

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил «23» июндаги
180-сон буйруғига
илова

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

**БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**"БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗ" НОЗОЛОГИЯСИ
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

Тошкент-2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"
Болалар онкологияси, гематологияси
ва иммунологияси илмий-амалий
тиббий маркази директори

Полатова Қ.Н.



**"БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗ" НОЗОЛОГИЯСИ
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

Тошкент-2025

Мундарижа:

БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗНИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ.....	5
БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗДА ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ.....	41
БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗНИНГ ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ.....	57
БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗДА ПАЛЛИАТИВ ЁРДАМ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ.....	78

**"БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗ"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

1. Кириш қисми

- Қисқача аннотация. Ушбу миллий клиник протоколлар С 96.0, С96.1, С 96.5 га мувофиқ; - Лангерганс хужайраларидан мултифокал ва кўп тизимли (тарқалган) гистицитоз [Леттерер-Сиве касаллиги]да болаларда замонавий далилларга асосланган тиббиёт илмий маълумотларга аастаяниб, Лангерганс хужайрали гистицитозини (ЛХГ) назорат қилиш ва олдини олишга қаратилган, ўз вақтида ва сифатли ташхис қўйиш, даволаш тактикаси ва паллиатив ёрдамни таъминлаш бўйича ягона концепцияни шакллантириш учун ишлаб чиқилган.

Болаларда ЛХГ нозологияси бўйича ушбу миллий клиник протокол, Ўзбекистон Республикаси туман, вилоят ва республика соғлиқни сақлаш ташкилотларининг амбулатория ва стационар шароитларида тиббий ёрдам кўрсатиш учун мўлжалланган.

Халқаро касалликлар классификатори: ХКК -10/11 бўйича кодлари:

ХКК (МКБ) 10:		МКБ-11	
C96. 0	-Лангерганс хужайраларидан Мултифокал ва мултисистемли (тарқалган) гистицитоз [Леттерер-Сиве касаллиги]	2B31.20	Лангерганс хужайрали гистицитоз
C96. 1	-Лангерганс хужайраларидан Мултифокал ва унисистем гистицитоз Ханд-Чоркатҳлер-христиан касаллиги мултифокал гистицитоз X		
C96.5	Унифокал гистицитоз эозинофил гранулома гистицитоз X		
<u>Юклаб олиш (ХКК (МКБ)дан ҳавола):</u> <u>ХКТ 10 -лимфоид, гематопэтик ва унга алоқадор тўқималарнинг бошқа ва аниқланмаган ҳавфли ўсмалари (С96) (mkb-10.com)</u>		https://www.vidal.ru/drugs/mkb11/2b31.20	

- Протоколни ишлаб чиқиш/қайта кўриб чиқиш санаси:

2025 /2030 йил.

- Ушбу миллий клиник протокол ва стандартни ишлаб чиқиш учун масъул муассаса: Республика Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази.

- МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ ВА СТАНДАРТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШДА ХИССА ҚЎШГАНЛАР:

- Мультидисциплинар ишчи гуруҳ аъзолари:

1. Полатова Джамила Шагайратовна - тиббиёт фанлари доктори, профессор, Республика Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази (БОГваИИАТМ);
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович - тиббиёт фанлари номзоди, БОГваИИАТМ директор ўринбосари;
3. Хужаев Шохрух Каххарович - БОГваИИАТМ клиникаси Бош шифокори ўринбосари;
4. Ғофур-Охунов Мирзаали Алерович - тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш марказининг Онкология кафедраси мудирлари;
5. Рустамова Хилола Мирзакаримовна - тиббиёт фанлари номзоди, БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими мудирлари.

Мультидисциплинар муаллифлар рўйхати, қўшимча ҳаммуаллифлар жамоаси:

1. Полатова Джамила Шайгаратовна - тиббиёт фанлари доктори, профессор, Республика Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази (БОГваИИАТМ);
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович - тиббиёт фанлари номзоди, БОГваИИАТМ директор ўринбосари;
3. Рустамова Хилола Мирзакаримовна - тиббиёт фанлари номзоди, БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими мудирлари;
4. Нуриддинов Комолитдин Рамизович - БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими шифокори;
5. Абдухакимова Матлуба Ибрагимовна - БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими шифокори;
6. Хайитова Анора Тажимурадовна - БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими шифокори;
7. Солиев Ёрбек Хайдарович - БОГваИИАТМ кимётерапия (онкология) бўлими шифокори;

6. Каримова Наргиза Мансуровна- тиббиёт фанлари номзоди, БОГваИИАТМ илмий ходими;
8. Шукруллаев Анвар Турамурадович – БОГваИИАТМ Жаррохлик бўлими шифокори, жаррох;
9. Хайитов Фарход Эшбаевич - БОГваИИАТМ Жаррохлик бўлими шифокори, жаррох.

-Такризчилар:

Республикадан:

- Исхаков Эльдар Джасурович т.ф.д. Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш марказининг Гематология, болалар онкологияси, клиник иммунология ва трансфузиология кафедраси мудири;

Чет элдан:

- Дениш Пендхаркар-Ҳиндистон онкологлари ассоциацияси президенти, Сарвадоя институти директори, Фаридабод, Ҳиндистон;

Мультидисциплинар ишчи гуруҳ йиғилишида Миллий клиник протоколларни лойиҳасини муҳокамаси баённомасидан кўчирманинг рақами ва санаси: ишчи гуруҳнинг 1-сонли йиғилиши 2025 йил 15 майда бўлиб ўтган.

- Онкология тиббиёт йўналишлари кенгашлари йиғилишида AGREE усулида муҳокамадан ўтказилганлиги хулосаси ва йиғилиш баённомасидан кўчирма: Илмий Кенгашнинг 1-сонли йиғилиши 2025 йил 20 майда бўлиб ўтган.

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

Республикадан:

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – т.ф.н., Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази саратон профилактикаси маркази илмий раҳбари;

Ҳориждан:

- Милен Минков - профессор, гематолог онколог, St.Anna Болалар шифохонаси, Австрия Университетининг клиникаси, Вена.

**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 РҰЙХАТИ:

- ARA – С-арабинозид (цитозар)
- BRAF – протеинкиназа ҳосил қилишини назорат қилувчи ген
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- FISH – Fluorescence in situ hybridization
- HR – юқори ҳавф
- MR – ўрта ҳавф
- NCCN – National comprehensive cancer network
- SR – стандарт ҳавф
- АллоТКМ – суяк кўмиги Аллоген трансплантацияси
- АЛТ – Аланин аминотрансфераза
- АСТ – Аспартат аминотрансфераза
- БАЛ – Бронхо-альвеоляр лаваж
- БАЛ – Прогрессиясиз яшовчанлик
- ОИТВ – Одам иммун танқислиги вируси
- ЖССТ – Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
- ЛХГ – Лангерганс ҳужайрали гистиоцитоз
- LCH – Langergans Cell Histiocytosis
- МоноС-ЛХГ – Моносистем Лангерганс ҳужайрали гистиоцитоз
- МультиС-ЛХГ – Мультисистем Лангерганс ҳужайрали гистиоцитоз
- Нб – гемоглобин
- АБ – Артериал босим
- CD – кластер дифференцировкаси моноклонал антитаначаси
- PDN – преднизолон

VBL	–	винбластин
6-МП	–	6-меркаптопурин
MTX	–	метотрексат
2-CdA	–	2-хлородезоксиаденозин (Кладрибин)
AD	–	актив касаллик
NAD	–	актив бўлмаган касаллик
LR	–	кичик ҳавф
Г-КСФ	–	Гранулоцитар колония стимулловчи фактор
ЎБ	–	Ўлчов бирлик
ОИТ	–	Ошқозон ичак тизими
ИББДВ	–	Болалар ёшдаги касалликларни интегрланган обориш
ИГХ	–	Иммуногистохимия
ИФА	–	Иммуннофермент анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирлаш
СК	–	Суяк кўмиги
КП	–	Клиник протокол
КТ	–	Компьютер томография
НТ	–	Нур терапия
ХКТ	–	Халқаро касалликлар таснифи
Мл	–	Миллилитр
МРТ	–	Магнит-резонанс томография
УҚТ	–	умумий қон тахлили
ҚБА	–	Қорин бўшлиғи аъзолари
УЯ	–	Умумий яшовчанлик
КҚА	–	Кўкрак қафаси аъзолари
КТА	–	Кичик тос аъзолари
ТЖ	–	Тўлиқ жавоб
ПР	–	Прогрессия (ўсиш)
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПЦР	–	Полимераз занжир реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитрон-эммисион томография/компьютер томография

ЯМП	– Ярим музлатилган плазма
ОМС	– Орқа мия суюқлиги
ЭЧТ	– Эритроцитлар чўкиш тезлиги
СРО	– С-реактив оқсил
СТ	– Стабилизация
ГЎХТ	– Гемопозитик ўзак хужайралар трансплантацияси
СКТ	– Суяк кўмиги трансплантацияси
УТДГ	– Ультратовуш доплерография
УТТ	– Ультратовуш текшируви
ФГДС	– Фиброгастроуденоскопия
МАТ	– Марказий асаб тизими
ҚЖ	– Қисман жавоб
ЭБВ	– Эбштейн Барр вируси
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭХО-КГ	– Эхокардиография

Ушбу протокол фойдаланувчилари:

- Педиатрлар;
- Болалар онкологлари / гематологлари;
- Радиологлар;
- Шошилинч тиббиёт шифокорлари;
- Умумий амалиёт шифокорлари;
- Соғлиқни сақлаш ташкилотчилари;
- Тиббиёт олийгоҳлари талабалари, магистрлар, резидентлар ва аспирантлар.

Ушбу нозология беморлар ёш тоифаси: болалар ва ўсмирлар (0-21ёш).

- **Далилларга асосланган тиббиётнинг даражаси шкаласи:**

Берилган тавсияларнинг далиллар даражасини баҳолаш

Ишончлилик даражаси шкаласи

А	Юқори сифатли мета-таҳлил, РКТларни тизимли обзори ёки тизимли хато эҳтимоли жуда паст бўлган (++) катта РКТ, натижалари тегишли популяцияга тарқатилиши мумкин.
---	--

B	Когорт ёки ҳолат-назорат тадқиқотларини юқори сифатли (++) тизимли кўриб чиқиш ёки тизимли хато хавфи жуда паст бўлган юқори сифатли (++) когорт ёки ҳолат-контроль тадқиқотлари ёки паст (+) тизимли хато хавфи бўлган РКТлар, натижалари тегишли популяцияга тарқатилиши мумкин.
C	Когорт ёки ҳолат-назорат тадқиқоти ёки тизимли хатолик (+) хавфи паст бўлган рандомизациясиз бошқариладиган синов, натижалари тегишли популяцияга ёки тизимли хатолик хавфи жуда паст ёки паст бўлган РКТларга (++) ёки+), натижаларини тегишли популяцияга тўғридан-тўғри тарқатилиб бўлмайди.
D	Бир қатор ҳолатларнинг тавсифи ёки назоратсиз тадқиқот ёки эксперт хулосаси.

2. Асосий қисм

- Кириш

Лангерганс хужайрали гистиоцитоз (ЛХГ ёки LCH) - бу суяк илигининг миелоид қаторидан келиб чиққан аномал гистиоцитларнинг клонал тўпланиши ва кўпайиши деб ҳисобланадиган кам учрайдиган касаллик. Бу дендритик хужайралар CD1a+/CD207+ ни экспрессияловчи [1,2,45] лимфоцитлар, эозинофиллар ва нормал гистиоцитлар билан биргаликда ушбу касалликка хос инфилтратларни ҳосил қилади, улар турли аъзоларда учрайди ва ҳажми жиҳатидан фарқ қилади. Патологик Лангерганс хужайраларининг 60% да BRAF ген В600Е соматик ўзгариш аниқланади [2,5,5]. Сўнгги тадқиқотлар BRAF, ARAF, MAP2K1 и MAP3K1 генларидаги мутацияларни аниқлаш муҳимлигини кўрсатди.

Аъзоларнинг шикастланиши бўйича частота скелет суяклари(80%), тери (33%) ва эпифиз (pituitary 25%) ташкил қилади [4,7,12]. Жигар, талоқ, гематопоестик тизим ва ўпка каби бошқа органларнинг шикастланиши (ҳар бири 15%), лимфа тугунлари (5-10%) ва эпифиздан бошқа Марказий асаб тизими (2-4%)[3,7,8] ташкил қилади. Касалликнинг кечишини олдиндан айтиб бўлмайди ва мумкин бўлган спонтан регрессиядан тез ривожланиш ва ўлим ёки такрорий қайталаниш қадар ўзгариб туради, натижада қайтарилмас узоқ муддатли ногиронлик эҳтимоли юқоридир [2,3]. Фақат юмшоқ тўқима компонентисиз изоляцияланган ясси умуртқадан олинган

биопсия хавфи тўқима диагностикасига бўлган эҳтиёждан устундир [6,9]. Бу изоляцияланган тишсимон ўсиқнинг зарарланишида ҳам амал қилади. Бундай ҳолда, хавфли ўсмани истисно қилиш учун беморни диққат билан кузатиб бориш керак. Суяк жароҳатининг куретажи одатда патологияга ташхис қўйиш учун етарли бўлади ва шифо жараёнининг бошланишига ҳам ҳисса қўшиши мумкин. Суяк жароҳатини тўлиқ олиб ташлаш суяк нуқсони ҳажмини, даволаниш вақтини ошиши ва кейинчалик скелет касалликларига олиб келиши мумкин [4,8].

Таснифи[2,7,10]:

Моносистемик ЛХГ (Моно-ЛХГ) ягона аъзо / аъзо тизимининг зарарланиши (моно ёки мултифокал):

- Суяклар - монофокал (битта суяк) ёки мултифокал (>1 суяк);
- Тери;
- Лимфа тугунлари (ЛХГ нинг бошқа минтақавий лимфа тугунлари бундан мустасно);
- Ўпка;
- Марказий асаб тизими;
- Бошқалар (яъни қалқонсимон без, тимус).

Мултисистем ЛХГ (МУЛТИС-ЛХГ) икки ёки ундан ортиқ аъзо/аъзо тизимларининг зарарланиши

- "Хавф аъзолар" (яъни гематопоз тизими, жигар ва талоқ) зарарланиши билан ёки зарарланмаслиги.

Биринчи даражали терапия учун табақаланиш-тизимли терапия кўрсаткичлари бўлган беморлар ташхис қўйиш вақтида 2 гуруҳга бўлинади [11,12]:

1-гуруҳ-Мултисистем ЛХГ

- "Хавфли аъзолар" (яъни, гематопоз тизими, жигар, талоқ) билан ёки уларсиз икки ёки ундан ортиқ органлар/аъзо тизимларининг шикастланиши;

2-гуруҳ -Моносистем ЛХГ

- "МАТ шикастланиши хавфи билан" изоляция қилинган ўчоқлар;
- Мултифокал суякнинг шикастланиши (МФС).

Агар камида битта хавфли аъзо зарарланганлиги исботланган бўлса, беморда хавфли аъзоларнинг шикастланиши деб ҳисобланади.

Аъзонинг зарарланиши аниқлашда камида қуйидагилардан 2 та симптом бўлиши:

Гематопоестик тизими зарарланиши: *билан ёки суяк илиги шикастланмаслик ҳолда*

* анемия (Hb < 100 г/л, темир танқислиги йўқлигида, бир ёшгача болалар < 90г/л);

* лейкопения (лейкоцитлар < 4×10^9 /л), гистиоцит билан инфильтрация;

* нейтропения (нейтрофиллар < $1,5 \times 10^9$ /л);

* тромбоцитопения (тромбоцитлар < 100×10^9 /л);

* суяк илиги зарарланиши – суяк қўмиги аспиратида CD1a мусбат ҳужайралар мавжудлиги*.

* Суяк илиги шикастланишини суяк илиги пунктатидаги CD1a + мусбат ҳужайраларни аниқлаш орқали исботлаш лозим. Суяк илиги пунктатида CD1a мусбат ҳужайраларини аниқлашнинг клиник аҳамияти ҳозирча аниқ эмас.

Касалликнинг ривожланишининг айрим оғир ҳолатларида оғир гемофагоцитоз, гипоцеллюлярлик, миелодисплазия ёки миелофиброз аниқланиши мумкин [15,17].

Жигар зарарланиши:

* жигар қовурға равоғидан >3см катталашуви*

* умумий оқсил < 55 г/л ва/ёки альбумин < 25 г/л;

* шиш, асцит;

* гемолиз белгиларисиз гипербилирубинемия;

* трансаминазалар, ишқорий фосфатазанинг кўпайиши;

* протромбин вақти 50% дан ортиқ камайиши.

Талоқ зарарланиши:

* талоқнинг катталашини қовурға равоғидан >3 см пастда (ултратовуш билан тасдиқланган)*.

* аъзоларнинг шикастланишини аниқлаш учун жигар ва талоқнинг палпация ва сонографик ўлчовлари билан баҳоланадиган, қовурға равоғидан см га ошиши инобатга олинади.

"МАТ хавфи" ўчоқлари:

* орбита суякларида*

- * чакки, ёнок;
- * ғалвирсимон, понасимон суяклар;
- * юқори жағда;
- * синусларда;
- * олд ёки ўрта краниал чуқурчаларда;
- * МРТда аниқланган ўсманинг интракраниал юмшоқ тўқима тарқалиши билан сўрғичсимон (мастод) ўсиқнинг шикастланиши.

Бош суяги асосида жойлашган ўчоқлари "МАТ хавф" ўчоқлари сифатида қабул қилинмайди [12].

Ташхис қўйиш учун ташхислаш мезонлари:

ЛХГ ташхиси зарарланган тўқималарнинг гистологик ва иммуногистокимёвий текширишга асосланган. Асосий хусусият махсус Лангерганс хужайраларини аниқлаш ҳисобланади [13,19]. Бундан ташқари, якуний ташхис CD1a ва / ёки Лангерин (CD207) учун махсус хужайраларнинг ижобий бўялишини аниқлашни талаб қилади. Биопсия фақат атрофдаги юмшоқ тўқималарни жалб қилмасдан, изоляция қилинган умуртқали зараланиш ҳолатида, биопсиядан асоратлар хавфи гистологик ташхис қўйиш заруратидан юқори бўлганда амалга оширилмайди. Бундай ҳолда, саратон касаллигини истисно қилиш учун кенг қамровли диагностика чоралари талаб қилинади. Бундай ҳолатлар кейинги кузатув учун VI Бўлимга киритилиши мумкин. Бироқ, касалликнинг ривожланиши ёки қайта фаоллашиши бўлса, кейинчалик биопсия қилиш керак, айниқса тизимли терапияни ўтказиш лозим бўлса [17,19].

Даволашдан олдинги диагностика чоралари - клиник ҳолатни баҳолаш қўйидагиларни ўз ичига олиши керак:

Анамнез: тўлиқ анамнезда оғриқ, шиш, тери тошмаси, қулоқдан оқинди (оторея), безовталиқ, иситма, иштаҳани йўқотиш, вазн йўқотиш ёки кам вазн ортиши, ўсишнинг кечикиши, полидипсия, полиурия, диарея белгиларининг пайдо бўлиши, фаолият даражасининг ўзгариши, нафас қисилиши, сигарет тутуни таъсири, хулқ-атвор ва бошқа неврологик ўзгаришлар.

Текширув маълумотлари: ҳарорат, бўй ва вазни ўлчаш. Жинсий ривожланишни баҳолаш (Таннер босқичлари), тери тошмаларининг хусусиятларини (шу жумладан бош терисида), сариклик, рангпарлик, шиш, лимфаденопатия, эшитиш бузилиши, орбитал аномалиялар, милк ва қаттиқ танглай шикастланишини баҳолашга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Тишларнинг ҳолати, сони, жойлашуви ва хусусиятларга, юмшоқ тўқималарнинг шишига, анус ва жинсий аъзолар шиллик қаватининг зарарланишига, тахипное, қовурғалараро масофанинг қисқаришига, асцит, жигар ва талоқ ўлчамларини баҳолашга, неврологик белгиларнинг (мияча дисфункцияси, БМН шикастланиши)га эътибор қаратиш лозим. Тўлиқ клиник текширув жароҳатнинг жойлашишига ва оғирлигига, шунингдек индивидуал хавфларга қараб амалга оширилади [20,22].

