	40.30	Лимфа тугунини локал кесиб олиш
C83.9	Диффуз неходжкин лимфомаси, аниқланмаган	40.11	Лимфа тузилмасининг биопсияси
C88.9	Хавфли иммунопролифератив касалликлар, аниқланмаган	41.50	Тўлиқ спленэктомия
		86.11	Тери ва тери ости тўқималари биопсияси
		41.98	Суяк кўмигида бошқа манипуляциялар
		99.791	Аутотрансплантация учун қоннинг гемопоэтик ствол хужайраларини тайёрлаш
Юклаб олиш (ХКТ-10 ҳаволаси): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

ХКТ-11	
2A81	Диффуз йирик В-хужайрали лимфомалар
2A81.0	Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома
2A81.1	Қон томир ичи В-йирик хужайрали лимфома
2A81.2	Плазмобластли лимфома
2A81.3	Лимфоматоид гранулематоз
2A81.4	Т-хужайралар/гистиоцитларга бой В-йирик хужайрали лимфома
2A81.5	Марказий нерв тизимининг бирламчи диффуз В-йирик хужайрали лимфомаси

2A81.6	Эпштейн-Барр вируси ижобий, қарияларда диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.7	Доимий яллиғланиш билан боғлиқ диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.8	ALK-позитив В-йирик ҳужайрали лимфома
2A81.9	Бирламчи экссудатив лимфома
2A81.A	Бирламчи тери диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, “пастки оёқлар” тури
2A81.Y	Бошқа аниқланган диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар
2A81.Z	Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома, аниқланмаган
Юклаб олиш (ХКТ-11 ҳаволаси): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947	

1. Асосий қисм.

1) Кириш

Лимфомалар индолент ёки агрессив деб таснифланиши мумкин. Индолент лимфомалар секинроқ ўсади ва улар "ухлаб ётган" ва ҳеч қандай зарар келтирмайдиган даврларни бошдан кечириши мумкин. Ушбу лимфомалар кўпинча дарҳол даволанишни талаб қилмайди. Агрессив Ноходкин лимфомалар НХЛларнинг энг кенг тарқалган пастки тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

2) Ушбу нозология кечиши жараёнида ривожланган синдром тавсифи:

Агрессив В-ҳужайрали лимфомалар

Касалликнинг кечишига кўра, Ноходкин лимфомалар индолент ва агрессив турларга бўлинади.

Агрессив ноходжин лимфомалар - бу НХЛларнинг энг кенг тарқалган кичик тури бўлиб, у лимфа тугунлари, талоқ, жигарда ўсманинг тез ўсиши, суяк илиги ва бошқа органларнинг шикастланиши билан тавсифланади.

Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфомалар - Ўрта ва катта ўлчамли лимфоид ҳужайраларнинг диффуз пролиферацияси натижасида ҳосил бўлган В ҳужайрали ўсмандир. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфомалар орасида морфологик, иммунофенотипик, молекуляр, биологик ва клиник хусусиятларига кўра алоҳида клиник ва морфологик тоифалар ажратилади. Диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали лимфоманинг маълум бир клиник ва морфологик тоифасининг ўзига хос мезонларига жавоб бермайдиган лимфомалар диффуз йирик ҳужайрали В ҳужайрали аниқлаштирилмаган лимфома деб аталади [1].

ДВЙҲЛ катталарда энг тарқалган лимфоид хавфли ўсма бўлиб, хар йили аниқланадиган ноходжкин лимфомалар (НХЛ) нинг 30% ни ташкил этади [2]. 18 ёшгача ДВЙҲЛ билан касалланиш 8-10% дан ошмайди. Ўсма ривожланиш хавфи ёшга қараб ортади ва гепатит С вируси серопозитивлиги бўлган одамларда, инсон иммунитет танқислиги вируси мавжуд бўлганда сезиларли даражада юқори бўлади [3]. Ўртача ёш - 64 ёшни ташкил этади. Эркаклар бироз кўпроқ касал бўлишади [1].

Бирламчи медиастинал В-йирик хужайрали лимфома - Бу гистологик жиҳатдан ДВЙҲЛ дан фарқ қилмайдиган НХЛнинг алоҳида кичик тури бўлиб, касалликнинг бирламчи маркази олдинги кзкс оралиғи ҳисобланади. Ўртача ёши 35 ёш. Аёлларда касалланиш устунлик қилади [4,5].

БМ-ДВЙҲЛ тимус В хужайраларидан келиб чиқади, улар дастлаб супраклавикуляр, бўйин, ўпка илдизи тугунлар, кўкс оралиғи ва ўпкага маҳаллий-минтақавий тарқалади. Клиник аломатлар медиастинал ўсманинг тез ўсиши билан, шу жумладан юқори кавак вена сиқилиш синдроми, перикардиал ва плеврал суюқлик билан боғлиқ бўлиши мумкин [4].