Касалликнинг диагностикаси, реактивацияси ёки ривожланиши учун **лаборатория ва инструментал текшириш усуллари**дан олинган маълумотлар:

Умумий қон таҳлили маълумотлари:

- Гемоглобин даражаси, тромбоцитлар, ретикулоцитлар, оқ қон ҳужайралари сони ва лейкоцитлар формуласи, ЭЧТ.

Биокимёвий қон тестидан олинган маълумотлар:

- умумий оқсил, албумин, билирубин, АлАТ, АсАТ, ишқорий фосфатаза, γГТФ.
- мочевина, креатинин ва электролитлар
- ферритин.

Коагулограмма маълумотлари:

- Протромбин индекси, АЧТВ, фибриноген, МНО.

Умумий сийдик таҳлили маълумотлари:

- Нисбий зичлик ва осмолярлик.

Қорин бўшлиғи ултратовуш маълумотлари:

- Жигар ва талоқнинг катталиги ва тузилиши, асцит- суюқлик мавжудлиги.

Кўкрак рентгенограммаси (СХР).

Скелетнинг рентгенологик текшируви*.

* Суякларнинг шикастланиш даражасини баҳолаш учун фақат рентген ва/ёки биопсия маълумотларидан фойдаланиш мумкин. Остеосинтиграфия ёки ПЭТ каби функционал усуллар билан аниқланган ўчоқлар албатта ҳужжатлаштирилиши керак.

Бирок, бундай ўчоқларни аниқлаш, улар рентген,тМРТ ёки биопсия маълумотлари билан тасдиқланмаган бўлса, шикастланиш даражасини баҳолаш учун асос бўла олмайди.

Махсус кўрсаткичлар мавжуд бўлганда ўтказилган текширувлар 1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1: Лаборатория ва инструментал текширувлар аниқ кўрсатмалар мавжуд бўлганда тавсия этилади.

Кўрсатмалар	Тадқиқот усуллари
“Хавф аъзолар”нинг зарарланиши	• НЛА типирлаш
Би-ёки панцитопения ёки сабабсиз доимий моноцитопения	• ЛХГ билан боғлиқ бўлмаган цитопенияни истисно қилиш учун суяк илиги пункцияси ва трепанобиопсияси
Жигар дисфункцияси	• жигар биопсияси фақат клиник жиҳатдан муҳим жигар шикастланиши мавжуд бўлганда тавсия этилади ва унинг натижаси даволашда ўзгартиришга таъсир қилса, масалан, ЛХГ активлиги ва склерозловчи холангит орасида дифференциал диагностика.
Ўпка шикастланиши (анормал рентген тасвири ёки ўпка шикастланишининг клиник белгилари бўлса)	• ўпканинг юқори аниқликдаги КТ (HR-CT) дан паст дозали кўп детекторли КТ афзалроқдир • нафас олишнинг функционал текширувлари (агар ёш имкон берса)
ўпка томографиясида ўзгаришлар мавжуд бўлганда ўпканинг КТ текширувидаги характерли бўлмаган ўзгаришлар ЛХГ ёки атипик инфекцияга шубҳа бўлса *	* агар бемор чекувчи бўлмаса, бронхоалвеоляр лаваж (БАЛ)да >5% СД1а мусбат хужайраларни аниқлаш диагностик мезондир. * Ўпка биопсияси (агар БАЛ маълумотсиз бўлса)
юз бош суяги суяклари, шу жумладан юқори ва пастки жағ зарарланишига шубҳа қилинса * КТ, суяк шикастланишни батафсил текшириш зарурати бўлса	* бошнинг МРТ* *си *керак бўлса КТ, суяк зарарланишни батафсилроқ кўриш талаб қилинса
умуртқаларнинг шикастланишига шубҳа бўлса	• умуртқа поғонасининг МРТ (орқа мия сиқилишини истисно қилиш ва юмшоқ тўқималарнинг шикастланиш даражасини аниқлаш учун)си.
Кўрув ёки неврологик касалликлар	* бошнинг МРТси * *

	* Неврологик текширув * Нейропсихометрик баҳолаш
Эндокрин безларнинг шикастланишига шубҳа (яъни гипостатура, ўсишнинг кечикиши, полиурия, полидипсия, гипоталамус синдромлари, эрта жинсий ривожланиш, жинсий ривожланишнинг кечикиши) ва/ёки визуализацияда гипоталамус ва гипофиз тузилишидаги бузилишлар.	• Эндокринологик текширув (шу жумладан гормонлар даражасини аниқлаш, денситометрия) * бошнинг МРТси *
кулоқ оқиши, эшитиш қобилиятининг бузилиши/сўрғичсимон ўсимтанинг зарарланиши	* ЛОР шифокорининг эшитиш тестлари билан текшируви * бошнинг МРТси * * чакка суякларнинг КТ текшируви (бош)
сабабсиз сурункали диарея, кечиктирилган вазн ортиши ёки малабсорбция белгилари	*ошқозон-ичак тракти органлари эндоскопия ва биопсияси

* ФАҚАТ ўпка КТда ўзгаришлар атипик ёки атипик инфекция борлигига шубҳа бор бўлса, шунингдек бошқа органларда ЛХҒ тасдиқланган бўлсагина, биопсия кўрсатма бўлади [23,28].

ХАВФЛИ БЎЛМАГАН ОРГАНЛАРНИНГ ШИКАСТЛАНИШИ

Ўпка шикастланиши

Тасдиқланган ЛХҒ бўлган беморларда ўпканинг шикастланиши компютер томографияси (юқори аниқликдаги КТ (HR-СТ)) ёки ёш болаларда паст дозали кўп детекторли КТ билан аниқланади. Гистологик тасдиқлаш ЛХҒ изоляция қилинган ўпка шикастланиши бўлган беморларда ва ўпка шикастланишининг КТ белгилари атипик бўлганида тасдиқланган ЛХҒ ҳолатларида мажбурийдир [25, 28].

"МАТ зарарланиш хавфи" изоляцияланган ўчоқлари

Ушбу тоифага юз бош суяги суякларидан бирида (яъни орбита суяклари, чакки, сфеноид, ёноқ, етмоид суяклар, юқори жағ, сўрғичсимон ўсиқ, параназал синуслар ва краниал чуқурчаларда) юмшоқ тўқималар компонентининг интракраниал ўсиши билан ёки бўлмасдан ажратилган ўчоқларни аниқлаш учун ажратилган. Бундай ҳолларда қандсиз диабет ривожланиш хавфи ва Марказий асаб тизимининг нейродегенератив шикастланиш хавфи юқорилиги сабабли тизимли терапия зарур [24,34].

Мултифокал суяк зарарланиши (МСЗ) ЛХГ да рентген ёки МРТ билан тасдиқланган икки ёки ундан ортиқ турли суяклардаги икки ёки ундан ортиқ ўчоқлар сифатида аниқланади. Фақат синтиграфия ёки ПЭТ КТ томонидан аниқланган ўчоқлар ўзига хос жароҳат ҳисобланмайди. Битта суяк ичида пайдо бўладиган иккита ўчоқ камдан-кам ҳолатлари битта фокус деб ҳисобланади [27, 29].

ЛХГда Марказий асаб тизимининг шикастланиши (МАТ ЛХГ)

Марказий асаб тизимининг нейродегенератив шикастланиши-ЛХГ (НД-МАТ-ЛХГ)

*** Радиологик нейродегенерация**

Радиологик нейродегенерацияни аниқлаш учун камида 3 ой оралиғида ўтказилган 2 кетма-кет МРТ текширувларида типик ўзгаришларни аниқлаш лозим [2-9] .

*** Клиник нейродегенерация**

Клиник нейродегенерацияни аниқлаш учун орттирилган неврологик нуқсонларни (EDSS, International Cooperative Ataxia rating scale ICARS, Movement ABC-2) ёки тегишли радиологик кўрсаткичлар билан биргаликда ҳамда оғзаки ва оғзаки бўлмаган тестлар ёки оғзаки ва визуал-фазовий иш хотираси ёрдамида интеллектнинг нейропсихологик дефицитини (IQ) аниқлаш керак [30, 32].

Марказий асаб тизимининг изоляция қилинган ўсма шикастланиши-ЛХГ

Марказий асаб тизимининг ўсма шикастини мия тузилмаларига тарқаладиган ҳажмли хосилалар деб таърифланади. Улар изоляция қилинган ўчоқлар ёки кўп тизимли шаклнинг бир қисми бўлиши мумкин. Жароҳатлар миянинг турли қисмларида топиш мумкин: гипоталамус-гипофиз минтақаси, эпифиз, мембраналар ёки қон томир плексусларда.

Бу таъриф кўп учрайдиган бош суяги асосида жойлашган ўчоқларга, миянинг қаттиқ парда зарарланиш ҳолларини истисно [31,32].

Изоляция қилинган ўсимта МАТ-ЛХГ билан оғриган беморлар V бўлим давосини олади ва бундай ўчоқлар МультиС-ЛХГнинг намоён бўлиши сифатида қайд етилган ҳолларда терапия I Бўлимга (дастлаб) ёки II Бўлимга (қайта фаоллаштирилганда) мувофиқ амалга оширилиши керак. Аммо, бу ҳолатларда, даволаниш пайтида МАТ зарарланиш даражасини баҳолаш фақат и тавсияларига мувофиқ амалга оширилиши керак.

Даволаш жавобини баҳолаш

Касаллик фаоллик ҳолатини аниқлаш Протоколда ишлатиладиган касаллик фаоллиги ҳолатини тавсифловчи тоифалар 2-жадвалда келтирилган.

Жадвал 2: Касаллик фаолияти тоифалари.

Асосий категория		Кичик тоифалари	Таъриф
касаллик фаоллик белгилари йўқ NON ACTIVE DISEASE (NAD)			барча аломатларнинг йўқолиши (касаллик белгилари йўқ)
фаол касаллик ACTIVE DISEASE (AD)	Яхшиланиш (такомиллаштириш)	Касаллик регрессияси	аломатларнинг регрессияси, янги ўчоқларнинг йўқлиги
	Барқарор (стабилизация, оралик)	барқарор касаллик	аломатларнинг қатъийлиги, янги ўчоқлар йўқ
	Ёмонлашув	Касаллик прогрессияси*	Симптомларнинг ривожланиши ва / ёки янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши

Жавоб тоифалари

Терапияга жавобни баҳолаш учта жавоб тоифасини аниқлашга асосланади: яхшиланиш, оралик жавоб ва бузилиш (3-жадвал). Ушбу тоифалар касаллик фаоллигининг ҳозирги ҳолатини олдинги текширув пайтида фаолиятни баҳолаш натижалари билан таққослашни таъминлайди ва терапевтик қарорларни қабул қилиш учун асос бўлади.

Жадвал 3. Жавоб тоифаларини аниқлаш

Жавоблар Категорияси	Таъриф
Яхшиланиш	* Тулиқ жавоб (NAD) * Регрессия (AD better)
Оралик жавоб	* Касаллик стабилизацияси (ўзгаришлар аникланмаслиги)
Ёмонлашув	* Давомли усиш (AD Worse)

* Скелет лезёнларининг ривожланиши мавжуд ўчоқлар ҳажмининг аниқ талқин қилиниши ва/ёки янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши сифатида тавсифланади. Хавфли органлари бўлган беморларда терапияга умумий жавоб (ва шу билан терапевтик еритманинг ривожланиши) хавф органларида жавоб мавжудлиги билан белгиланади

[5,7].

АМБУЛАТОРИЯ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ: А[1]:

Диагностика мезонлари:

Шикоятлар: оғриқ, юмшоқ тўқималарнинг шишиши, тери тошмаси, қулоқдан оқинди, тирнаш хусусияти, иситма, иштаҳани йўқотиш, вазн йўқотиш ёки кам вазн ортиши, ўсишнинг кечикиши, полидипсия, полиурия, диарея, фаоллик ўзгариши, нафас қисилиши, сигарет тутунига таъсир қилиш, хулқ-атвор ва неврологик ўзгаришлар [10].

Анамнез: анамнезни йиғишда сиз юқоридагиаломатлар мавжудлигига ва уларнинг пайдо бўлиш давомийлигига еътибор беришингиз керак.

Физикал текширувлар [11]:

* тана ҳароратини ўлчаш;

* антропометрик тадқиқотлар (бўйи, вазни, бош ҳажми), жинсий ривожланишни баҳолаш (Таннерга кўра);

* терининг шикастланиши 40-50% ҳолларда учрайди. Терининг намоён бўлиши полиморфикдир. Тошма чекланган ёки умумий бўлиши мумкин. Одатда локализация: бош териси, чов бурмалар, қўлтиқ ости, магистрал, қулоқ орқасидаги майдон, ташқи эшитиш канали. Кўпинча тошма папуляр, папулалар қизил-жигарранг, геморрагик компонентга эга. Қобик ва яра бўлиши мумкин. Баъзи ҳолларда тошма битта ксантомадан иборат бўлиб, кейинчалик бирлашиб, ўзига хос "қобик" ҳосил қилиши мумкин. Бош терисида тошма кўпинча себоррея симон;

* суякларнинг шикастланиши 60-80% ҳолларда учрайди. Суякни зарарланиши битта ёки бир нечта ўчоқлари бўлиши мумкин. Овал ёки тартибсиз шаклдаги нуқсонлар, терининг соғлом жойларидан заиф аниқ склероз зонаси билан ажратилган. Нуқсонлар бир вақтнинг ўзида ёки кетма-кет содир бўлади ва кўпинча ясси суякларда жойлашади: бош суяклари, тош суяклари, кўрак, Камроқ ҳолларда сон, умуртқалар, қовурғалар ва пастки жағ суякларида учрайди [10].

Шиллик қават тўқималарининг шиши ва оғриғи, одатда суяк емирилиш соҳасида пайдо бўлади;

* кўз суякларнинг шикастланиши экзофтальм билан бирга келади;

* катталашган лимфа тугунлари 10-15% ҳолларда учрайди. Маҳаллий ёки умумий лимфаденопатия аниқланади. Махсус дерматит соҳалари билан боғлиқ периферик лимфа тугунларининг катталашади. Лимфа тугунлари конгломератлар ҳосил қилиши мумкин.

Ташқи отитда антимикроб терапия жавоб бермайдиган ташқи отитнинг узок, такрорий курси билан тавсифланади. Отомикоз кўпинча нотўғри ташхис қилинади. Чакка суяк таъсирланганда эшитиш бузилиши кузатилади;

* жигар шикастланиши 10-15% ҳолларда учрайди. Клиник жиҳатдан гепатомегалия, сариқлик, шунингдек жигар хужайралари етишмовчилиги (даврий шиш, қон кетиш, энцефалопатия) ва / ёки холестаза (қичима, ксантома, ёгда эрийдиган витамин етишмаслиги) билан боғлиқ аломатлар билан намоён бўлади;

* спленомегалия ва спленомегалия билан боғлиқ гиперспленизм;

* милк ва танглайдаги ўчоқлар, тишларнинг яллиғланиши;

* нафас қисилиши, тахипноэ, тушган энтеркостал жойлар, йўтал, ўзига хос ўпка зарарланиши билан бўлиши мумкин. Ўпка шикастланиши 10% ҳолларда учрайди. Радиологик жиҳатдан кичик фокусли инфилтратив соялар аниқланади, уларнинг ўрнига бир нечта кисталар ва буллалар ҳосил бўлади. Субплеврал кисталарнинг ўз-ўзидан ёки терапия натижасида ёрилиши нафас етишмовчилиги ривожланиши билан пневмотораксга олиб келиши мумкин. Жараён охирида ўпка фибрози ва ўпка гипертензияси шаклланиши мумкин [12];

Неврологик текширув (шу жумладан интракраниал нерв тугилиши, мия дисфункцияси туфайли фокал симптомларнинг мавжудлиги). Марказий асаб тизимининг шикастланиши табиатда фокал дегенератив ёки оммавий шаклланиш табиати бўлиши мумкин. Клиник симптомларга мия бўйлаб симптомлар ва фокал неврологик нуқсонлар киради, уларнинг табиати зарарланишнинг локализацияси билан белгиланади [13].

* эндокрин ҳолат: полиурия ва полидипсия билан клиник жиҳатдан намоён бўладиган инсулинга боғлиқ бўлмаган диабет шаклланиши билан орқа гипофиз безининг энг характерли шикастланиши кузатилади. Пангипопитуиратизмнинг ривожланиши билан гипофиз безининг тўлиқ мағлубияти мавжуд. Эндокрин безларнинг шикастланиши тегишли клиник кўринишлар билан уларнинг

функцияларининг бузилиши билан бирга бўлиши мумкин [14];

* суяк илиги шикастланиши 10% ҳолларда учрайди ва унинг етишмовчилигига олиб келади: анемия, тромбоцитопения, лейкопения ва нейтропения ривожланиши. Клиник жиҳатдан цитопеник синдром анемия, қон кетиш ва чуқур нейтропениега хос бўлган юқумли асоратлар белгилари билан намоён бўлади [15].

* ошқозон-ичак трактининг шикастланиши энтероколит клиникаси томонидан намоён бўлади: кўнгил айниши/қусиш/регургитация, диарея, гемоколит. Камдан кам ҳолларда экссудатив энтеропатия зардоб оқили йўқолиши билан ривожланади.

Лаборатория текширувлар:

* Умумий қон текшируви: булиши мумкин анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ЭЧТ.

Инструментал текширувлар [10]:

* Скелет суяклари ва ўпканинг рентгенограммаси-ЛХГ тарқалишини аниқлаш ва баҳолаш учун зарур. Скелет суякларидаги типик шикастланишлар табиатан камроқ аралаш - Остеолитик ва остеопластик. Суяк шикастланган жойлар одатда ўткир қирраларга эга, юмалоқ ёки тасвирлар шаклида, қирраси қийшиқ бўлиб, чуқурлик таасуротини беради.

* КТ ва МРТ сезгир усуллар бўлиб, суяклар ва ўпканинг шикастланишини рентгенография қилиш мумкин бўлмаган босқичларда аниқлаши мумкин.

Жадвал 4. Дифференциал диагностика ва қўшимча текширувларни асослаш

Ташхис	Дифференциал диагностика учун диагностика асослари	Текширувлар	Атопик дерматитни ташхисни истисно қилиш мезонлари
Атопик дерматит	Доимий тери тошмаси	Дерматит терапияси ижобий динамика бўлмаганда, шунингдек гистиоцитознинг бошқа кўринишлари мавжуд бўлганда доимий тери тошмаларининг мавжудлиги	атопик дерматит симптомлар ва интоксикация, иситма, тери ва ички органларнинг шикастланиши билан биргаликда ташхисланади.

		кузатилганда Тери зарарланган зонадан теридан биопсия олиш. Гистологик ва иммуногистохимик текширувини ўтказиш мақсадида.	
Вискотт- Олдрич синдром	тошма, геморрагик кўринишлар, юқумли асоратлар кўшилиши билан иситма мавжудлиги	Умумий қон тахлилини текшириш, Иммунограмма	Вискотт- Олдрич синдроми ва суякларда остеолитик ўзгаришлар ва ўсмага хос белгилар шаклланиши мумкин. Хўжайралар ва гуморал иммунитетнинг тромбоцитопения билан бирга ўзгариши характерлидир. Тромбоцитопения остеоген саркомаси билан бирга ҳужайра ва гуморал иммунитетнинг ўзгариши характерлидир
Остеоген саркомаси	Остеолитик ўчоқларнинг мавжудлиги	Рентгенография, суякларнинг КТ, текшируви тўқималарнинг биопсияси гистологик ва ИГХ текшируви учун	Остеосаркомада галвирсимон суяклар, ГЛХ текис суяклар ва камроқ умурткалар зарарланади. Остеосаркомада рентгенологик ўзгаришларнинг мавжудлиги.
Юинг саркомаси	Юинг саркомаси Остеолитик ўчоқларнинг мавжудлиги	Суяклар рентгенографияси, КТ, зарарланган тўқималарнинг биопсияси гистологик ва ИГХ текшируви билан	Юинг саркомасида, говоксимон ва галвирсимон суяклар, қовургалар кам холларда умурткалар зарарланади. Юмшоқ тўқилган компонент мавжуд. Юинг саркомада рентгенологик ўзгаришларнинг аникланади.

3. Амбулатор даволаш тактикаси

3.1 даволаш тактикаси:

касалхонадан олдинги даражада клиник кўринишлар ва асоратларнинг мавжудлиги билан белгиланади, ИВБДВ тамойилларига мувофиқ касалликнинг оғирлигига ва клиник белгиларга қараб амалга оширилади, кейин бола ихтисослаштирилган онкогематология бўлимига ётқизилади, бу ерда диагностик биопсия ва кейинги текширув ўтказиш мумкин ва даволаш ўтказилади.

Дори-дармонсиз даволаш – юқумли асоратларнинг олдини олиш (нейтропения ҳолатида изоляция), жароҳатларнинг олдини олиш - остеолитик суяк мезонлари билан патологик ёриқлар ва қон кетишининг олдини олиш мумкин.
Дори-дармонсиз даволаш: ташхисни текшириш ва интенсив кимётерапия курсларини олгандан сўнг, бола амбулатория шароитида қабул қилинадиган парваришlash терапиясига.

Фавқулодда вазиятларда ҳаракатлар алгоритми юборилади: терапия ва диагностика кўлами касалликнинг маълум белгилари мавжудлиги билан белгиланади, синдромдан кейинги терапия бажарилган (антибактериал терапия, полиурия ва полидипсияни даволаш, гипертермия, конвулсив синдром, нафас етишмовчилиги, қон кетиш ва бошқалар.) [2,9,44].

Даволашнинг бошқа турлари: жарроҳлик-зарарланган органнинг диагностик биопсиясини ўтказиш.

Мутахассис маслаҳати учун кўрсатмалар:

- * оториноларинголог маслаҳати-отит, синусит ёки бурундан қон кетиш мавжуд бўлганда;
- * невролог маслаҳати – неврологик асоратлар мавжуд бўлганда;
- * офталмолог маслаҳати-дифференциал диагностика учун экзофтальмда;
- * дерматологнинг маслаҳати-тери ўзгаришларини фарқлаш учун;
- * жарроҳ маслаҳати - дифференциал диагностика, биопсия учун юмшоқ тўқималар ўсмалари ва суякларнинг ўзига хос шикастланиши, шунингдек патологик ёриқлар мавжуд бўлганда *
- * эндокринолог маслаҳати-кандсиз диабет – бошқа эндокрин касалликлар учун;
- * ортопед травматолог маслаҳати - суяк касалликлар, патологик синишлар учун.

Профилактик чора-тадбирлар: улар юқумли (нейтропения, антибактериал парҳез

ҳолатида беморни изоляция қилиш), геморрагик (қон босимини назорат қилиш, пульс, гипертермия, тушиш), жарроҳлик асоратларнинг (орқа мия жароҳатлари учун корсет кийиш, йиқилишни олдини олиш) олдини олишга қаратилган [44,45].

Беморнинг аҳволини кузатиш:

* асосий ҳаётӣ функцияларни кузатиш – қон босими, пульс, нафас олиш тезлиги, ҳарорат, энг даражалари;

* гемограмма кўрсаткичларини кузатиш – эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар.

* қоннинг биокимёвий параметрларини кузатиш: умумий оқсил, альбумин, глюкоза, креатинин.

* коагулограмма – протромбин индекси, АЧТВ, фибриногенни назорат қилиш.

Даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари:

* ЛХГга шубҳа қилинган болада ташхис қўйиш босқичида-ихтисослаштирилган бўлимга касалхонага ётқизишдан олдин оғир асоратларнинг йўқлиги;

* парваришlash терапияси босқичида-регрессия ва мезонларнинг тўлиқ йўқолиши.

Даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари: беморни ихтисослашган муассасага ўз вақтида юбориш.

Тиббий ёрдам турларини ҳисобга олган ҳолда касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

1) режалаштирилган касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар: ЛХГ га шубҳа қилинган беморни ихтисослаштирилган тиббий муассасада кейинги текшириш ва даволаш.

2) шошилиш касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар: ихтисослашган марказга қабул қилинмайди. Агар интерблокация даврида вазият ёмонлашса (цитопеник синдром, чуқур анемия, геморрагик синдром, юқумли асоратлар ривожланиши), вазиятни стационар тузатишни талаб қиладиган паллиатив беморлар симптоматик даволаш учун вилоят кўп тармоқли болалар шифохонасига ётқизиши керак.

4. Стационар диагностика ва даволаш

ЛХГ диагностикаси касалликнинг клиник ва рентгенологик кўринишини ҳар томонлама баҳолашга ва зарарланган органлар ёки тўқималарнинг биопсияларини морфологик текширишга асосланган.

Шикоятлар ва тиббий тарих: амбулатория даражасига қаранг.

Жисмоний текширув: амбулатория даражасига қаранг.

Лаборатория текширувлар:

* **Умумий қон текшируви:** булиши мумкин анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ЭҚТ.

***Суяк илигини пункцион морфологик текшируви** одатда нормал хужайра таркибини аниқлайди; битта Лангерганс хужайралари аниқланиши мумкин, аммо уларнинг диагностик қиймати паст. Суяк илиги трепан биопсиясининг гистологик текшируви кўпроқ маълумотга эга: суяк шикастланган беморларда характерли гранулёмалар, шу жумладан Лангерганс хужайралари аниқланиши мумкин.

***Биопсия** намунасини (тери, лимфа тугунлари, суяк) гистологик текшириш – стационар гематоксилин-эозин билан бўяш, 15-25 микронли катта юмалоқ хужайралар билан инфилтрация, букланган, овал ёки кесилган ядро ва 1-2 кичик нуклеоли, патологик ўчоқларда мўл-кўл рангпар цитоплазма аниқланади. Патологик Лангерганс хужайраларидан ташқари инфилтратда лимфоцитлар, эозинофиллар ва моноцитлар/макрофаглар мавжуд. Агар ташхис фақат морфологик мезонларга асосланган бўлса, ЛХГ ташхиси эҳтимоллий ҳисобланади [9]. Гистологик расм полиморфик кўринади ва патологик жараённинг эволюцияси босқичи билан чамбарчас боғлиқ. Дастлабки босқичларда мезонларда кўп сонли Лангерганс хужайралари тўпланади ва гранулёма шаклланиши характерлидир (лекин керак эмас). Жараён давом этар экан, Лангерганс хужайралари сони ва полиморфоцеллуляр инфилтрация даражаси пасаяди. Якуний босқичларида, грануляр фиброз учрайди, диагностик Лангерганс хужайралар ЛХГ [9] ташхисини куйишга халакит беради.

***Иммуногистохимё.** Ташхис инфилтрат хужайраларини CD1a ва CD 207 антигенларига (лангерин) хос бўлган реактив билан бўяш орқали текширилади. S-100 оқсили, алфа-амилаза ва АТФ-аза экспрессия ҳам характерлидир. 60% ҳолларда беморлари BRAF ва MAP мутациялар аникланади.

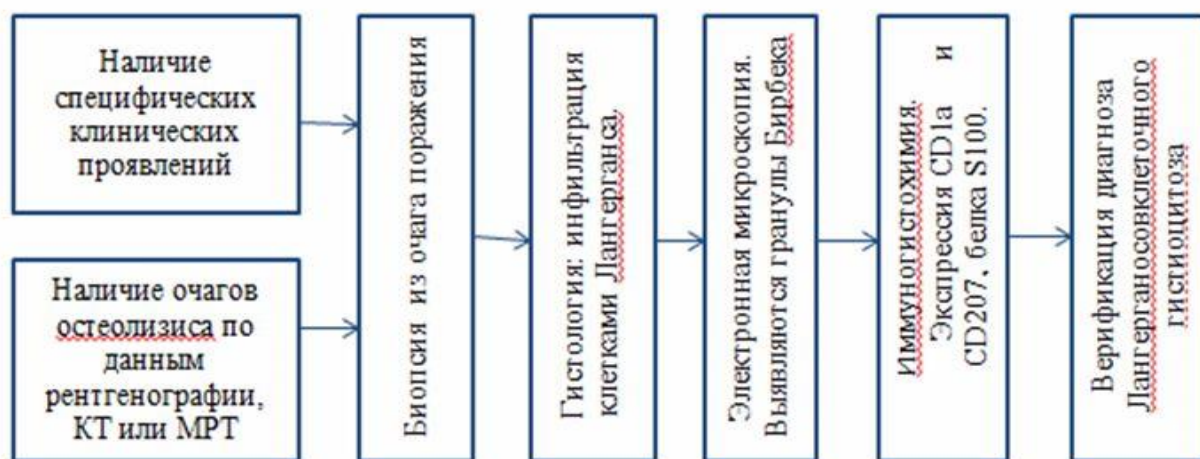
***Электрон микроскопия.** “Теннис ракеткаси” шаклига ўхшаш характерли цитоплазматик тузилиш Бирбек-грануласи аниқланди.

Гистопатологик диагностика мезонлари Гистиоцитлар жамиятининг ёзув гуруҳининг таърифига мувофиқ ўзгартирилди [9]. (5-жадвал)

Жадвал 5. Лангерганс хужайралари гистиоцитозининг лаборатория мезонлари

Текшириш	мезонлари даражалари
Тахмин қилинган	ёруғлик микроскопи билан морфологик субстратнинг тахминий характерли намунаси
Тасдиқланган	Қўйидаги морфологик текширув қўйидаги иккита ва ундан куп белгилари билан мустахкамланади: атпаза, S-100 оқсили, алфа-D-манносидаза мусбат бўялиши ва арахис лектини махсус боғланганлиги
Хулоса	Бирбека хужайралари морфологик аниқланганда, электрон микроскопияда иммуногистологик текширув пайтида ўсимта хужайралари юзасида антеген CD 1 а ва CD 207 аникланади.

Диагностика алгоритми: (диаграмма)



Стационар даражадаги мажбури текширувлар рўйхати:

1. Лейкоформула, тромбоцитлар сони ва ретикулоцитлар сони билан УҚТ
2. Қоннинг биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, карбамид, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оксил, альбумин, умумий билрубин, тўғридан-тўғри, билрубин, ЛДГ АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфатаза);
3. АВО тизимлари томонидан қон гуруҳини аниқлаш;
4. RW омилени аниқлаш;
5. Умумий сийдик таҳлили;
6. Коагулограмма(АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. СКФни аниқлаш;
8. Вирусли гепатит В ва С белгиларини ИФА орқали аниқлаш ёки уларни таҳлил қилиш;
9. ОИТС томонидан ОИВ инфекцияси (ОИВга қарши);
10. Вирусли гепатит В ва С учун ИФА (сифат жиҳатидан);
11. Сифилисга серологик реакциялар мажмуаси;
12. Биопсиянинг гистологик текшируви (лимфа тугунлари, шаклланиши) *
13. Ёнбош суягининг гистологик текшируви, миелограмма**
14. Биопсиянинг иммуногистокимёвий текшируви (лимфа тугунлари, трепан биопсия)
15. ЭКГ;
16. Эхокардиография.
17. УТТ қорин бўшлиғи аъзолари +буйраклар
18. ПЭТ/КТ 18ФДГ

19. Контрастли КТ текшируви****

20. Миянинг контрастли МРТ (гипофиз курсатгичлари)**

Кўрсатмаларга асосланган кўшимча тадқиқотлар рўйхати:

1. Эпштейн -Барр вируси, герпес тури 1-2, цитомегаловирус, токсоплазмоз;
2. Вирусли гепатит В, С учун ПЦР (микдорий)
3. COVID-19 учун ПЦР;
4. Қонда КЩС аниқлаш;
5. Тўғридан-тўғри ва билвосита Кумбс тестлари;
6. Ферритин, фолат, темир зардобда, В12 витаминини аниқлаш;
7. СРБ;
8. Проба BNP;
9. Прокальцитонин;
- 10.Фертил ёшдаги аёллар учун-ҳомиладорлик тести, ХГЧ ни аниқлаш
- 11.Миелограмма
- 12.Стандарт цитогенетик тадқиқот
- 13.Молекуляр генетик текширувлар FISH, ПЦР
- 14.Рентгенография бош суяги ва параназал синусларнинг рентгенограммаси;
- 15.Ортопантомограмма.
- 16.Кўкрак сегментининг компьютер томографияси;
- 17.Контрастли томография бош, бўйин ва орқа мия қисмларини.
- 18.ФГДС;
- 19.Бронкоскопия
- 20.Колоноскопия;
- 21.Қон томирларини (томирлар ва / ёки артериялар) ултратовуш текшируви;
- 22.Спирография;
- 23.Миянинг МРТси.
- 24.Плевра бўшлиғи, периферик лимфа тугунлари, УПТ ва сийдик пуфагининг ултратовуш текшируви;
- 25.Холтер-ЭКГ мониторинги.

* Агар у илгари амалга оширилмаган бўлса.

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

* * * Касалликнинг бошланишида ва реанимация пайтида уни ўтказиш керак.

* * * * Агар ПЭТ/КТ мумкин бўлмаса.

Кўп тизимли мезонлари бўлган гуруҳдаги беморлар учун мажбурий тадқиқотлар:

- CD1a аниқланган суяк илиги пункцион биопсияси ва трепан биопсияси;

- HLA ёзиш (фақат "хавф" гуруҳидаги беморлар учун).

Жадвал 6. Муайян кўрсаткичлар мавжуд бўлганда талаб қилинадиган имтиҳонлар [13]:

Қўлланилиши	Тадқиқот	мутахассислар маслаҳат
нафас етишмовчилиги, зарарланган органларни рентгенографияси	ташқи нафас олиш функцияси текшириш. паст-дозада мультidetектор КТ текширувидан ўтказиш.	Пульмонолог
Ўпкада атипик инфекцияларда ЛХГ га гумон килинганда КТ текширувидан ўтказиш.	Ўпка КТ ўзгаришлар Бронхоалвеоляр лаваж (БАЛ), аниқлаш > 5% БАЛ CD1a ижобий ҳужайралар сабр чекувчи эмас, агар диагностик мезон ҳисобланади. Ўпка биопсияси (агар ҳисоб информацион бўлмаса)	Эндоскопист пульмонолог жарроҳ
полиурия, полидипсия, нисбий сийдик зичлигининг пасайиши, жисмоний ривожланишнинг кечикиши, қисқа бўйли, гипоталамус синдроми, галакторея, кечиктирилган ёки эрта жинсий ривожланиш	Мияни контрастли МРТси, эндокринологик лаборатория текширувлар	эндокринолог

Бош суяги остеолитик мезонларини интракраниал тарқалиши билан.	Контрастли	нейрохирург, пластик (бош-бўйин) жарроҳ, невролог
милк шикастланиши, тишларнинг тушиб қолиши/ бўшашиши	Ортопантомографияси, пастки ва юқори жағнинг КТ билан миянинг юмшоқ тўқима компоненти МРТси	бош -бўйин жарроҳи, стоматолог
кулоқ каналининг оқиши, карлик	миянинг контрастли МРТ, аудиометрия КТ	Оториноларинголог
кўриш бузилиши, неврологик аломатлар	миянинг контрастли МРТ	невролог, офталмолог
узоқ муддатли диарея,	биопсия билан Малабсорбция Эндоскопик текшируви	гастроэнтеролог
клиник қон таҳлилидаги ўзгаришлар (темир танқислиги анемияси бундан мустасно)	суяк илиги аспирацияси, трепан биопсияси	гематолог онколог
сабабсиз сурункали диарея, кечиктирилган вазн ортиши ёки малабсорбция	Эндоскопия белгилари ва биопсия	гастроэнтеролог, диетолог
Хавф аъзоларни зарарланиши	HLA -тури	

Мутахассис маслаҳати учун кўрсатмалар

- дерматовенеролог-терининг намоён бўлишини ташхислаш ва даволаш
- **Болалар юқумли касалликлари** бўйича мутахассис-кўрсатмаларга мувофиқ.
- **болалар кардиологи-гипертония**, сурункали юрак етишмовчилиги, юрак аритмиялари учун асосий терапияни тузатиш/танлаш учун; ЮКТС касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **болалар неврологи-нейродегенератив** асоратларни ташхислаш ва даволаш учун.
- **нейрохирург-нейрохирургик** аралашувлар учун кўрсатмаларни аниқлаш.
- **болалар нефрологи** - буйрак касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;

- **Педиатрик онколог**- хавфли ўсмалар диагностикаси.
- **болалар оториноларингологи**-параназал синуслар ва ўрта қулоқнинг яллиғланиш касалликларини ташхислаш ва даволаш учун;
- **Педиатрик офталмолог**-визуал касалликлар, кўзлар ва қўшимчаларнинг яллиғланиш касалликлари.
- **психиатр**-руҳий касалликларни ташхислаш ва даволаш.
- **болалар психологи**-психологик касалликларни ташхислаш ва тузатиш учун (депрессия, анорексия ва бошқалар.);
- **болалар проктологи**-анал ёрик, парапроктит;
- **Педиатрик торакал жарроҳ**-кўрсаткичларни аниқлаш ва плеврал пункцияси, ўпка биопсиясини ўтказиш учун;
- **реаниматолог**-ҳаётий функцияларни бузиш.
- **кардиоревматолог**-диффуз бириктирувчи тўқима касаллигига шубҳа қилинган.
- **трансфузиолог**-ижобий билвосита антиглобулин тестида, қон қуйишнинг самарасизлиги, ўткир массив қон йўқотишида қон қуйиш воситаларини танлаш учун;
- **болалар урологи**-сийдик тизимининг юқумли ва яллиғланиш касалликлари;
- **фтизиатр**-сил касаллиги диагностикаси.
- **болалар жарроҳи**-жарроҳлик аралашувлар, пункцион ва аспирацион учун кўрсатмаларни аниқлаш;
- **Юз-жаг жарроҳ**- тизимнинг юқумли ва яллиғланиш касалликлари;
- **Рентгенэндоваскуляр диагностика ва даволаш мутахассиси**- Марказий веноз катетерни ўрнатиш;

5. Дори-дармонсиз даволаш.

- *бокс палаталари;
- * ламинар ҳаво оқими;
- * кам бактериал озиқ-овқат;
- * бойитилган овқатланиш-#11, 15, 16-жадвал, ёш меъёрларига нисбатан бир ярим баравар кўп протен миқдори бўлган юқори калорияли парҳез, бойитилган,

минералларга бой; глюкокортикоидларни буюришда парҳез калий ва калций тузлари кўп бўлган маҳсулотлар билан бойитилади.

6. Тиббий даволаниш.