ДВЙҲЛ ва классик Ходжкин лимфомаси ўртасидаги оралиқ белгилар билан В хужайрали таснифланмайдиган лимфома (кулранг майдон лимфомаси) - ЖССТ таснифида бу лимфоманинг иккала тури, яъни классик Ходжкин лимфомаси ва диффуз йирик хужайрали В хужайрали лимфома, айниқса бирламчи медиастинал В хужайрали лимфомага хос бўлган белгилар билан чегара тоифасига кирадиган мавжуд В хужайрали лимфома туридир. Таснифланмайдиган В хужайрали лимфома диффуз йирик хужайрали В-хужайрали лимфома ва классик Ходжкин лимфомаси ўртасидаги оралиқ лимфома туридир [1]. Кўпинча бу лимфомалар кўкс оралиғида учрайди. Улар одатда эркакларда кузатилади, ўртача учраш ёши 20-40 ёш. У кХЛ ёки БМ-ДВЙҲЛ га қараганда ёмонроқ клиник прогнозга эгадир [2].

Икки ёки уч синишли (транслокацияли) “double-hit” ёки “triple-hit” юқори даражада хавфли В-хужайрали лимфома - MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг транслокацияси билан тавсифланадиган агрессив В хужайрали лимфомалардир. Категория MYC ва BCL2 ва/ёки BCL6 генларининг қайта қурилиши кузатилган барча В хужайрали лимфомаларни (фолликуляр лимфома ва В-лимфобласт лейкоз/лимфомадан ташқари) бирлаштиради. Ушбу генларнинг қайта ташкил этилишини стандарт кариотиплаш, FISH ёки бошқа молекуляр диагностика усуллари ёрдамида аниқлаш мумкин [1]. Ушбу лимфомалар асосан кекса беморларда ривожланади. Ўртача ёш 60-70 ёшни ташкил этади. Эркаклар бироз кўпроқ касал бўлишади [1]. MYC ва BCL2 оқсилларини иммуногистохимёвий равишда экспрессиялайдиган, аммо синиш учун цитогенетик жиҳатдан салбий бўлган ДВЙҲЛлар бу агрессив В хужайрали лимфомалар гуруҳига, яъни икки томонлама экспрессияли лимфомалар (Dual Expression Lymphomas) га кирмайди. Ушбу лимфомалар ҳам классик ДВЙҲЛ билан

такқослаганда ёмон прогнозга эга, аммо ҳозирги вақтда даволаш типик ДВЙҲЛларини даволашдан фарқ қилмайди [6].

Беркитт лимфомаси – бу субстрати фолликуллар маркази маркерларини экспрессияловчи ва юқори пролифератив фаолликка эга бўлган, с- МҮС гени қайта қурилишини тутувчи базофил цитоплазмага эга атипик мономорф ўртача ўлчамдаги В лимфоцитлар субстрати ҳисобланмиш ўсимтадир [7]. ЖССТнинг ҳозирги таснифи БЛ нинг учта клиник вариантини кўрсатади [8]:

1 *Эндемик* - экваториал Африкада учровчи, болаларда аниқланган ҳавфли ўсмаларнинг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, аксарият ҳолларда Эпштейн-Барр вируси билан боғлиқдир.

2. *Спорадик* – катталар лимфомаларининг 1% дан 2% гача қисмини ташкил этиб, тахминан 30% ҳолларда ЭБВ-инфекцияси билан боғлиқ бўлади.

3. *Иммунодефицит билан асоцирланган БЛ* - асосан инсон иммунитет танқислиги вируси билан касалланган беморларда, туғма иммунитет танқислиги бўлган одамларда ва гематопозетик хужайра трансплантациясидан кейин баъзи беморларда учрайди.

Трансформацияланган ДВЙҲЛ - лимфоманинг бу тури етук хужайрали индолент НХЛ (хусусан, кичик лимфоцитлардан лимфома/сурункали лимфолейкоздан, фолликуляр лимфома, мантия зонаси хужайраларидан лимфома ва бошқалар) нинг трансформацияси натижасида юзага келади.

Лимфобласт лимфома – лимфобласт лимфомалар тоифаси иккита касалликни ўз ичига олади: Т-лимфобласт лимфома/лейкоз (90%) ва В-лимфобласт лимфома/лейкоз (10%), шикастланишнинг экстремедулляр ўчоқлари билан [2]. «В лимфобласт лимфома» атамаси қон ва суяк кўмиги шикастланмаганда ёки минимал шикастланганда (суяк кўмигида 25% дан кам лимфобластлар бўлганда) қўлланилади. Патологик жараён асосан лимфатик тугунларда ва экстранодал ривожланади [1]

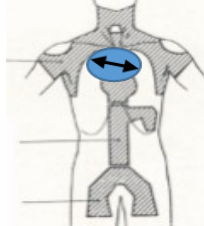
ОИВ-ассоцирланган лимфомалар – ОИВ билан касалланган беморларда НХЛнинг энг кенг тарқалган субтиплари ДВЙҲЛ, БЛ ва Марказий асаб тизимининг бирламчи лимфомасидир. Ходжкин лимфомаси ва индолент лимфома билан касалланиш ОИВ билан касалланган одамларда ҳам юқори, аммо улар БЛ ёки ДВЙҲЛга қараганда анча кам учрайди. Плазмобласт лимфома тизимли лимфомаларнинг камроқ тарқалган шакли бўлиб, ОИВ билан касалланган одамларда лимфомаларнинг 5% дан камини ташкил қилади [9]

- Клиничек таснифи

ДВЙҲЛ патоморфологик шаклини аниқлаш билан бирга ДВЙҲЛ беморларининг ҳар бирида Ann Arbor таснифига кўра касаллик босқичи қўйилиши [10], шунингдек, ДВЙҲЛ учун прогностик моделлардан бири асосида ҳавф гуруҳи қўйилиши керак [11-13]

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	<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 экстраллимфатик 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 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 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.