Даволашда ишлатиладиган дорилар (фаол моддалар)

Амброксол	Колекалциферол
амикацин	натрий колистиметат (натрий Колистиметат)
амитриптилин	лактоулоза (лактоулоза)
Амоксициллин	лоперамид
Амфотерисин Б	меркаптопурин
Ацикловир	меропенем
ванкомицин	метадон
винбластин	Метилпреднизолон
винкристин	Метоклопрамид
Вориконазол	метотрексат
Gabapentin	метронидазол
ганцикловир	midazolam
гентамицин	Микафунгин
грамидин	морфин
Дексаметазон	нистатин
Десмопрессин	нифедипин
Diazepam	Омепразол
Ibuprofen	Ондасетрон
Имипенем	Офлоксацин
normal инсон Immunoglobulin	парацетамол
индометацин	пиперациллин
Ipratropium бромид	преднизолон
Итраконазол	спиронолактон
каптоприл	сулбактам
карбамазепин	сулфаметоксазол
Каспофунгин	Тазобактам
кетоназол	тикарсиллин
клавулан кислотаси	тобрамицин
Кладрибин	Tramadol
кодеин	триметоприм

Трописетрон	Цефоперазон
Урсодеоксихолик кислота	Цефтазидим
фенобарбитал	Цефтриаксон
Фенотерол	Цефуроксим
фентанил (фентанил)	Цитиколин
Филграстим	Ципрофлоксацин
Флуконазол	Цитарабин
Фрамицетин	MAP ингибиторлари (Траметиниб)
фуросемид	BRAF ингибиторлари (Вемурафениб, Дабрафениб)
Цефепим	

Жадвал 7

Муҳим дорилар рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Иин препаратни қўллаш	усули	Далиллар даражаси
Антинеопластик дорилар	Винбластин	Вена ичига	А
	Метотрексат	Вена ичига	С
	Цитарабин	Вена ичига	А
	Кладрибин	Вена ичига	А
	Клафарабин	Вена ичига	Б
	меркаптопурин	Вена ичига	Б
	кальций фолинат	Вена ичига	С
Таргет терапия	MAP	Таблетка ичишга	В
	BRAF ингибитори (вемурафениб, дабрафениб)	Таблетка, ичишга	В
глюкокортикостероидлар ичида	Преднизолон	Вена ичига, ичишга	А
Ўсмага қарши препаратлар токсик таъсирини пасайтирадиган	Ондансетрон	Вена ичига	
	Трамадол	Вена ичига	
	Аллопуринол	ичишга	
	Дексаметазон	Вена ичига	С
Лейкостимулловчи терапия	Филграстим	тери остига, вена ичига	
Бифосфонатлар	Золедрон	Вена ичига	В

	кислотаси		
Юклаб олиш	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

Жадвал 8

Қўшимча дорилар рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармако-терапевтик гуруҳ	МНН дори	Усул қўллаш	Исбот даражаси
Антибактериал моддалар	Пиперациллин тазобактам	Вена ичига	А
	Офлоксацин	Вена ичига	С
	Амикацин	Вена ичига	В
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	С
	Ванкомицин	Вена ичига	А
	Метронидазол	Вена ичига, ичишга	А
	Импипенем	Вена ичига	А
	Колистиметат натрия	Вена ичига	А
	Меропенем	Вена ичига	А
	Линезолид	Вена ичига	А
	Левифлоксацин	Вена ичига, ичишга	С
	Цефтазидим	Вена ичига	А
	Цефепим	Вена ичига	С
	Ципрофлоксацин	Вена ичига, ичишга	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига, ичишга	А
Замбурукларга карши дорилар	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
	Позаконазол	Ичишга	В
Вирусларга карши терапия	Ацикловир	Вена ичига	А
	Ганцикловир	Вена ичига	С
	Валганцикловир	Ичишга	С
Қон ивиш омилларига таъсир килувчи дори дармонлар	Гепарин	Вена ичига, тери ичига	С
	Аминокапроновая кислота	Вена ичига	С
	Гемостатик губка	Махаллий	С
	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
	Антиингибитор коагулянт комплекси	Вена ичига	В

	Викасол	Ичишга	С
Бошқа дорилар,	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Жойига куллаш	D
	Гептрал	Вена ичига	С
	Одам нормал иммуноглобулини [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	суртишга	-
	Тобрамицин	Вена ичига	-
	Урсосан	Ичишга	B
	Холудексан	ичишга	B
Фуросемид	Вена ичига, ичишга	A	
Хлоргексидин	Суртишга	-	
Юклаб олиш (ишоратлар)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

7. ЛХГ ни болаларда, ўсмирларда, кичик ёшли болаларда даволаш тактикаси (21 ёшгача).

Барча беморлар "табақаланиш" босқичидан ўтишлари керак. Келажакда, табақаланиш ва даволаниш кўрсаткичларига қараб, беморларни қуйидаги бўлимларга мувофиқ даволанади:

-I бўлим: МултиС-ЛХГ (1-гурух) ва МоноС-ЛХГ билан оғриган беморлар учун биринчи даражали терапия ("МНС шикастланиши хавфи" ёки мултифокал суяк шикастланиши билан ажратилган фокус) (2-гурух).

-II бўлим: хавф остида бўлган органлар шикастланмаган беморлар учун иккинчи даражали терапия.

- III бўлим: хавfli органлар шикастланган беморлар учун " кутқарув терапияси".

- IV бўлим: хавф органлари шикастланган ЛХГ билан оғриган беморлар учун

- V бўлим: изоляция қилинган ўсма ва нейродегенератив МНСни кузатиш ва даволаш.

- VI бўлим: 2-гурухга киритиш мезонларига жавоб бермайдиган МоноС-ЛХГ нинг "бошқа" ҳолатларини кузатиш ва бошқариш.

- VII бўлим: узоқ муддатли кузатув.

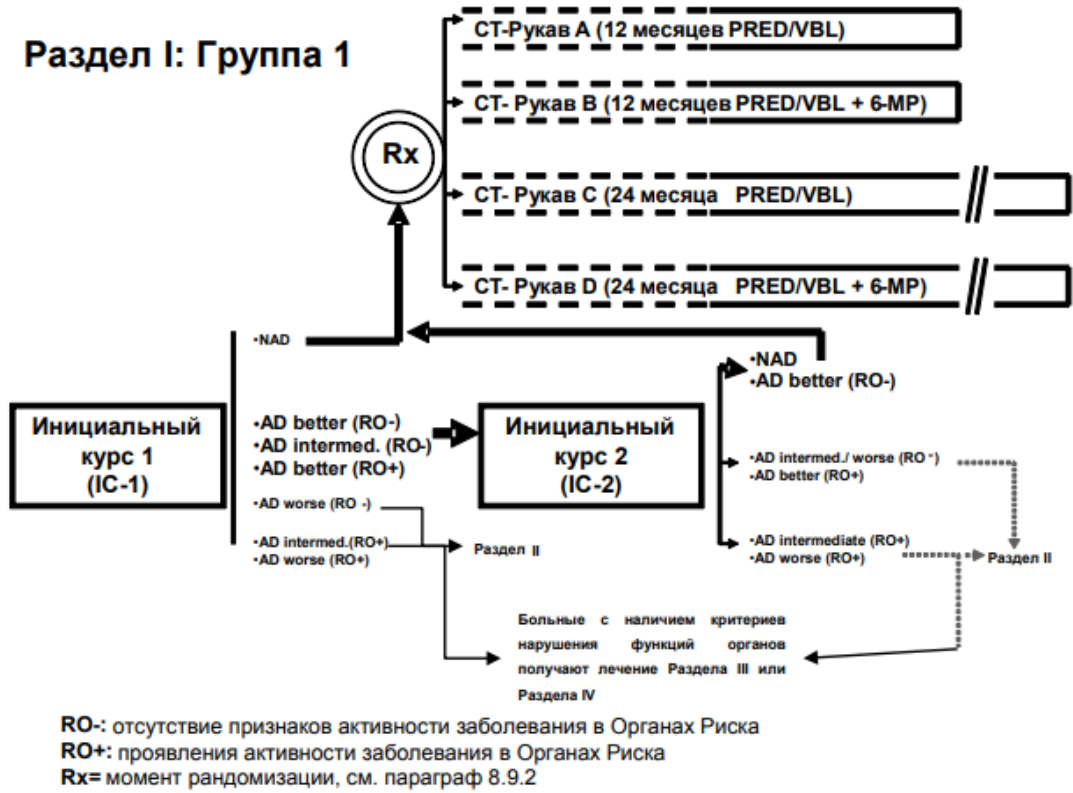


1-расм дастлабки ташхисдан кейин ЛХГ билан оғриган беморларни даволашнинг умумий режаси.

8. БИРИНЧИ ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ

1-гурух (МультиС-ЛХГ) беморлари учун биринчи даражали терапия 2-расмда келтирилган.

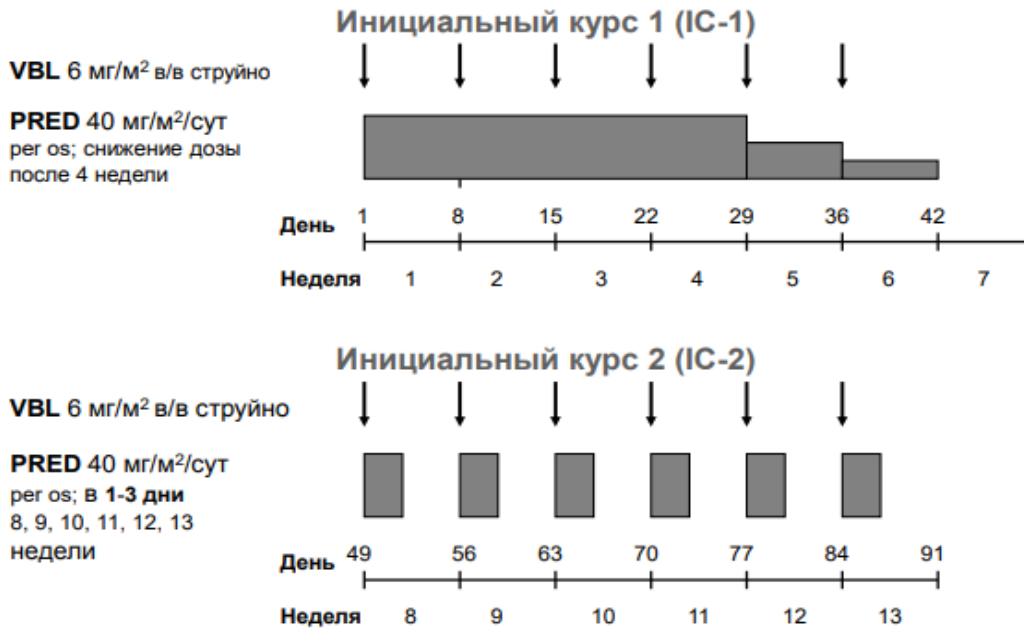
Раздел I: Группа 1



Шакл 2. Умумий даволаш схемаси

1-гурух: дастлабки терапия

Раздел I: Группа 1 / Группа 2



Шакл 3. Интенсификация : бошланғич курс 1 (ИС-1) ва бошланғич курс 2 (ИС-

2)

Дастлабки курс 1 (ИС-1)

-1 3-расмда кўрсатилган. Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон бошига 40 мг / м2 / кун ичишга, доза 3 кунига бўлинади, 4 ҳафта, аста-секин 2 ҳафта давомида дозасини камайтириш.
- Винбластин (ВБЛ) 6мг /м2 / вена ичига 1 кун ичида инъекция 1, 2, 3, 4, 5, 6 ҳафталар.

ИС-1 тугагандан сўнг, кейинги босқич бошланишидан 1 ҳафта олдин терапияда танаффус мавжуд. Бу 6-ҳафтада жавобни баҳолаш учун керак.

Кейинги терапия 6-ҳафтадаги жавобга боғлиқ:

- Касаллик фаоллиги (NAD) белгилари бўлмаган беморлар тўғридан-тўғри куллаб кувватлаш терапиясини оладилар.
- AD better или intermediate жавоби билан орган аъзолар шикастланиши хавфи бўлмаган беморлар ва AD better жавоби билан аъзолар шикастланиши хавфи бўлган беморлар бошланғич курс 2 (бошланғич курс 2) олади.
- AD worse жавоби билан тавсирланган аъзолар шикастланиши хавфи бўлган 10.3.1 бандида тасвирланган аъзолар дисфункцияси мезонларига жавоб берадиган беморлар даволовчи шифокорнинг танловига ёки донор мавжудлигига қараб III IV бўлимларда даволаниш учун руйхатга олинади. Беморда III бўлим ёки IV бўлимга киритилиши керак бўлган аъзолар дисфункцияси мезонлари бўлмаган ҳолларда, бемор II бўлим дастурига мувофиқ даволанади.

1-гурух: бошланғич курс 2 (ИС-2)

ИС-2 3-расмда кўрсатилган. Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон 40 мг / м2/ кунига кунига 3 дозага бўлинади, ҳар ҳафтанинг бошида 3 кун, 8-13 ҳафта.
- Винбластин (ВБЛ) 6мг /м2 / вена ичига 1 кун ичида инъекция 8, 9, 10, 11, 12, 13 ҳафталар.
- **Кейинги терапия 13-ҳафтадаги жавобга боғлиқ:**
- Касаллик фаолияти (NAD) белгиларисиз хавфли органларга зарар етказмаган ва AD better яхши жавоб берадиган беморлар куллаб кувватлаш терапиясини оладилар.
- AD intermediate и AD worse жавоби билан орган аъзолар шикастланиши хавфи

булмаган беморлар ва AD better жавоби билан аъзолар шикастланиши хавфи бўлган беморлар бошланғич курс 2 (бошланғич курс 2) олади.

- AD worse жавоби билан тавсирланган аъзолар шикастланиши хавфи бўлган 10.3.1 бандида тасвирланган аъзолар дисфункцияси мезонларига жавоб берадиган беморлар даволовчи шифокорнинг танловига ёки донор мавжудлигига караб III IV бўлимларда даволаниш учун руйхатга олинади. Беморда III бўлим ёки IV бўлимга киритилиши керак бўлган аъзолар дисфункцияси мезонлари бўлмаган холларда, бемор II бўлим дастурига мувофик даволанади.

1 гуруҳ: Қўллаб қувватловчи терапия:

1-курсдан сўнг (6-хафтада) касаллик фаоллиги белгилари бўлмаган беморлар ва 2-курсдан сўнг (13-хафтада) ва NAD яхшироқ жавоб берган органлар шикастланмаган беморлар куллаб қувватлаш терапиясини оладилар ва даволаниш учун рандомизация қилиниши керак.

Қўллаб қувватловчи терапия А

Қўллаб қувватловчи терапия юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 хафтада бошланади ва шу қадар узоқ давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 12 ойни ташкил қилади.

4-расм. Қўллаб қувватловчи терапия А.



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Беморларга қуйидаги терапия бериледи:

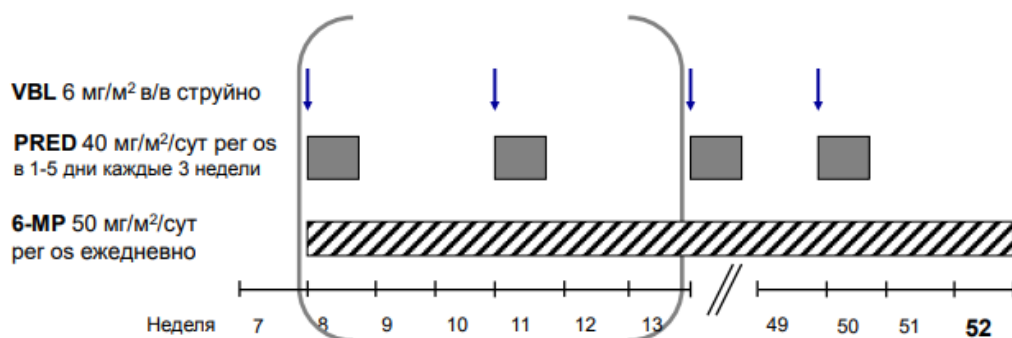
- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / кунига доза 3га бўлинган, ҳар 5 ҳафтада 3 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м² / вена ичига инъекция 1 ёки 3 ҳафтанинг 1 кунидан бошлаб ҳар 3 ҳафтада бир марта.

Қўллаб қувватловчи терапия Б

Таъминот терапияси юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 ҳафтада бошланади ва шу қадар узоқ давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 12 ойни ташкил қилади.

Шакл 5. Қўллаб қувватловчи терапия Б.

Поддерживающая терапия Рукав В (СТ-В)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Беморларга қуйидаги терапия бериледи:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / кун огиз орқали, кунига 3 дозага бўлинган, ҳар 5 ҳафтада 3 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м²/вена ичига реактив юбориш 1-куну ҳар 3 ҳафтада, 8 ёки 14ҳафтанинг 1кундан бошлаб
- 6-меркаптопурин (6-МП) 50 мг / м² /ичишга 8 ёки 14ҳафтанинг 1кундан бошлаб.

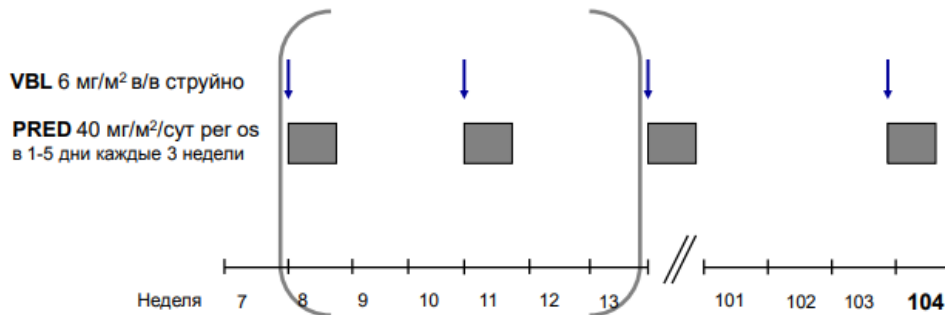
Қўллаб қувватловчи терапия С

Таъминот терапияси юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 ҳафтада бошланади ва шу қадар узоқ давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 12 ойни ташкил қилади.

Шакл 6. Қўллаб қувватловчи терапия С.

Раздел I: Группа 1

Поддерживающая терапия Рукав С (СТ-С)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Беморларга қуйидаги терапия бериледи:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / оғиз орқали, кунига 3 дозага бўлинган, ҳар 3 ҳафтада 5 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м² / бир жет томир ичига бошқарилади 1 кун ҳар 3 ҳафта, кундан бошлаб 1 ҳафтанинг 8 ёки 14. (дозани ўзгартириш учун 8.6-бўлимга қаранг)

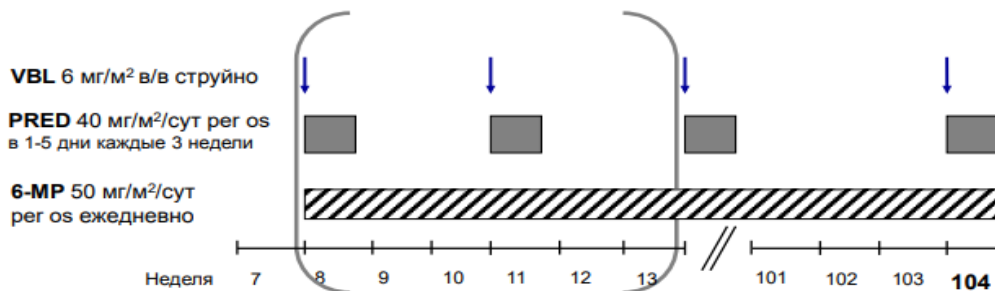
Куллаб кувватловчи терапия Д

Таъминот терапияси юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 ҳафтада бошланади ва шу қадар узоқ давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 24 ойни ташкил қилади.

Шакл 7. Куллаб кувватловчи терапия Д.

Раздел I: Группа 1

Поддерживающая терапия Рукав D (СТ-D)



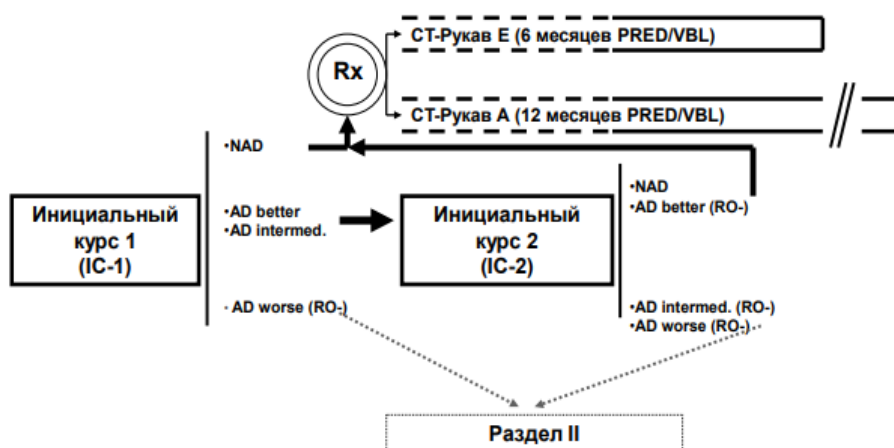
() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / оғиз орқали, кунига 3 дозага бўлинган, ҳар 5 ҳафтада 3 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м² / вена ичига юбориш 1 кунда ҳар 3 ҳафтада, 1 ёки 8 ҳафтанинг 14 кунидан бошлаб.
- 6-меркаптопурин (6-МП) 50 мг / м² / ос бошига кун, кундан бошлаб 1 ҳафтанинг 8 ёки 14.

2-гурӯх учун биринчи линия терапияси: (МоноС-ЛХГ изоляция қилинган ўчоқлари билан "МНС шикастланиши хавфи остида" ёки мултифокал суяк шикастланиши)

Раздел I: Группа 2



RO-: отсутствие признаков активности заболевания в Органах Риска
Rx: момент рандомизации, см. параграф 8.9.2

8-расм. 2-гурӯх беморларини даволашнинг умумий режаси.

1-гурӯх беморлари учун бошланғич курс 1 (ИС-1) ва бошланғич курс 2 (ИС-2) 1-гурӯх беморларида қўлланиладиганлар билан бир хил.

2-гурӯх: дастлабки терапия (ИС-1)

Ушбу курс 1-гурӯхнинг 1 (ИС-3) бошланғич курси билан бир хил (3-расм). Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / кун per os, бўлинади 3 кунига доза, 4 ҳафта, аста-

секин 2 ҳафта давомида дозасини камайтириш.

- Винбластин (ВБЛ) 6мг /м2 / вена ичига 1 кун ичида инъекция 1, 2, 3, 4, 5, 6 ҳафталар. **ИС-1 тугагандан сўнг, кейинги босқич бошланишидан 1 ҳафта олдин терапияда танаффус мавжуд. Бу 6-ҳафтада жавобни баҳолаш учун керак.**

Кейинги терапия 6-ҳафтадаги жавобга боғлиқ:

- Касаллик фаоллиги белгилари бўлмаган беморлар (NAD) 2-гуруҳда тўғридан-тўғри парваришlash терапиясини оладилар.
- ADbetter еки ADintermediate жавобга эга бўлган беморлар бошланғич курс 2 (Initial course 2) олади.
- AD worse жавобга эга беморлар хавф группа бўлмаган II бўлимда даволаниш учун рўйхатга олинади
- Тизимли терапия фонида хавфли органларнинг шикастланишини ривожлантирадиган (кам учрайдиган ҳолат) ва 10.3.1-бандда тасвирланган органларнинг дисфункцияси мезонларига жавоб берадиган беморлар (XII жадвал) даволовчи шифокорнинг танловига ёки даволовчи шифокорнинг мавжудлигига қараб III ёки IV бўлимларда даволаниш учун рўйхатдан ўтказилади. Беморда III бўлим ёки IV бўлимга киритилиши керак бўлган органлар дисфункцияси мезонлари бўлмаган ҳолларда, бемор II бўлим дастурига мувофиқ даволанади. Монос-ЛХГ нинг бундай ноодатий ҳолатлари Миллий ГИ билан албатта муҳокама қилиниши керак.

2-гуруҳ: дастлабки курс 2 (ИС-2)

Ушбу курс 2-гуруҳнинг 2 (ИС-1) бошланғич курси билан бир хил (9-расмга қаранг). Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м2 кунига кунига 3 дозага бўлинади, ҳар ҳафтанинг бошида 3 кун, 8-13 ҳафта.
- Винбластин (ВБЛ) 6мг /м2 / вена ичига 1 кун ичида инъекция 8, 9, 10, 11, 12, 13 ҳафталар.

Кейинги терапия 13-ҳафтадаги жавобга боғлиқ:

- Касаллик фаоллиги (NAD) белгилари бўлмаган ва ADbetter жавоб берадиган беморлар парваришlash терапиясини оладилар.

- Хавф остида бўлмаган ADintermediat ва ADworse жавоблари бўлган беморлар даволаниш учун II бўлимда рўйхатдан ўтказилади.
- Тизимли терапия фонида хавфли органларнинг шикастланишини ривожлантирадиган ва 10.3.1-бандда тасвирланган органларнинг дисфункцияси мезонларига жавоб берадиган беморлар (XII жадвал) даволовчи шифокорнинг танловига ёки даволовчи шифокорнинг мавжудлигига қараб III ёки IV бўлимларда даволаниш учун рўйхатдан ўтказилади. Беморда III бўлим ёки IV бўлимга киритилиши керак бўлган органлар дисфункцияси мезонлари бўлмаган ҳолларда, бемор II бўлим дастурига мувофиқ даволанади. Монос-ЛХГ нинг бундай ноодатий ҳолатлари Миллий ГИ билан албатта муҳокама қилиниши керак.

2-гурух: Куллаб-қувватловчи терапия

1-курсдан сўнг (6-ҳафтада) касаллик фаоллиги белгилари бўлмаган беморлар ва 2-курсдан сўнг (13-ҳафтада) NAD ва AD га яхшироқ жавоб берган беморлар парваришlash терапиясини оладилар ва улардан бири ёрдамида даволанишга рандомизация қилиниши керак.

2-гурух: Куллаб қувватловчи терапия А

Таъминот терапияси юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 ҳафтада бошланади ва шу қадар узок давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 12 ойни ташкил қилади.

Ушбу курс 1-гурухдаги А гурухидаги парваришlash терапияси билан бир хил (4-расм). Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / кун бошига per os, кунига 3 дозага бўлинган, ҳар 5 ҳафтада 3 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м² / вена ичига юбориш 1 кунда ҳар 3 ҳафтада, 1 ёки 8 ҳафтанинг 14 кунидан бошлаб. (доза модификациядаги учун, бўлимига қаранг 8.6)

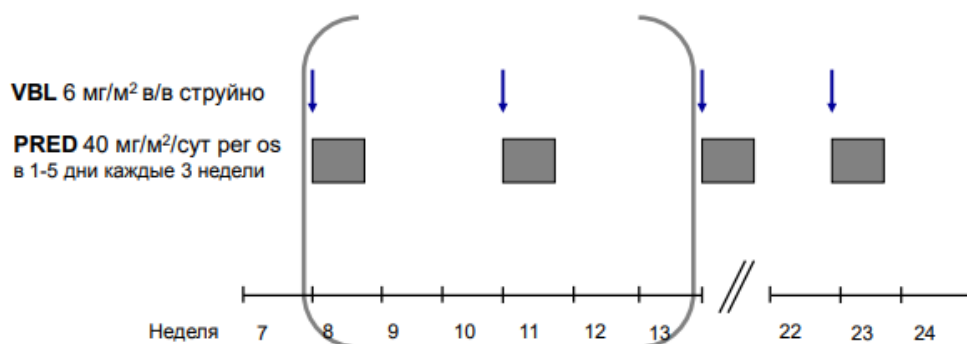
2-гурух: Куллаб қувватловчи терапия Е

Куллаб қувватловчи терапия юқорида кўрсатилганидек, 8 ёки 14 ҳафтада бошланади ва шу қадар узок давом этадики, даволанишнинг умумий давомийлиги (II курсининг бошидан бошлаб) 6 ойни ташкил қилади. 2-гурух енгил Е учун

парваришлаш терапияси схемаси 9-расмда келтирилган.

Раздел I: Группа 2

Поддерживающая терапия Рукав Е (СТ-Е)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Шакл 9. Куллаб кувватловчи терапия Е (СТ-Е).

Беморларга қуйидаги терапия берилади:

- Преднизолон (ПРЕД) 40 мг / м² / кун бошига per os, кунига 3 дозага бўлинган, ҳар 5 ҳафтада 3 кун давомида, 1 ёки 8-ҳафтанинг 14-кунидан бошлаб.
- Винбластин (ВБЛ) 6 мг / м² / вена ичига 3 ҳафта да 1 марта, ҳафтанинг 8 ёки 14 кундан бошлаб. (дозани ўзгартириш учун 8.6-бўлимга қаранг)

Дозани ўзгартириш

Оғирлиги 10 кг дан кам бўлган болалар учун:

Преднизолон(ПРЕД): кунига 1,3 мг / кг уч дозага бўлинган

Винбластин (ВБЛ): 0.2 мг / кг.

6-меркаптопурин (6-МП): кунига бир марта кунига 1,7 мг / кг

Токсиклик туфайли дозани ўзгартириш

Преднизолон

* Артериал гипертензия: дозани камайтириш талаб қилинмайди. Натрийни чеклаш, антигипертензив дориларни буюриш ва қон босимини кузатиш керак. Қон кетиш хавфи борлиги сабабли кальций каналлини блокловчи дори-дармонлардан воз кечиш лозим.

- * Гипергликемия: дозани камайтириш талаб қилинмайди. Қондаги глюкоза даражасини кузатиб бориш, инсулин-терапиясини тайинлашни кўриб чиқиш керак.
- * Панкреатит: А-амилаза ва/ёки липаза даражасининг симптоматик ўсиши туфайли дозани камайтирманг. Геморрагик панкреатит ёки оғир панкреатит (72 соатдан ортиқ қорин оғриғи ва сарум амилазасининг икки барабар кўпайиши) ҳолатларида юқори дозани қўллаш ҳоллари бундан мустасно, стероидлар курсини тўхтатиш.
- * Сувчечак: фаол инфекция пайтида steroid билан даволашни тўхтатинг. Инкубация даврида стероидлар курсини тўхтатманг.
- * Оғиз оркали дори-дармонлар қабул қилмаслиги: вена ичига метилпреднизолон билан оғиз Преднизолон дозасининг 80% га тенг дозада алмаштириш тавсия этилади. Шунини таъкидлаш керакки, оғиз Преднизолонини вена ичига Преднизолон билан алмаштиришда дозани созлаш талаб қилинмайди.
- * Оғир инфекция: индукция курси давомида стероидлар курсини тўхтатманг
- * Оғир психоз: стероидлар дозасини 50% га камайтириш керак.

Винбластин

Болалардаги периферик нейропатия даражасини баҳолаш учун ўзгартирилган BALIS шкаласидан фойдаланиш керак (А-В_1 иловаси).

- * Кучли нейропатик оғриқ (3- даражасини ёки ундан катта): киришни бекор қилиш. Аломатлар кучайиб камайтиришдан сўнг, 50% дозада бошлаб. Яхши утказгандан бошлаб, қайта 100% дозасини тиклаш лозим.
- * Овоз-бойламлари параличида: дори-дармон бекор қилиш. Аломатлар камайтирилнандан сўнг, дорини 50% дозада давом этирилсин, яхши утказгандан бошлаб, қайта 100% дозасини тиклаш лозим.
- * Оек клонуслари, парезларида: винбластин 3 даражали токсиклик ҳолатида аникланса дозасини тўхтатиш ёки камайтириш ҳолатини кўриб чиқилиши мумкин. Ушбу асоратлар асосан вақтинчалик, аммо ойлар ёки ҳатто йиллар давом этиши мумкин. Шундай қилиб, қабул қилишни тўхтатиш ва / ёки дозани камайтириш симптомларнинг тез йўқолишига олиб келмаслиги ва фақат даволаш сифатини ёмонлаштириши мумкин.
- * Жағнинг оғриғи: анальгетиклар билан даволаш; винбластиннинг дозасини камайтириш талаб қилинмайди.

* Гипербилирубинемия

Прямой билирубин		Редукция дозы
[мкмоль/л]	[мг/дл]	
< 53.0	< 3.1	Полная доза
53.0-85.5	3.1-5.0	50%
85.6-103.0	5.1-6.0	75%
>103	> 6.0	Приостановить введение. Следующее введение при исчезновении признаков токсичности. Не рекомендуется делать дополнительные введения препарата, взамен неслеланных.

Қабзият, ичак тутилиши (3 даражадан <) ёки тифлит: дорини тўхтатиш; обструкцияни энг агрессив тактика ёрдамида даволаш. Симптомларнинг оғирлиги пасайиши билан дозанинг 50% ни киритинг, ҳолатни яхшилаш билан доза режимини тикланг.

6-меркаптопурин (6-МП)

* Гематологик токсиклик:

Агар мутлоқ нейтрофиллар сони $0,5 \times 10^9$ /л дан кам бўлса (500/мкл) ёки тромбоцитлар сони 50×10^9 /л дан кам бўлса (50,000/мкл), нейтрофиллар ва тромбоцитлар сони ушбу қийматлардан юқори тикланмагунча 6 МП ни тўхтатиш керак.

Нейтрофиллар ёки тромбоцитлар сонининг биринчи камайишида кимётерапия препаратлари нейтрофиллар сонига етгандан кейин 100% дозада қўлланилиши керак. $0,75 \times 10^9$ /л (750/мкл) ва тромбоцитлар 75×10^9 /л (75000/мкл). Агар нейтрофиллар сони яна $0,5 \times 10^9$ /л (500/мкл) дан кам бўлса ёки тромбоцитлар сони 50×10^9 /л (50,000/мкл) дан кам бўлса, нейтрофиллар сони $0,75 \times 10^9$ /л (750/мкл) ва тромбоцитлар сони тикланмагунча кимётерапияни тўхтатиш керак. 75×10^9 /л (75,000/мкл). Кейин 6-МП ни 50% дозада олишни давом эттиринг. Агар нейтрофиллар сони $> 0,75 \times 10^9$ /л (750/мкл) ва тромбоцитлар сони $> 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл) бўлса, 6 МП дозани 2-4 ҳафта ичида 75 га кўтарилса, кейин эса 100% га ошириш керак.

Агар нейтрофиллар сони $0,5 \times 10^9$ /л дан кам бўлса (500/мкл) ёки тромбоцитлар сони 50×10^9 /л дан кам бўлса (50,000/мкл) 2 мартадан ортиқ тушса, тиопурин

метаболизмни ўрганиш керак.

Дорини миелонд ёки гепатотоксиклик таъсири кузатилса: 6-меркаптопурин давомийлиги қатъий схемага риоя қилинади.

Гепатотоксиклик: жигар АлТ ёки АСТни нормада 5 баравар кўтарилиши 3 даражалик токсиклик хисобланади ва умумий билирубинни миқдорини аниқлашга тоғри келади, бу текширувни даволаниш жараёнида ҳа 4 ҳафтада қайтариш лозим. Агар трансаминазаларнинг нормадан 5 бараварга кўтарилса химиотерапия даозаси озгартирилмаган ҳолда давом этади лекин бу қуйдаги ҳолат юзага келиши мумкин:

1. Боғланган билирубин 34,2 мкмоль/л (>2.0 мг / дл).

2) АлТ ёки АСТ нормадан 20 баравар юқори (бу токсиклик 4 даражасига тўғри келади), бу камида 2 та тест билан тасдиқланган, улар орасида камида 1 ҳафта ўтиши керак.

Агар кўтарилган билирубин ёки трансаминазлар аниқланса, 6-МП тўхтатилиши ва ҳафтада бир марта текширилиши керак. Трансаминаза даражаси меъёрдан 5 марта кам ва нормал билирубин даражасига етганда тўлиқ дозани тиклаш. Агар жигар дисфункциясининг белгилари давом етса, муқобил терапияни кўриб чиқиш керак.

Ёндош терапия

Гастропротекторлардан фойдаланиш

Гастропротекторларни стероидлар курсига паралел равишда буюриш тавсия этилади. Даволовчи шифокорнинг хоҳишига қараб, H₂ блокаторлари (яъни ранитидин), протон насос блокаторлари (яъни омепразол) ёки сукралфат тавсия этилиши мумкин.

Пневмония, ёгли гепатозга сабаб бўлган инфекциянинг олдини олиш

Сулфаметоксазол / триметопримни триметоприм учун кунига 5 мг / кг дозада, кунига 2 дозада, ҳафтада 3 кун давомида (ёки тиббий муассасада қабул қилинган профилактика схемаларига мувофиқ) қабул қилиш тавсия этилади. Протокол бўйича даволанишнинг бутун даври давомида, шунингдек, тугаганидан кейин 12 ҳафта давомида даволанишни давом эттириш тавсия этилади.

Антиэмитик дорилар

Антиэмитик дорилар клиникада белгиланган режимларга мувофиқ керак бўлганда буюрилиши керак.

Эритроцитлар массаси ва тромбоконцентратни қўйиш

Қон ўрнини босувчи компонентлар филтрланган ёки > 25 Гр дозада нурланган болиши шарт. Трансфузиядан кейинги асоратларни олдини олиш мақсадида.

G-CSF

Узоқ муддатли нейтропения ҳолатида G-CSF препаратлари тери остига ёки томир ичига қўлланилиши мумкин. GM-CSF препаратларини ишлатманг.

Вена ичига иммуноглобулин

Гипогаммаглобулинемия ҳолатларида вена ичига иммуноглобулин препаратларини буюриш даволовчи шифокорнинг ихтиёрида қолдирилади.

9 II БЎЛИМ: СТАНДАРТ ХАВФ ГУРУХИГА МАНСУБ БЕМОРЛАР УЧУН ИККИНЧИ БОСҚИЧ ДАВО ТЕРАПИЯСИ.

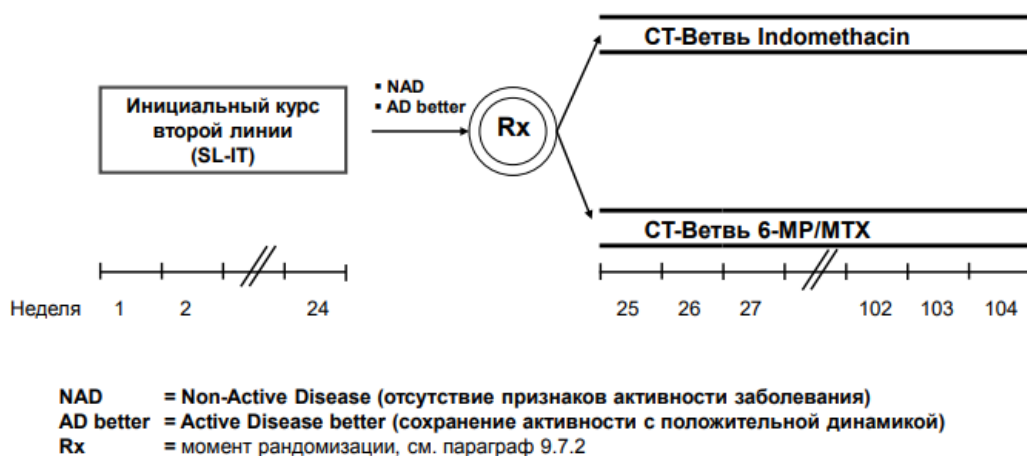
Биринчи даражали терапияга жавоб бермаган ёки биринчи даражали терапияни тугатгандан сўнг реактивацияга учраган хавф органлари бўлмаган беморларда ўчоқларни йўқ қилиш, кейинги реактивация ва/ёки доимий асоратлар хавфини олдини олиш / камайтириш.

II бўлим: даволаш режаси

II Бўлимга киритилган беморларни даволаш режасининг умумий схемаси 10-расмда келтирилган. Барча беморлар 24 ҳафта давомида иккинчи даражали бошланғич терапияни (SL-IT) олишлари керак. Даволашнинг ушбу босқичи охирида унинг натижалари баҳоланади. Дастлабки курс (SL-IT) охирида терапияга (NAD ёки AD better ҳолатга эришиш) жавоб берадиган беморлар куллаб кувватловчи терапияси қўллашдан бирига (индометазин ёки 6 - меркаптопурин/метотрексат) рандомизация қилиниши керак. Бу ҳолатда даволанишнинг умумий давомийлиги 2

йил бўлади.

Раздел II



Шакл 10. II бўлим: умумий даволаш режаси

Иккинчи даражали бошланғич терапия (SL-IT)

SL-IT диаграммаси 11-расмда кўрсатилган ва қуйидагилардан иборат:

- Преднизолон (PRED) 40 мг / м² / кунига 3 дозада кунига 2 ҳафта давомида. 6 ҳафта давомида дозани аста-секин камайтиринг.
- Цитозин арабинозид (Ara-C) 100 мг / м² дозада вена ичига кунига 1 марта 4 кун давомида 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 ҳафталаарида. Ara-C дозани конверсиясиз тери остига киритилиши мумкин.
- Винкристин (VCR) 1.5 мг / м² / кун (мах. 2.0 мг) 1 куни вена ичига 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 ҳафталаарда.

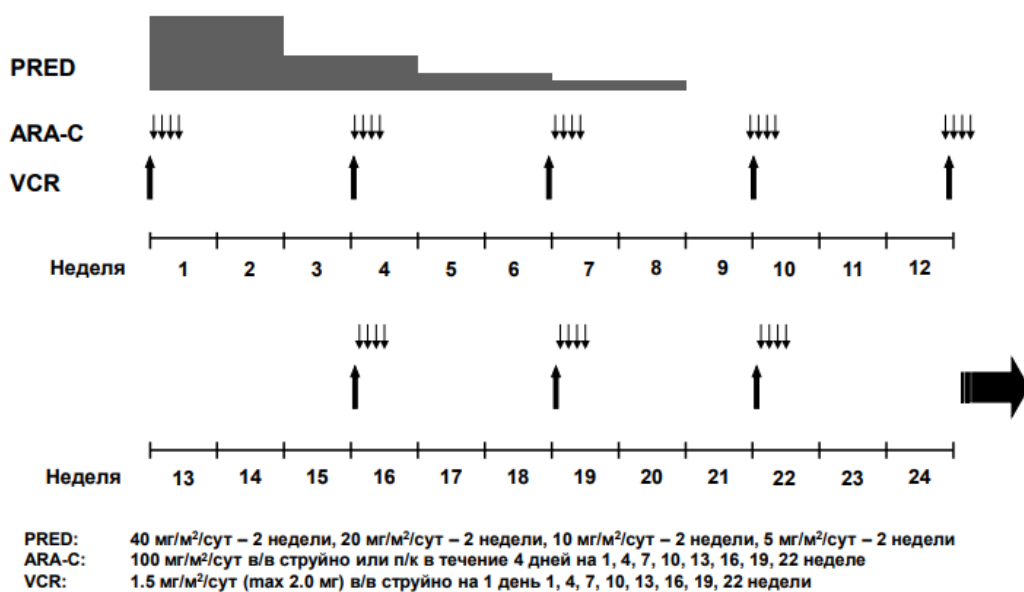
13-ҳафтада давога жавобни баҳолаш. Схема бўйича даволаниш тўхтатилади, бемор фақат касалликнинг аниқ талқин қилинган ривожланиши (янги ўчоқларнинг пайдо бўлиши ёки мавжуд ўчоқлар ҳажмининг аниқ ўсиши) ҳолатида бошқа терапия линиясига ўтказилади. Бошқа барча беморлар II бўлим дастури бўйича даволанишни давом эттиришлари керак.