Хавф гуруҳлари стратификацияси:

Барча беморлар учун ҳалқаро прогностик индекс (PI) [11].

AnnArbor бўйича III-IV босқич	Паст хавф 0 балл
ЛДГ > меъёр	Паст/оралиқ хавф 1 балл
ECOG 2-4	Юқори/оралиқ хавф 2 балл

	Юқори ҳавф 3 балл 1 критерий – 1 балл
--	------------------------------------------

Халқаро прогностик индекс (NCCN-IP1) [12]:

Ёши 40-60 ёш	1 балл	Паст ҳавф 0-1 балл Паст/оралиқ ҳавф 2-3 балл Юқори/оралиқ ҳавф 4-5 балл Юқори ҳавф 6 ва юқори балл 1 критерий – 1 балл
Ёши >60 ва <75 ёш	2 балл	
Ёши ≥75 ёш	3 балл	
ЛДГ меъерий	0	
ЛДГ 1 ёки 3 меъёрдан юқори	1 балл	
ЛДГ 3 меъёрдан юқори	2 балл	
ECOG ≥2	1 балл	
AnnArbor бўйича III-IV босқич	1 балл	
Экстранодал зарарланиш (КМ, МНС, жигар/МИЙ, ўпкалар)	1 балл	

МНС шикастланиши ҳавфини баҳолаш учун прогностик модель (CNS-IP1) [13]:

Ёши >60	Паст ҳавф 0-1 балл Оралиқ ҳавф 2-3 балл Юқори ҳавф 4-6 балл ёки буйрак усти безининг зарарланиши *1 критерий – 1 балл
ЛДГ меъёрдан юқори	
ECOG ≥1	
AnnArbor бўйича III-IV босқич	
>1 экстранодал зарарланиш	
Буйрак ёки бурак усти безининг зарарланиши	

МНС ҳавфини баҳолашдан қатъий назар МНС профилактикасига қўшимча кўрсатмалар [13]:

- ВИЧ-ассоциирланган лимфома;
- Моек лимфомаси;
- МҮС ва BCL2, ва/ёки BCL6, HGBL NOS транслокациялари билан юқори ҳавф даражаси бўлган В-ҳужайрали лимфомалар;
- Бирламчи тери ДВЙҲЛК (“leg type”);
- Кўкрак ДВЙҲЛ нинг IЕ босқичи.

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 оралиғининг катталашган лимфа тугунлари томонидан нафас йўллариининг сиқилиши туфайли юзага келади;
- юз, бўйин, қўлларнинг шишиши - юқори ковак венанинг сиқилиши туфайли юзага келади;
- чап қовурға остидаги оғирлик - талокнинг катталашishi туфайли;
- умумий ҳолсизлик, чарчоқнинг кучайishi;
- **В-симптомлар:** сосан кечкурун ва тунда тана ҳароратининг кўтарилиши; тана массасининг камайishi, яъни озиш (2-3 ой ичида 10-15 кг дан ортиқ).

2) Физикал текширувлар:

- пайпасланадиган лимфа тугунлари ва органомегалияни аниқлаш бир ёки бир нечта тугунлар билан ифодаланади;
- турли локализациядаги лимфа тугунларининг катталашishi;
- жигар ва талок ўлчамларининг катталашishi.

3) 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 оксил, албумин, креатинин, мочевино, электролитлар, сийдик кислотаси,.
- Коагулограмма – Д-Димер ошиши даражасини баҳолаш учун.
- 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. [3].

4) 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 [3, 14-16].
- Контрастли КТ (қорин бўшлиғи органлари, кичик чаноқни) – агар ПЭТ/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.
- Бош мия МРТси – бош мияни шикастланишига гумон бўлганда бажарилади.