24-ҳафтада жавобни баҳолаш. NAD ва AD better ҳолати бўлган беморлар қўллаб-қувватловчи даво тайинланиши керак. Агар AD Intermediate ҳолати аниқланса (6 ой ичида суяклардаги ўчоқлар ҳажмида ўзгаришлар бўлмаса), касаллик фаоллигини

ПЭТ/КТ ва / ёки биопсия билан текшириш керак. Касаллик фаоллиги исботланганда, турли хил даволаш усуллари маслаҳат билан муҳокама қилиниши керак.

Агар AD Worse ҳолати (касалликнинг ривожланиши ёки реактивацияси) 13 ҳафтадан сўнг исталган вақтда аниқланса, беморни консултация муҳокамаси билан кутқарув терапиясига ўтказиш керак.

Раздел II: Инициальный курс второй линии

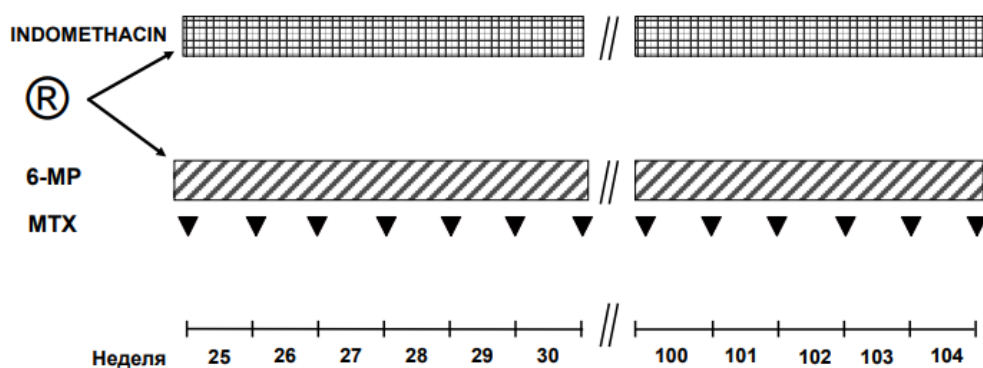


11-расм. II бўлим. иккинчи даражали бошланғич терапия (SL-IT)

Иккинчи даражали парваришлаш терапияси (SL-IT)

SL-IT (даволаш 24 ҳафта) (NAD ёки AD яхши ҳолати) тугаганидан кейин даволаш учун жавоб бор беморлар парваришлаш даволаш "Индометацин" ва "6-MP/MTX" схемаларига рандомизация қилинади.

Раздел II: Поддерживающая терапия



R= момент рандомизации, см. параграф 9.7.2

INDO (Indomethacin): 2 мг/кг/сут ежедневно per os параллельно с гастропротекторами

6-MP (Mercaptopurine): 50 мг/м²/сут ежедневно per os

MTX (Methotrexat): 20 мг/м²/сут 1 раз в неделю per os

"Индометацин" схемаси

Индометацин кунига 2 мг / кг гастропротекторлар билан биргаликда 2 марта. Даволашнинг умумий давомийлиги 24 ой бўлиши керак.

"6-MП / МТХ" схемаси

- 6-меркаптопурин 50 мг / м² / хар куни ичишга. Даволашнинг умумий давомийлиги 24 ой бўлиши керак.
- Метотрексат ичишга ҳафтада бир марта 20 мг / м² / кун. Даволашнинг умумий давомийлиги 24 ой бўлиши керак. (мумкин бўлган дозани ўзгартириш учун 9-бўлимга қаранг)

Боланинг ёши ва вазни бўйича дозани ўзгартириш

Оғирлиги 10 кг дан кам бўлган болалар учун:

- Преднизолон 1,5 мг / кг / кун 2 ҳафта давомида ҳар куни ичишга уч дозада. 6 ҳафта давомида дозани босқичма-босқич камайтириш (ҳар 2 ҳафтада 50% камайтириш). * Цитозин арабинозид (Ага-С) кунига 3,3 мг / кг дозада вена ичига узлуксиз ёки тери остига кунига 1 марта 4 кун давомида 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 бир ҳафта.
- Винкристин (VCR) 0.05 мг / кг (мах. 2.0 мг) 1 куни вена ичига узлуксиз 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 ҳафталарда.
- 6-меркаптопурин кунига 1,7 мг / кг/кун. Даволашнинг умумий давомийлиги 24 ой бўлиши керак.
- Метотрексат ҳафтасига бир марта ичишга 0,67 мг / кг. Даволашнинг умумий

давомийлиги 24 ой бўлиши керак.

- Индометацин дозаси боланинг тана вазнига қараб ҳисобланади. Оғирлиги 10 кг дан кам бўлган болаларда дозани ўзгартириш талаб қилинмайди.

Токсиклик туфайли дозани ўзгартириш

Цитарабин (Ага-С)

Иситма чиқиши туфайли Ага-С тўхтатилмаслиги керак, чунки бу унинг қўлланилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Агар тошма ёки конъюнктивит ривожланиши туфайли 3-4 даражали токсиклик ривожланса, Ага-С симптомларнинг оғирлиги пасайгунча тўхтатилиши керак. Агар иситма ривожланса, сиз парацетамол билан премедикациядан фойдаланишингиз мумкин. Токсиклик туфайли индометацин дозасини ўзгартиш амалга оширилмайди. 14 ёшгача бўлган болаларда индометацинни узок муддат қўллаш билан гепатотоксиклик мавжуд бўлганлиги сабабли, кейинги текширувлар пайтида жигар фаолиятини назорат қилиш керак. Индометацинни самарали гастропротекторлар билан биргаликда юбориш керак. LСН-IV, версия 1.0 апрел 13, 2011 (ноябр 25, 2012 дан тузатишлар билан)

Метотрексат (МТХ) ва 6-меркаптопурин (6-МП)

* Гематологик токсиклик. Агар мутлоқ нейтрофиллар сони $0,5 \times 10^9$ /л дан кам бўлса (500/мкл) ёки тромбоцитлар сони 50×10^9 /л дан кам бўлса (50,000/мкл), нейтрофиллар ва тромбоцитлар сони ушбу қийматлардан юқори тикланмагунча 6-МП ва МТХ тўхтатилиши керак. Нейтрофиллар ёки тромбоцитлар сонининг биринчи камайишида кимётерапия препаратлари нейтрофиллар сонига етгандан кейин 100% дозада қўлланилиши керак. $0,75 \times 10^9$ /л (750/мкл) ва тромбоцитлар 75×10^9 /л (75000/мкл). Агар нейтрофиллар сони яна $0,5 \times 10^9$ /л дан кам (500/мкл) га камайтирилса ёки тромбоцитлар сони 50×10^9 /л дан кам бўлса (50,000/мкл), нейтрофиллар сони $> 0,75 \times 10^9$ /л (750 /мкл) ва тромбоцитлар сони $> 75 \times 10^9$ /л (75,000 /мкл). Кейин 6-МП ва МТХ ни 50% дозада олишни давом эттиринг. Агар нейтрофиллар сони $> 0,75 \times 10^9$ /л (750/мкл) ва тромбоцитлар сони $> 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл) бўлса, 6 - МП ва МТХ дозасини 75% га, сўнгра 2-4 ҳафта ичида 100% га ошириш керак. Агар нейтрофиллар сони $0,5 \times 10^9$ /л дан кам бўлса (500 /мкл) ёки

тромбоцитлар сони 50×10^9 /л дан кам бўлса (50,000/мкл) 2 мартадан ортиқ бўлса, қуйида тавсифланган схема бўйича тиопурин метаболизмини ўрганиш керак. Миелоид ёки гепатотоксиклик туфайли препарат тўхтатилса, сиз киритишни" ушламаслигингиз " керак, уларни қўшимча равишда бажаринг. 6-МП ва МТХ топшириқларини тиклаш схемага қатъий мувофиқ амалга оширилиши керак.

* Гепатотоксиклик. Агар АЛТ ва АСТ даражаси нормадан 5 баравар ошса, бу токсикликнинг 3-даражасига тўғри келади, умумий билирубин даражасини аниқлаш керак. АЛТ, АСТ ва умумий билирубин ҳар 4 ҳафтада текширилганда меъёрдан 5 баравар кўп бўлса, дори бекор қилинмайди, лекин қуйидагилар кузатилиши мумкин:

3) боғланган билирубин 34.2 ммоль/л (>2.0 мг / дл).

4) АЛТ ёки АСТ нормадан 20 баравар юқори (бу 4 токсиклик даражасига тўғри келади), бу 1 ҳафта ичида камида 2 та таҳлил билан боҳоланади. Агар кўтарилган билирубин ёки трансаминазлар аниқланса, метотрексат ва 6-МП тўхтатилиши ва ҳафтада бир марта мониторинг ўтказилиши керак. Трансаминаза даражаси 5 меъёрдан кам ва нормал билирубин даражасига етганда тўлиқ дозани тиклаш. Агар жигар дисфункциясининг белгилари давом этса, альтернатив терапияни кўриб чиқиш керак.

10 Ш БЎЛИМ: ХАВФ ОРГАНЛАР ШИКАСТЛАНГАН БЕМОРЛАР УЧУН "ҚУТҚАРУВ ТЕРАПИЯСИ"

I бўлим терапиясидан ўтган ва қуйидаги мезонларга жавоб берадиган беморлар:

- Терапиянинг 6-ҳафтасида (1-курсдан кейин) хавф органларида касалликнинг ривожланиши (AD worse) ёки терапиянинг 12-ҳафтасида (2-курсдан кейин) хавф органларида AD worse ёки AD intermediate ҳолати.
- XII жадвалда кўрсатилганидек, белгиланган вақт оралиғида аниқ талқин қилинган оғир хавф аъзолар дисфункциясининг мавжудлиги (гематопоез бузилиши, жигар функциясининг бузилиши ёки иккаласи).
-

Гематопоезнинг бузилиши (иккала мезон ҳам бажарилиши керак)	Hb <70 г/л ва/ёки трансфузион қарамлик
	Тромбоцитлар <20*10 ⁹ /л ва/ёки қон қуйиш қарамлиги
ВА/ЁКИ	
Жигар функциясининг бузилиши (ёки оқсил йўқотилиши билан овқат ҳазм қилиш бузилиши) (иккита мезондан камида биттаси бажарилиши керак)	Умумий оқсил <55 г/л ёки қон қуйиш қарамлиги Альбумин <25 г/л ёки қон қуйиш қарамлиги

III бўлимда жавоб мезонлари

III бўлим шунингдек NAD, AD better, AD intermediate ва AD worse жавоб тоифаларидан фойдаланади. Уларнинг фикрига кўра, терапияга жавоб NAD ёки AD better деб таърифланади. AD intermediate ва AD worse ҳолатлари жавоб бермаслик, шунингдек, унинг сабабларидан қатъи назар, эрта ўлим ҳисобланади.

J J. Donadieu et al. шкаласи [50] беморнинг умумий ҳолатини аниқроқ ва объектив баҳолашга ва ўта оғир касаллик ҳолатларида даволанишга жавоб беришга имкон беради. Бир касаллик фаоллигини баҳолаш тизимидан бошқасига ўтиш XII жадвалда келтирилган.

Параметры (варианты)	Проявления параметров (модальности)	Баллы
Кости (а)	Боль	1
	Отсутствие боли	0
Кости(в)	Сдавление других органов (орбита или спинной мозг)	2
	Отсутствие сдавления	0
Лихорадка (>38.5 °С)	Да	1
	нет	0
Лёгкие: клиническая картина	Пневмоторакс	2
	интерстициальное поражение на рентгенограмме или КТ	1
	нормальная картина при рентгенографии или КТ	0
Лёгкие: функции	ИВЛ или PFT <50%	5
	Кислородотерапия или PFT 50-80%	2
	Нет нарушения функций, цианоза, потребностей в кислородотерапии	0

Кожа: площадь поражения	25%	2
	5-25%	1
	Менее 5%	0
Мякотканая опухоль (включая ЦНС)	5 см max диаметр	2
	2-5 см max диаметр	1
	0-2 см max диаметр	0
Лимфатические узлы (> 2 см)	Да	1
	нет	0
Печень	Ниже пупка	2
	Увеличена, но выше пупка	1
	Не увеличена	0
Селезёнка	Ниже пупка	2
	Увеличена, но выше пупка	1
	Не увеличена	0
Печень (ферменты)	>10 N	2
	3 - 10 N	1
	< 3 N	0
Печень (гамма-ГТФ)	> 10 N	2
	3 - 10 N	1
	< 3 N	0
Альбумин	Потребность в трансфузиях в течение недели	3
	Не переливали, но < 30 г/л	1
	> 30 г/л	0
тромбоциты: потребность в трансфузиях за неделю	более 2 трансфузий	4
	1 или 2 трансфузий	3
	Тромбоцитопения (< 100 x10 ⁹ /L), без трансфузий	2
	Тромбоциты в норме	0
эритроциты: потребность в трансфузиях за неделю	более 2 доз (> 20 мл/кг/нед)	4
	1 или 2 дозы (10-20 мл/кг/нед)	3
	Hb менее 100 г/л, без трансфузий	1
	без трансфузий	0

Таблица XIII: Оценка ответа в Разделе III

Категория ответа (критерии HS)		Баллы активности заболевания
ответ	Non-Active Disease	0-1 балла
	AD better	2-7 баллов И снижение на ≥ 4 пункта по сравнению с баллами до начала терапии спасения
Отсутствие ответа	AD intermediate	2-7 баллов И снижение на < 4 пункта или > 7 баллов И отсутствие увеличения по сравнению с баллами до начала терапии спасения
	AD worse	Какое-либо увеличение числа баллов по сравнению с баллами до начала терапии спасения

Даволаш режаси

Общая концепция лечения Раздела III представлена на **Рисунке 19**.

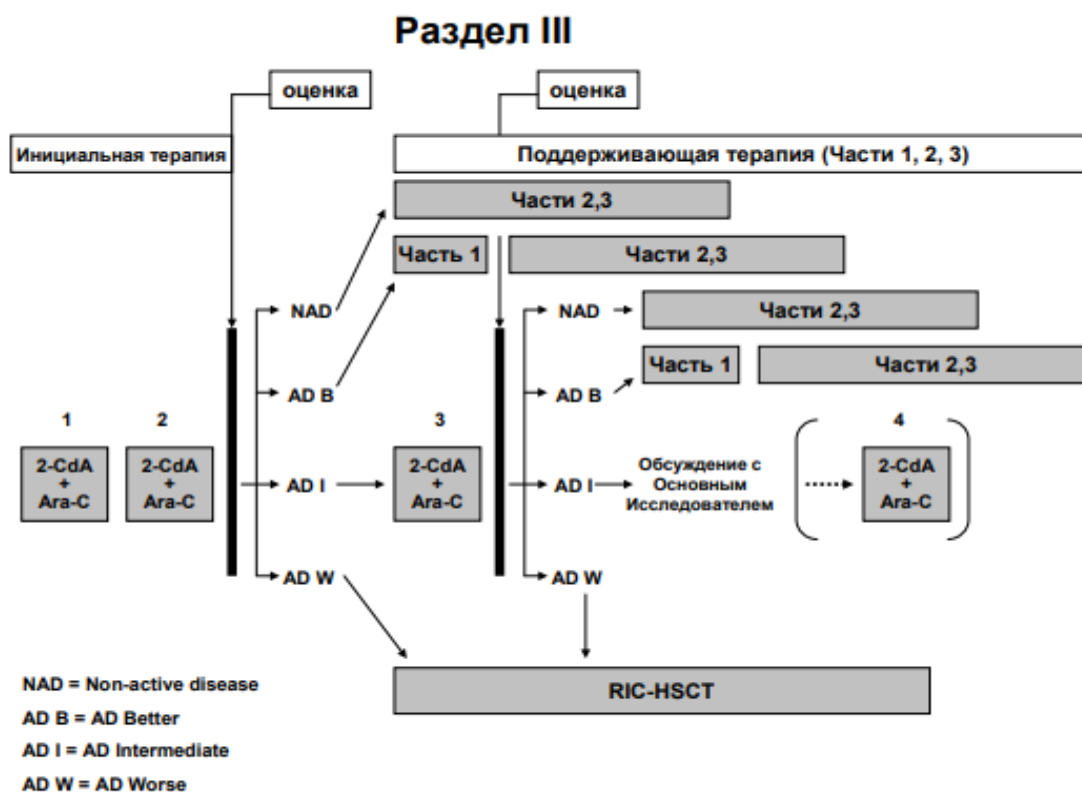


Рис 19. Раздел III: Общий план терапии спасения для больных ГКЛ из группы риска

Дастлабки терапия 2-CdA/Ara-C нинг 2 курсидан иборат.

Ҳар бир 2-CdA / Ara-C курс (шакл 13) иборат:

* **Цитозин арабинозид (Цитарабин, Ara-C)** 500 мг/м² 250 мл/м² физиологик эритмада кунига 2 марта 5 кун давомиди 2 соатлик вена ичига инфузия сифатида 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 ва 109 соат. Шундай қилиб, Ara-C нинг кунлик дозаси 1000 мг/м² ни ташкил қилади. Ara-C курснинг биринчи куниди ўтказилади.

* **2-хлородеоксиаденозин (2-CdA, Кладрибин, Леустатин)** 9 мг / м² / кунига 2 соатлик вена ичига инфузия сифатида 5 кун мобойнида ўтказилади. 2-CdA инъекциялари курснинг иккинчи кунидан бошланади ва 23, 47, 71, 95 ва 119 соатларда амалга оширилади (шунинг учун 2-CdA ва Ara-C инъекциялари бир вақтнинг ўзида амалга оширилмаслиги керак).

Раздел III: Инициальная Терапия, Блок Ara-C / 2-CdA



Схема 13. III бўлим: инициал 2 даражали терапиясининг бир курси (2-CdA/Ara-C) схемаси

Иккинчи курс биринчи курс терапиясини бошлашдан олдин терапияга жавобнинг хусусиятлари истиқболли баҳолаш учун ҳужжатлаштирилиши керак, аммо иккинчи курснинг ўзи биринчисига жавобдан қатъи назар амалга оширилиши керак. Курслар орасидаги интервал одатда 4 ҳафта. Иккинчи курс умумий қон тестининг кўрсаткичларидан қатъи назар, даволаниш бошланганидан кейин бешинчи ҳафтада бошланади. Курслар орасидаги интервал фақат қонроқсиз инфекциялар ёки бошқа жиддий асоратлар ҳолатларида узайтирилиши мумкин. **2-CdA/Ara-C нинг 2 курсидан кейин жавобни баҳолаш ва кейинги терапия тўғрисида қарор қабул қилиш**

Иккинчи курсдан кейинги жавобни баҳолаш унинг бошланишидан бошлаб бешинчи ҳафтада (яъни, "қутқарув терапияси" бошланганидан кейин 9-10 ҳафта ичида ёки курслар орасидаги интервални узайтириш ҳолатларида бошқа вақтларда) амалга оширилиши керак. Кейинги даволаниш ушбу вақт оралиғида жавобни баҳолашга қараб амалга оширилади. Шундай қилиб, қуйидаги ҳолатлар мумкин:

- AD Worse ("қутқарув терапияси" бошланишидан олдинги рейтинг билан ЎЛСиштирганда). Бундай ҳолларда RIC-ТГСК IV Бўлимга мувофиқ тавсия этилади.

- AD Intermediate ("қутқарув терапияси" бошланишидан олдинги баҳолаш билан ЎЛСиштирганда). AD Intermediate жавоби бўлган беморлар 2-курс бошланганидан кейин 28 ва 35 кунларда 2-Сда / Ara-C нинг учинчи курсини оладилар. 3-курсни бошлаш учун гематопоезни тиклаш керак (нейтрофиллар $>0,75 \times 10^9 / л$ ва тромбоцитлар $> 75 \times 10^9 / л$).

- AD Better ("қутқарув терапияси" бошланишидан олдинги рейтинг билан ЎЛСиштирганда). Ушбу беморлар парваришлаш терапиясининг 1-қисмини 10.5.2.1-

бандга мувофиқ олишади

-NAD ("қутқарув терапияси") бошланишидан олдинги балл билан ЎЛСиштирганда). Ушбу беморларга 1-қисм даволанмайди, лекин тўғридан-тўғри 2-қисм парваришlash терапияси билан 10.5.2-бандга мувофиқ даволанади.

3-курсдан кейин жавобни баҳолаш 2-CdA/Ara-C

Жавобни баҳолаш 4-курс бошланганидан 5-3 ҳафта ўтгач амалга оширилади. Қуйидаги ҳолатлар мумкин:

- AD Worse ("қутқарув терапияси" бошланишидан олдинги рейтинг билан ЎЛСиштирганда). Бундай ҳолларда RIC-ТГСК IV Бўлимга мувофиқ тавсия этилади.

- AD Intermediate ("қутқарув терапияси" бошланишидан олдинги баҳолаш билан ЎЛСиштирганда). Ушбу беморларнинг тақдири Миллий ГИ билан муҳокама қилиниши керак. Батафсил муҳокамадан сўнг, 4-курсдан кейин 2-28 кун ичида 35-Сда/Ара-С нинг 3-курсини ўтказиш мумкин. 4-курсни бошлаш учун гематопоезни тиклаш керак (нейтрофиллар $>0,75 \times 10^9 /л$ ва тромбоцитлар $> 75 \times 10^9 /л$).

- AD Better("қутқарув терапияси"бошланишидан олдинги рейтинг билан ЎЛСиштирганда). Ушбу беморларга 1-қисм 10.5.2-бандга мувофиқ парваришlash терапияси берилади.

- NAD ("қутқарув терапияси"бошланишидан олдинги балл билан ЎЛСиштирганда). Ушбу беморларга 1-қисм даволанмайди, лекин тўғридан-тўғри 2-қисм парваришlash терапияси билан 10.5.2-бандга мувофиқ даволанади.

Терапияга жавобни кейинги баҳолаш

4-CdA/Ara-C нинг 2-курсидажавобни баҳолаш ҳужжатлари бошланганидан 4-5 ҳафта ўтгач амалга оширилади. Суяк илиги тўлиқ тикланиши шарти билан 2-CdA/Ara-Сда курсларининг максимал сони 6 тагача.

ЛХГ нинг рефрактер шакли бўлган беморларда терапия ўтказиш у пациентов юқори хавфли кўп тизимли шаклга эга беморларда республика шифокорлар Кенгашининг қарорига биноан метотрексатдан фойдаланиш мумкин.

1-босқич

- Кунига винбластин 6 мг/м^2 вена ичига 1, 2, 3, 4, 5, 6-метотрексат килишдан олдин .
- Метотрексат кунига 500 мг/м^2 , 24 соат давомида вена ичига инфузия, терапиянинг 1, 3, 5, 7, -ҳафтасининг 1-кунида. 48 ва 54-соатларда кон плазмасидаги метотрексат концентрацияси аниқланади ва 12 мг/м^2 калций фолинат қўлланилади
- Prednisolone 40 мг/м^2 кун ичишга 1-28 кунгача кейин камайтиради.

Агар тўлиқ таъсирга эришилса, парваришlash билан даволаш амалга оширилади. Бирламчи лезёнларнинг сақланиши билан-2-босқич.

2-босқич

- Кунига винбластин 6 мг/м^2 вен ичига 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12- хафта метотрексат киритилишидан олдин
- Метотрексат кунига 500 мг/м^2 , 24 соат давомида вена ичига инфузия, терапиянинг 1, 7, 9, 11-хафтасининг 1-кунида. 48 ва 54-соатларда қон плазмасидаги метотрексат концентрацияси аниқланади ва 12 мг/м^2 калций фолинат қўлланилади
- Преднизолон 40 мг/м^2 кунига оғиз ичига 7 хафтадан бошлаб 12 хафтасигача.

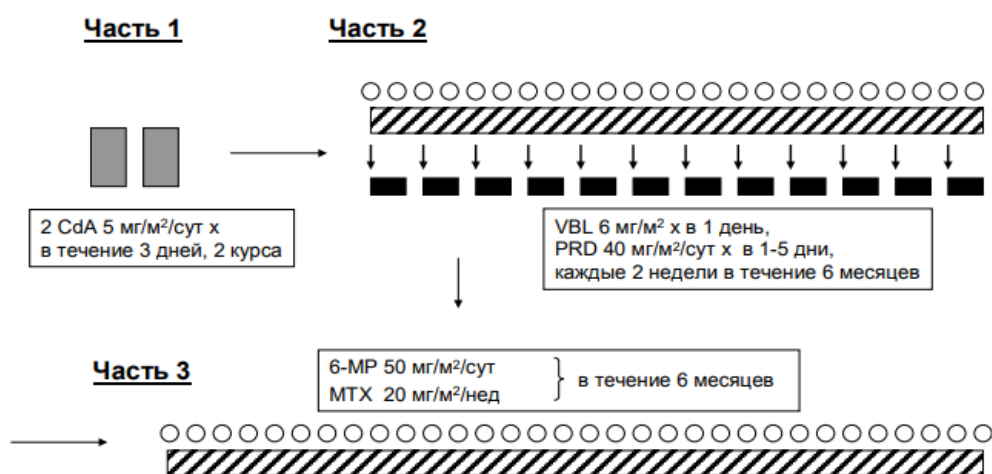
Қўллаб-қувватловчи даволаш. Тўлиқ таъсирга эга беморларда 1-хафтанинг 7-кунида ёки ижобий динамикага эга ёки 2-босқичдан кейин олинган тўлиқ таъсирга эга беморларда 1-хафтанинг 13-кунида бошлаш керак.

- Винбластин/кунига 6 мг/м^2 вена ичига 1-куни ҳар 3 хафтадан 12 ойгача терапия бошланганидан кейин.
- Метотрексат кунига 20 мг/м^2 в сутки ичишга 1 хафтада 1 марта 12 ойгача оғиз орқали.
- Меркаптопурин 50 мг/м^2 , оғиз орқали, терапия бошланганидан бошлаб ҳар куни 12 ойгача (сут ичманг).
- Преднизолон 40 мг/м^2 кунига оғиз орқали 1-5 кунларда ҳар 3 хафтада терапия бошланганидан 12 ойгача.

Қўллаб қувватловчи терапияси

III бўлим парваришlash терапияси 14-расмда келтирилган.

Раздел III: Поддерживающая терапия



Расм 14. Таъминот терапияси

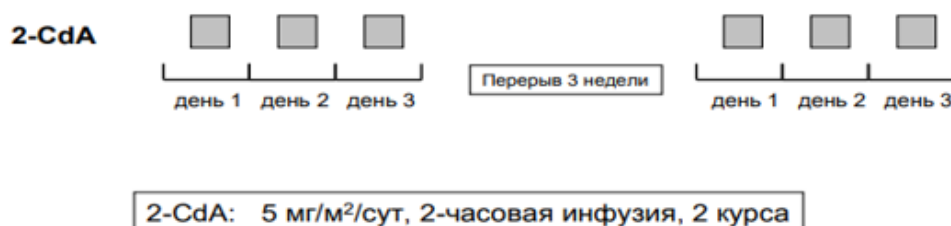
Куллаб кувватловчи терапияси / 1-Қисм

1-қисм терапия 21 кундан кейин бошланади 2 - CdA/Ara-C курслари 2, 3 ёки 4 AD ҳолати яхши бўлган беморларда (илтимос, 2 - CdA/Ara-C курсларига нисбатан турли дозалар ва давомийликка эътибор беринг).

Иккинчи курс биринчиси бошланганидан 21 кун ўтгач бошланади. Уни бошлаш учун умумий қон тестининг кўрсаткичларини тиклаш керак (нейтрофиллар $>0,75 \times 10^9 /л$ ва тромбоцитлар $> 75 \times 10^9 /л$) (15-расм). Ҳар бир курс қуйидагилардан иборат:

* 2-хлороеоксиаденозин (2-CdA, Кладрибин, Лестатин) 5 мг / м² / кун 2-соат вена ичига кунига 3 кун давомида инфузион.

Раздел III: Поддерживающая терапия Часть 1



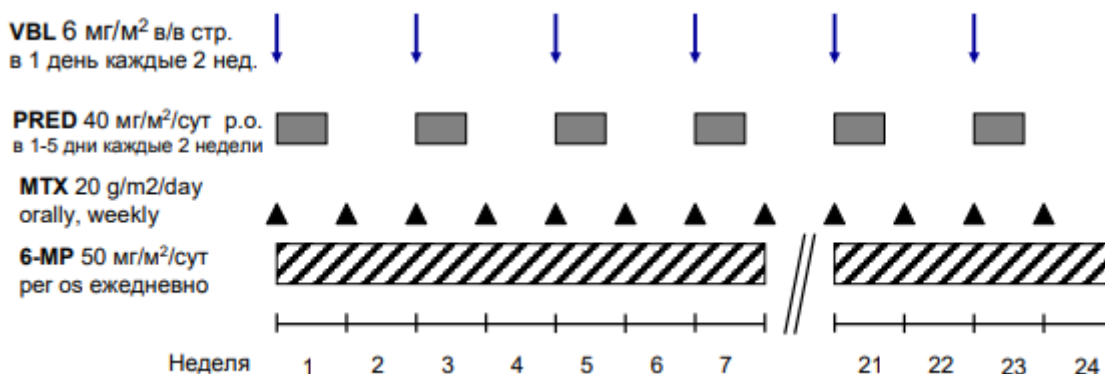
Куллаб кувватловчи терапияси / 2-Қисм

2-қисм терапия NAD ҳолатига эришган беморларда 21-CdA/Ara-C нинг 2, 3 ёки 4-курслари бошланганидан 2 кун ўтгач ёки 1-қисм парваришlash терапиясини тугатгандан сўнг (тўлиқ жавоб бўлмаган ҳолларда) бошланади ва 24 ҳафта давомида амалга оширилади (16-расм):

- Винбластин 6 мг / м² в.и ҳар 2 ҳафтада.
- Преднизолон 40 мг / м² / кун, 3махал ичишга 1-5 кун ичида ҳар 2 ҳафтада (шундай қилиб, жами 12 ВБЛ/ПРЕД цикллари амалга оширилади)
- 6-меркаптопурин (6-МП) 50мг/м² ҳар кун ичишга 24 ҳафта ичида
- Метотрексат (МТХ) 20мг/м² ҳар кун ичида оғиз орқали 24 ҳафта давомлигида

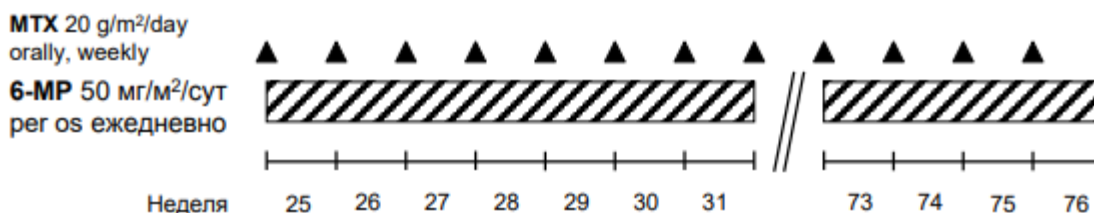
Раздел III: Поддерживающая терапия

Часть 2



Раздел III: Поддерживающая терапия

Часть 3



Расм 17. Таъминот терапияси: 2-қисм ва 3-қисм

Куллаб-Кувватлантирувчи Терапияси / 3-Қисм

Куллаб-Кувватлантирувчи терапияси барча беморларда 2-қисм терапияси тугагандан сўнг бошланади ва 12 ой давомида амалга оширилади (16-расм).

Таъминот терапиясининг 3-қисми 6-меркаптопурин ва Метотрексатни оғиз орқали юборишдан иборат:

- 6-меркаптопурин (6-МП) 50 ой давомида кунига 2 мг / М12 дозада
- Метотрексат (МТХ) ҳафтасига 20 мг / м² дозада 12 ой давомида

Боланинг йоши ва вазни бўйича дозани ўзгартириш:

- Ага-С: <10 кг оғирликдаги болаларда, ҳаётнинг биринчи ойидаги болалар бундан мустасно, Ага-С дозаси 16,5 мг / кг / маъмурият бўлиши керак, бу 33 мг / кг / кунга тўғри келади.
- 2-CdA: <10 кг оғирликдаги болаларда, 2-CdA дозаси:

- 0,3 мг / кг / 2-CdA/Ara-C курсларида кун (standart 2-CdA доза ҳисобланади 5 мг / м² / кун)

- 0,15 мг / кг / кун 2-CdA курсларида 1-қисм парваришlash терапияси (2-CdA стандарт дозаси 5 мг / м² / кун)

Ҳозирги қутқарув протоколи схемалари Клофарабин дан фойдаланишни ўз ичига олади, паст ёки юқори хавфли азо касалликларининг кўп релапслари бўлган беморлар учун тасдиқланган ЛХГ да одатда 25 мг / м² дозасида қўлланилади 5 кун давомида ҳар 28 кун. Гематопозтик токсикликка ёки узоқроқ даволаниш зарурлигига қараб қўшимча цикллари бир хил суткалик дозада буюрилиши мумкин, аммо 3 кунгача камайиши билан.

Рағбатлантирувчи натижалар, шунингдек, BRAF ингибиторлари учун камида иккита муҳим талаб, яъни ЛХГ билан оғриган беморларда уларнинг ин виво фаоллиги тез клиник жавоб билан тасдиқланган. Оғир, ҳаёт учун хавфли ЛХГ бўлган беморлар учун тезкор клиник жавоб аҳамиятга эга. Ҳозирда нашр этилган бир қатор педиатрия тадқиқотлари вемурафениб ва траметиниб таъсирчан тезкор жавобни намойиш этади барқарор таъсирга BRAF ингибиторлари ёрдамида эришиш мумкинлигини исботлайди. BRAF ингибитори препаратларини қабул қилишнинг дозаси ва давомийлиги тиббий консултация асосида аниқланади.

Қўллаб қувватловчи терапия

Инфузион терапия ва парентерал овқатланиш. Терапияни бошлашдан олдин битта ёки икки каналли Марказий веноз катетерни ўрнатиш тавсия этилади. Кимётерапия давомида инфузион терапия ҳажмини икки барабар ошириш керак (яъни 3 л / м² /24 соат ёки 10кг дан кам бўлган болалар учун 200 мл/кг). Истисно-катта ҳажмдаги суюқликда суюлтирилган кимётерапия препаратларини қўллаш. Чиқарилган сийдик ҳажми бошқариладиган суюқлик ҳажмининг камида 60% бўлиши керак. Диурезни ҳар 4-6 соатда ҳисоблаш керак.

* Агар диурез камайса, фуросемид 0,5 мг/кг тавсия этилади (максимал 20 мг / кг).

* Умумий қон текшируви, жигар ва буйрак функциялари билан боғлиқ сарум биокимёвий параметрларини аниқлаш ва электролитлар ҳар куни барқарорлашгунча ёки ҳатто клиник кўрсаткичлар мавжуд бўлганда ҳам тез-тез бажарилиши керак.

* Парентерал овқатланишдан фойдаланиш овқатланишни қўллаб-қувватлаш учун афзал қилинган вариант ҳисобланади.

* Гипоалбуминемия билан оғриган беморларда Альбумин даражаси 30 г /л дан юқори (яъни 3,0 г / дл) га етгунча албуминни юбориш тавсия этилади.

* Вена ичига 400 мг/кг Иммуноглобиг ҳар 3-4 ҳафтада тавсия этилади. Тиббий муассасанинг қоидаларига мувофиқ уни жорий этишнинг бошқа схемалари мумкин.

Антибактериал терапия тиббий муассасанинг белгиланган қоидаларига мувофиқ фебрил нейтропенияни даволаш учун кенг спектрли антибиотиклар ва антифунгал терапиядан фойдаланиш тавсия этилади. Тиббий муассасанинг белгиланган қоидаларига мувофиқ замбурут инфекциясини, айниқса аспергиллозни олдини олиш учун профилактика терапиясини ўтказиш тавсия этилади.

Pneumocystis jiroveci келтириб чиқарадиган инфекциянинг олдини: олиш: сульфаметоксазол / триметопримни кунига 5 мг / кг дозада, кунига 2 дозада, ҳафтада 3 кун давомида (ёки маҳаллий профилактика схемаларига мувофиқ) қабул қилиш тавсия этилади. Протокол бўйича даволанишнинг бутун даври давомида, шунингдек, туганидан кейин 12 ҳафта давомида даволанишни давом еттириш тавсия этилади.

Қон таркибий қисмларини қуйиш иммунитетни заиф беморларга қон қуйишнинг амалдаги минтақавий қоидаларига мувофиқ амалга оширилиши керак. Оқ қон ҳужайраларининг камайиши ва қон таркибий қисмларининг нурланишини > 25 Г \bar{y} дозасида бажариш тавсия этилади.

Дексаметазон билан кўз томчилари. Ага-С терапияси пайтида 0,1% дексаметазон ёки иккала кўзга табиий ёш билан кўз томчиларини кунига 3 марта 6 кун давомида томизиш тавсия этилади. Кўз томчиларини 6 кундан ортиқ муддатга буюриш мумкин, агар бу муассаса қоидаларида назарда тутилган бўлса.

Бифосфонат терапияси рецидив остеопорозни даволашда ижобий таъсир кўрсатади. Даволаш схемаси болаларда олти дозадан иборат. Памидронатни 1 мг / кг дозада , 4 ҳафта оралиғида қўллаш тавсия этилади. Бошқа бифосфонатлар золедронат ва алендронат каби оғиз орқали қабул қилинган ҳам бўлган болаларда остеоартритни даволашда самарали ҳисобланади. Остеопороз ташхиси эндокринолог томонидан белгиланади ва даволаш минераллар ва Д витаминини тўлдириш билан комбинацияланган терапияни ўз ичига олади.

Антиеметик даволаш муассасасининг қоидаларига мувофиқ амалга оширилиши мумкин.

Г-КСФ G-CSF 5 мг / кг нейтрофил сони тикланмагунча ҳар куни тери остига ёки томир ичига киритилади контрэндикке емас ва институционал процедураларга мувофиқ қўлланилиши мумкин. GM-CSF ва Peg G-CSF дан фойдаланиш тавсия этилмайди ва асосий касаллик фаолиятига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

11 В БЎЛИМ: ИЗОЛЯЦИЯ ҚИЛИНГАН ЎСИМТА ВА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВ МНС-ЛХГ МОНИТОРИНГ ВА ДАВОЛАШ

- ЛХГ исботланган барча беморлар ва МРТда ўтказилган терапиядан қатъи назар, ЛХГ ҚД-МНС белгилари аниқланди (шу жумладан LCH-IV протоколининг бирон бир бўлимига кирмаган беморлар).

- Изоляция қилинган МНС-ЛХГ билан оғриган беморлар (шу жумладан, гипоталамик-гипофиз минтақасида тасдиқланган ўчоқ мавжуд бўлган изоляция қилинган қандсиз диабет). ЛХГ ташхиси тасдиқланган ва ЛХГда МНС шикастланишининг рентгенологик белгилари бўлган беморларда МНСда очоғлардан биопсия қилиш мажбурий эмас.

Мия биопсияси

Мия биопсияси фақат ЛХГ ташхисини экстракраниал шикастланишлар билан биопсия билан текшириб бўлмайдиган беморларда кўрсатилади. Паренхимал хосилаларни стереотактик биопсияси, айниқса мия илдизида, МНС ташқарисидаги мавжуд ўчоқлар контекстида жуда камдан-кам ҳолларда кўрсатилиши мумкин. Биопсия тўғрисида даволовчи шифокорнинг қарори фақат клиник кўрсатмаларга асосланиши керак.