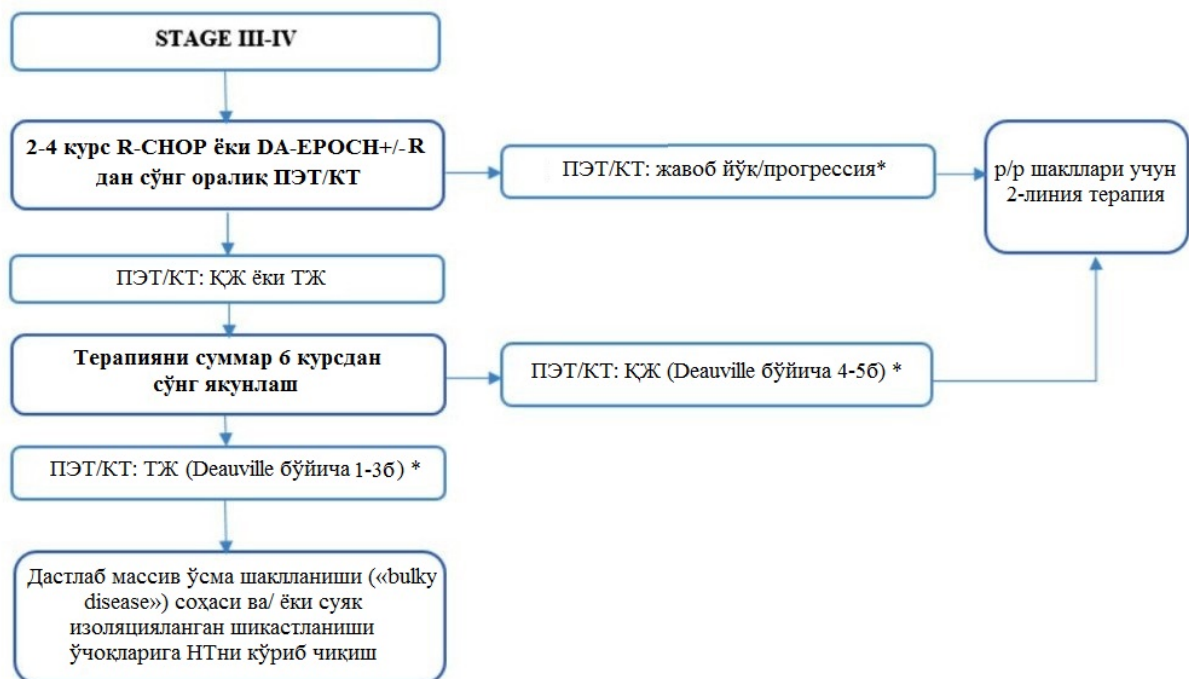
4. Паллиатив тиббий ёрдамнинг мақсадлари:

- ✓ 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:

III-IV босқичи 60 ёшгача бўлган ДВЙҲЛ беморларига R-CHOP ёки DA-EPOCH+/-R 3-4 курси, сўнгра рестадиациялаш тавсия этилади. Жавобга эришган тақдирда, 6-курсгача терапияни давом еттириш ва дастлаб массив ўсма шаклланиши («bulky disease») соҳаси ва/ ёки суяк изоляцияланган шикастланиши ўчоқларига нур терапиясини консолидация қилишни режалаштириш тавсия этилади. 6 курсдан сўнг ПЕТ натижалари ижобий бўлса (4-5б Deauville), бемор аутологик гемопоэтик ўзак ҳужайралари билан қўллаб-қувватлаш билан юқори дозали кимё терапияга (ЮДКТ+Ауто ТГЎХ) номзод сифатида кўрилиши керак [2].



***NB! ПЭТ/КТ+ (позитив) натижа бўлганда даво курсини ўзгартиришдан аввал такрорий биопсия тавсия этилади**

- Назорат ПЕТ/КТни НТдан кейин камида 8 ҳафта ўтгач бажариш тавсия этилади. Даволанишдан кейинги ўзгаришлар ёлғон мусбат натижаларга сабаб бўлиши мумкин [2].
- Жами 6 та курс R-CHOP бошқа режимлар билан таққослаганда токсиклиги пастлиги сабабли III-IV босқичдаги беморлар учун афзал режим ҳисобланади. DA-EPOCH-R шунингдек, инбивиудал беморлар учун муқобил режим сифатида кўрилади [19, 21].

- Даволашга жавоб бермаган ёки прогрессияланган ҳолатдаги беморлар рецидивланган ёки рефрактер касаллик учун режимларга мувофиқ терапия олишлари керак.
- МНС зарарланиш ҳавфи юқори бўлган беморларда (CNS-IP1 бўйича 4-6 балл), шунингдек ОИВ ассоцирланган лимфома, мойк лимфомаси, МҮС, BCL-2 ва/ёки BCL-6 транслокацияси билан юқори ҳавф даражадаги лимфома, таснифланмайдиган ёки ДВССЛ билан оғриган таснифланмайдиган, ёки буйрак ёки буйрак усти безларини зарарланиши билан ДВЙҲЛ беморларида МНС рецидивини олдини олиш тавсия етилади. Бунда 2-4 курс кимётерапия давомида метотрексат (12-15 мг), цитарабин (30 мг) ва дексаметазон (4 мг) 4 интратекал инъекцияси ва/ёки метотрексатнинг юқори дозалари (1,5-3 г/м²) 2 тизимли инъекцияси тавсия қилинади [13,22].
- DA-EPOCH билан метотрексатнинг юқори дозасини бир вақтда қўлаш чидаб бўлмас токсикликка олиб келиши мумкин.

Рецидивлар/рефрактер кечишни даволаш:

- Рецидив/рефрактер ДВЙҲЛ беморларига аутологик гематопозитик ўзак хужайралари трансплантацияси истиқболи билан ҳар қандай 2-линия терапия режимлари билан кимё терапия тавсия қилинади. Аутологик ГЎҲТ ДВЙҲЛнинг 2-линия кимё терапиядан сўнг ҚЖ ёки ТЖга эришилган рефрактер/рецидив кечишли беморлар учун терапия стандарти ҳисобланади.
- ВДКТ+АутоГЎҲТга номзод беморлар учун самарали 2-линия схемалари: R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин ва цисплатин), R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин ва этопозид), R-DHAX (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин ва оксалиплатин) ёки R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин ёки карбоплатин) [2]
- Агар рецидив даволаниш тугаганидан 6 ойдан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлса ва ИГХ бўйича CD20+ позитивлиги давом этса, ритуксимаб иккинчи линия терапияга киритилиши керак. Ритуксимабни бирламчи рефрактер касалликли беморларга кўпинча буюрилмаслиги керак.
- ДВЙҲЛ учун ауто-ГЎҲТ дан сўнг консолидацияловчи терапия бўйича маълумотлар ва тавсиялар йўқ.
- Қутқарувчи терапияга жаво бермайдиган рефрактер касалликли беморларга ауто-ГЎҲТ кўрсатма бўлмайди.
- Ауто-ГЎҲТ дан сўнг рецидивланган беморлар одатда ёмон прогнозга эга. Терапевтик имкониятлар чегараланган.
- Ауто-ГЎҲТ дан кейинги рецидивланган ёки прогрессияланган ДВЙҲЛ беморларига алло-ГЎҲТ даволаш вариант ҳисобланади. Алло-ГЎҲТ ёш, ҳамроҳ касалликлари йўқ беморлар учун қўлланилиши керак.

СКТ га номзодлар учун тавсия этиладиган 2-линия даволаш схемалари.

Мақсадга мувофиқ режимлар:

- DNAP ± ритуксимаб [24].
- DNAX ± ритуксимаб [25,26].
- GDP ± ритуксимаб [27].
- ICE ± ритуксимаб [28].

Бошқа тавсия этиладиган режимлар

- ESHAP ± ритуксимаб [29].
- GemOx ± ритуксимаб [30].

СКТга давогар бўлмаганларни 2-линия терапияси учун тавсия этиладиган схемалар.

Мақсадга мувофиқ режимлар:

- GemOx ± ритуксимаб [30,64];
- Полатузумаб ведотин ± бендамустин ± ритуксимаб [66,67];

Бошқа тавсия қилинадиган режимлар (алфавит тартибида) [2]:

- SEPP ± ритуксимаб;
- SEOP ± ритуксимаб;
- DA-EPOCH ± ритуксимаб;
- GDP ± ритуксимаб;
- Brentuximab vedotin CD30+ ҳолатлари учун;
- Бендамустин ± ритуксимаб;
- Ибрутиниб (non-GCB);
- Леналидомид ± ритуксимаб (non-GCB).

2) Номедикаментоз даволаш

Режим: умумий

Парҳез: 15-стол (умумий)

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, милкдан 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.

3) Медикаментоз даволаш

Паллиатив кимётерапиянинг асосий схемалари:

R-СНОР [18,56]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375мг/м ² /сут	0 ёки 1	в/и
Доксорубицин	50 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м ² /сут (2 мг дан кўп бўлмасин)	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)
Преднизолон	100 мг	1-5	в/и ёки ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

DA-R-EPOСН₁ [19,21,31,35]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375мг/м ² /сут	0 ёки 1	в/и
Этопозид	50 мг/м ² /сут	1-4	узлуксиз 96 соатлик инфузия
Доксорубицин	10 мг/м ² /сут		
Винкрестин	0,4 мг/м ² /сут (2 мгдан кўп бўлмасин)		
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	5	в/и, 1 соат давомида
Преднизолон	60 мг/м ²	5	Ичишга, кунига 2 маҳал
G-КСФ	300 мкг	6-кундан бошлаб нейтрофиллар $\geq 5 \cdot 10^9$ бўлгунча	т/о суткасига 1 маҳал

Курс 22 суткада янгиланади. Ушбу дозировкада 1 курс ўтказилади. Кейинчалик этопозид, доксорубицин ва циклофосфамид дозаси курс вақтида ёки ундан кейин қон кўрсаткичларига қараб, қуйидаги схемаларда дастлабки дозасига нисбатан коррекция қилинади:

- нейтрофиллар $\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ – дозани 20%га ошириш;
 - нейтрофиллар $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ 1-2 ўлчамларда – дастлабки курс дозасини сақлаб қолиш;
 - нейтрофиллар $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ 3 ва ундан кўп ўлчамларда ва/ёки тромбоцитлар $< 25 \cdot 10^9/\text{л}$ – дозани 20%га камайтириш.
- ҚУТ хар hafta 2 мартаба 3 кун танаффус билан назорат қилинади.

¹ Агар курс ОИВ-ассоцирланган лимфомали беморларда қўлланилса, циклофосфамиднинг дозаси CD4 даражасига қараб бошқарилади:

- Агар дастлабки дозаси CD4 > 200 хужайра /мм³ бўлса, циклофосфамид дозаси 750 мг/м².
- Агар дастлабки дозаси CD4 50–200 хужайра /мм³ бўлса, циклофосфамид дозаси 375 мг/м².
- Агар дастлабки дозаси CD4 < 50 хужайра/мм³ циклофосфамид 187,5 мг/м² дан кўп эмас.

² Агар нейтрофиллар даражаси 1 тыс/мкл бўлса, тромбоцитлар 100 минг/мкл.

Бендамустин+ритуксимаб (BR) [65].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бендамустин	90 мг/м ² /сут	1-2	в/и, 1-2 соат давомида.
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади (максимал 8 циклгача).			

Монотерапия Ритуксимабом (қўллаб қувватловчи терапия) [2].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
2 йил давомида курс хар 8 haftaда ўтказилади.			

R-mini-CHOP [61,62]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Доксорубицин	25 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	400 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1 мг/сут	1	в/и
Преднизолон	40 мг/м ² /сут	1-5	ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

ICE [28,57]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/и, томчилаб
Ифосфамид	5000 мг/м ²	2	в/и, 24-соатлик инфузия + анологик дозада урометиксан
Карбоплатин	400 мг/м ²	2	в/и томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади			

ДНАР [24]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/и или ичишга
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/и томчилаб, 24-соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/и, томчилаб, 3 соат давомида; кунига 2 маҳал
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

ДНАХ [25,26]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/и или ичишга
Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/и томчилаб, 2-соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/и, томчилаб, 3 соат давомида; кунига 2 маҳал
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

ESHAP[29]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Этопозид	40 мг/м ² /сут	1-4	в/и, томчилаб, 1 соат давомида
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/и, томчилаб, 15 дақиқа давомида
Цисплатин	25 мг/м ² /сут	1-4	в/и, узлуксиз 24 соатлик инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ² /сут	5	в/и, томчилаб, 2 соат давомида
Курс 22 ёки 29 кунда янгиланади			

GDP[46]:

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

Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1,8	в/и, томчилаб
Дексаметазон	40 мг	1-4	ичишга
Курс 22 кунда янгиланади			

GemOx[30,64]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади			

Монотерапия Бендамустин [65]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Бендамустин	120мг/м ² /сут	1-2	Вена ичига
Курс 22 кунда янгиланади. 6 курсгача			

Леналидомид билан монотерапия [68]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25мг	1-21	Ичишга
Курс 29 суткада янгиланади.			
Ўсма лизисини порфилаккаси мақсадида лимфа тугунлари катталашган беморларга (> 5 см); стероидлар буюрилади (масалан, преднизон 20 мг ичишга 5-7 кун давомида кейинчалик 5-7 кун давомида тез дозани пасайтириш билан).			

Леналид билан қўллаб-қувватловчи терапия:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25мг	1-21	Ичишга
Курс 2 йил давомида 29 суткада янгиланади (касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча).			

Леналидомид+Ритуксимаб[68]:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Леналидомид	25 мг/сут	1-21	ичишга
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	1	в/и, томчилаб
Курс ҳар 28 кунда янгиланади. Леналидомид** 20 мг ҳар куни, ритуксимабани** қўллашдан олдин, вақтида ва кейин, касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча. Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/и томчилаб. Леналидомиднинг 28 кунлик 2 та циклидан сўнг, 4 ҳафталик юбориш).			

Монотерапия Пембролизумабом [33]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Пембролизумаб	200мг	1	Вена ичига 30 дақиқа давомида
Курс 22 суткада янгиланади			

Ниволумаб билан монотерапия [34]

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ниволумаб	Тана вазнидан қатъий назар 3 мг/кг ёки 240мг ёки тана вазнидан қатъий назар 480 мг	1	в/и 60 дақиқа давомида
Курс 15-кунда янгиланади (3 мг/кг ёки 240 мг доза учун) ёки 29-кун (480 мг доза учун).			

Ибрутиниб билан монотерапия [69]			
Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ибрутиниб	Суткасига 560 мг ичишга (4 капсула)	Ҳар куни	Ҳар куни касаллик прогрессиясигача ва/ёки чидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча қўлланилади

Полатузумаб-ведотин+Бендамустин+Ритуксимаб (POLO-BR) [66,67].

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Полатузумаб ведотин	1,8мг/м2/сут	1	в/и томчилаб 90 дақиқа олдин (биринчи юборилиш, кейинчалик, агар яхши кўтарса, 30 дақиқа олдин)
Бендамустин	90 мг/м2/сут	1-2	в/и, 1-2 соат давомида.
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Курс 22 кунда янгиланади, 6 курсгача			

R-CODOX-M/R-IVAC[36,40,41,51].

CODOX-M (цикллар 1, 3):

- циклофосфамид 800 мг/м² в/и, 1-кун;
- винкристин 1,5 мг/м² (2 мггача) в/и, 1, 8 кунлар;
- доксорубицин 40 мг/м² в/и, 1-кун;
- циклофосфамид 200 мг/м²/сут. в/и, 2-5 кунлар;
- цитарабин 70 мг интратекал, 1.3 кунлар;

- метотрексат 300 мг/м² в/и 1 соат давомида, кейинчалик – 2700 мг/м² в/и кейинги 23 соат давомида (65 ёшдан ката беморларда – 100 мг/м² в/и 1 соат давомида, кейинчалик – 900 мг/м² в/и кейинги 23 соат давомида), 10-кун;
- метотрексат 12 мг интратекал, 15-кун;
- лейковорин 15 мг ичишга метотрексатнинг интратекал юборилишидан 24 соат ўтгач;
- Г-КСФ 5 мкг/кг тери остига гранулоцитлар даражасининг $> 1 \times 10^9$ /л га кўтарилгунча;
- IVAC (2, 4 циклар):
- этопозид 60 мг/м² (500 мл физ. Эритмада ёки глюкоза изотоник эритмасида) в/и, 1-5 кунлар;
- ифосфамид 1,5 г/м² (65 ёшдан катталарда – 1 г/м²) в/и, 1-5 кунлар;
- цитарабин 2 г/м² (65 ёшдан катталарда – 1 г/м²) в/и ҳар 12 соатда, 1-2 кунлар (жами 4 юбориш);
- метотрексат 12 мг интратекал, 5-кун;
- Г-КСФ тери остига гранулоцитлар микдорининг $> 1 \times 10^9$ /л га кўтарилгунча;
- Кейинги блокнинг бошланиши – гранулоцитлар даражасининг $> 1 \times 10^9$ /л ва тромбоцитлар даражасининг $> 75 \times 10^9$ /л га стабилизацияси кузатилгунча, Г-КСФ қўллаб-қувватловисиз.

R-HyperCVAD/R-HMA[42,43,53].

Циклар 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):

- циклофосфамид 300 мг/м², в/и, ҳар 12 соатда, 1-3 кунлар (жами 6 юбориш);
- дексаметазон 40 мг, в/и ёки ичишга, 1-4, 11-14 кунлар;
- доксорубицин 50 мг/м², в/и марказий катетер орқали узлуксиз 24 соатлик инфузия, 4-кун;
- винкристин 2 мг в/и, 4, 11 кунлар.
- Циклар 2, 4, 6, 8 (HMA):
 - метотрексат 1000 мг в/и узлуксиз 24 соатлик инфузия, 1-кун;
 - цитарабин 3 г/м² (60 ёшдан катта беморларда – 1 г/м²) в/и ҳар 12 соатда, 2-3 кунлар (жами 4 юбориш);
 - метилпреднизолон 50 мг в/и ҳар 12 соатда, 1-3 кунлар (жами 6 юбориш);
 - ритуксимаб 375 мг/м² в/и ёки ритуксимаб 1400 мг т/о (1-юбориштан ташқари), 1,11 кунлар (1, 3 циклар) ва 2, 8 кунлар (2, 4 циклар) – жами 8 юбориш;
- МНС шикастланишининг профилактикаси ҳар курсда ўтказилади, суммар 16 интратекал юбориш:
 - метотрексат 12 мг интратекал, 2-кун;

– цитарабин 100 мг интратекал, 7-кун.

R+/-CEOP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	750мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Этопозид	75 мг/м2/сут	1	в/и
Винкрестин	1,4 мг/м2/сут	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)
Преднизолон	40 мг/м2/сут	1-5	ичишга
Курс хар 21 кунда янгиланади			

R+/-CEPP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Циклофосфамид	600 мг/м2/сут	1,8	в/и, томчилаб
Этопозид	70 мг/м2/сут	1-3	в/и
Прокарбазин	60 мг/м2/сут	1-10	ичишга
Преднизолон	40 мг/м2/сут	1-5	ичишга
Курс хар 21 кунда янгиланади			

R-GCVP:

Препарат номи	Ҳисобланган доза	Юборилиш кунлари	Эслатмалар
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	0 или 1	в/и, томчилаб
Гемцитабин	1 цикл: 750 мг/м2/сут 2 цикл: 850 мг/м2/сут 3 цикл и вск последующие: 1000 мг/м2/сут	1,8	в/и 30-дақиқалик инфузия
Циклофосфамид	750 мг/м2/сут	1	в/и, томчилаб
Винкрестин	1,4 мг/м2/сут	1	в/и (суммар 2 мгдан кўп бўлмасин)
Преднизолон	100 мг	1-5	ичишга
Г-КСФ	300 мкг/сут	Цикл 9-кунидан бошлаб гранулоцитлар тиклангунча	т/о 1 рс/ут
Курс хар 21 кунда янгиланади			

1-жавдал

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

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Ўсмага қарши дори воситалари	Бендамустин	Вена ичига	А
	Винкрестин*	Вена ичига	А
	Гемцитабин	Вена ичига	А
	Доксорубицин	Вена ичига	А
	Ифосфамид	Вена ичига	А
	Карбоплатин	Вена ичига	А
	Метотрексат	Вена ичига	А
	Оксалиплатин	Вена ичига	А
	Прокарбазин*	Ичишга	А
	Циклофосфамид	Вена ичига	А
	Цитарабин	Вена ичига	А
	Цисплатин	Вена ичига	А
	Этопозид*	Вена ичига	А
Таргет препаратлар	Ритуксимаб	Вена ичига	А
	Брентуксимаб-ведотин	Вена ичига	В
	Бортезомиб	Вена ичига	В
	Ниволумаб*	Вена ичига	В
	Пембролизумаб	Вена ичига	В
	Полатузумаб ведотин	Вена ичига	В
	Леналидомид	Ичишга	В
	Ибрүтиниб	Ичишга	В
Глюкокортикостероидлар	Преднизолон	Вена ичига	С
	Метилпреднизолон	Вена ичига	С
	Дексаметазон	Вена ичига	С
Ўсмага қарши дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дорилар	Аллопуринол	Вена ичига	С
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

**Регистрация қилинмаган ДВларни қўллаш қоидаларига мос равишда.*

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	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
	Левифлоксацин	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	
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
	Спиринолактон	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/		

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.

6. Жарроҳлик аралашуви

У гистологик (бирламчи ёки такрорий) текшириш учун биопсия учун, ичак тутилиши ҳолатларида, кучли оғриқни камайтириш, плевра ва перитонеал суюқликни 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 чаноқни 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

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):	<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 –1,1 см 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, шикастланишнинг бор ёки йўқлиги иммуногистохимёвий усулда аниқланиши керак. <p>ТР тасдиқланган ҳисобланади, агар эришилган самара 2 ҳафтадан ортиқ сақланса ёки кейинчалик янада яхшиланиш кузатилса.</p>
Ишончли бўлмаган тўла	<ol style="list-style-type: none"> 1. Қолдиқ ўзгаришлар фақатгина нурли текшириш усуллари ёрдамида аниқланган бўлса (бу, айниқса, массив ўсма

ремиссия (ибТР):	<p>шикастланиш жойида, кўпинча кўкс оралиғида 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. 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 катталашининг 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 хужайраларининг 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 прогрессияланиш (ҚР ёки Стдан сўнг)	<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> <p>2. Аввалдан маълум бўлган ўчоқлардан энг камида биттасининг минималдан 25%дан кўп катталашини. 1 смдан кичик ўчоқлар учун – 1,5 см ва ундан кўп катталашини.</p>

9. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

- 1) M.R Nasr., Anamarija M.Perry., P.Skrabek. Патология лимфатических узлов для клиницистов.; перевод с английского под редакцией Ю.А Криволапова – Практическая медицина, 2020, стр 129-155.
- 2) Andrew D. Zelenetz, Leo I. Gordon et al., B-Cell Lymphomas, NCCN Guidelines Version 5.2021.
- 3) Демина Е.А et.al Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
- 4) Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 non-mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-888.
- 5) Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:125-133.
- 6) Riedell, P.A. and Smith, S.M. (2018), Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*, 124: 4622-4632.
- 7) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией В.Г Савченко. Том 2. Изд. дом Практика, 2018.
- 8) Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon,France: IARC; 2017.
- 9) Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1221-1229.
- 10) Cheson B.D, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clinical Oncology* 2014.
- 11) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*1993;329:987- 994.
- 12) Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842.
- 13) Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34:3150-3156.
- 14) Al-Sabbagh A, Ibrahim F., et al The Role of Integrated Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and Bone Marrow Examination in Staging Large B-Cell Lymphoma. *Clin Med Ins: Onc Vol* 2020; 14: 1–6.
- 15) Al Tabaa, Y.; Bailly, C.; Kanoun, S., et al FDG-PET/CT in Lymphoma: Where Do We Go Now? *Cancers* 2021, 13, 5222.

- 16) Craig H. Moskowitz, Heiko Schöder, Current Status of the Role of PET Imaging in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, *Semin Hematol.* 2015 Apr;52(2):138-42.
- 17) Тумян Г.С et.al Федеральные клинические рекомендации по диагностики и лечению Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, НОДГО, 2020.
- 18) Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003- 3011.
- 19) Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394:2271-2281.
- 20) Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive Bcell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26: 2258- 2263.
- 21) Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA- EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.
- 22) Olmos-Jiménez R. et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intrathecal // *Farm Hosp.* 2017. Vol. 41, № 1. P. 105–129.
- 23) Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GELTAMO experience. *Annals of Oncology* 2004;15:1504- 1509.
- 24) Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.
- 25) Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory Bcell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
- 26) Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.
- 27) Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin

- chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- 28) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.
 - 29) Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.
 - 30) Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
 - 31) Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408-1416.
 - 32) Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2010;116.
 - 33) Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:3291-3299.
 - 34) Zinzani P, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. *J Clin Oncol* 2019;37:3081-3089.
 - 35) Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
 - 36) Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOXM/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:341-348.
 - 37) Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1879-1886.
 - 38) Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol* 2018;97:255-266.
 - 39) Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248-2260.

- 40) Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate(CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 2010;92:732-743.
- 41) Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864.
- 42) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
- 43) Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and Rituximab for De Novo Burkitt Lymphoma/Leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698.
- 44) Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925.
- 45) Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Risk-Adapted Therapy in Adults with Burkitt Lymphoma: Results of NCI 9177, a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R. *Blood* 2017;130: Abstract 188.
- 46) Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014;124:3870-3879.
- 47) Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:177-181.
- 48) Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013.
- 49) Tan CRC, Barta SK, Lee J, et al. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1851-860.
- 50) Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients., *Blood*, 2013, vol. 12219(pg. 3251-3262).
- 51) Alwan F, He A, Montoto S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:903-910.

- 52) Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Multicenter study of Risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2519-2529.
- 53) Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698.
- 54) Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118:3977-3983.
- 55) Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2383-2389.
- 56) Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411-419.
- 57) Reid EG, Looney D, Maldarelli F, et al. Safety and efficacy of an oncolytic viral strategy using bortezomib with ICE/R in relapsed/refractory HIV-positive lymphomas. *Blood Adv* 2018;2:3618-3626.
- 58) Ayala E, Chavez JC, Gomez A, et al. Feasibility and Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for HIV-Associated Lymphoma: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:548-551.
- 59) Hubel K, Re A, Boumendil A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2019.
- 60) Evens AM, Advani R, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10; 31(32):4132-9.
- 61) Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468.
- 62) Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):Abstract 8536.
- 63) Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell

lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-2481.

- 64) Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- 65) Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409.
- 66) Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265.
- 67) Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165.
- 68) Czuczman MS, Trneny M, Davies A, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.
- 69) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptorsignaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.