Изоляция қилинган МНС-ЛХГ бўлган беморларни текшириш Даволашдан олдин асосий текширув қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

Краниоспинал МРТ (қуйида "МРТ бўйича тавсиялар" га қаранг) Фақат стандартлаштирилган "МРТ бўйича тавсиялар" га қатъий риоя қилиш беморда ўсимта зарарланишини тўғри баҳолашга ва энг муҳими, маълум бир бемор учун терапияни тўғри танлашга имкон беради.

МРТ учун тавсиялар:

Текширувдан мақсад нейродегенератив (серебеллум, базал ганглионлар, мия илдизи) ва шиш (гипоталамик-гипофиз минтақаси, мембраналар, эпифиз беши, қон томир плексузи) зарарланишлардан иборат. Шунинг учун мианинг МРТ, айниқса дастлабки текширув пайтида, гипоталамик-гипофиз минтақасини ва бутун миани қамраб олиши керак [34,37]. Имтиҳон қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

- МТС контрасти билан ингичка аксиал T1 оғирликдаги кетма-кетликлар
- Гипоталамик-гипофиз минтақаси учун ингичка коронар ва сагитал T1 оғирликдаги кетма-кетликлар (қалинлиги <3 мм)
- Бутун мия минтақаси учун аксиал T2 оғирликдаги кетма-кетлик ва FLAIR кетма-кетлиги (қалинлиги <5 мм)
- Мия ва гипоталамик-гипофиз минтақаси учун коронар ва сагитал T1 оғирликдаги

контрастли кетма-кетлик

ҚД-МНС-ЛХГ нинг оғирлигини радиологик баҳолаш

МРТ расмининг узунлиги ва хусусиятларига қараб ҚД-МНС-ЛХГ жиддийлигининг 3 тоифаси мавжуд:

- - Енгил: базал ганглионларда ва дентат ядросида (Т1) сигналнинг кучайиши ва серебеллумнинг оқ моддасида маҳаллий сигнал кўпайиши (Т2), айниқса дентат ядроси билан тўғридан-тўғри боғлиқ.
- - Ўртача: "енгил" жиддийлик билан бир хил хусусиятлар, бундан ташқари, мия илдизи, таламус ва корпус каллосумда ғайритабиий кўпайган сигнал мавжуд.
- -Оғир: "ўртача" жиддийлик билан бир хил хусусиятлар, бундан ташқари, кулранг моддада, шунингдек субкортикал ва перивентрикуляр оқ моддада ўзгаришлар мавжуд [36,39].

Даволаш режаси

Бир курс 2-хлорозексиденосин 5мг/м²/кун, 250 мл/м² физиологик эритмада, 5 кун давомида кунига 2 соатлик томир ичига инфузия.

4 ҳафта оралиғида олти курсни (максимал) ўтказиш тавсия этилади. Иккинчи, тўртинчи ва олтинчи курслардан сўнг МРТ ёрдамида терапияга жавобни баҳолаш керак.

Барча беморлар камида 2 курсни олишлари керак, терапияга жавобга қараб кейинги даволаниш тўғрисида қарор қабул қилинади.

Иккинчи курсдан сўнг:

- Икки курсдан кейин даволанишга тўлиқ ёки қисман жавоб берган беморлар яна 2 та терапия курсини олишлари керак.

Тўртинчи курсдан кейин:

- Иккинчи курсдан кейин терапияга тўлиқ жавоб қузатилган ва тўртинчи курсдан кейин давом этадиган ҳолларда даволанишни тўхтатиш керак. Бемор динамик қузатувга тортилади.
- Иккинчи курсдан кейин қисман жавоб ва тўртинчи курсдан кейин тўлиқ жавоб қайд этилган ҳолларда, беморлар яна 2 та терапия курсини олишлари керак.
- Тўрт курсдан кейин қисман жавоб давом этадиган ҳолларда, яна 2 терапия курси талаб қилинади.

Изоляция қилинган тумороз МНС ЛХГ учун жавобнинг баҳолаш мезонлари

Терапияга жавобни баҳолашни стандартлаштириш учун ўзгартирилган RECIST мезонлари ишлатилади [42,49] (Жадвал XV).

Жадвал XV. Тумороз МНС-ЛХГ учун терапияга жавоб беришнинг радиологик мезонлари

Категории ответа	Определения
Полный ответ (Complete response, CR)	Исчезновение всех очагов опухолевого ЦНС-ГКЛ
Парциальный ответ (Partial response, PR)	Как минимум 30% уменьшение самого длинного диаметра (LD) единичного образования или суммы LD нескольких образований
Стабильный процесс (Stable disease, SD)	Отсутствуют критерии PR или PD
Прогрессия заболевания (Progressive disease, PD)	Увеличение более чем на 20% LD единичного образования или суммы LD нескольких образований, или появления новых очагов

МНС-ЛХГ ни даволаш

Бугунги кунда клиник белгилар мавжуд бўлмаган ҳолларда изоляция қилинган радиологик нейродегенерацияси бўлган беморларни даволаш бўйича умумқабул қилинган тавсиялар мавжуд эмас. Клиник нейродегенерацияни аниқлаш учун динамикада стандартлаштирилган текширувни ўтказиш керак.

Терапия учун кўрсатмалар Қуйида тавсифланган даволаш ёндашувлари ФАҚАТ нейротасвирлаш бўйича одатий топилмалар билан биргаликда клиник нейродегенерацияси бўлган беморларга қўлланилади. ҚД-МНС-ЛХГ клиник белгиларисиз МРТ (камида охириги 6 ой ичида камида 3 МРТ текшируви бўйича аниқ изоҳланадиган прогрессия) бўйича прогрессияни шифокорлар кенгаши билан муҳокама қилиш тавсия этилади.

Терапия имкониятлари

Даволовчи шифокорни танлашда адабиётда тавсифланган 2 та терапия вариантлари таклиф этилади:

- Цитозин арабинозид (Ага-С): 150 мг/м²/кун 5 кун давомида. Ушбу курс 12 ой давомида ҳар 4 ҳафтада такрорланиши керак.

- Вена ичига иммуноглобулин (ВИИГ): 0,5 г/ кг/дозада 12 ой давомида ҳар 4 ҳафтада бир марта. Бошқа ЛХГ ўчоқлари мавжуд бўлганда 6-МР ва/ёки МТХ билан ёки бўлмаган қўшимча VBL қўшиш мумкин.

ҚД-МНС-ЛХГ терапиясига жавобни баҳолаш

- МРТ даволаниш бошланганидан бошлаб 6, 12 ва 24 ойда, кейин 5 йил

давомида йилига бир марта, ва барқарор жараён бўлса, 2 йилда 1 марта, клиник кўрсатмалар бўлса қўшимча 5 йил.

- Неврологик текширув (ICARS и EDSS) даволаниш бошланганидан кейин 6, 12 ва 24 ойда, кейин 5 йил давомида йилига бир марта, ва барқарор жараён бўлса, ҳар 2 йилда бир марта, агар клиник кўрсатмалар бўлса, қўшимча 5 йил. Movement ABC-2 тести 17 ёшгача бўлган болаларда ICARS и EDSS билан параллел равишда қўлланилиши керак.

- Клиник кўрсатмаларга кўра тунги депривациядан кейин сийдик осмолярлигини баҳолаш, ИФР1, ТТГ, Т4, ФСГ, ЛГ ва бошқа тестларни ўз ичига олган ҳолда йилига 1 марта эндокринологик текширув.

- Мия илдизининг уйғотилиши потенциаллари - даволаниш бошланганидан 6, 12 ва 24 ой ўтгач, кейин йилига 1 марта (кўрсатмалар бўйича).

- Ликвор тадқиқотлари (пастга қаранг) - даволаниш бошланганидан 6, 12 ва 24 ой ўтгач, кейин йилига бир марта (агар кўрсатилган бўлса) [46, 48].

Клиник ҚД-МНС-ЛХГ учун жавоб мезонлари

Клиник нейродегенерациянинг регрессияси қуйидагича таърифланади:

- EDSS - 0,5 босқичга пасайиш "яхшироқ"деб таърифланади.

- ICARS – 2 баллга пасайиш "яхшироқ"деб таърифланади. LCH-IV, версия 1.0 (2011-йил 13-апрелда чиқарилган) (2012-йил 25-ноябрда ўзгартирилган)

- Movement ABC-2 - Фоизни юқори тоифага ўзгартириш * "яхшироқ"деб белгиланади.

- Нейрофизиологик тестлар - синов психологига кўра яхшиланиш

- Радиологик (МРТ) мезонлари (пастга қаранг)

Клиник ҚД-МНС-ЛХГ ривожланиши қуйидагича таърифланади:

- EDSS - 0.5 босқичга ўсиш "ёмонроқ"деб таърифланади.

- ICARS - 2 баллга кўтарилиш "ёмонроқ"деб таърифланади.

- Movement ABC-2 - Фоизни қуйи тоифага * ўзгартириш "ёмонроқ"деб таърифланади.

- Нейрофизиологик тестлар – психолог фикрига кўра ёмонлашув - Радиологик (МРТ) мезонлари (пастга қаранг)

* Movement ABC-2 ёшга қараб фоизлар ёрдамида баҳоланади. Тест натижалари одатда қуйидаги тоифаларга бўлинади:

- 0-5 фоиз. = бузулишлар
- 5-15 фоиз. = хавф майдони
- >15 фоиз. = норма

ҚД-МНС-ЛХГ терапиясига жавоб бериш учун радиологик (МРТ) мезонлари МРТ реакциясини ўрганиш нейродегенератив марказларнинг сони, ҳажми ва сигнал интенсивлигини баҳолашга асосланган (XVI -жадвал). Жадвал XVI.

ҚД-МНС-ЛХГ терапиясига жавоб беришнинг радиологик мезонлари

Категория ответа	Регрессия	Прогрессия
Слабый	Регрессия в пределах той же категории*	Прогрессия в пределах той же категории *
Умеренный	С понижением категории* (с тяжелой до умеренной или с умеренной до легкой)	С повышением категории* (с легкой до умеренной или с умеренной до тяжелой)
Явный	С тяжелой до легкой	С легкой до тяжелой

Даволаш пайтида прогрессив нейродегенерация ҳолатида даволашнинг бошқа экспериментал ёндашувларини муҳокама қилиш керак.

12 VI БЎЛИМ: БОШЛАНГИЧ ДАВОЛАНИШНИ ТАЛАБ ҚИЛМАЙДИГАН МОНОС-ЛХГ БИЛАН ОЎРИГАН БЕМОРЛАРНИ КУЗАТИШ

Изоляция қилинган шикастланишлар (суяклар, юшоқ тўқималар ва бошқалар):

- Клиник текширув, ташхис қўйилган кундан бошлаб 6 ҳафта, 3 ой, 6 ой ва 1 йил ичида жинсий ривожланишини баҳолаш. Шундан сўнг, камида 5 йил давомида ҳар 6 ойда. Доимий асоратларнинг характерли белгиларига алоҳида эътибор берилиши керак (Жадвал XVII).

- Тасвирлаш: Рентген ёки бошқа текширув (дастлабки текширув учун худди шундай техникадан фойдаланиш керак) ташхис қўйилгандан 3 ой ўтгач ва ундан кейин ҳар 6 ойда симптомлар йўқолгунча ёки клиник аломатлар мавжуд бўлганда.

Изоляция қилинган тери зарарланишлар: Тери зарарланиши клиник баҳолаш ўчоқларни барқарорлантириш ёки йўқолгунча қадар ҳар 2 ҳафтадан 4 ҳафтагача амалга оширилади. Жараённинг умумлашувини кўрсатувчи симптомларни баҳолашга алоҳида эътибор бериш керак (яъни ўсиш кечикиши, оқариш, органларнинг кенгайиши, нафас олиш етишмовчилиги аломатлари ва бошқалар). Касаллик белгилари тўлиқ йўқолганидан кейин камида 5 йил давомида ҳар 6 ойда бир марта текширув ўтказиш тавсия этилади. Доимий асоратлар характерли

симптомларнинг пайдо бўлишига алоҳида эътибор берилиши керак (Жадвал XVII).

Жадвал XVII ЛХГнинг доимий асоратларининг хусусиятлари

ЛХГ	Асоратлар
Суяклар	Деформациялар, юз ассиметрияси, стоматологик муаммолар
Орбита	Қолдиқ птоз, кўриш бузилишлари
Қулоқ	Карлик
Тери	Чандиқлар, Ксантаматоз
Мия	Церебеллар атаксия, ўрганиш қийинчиликлари, гидроцефалия, мэнингеал белгилар, тутқаноқлар
Гипоталамус, гипофиз безидан	Қандсиз диабет, оъсиш кечикиши ва олдинги гипофиз безининг бошқа касалликлари, гипоталамик синдром
Жигар	Склерозловчи холангит
Ўпка	Ўпкалар фибрози, функционал тест аномалиялари, респиратор синдроми
Лимфа тугунлари	Сурункали ажралмалар
Умумий асоратлар	Ўсиш кечикиши
Кимётерапиянинг асоратлари	Иккиламчи ўсмалар

Даволаш усуллари

Бундай беморларни бошқариш имконияти (асосан "кутиш ва кўриш" тактикаси ва маҳаллий терапия) даволовчи шифокорнинг танловига қолдирилади.

Касалликнинг ривожланиши, МультиС-ЛХГ ривожланиши, мультифокал суяклар зарарланиши, суяк зарарланиши бўлган ёки МНС зарарланиши хавфи бўлган беморлар V бўлимда кейинги даволаниш учун рўйхатга олинishi керак.

Ажратилган ўсимта ёки нейродегенератив МНС-ЛХГ ривожланган VI бўлимда кузативга олинган беморлар V бўлимда кейинги даволаниш учун рўйхатга олинishi керак.

13 VII БЎЛИМ: УЗОҚ МУДДАТЛИ КУЗАТУВ

Терапия тугаганидан кейин кузатув схемаси XVIII жадвалда келтирилган. Кузатув схемаси даволаниш тугаши пайтида барча беморларда касаллик фаолияти (NAD) белгилари йўқлигини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган. Қайта фаоллаштириш белгилари мавжуд бўлса, асосий текширув режага мувофиқ амалга оширилиши керак.

Жадвал XVIII: Терапия тугандан кейин кузатув

Тадқиқотлар	Гувоҳлик	Биринчи йил	2-йилдан 5-йилгача
Клиник текширув	Барча беморлар	3 ой ичида 1 марта	6 ой ичида 1 марта
Полиурия / полидипсия мавжудлиги	Барча беморлар	3 ой ичида 1 марта	6 ой ичида 1 марта
Баландлиги, вазни, жинсий ривожланиши	Барча беморлар	6 ой ичида 1 марта	6 ой ичида 1 марта
Тўлик қон миқдори	Гемопоз бузилиши	3 ой ичида 1 марта	Йилига 1 марта
Биокимёвий қон тахлили (умумий оксил, ГТФ, билирубин, ИФ)	Жигар шикастланиши	3 ой ичида 1 марта	Йилига 1 марта
Жигар УТТси	Жигар шикастланиши	6 ой ичида 1 марта	Йилига 1 марта
Мультидиректор КТ	Ўпка шикастланиши	6 ой ичида 1 марта	5 йил ичида 1 марта
ФВД синовлари	Ўпка шикастланиши	6 ой ичида 1 марта	Йилига 1 марта
Рентген/МРТ/КТ	Скелет зарарланиши	Агар янги ўчоқлар ёки қайта фаоллашув гумон қилинса	Агар янги ўчоқлар ёки қайта фаоллашув гумон қилинса
Аудиометрия	Қулоқ/мастоид зарарланиши	Даволаш охирида	Мақтабга қабул қилинганда ва кўрсатмаларга мувофиқ
Стоматологик текширув	Оғиз бўшлиғи / жағининг тўқималарига зарар етказиш	Клиник кўрсатмаларга кўра	Клиник кўрсатмаларга кўра, 5 йилда 1 марта
Сийдикнинг озмолярлиги, МРТ	Полиурия / полидипсия	Тасдиқланган қандсиз диабет	V бўлимга қаранг
мия МРТси **	Қандсиз диабет, бошқа эндокринопатиялар ёки марказий асаб тизими зарарланиши хавфи бўлган беморлар	V бўлимга қаранг	V бўлимга қаранг
Нейропсихометрик баҳолаш	Радиологик ёки клиник нейродегенерация ***	V бўлимга қаранг	V бўлимга қаранг

*Кузатув даври камида 5 йил бўлиши керак. Қуйида тавсифланган баъзи кечки доимий асоратларнинг шаклланишини баҳолаш учун балоғатга етиш даврининг

охиригача (21 ёш) кузатувни давом эттириш тавсия этилади. Беш йиллик муддатдан сўнг ҳар йили кейинги текширув ва текширувларни ўтказиш тавсия этилади.

** МРТ тавсиялари учун юқорига қаранг.

*** Қўшимча маълумот учун V бўлимга қаранг

Нур терапияси таъминланмайди.

15. Жарроҳлик амалиёт: Диагностик биопсия.

16. Реанимация бўлимига кўчириш учун кўрсаткичлар:

- беморнинг декомпенсация қилинган ҳолати,
- интенсив кузатув ва терапияни талаб қиладиган асоратлар пайдо бўлиши билан жараённи умумлаштириш,
- операциядан кейинги давр.
- интенсив кимётерапия фонида асоратларни ривожланиши, жадал даволаш ва мониторинг талаб этилади.

17. Ушбу нозологияга кўра болаларни реабилитация қилиш бўйича КП бўйича тиббий реабилитация.

Илова 1.

Тиббий аралашувга розилик бериш

Тиббий аралашув - бу тиббиёт ходими томонидан ўтказиладиган беморга нисбатан амалга ошириладиган, инсоннинг жисмоний ёки руҳий ҳолатига таъсир кўрсатадиган ва профилактика, илмий-тадқиқот, диагностика, терапевтик, реабилитация йўналишига эга бўлган тиббий кўрикдан ўтказиш ва (ёки) тиббий манипуляция турлари.

1. Мен, _____,

(беморнинг тўлиқ исми ёки унинг қонуний вакили)

" ____ " _____ йил туғилган,

(беморнинг яшаш (яшаш жойи) ёки унинг қонуний вакилининг манзили)

(тиббиёт муассасаси номи)

2. Мен учун тушунарли шаклда келгуси тиббий аралашувларнинг мумкин бўлган усуллари ва вариантлари, уларнинг оқибатлари, келгуси текширув, ташхис ва / ёки даволанишнинг зарурати,

мақсади ва қутилган натижалари, шу жумладан асоратлар еҳтимоли, шунингдек тиббий аралашувдан бош тортиш оқибатлари менга тушунтирилади.

3. Менга тиббий аралашув натижаси ва натижасини аниқ башорат қилиш мумкин эмаслиги ҳақида хабар берилди. Мен ҳар қандай даволаш ёки жарроҳлик ҳаёт учун хавфли еканлигини ва вақтинча ёки доимий, қисман ёки тўлиқ ногиронликка олиб келиши мумкинлигини тушунаман. Тиббий аралашув натижалари ҳақида ҳеч қандай кафолат берилмайди.

4. Диагностик, терапевтик ва бошқа тиббий аралашувлар вариантлари жараёнида қутилмаган фавқулодда вазиятлар ва асоратлар пайдо бўлиши мумкин, бунда мен зарур бўлган фавқулодда ҳаракатларга (такрорий операциялар ёки процедураларга) розилик бера олмайдиган асоратлар пайдо бўлиши мумкинлигини тушунаман. Бундай вазиятларда тиббий аралашув жараёни шифокорлар томонидан ўз хоҳишига кўра ўзгартирилиши мумкин.

5. Биламан, яқинлашиб келаётган тиббий аралашувнинг самарадорлигини максимал даражада ошириш учун мен соғлиғим, ирсият, шу жумладан аллергия, дори-дармонлар ва озиқ-овқатларга individual интолеранс, шунингдек чекиш, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, гиёҳванд моддалар ёки заҳарли моддалар билан боғлиқ барча муаммолар тўғрисида шифокорни хабардор қилишим кераклигини биламан.

6. Жарроҳлик аралашув пайтида қон йўқотиш ва donor қонини ёки унинг таркибий қисмларини қуйиш зарурати пайдо бўлиши мумкинлигини тушунаман, бунга ихтиёрий равишда рози бўламан. Даволовчи шифокордан қонни ёки унинг таркибий қисмларини қуйишнинг мақсади, қуйиш зарурлиги, процедуранинг хусусияти ва хусусиятлари, мумкин бўлган оқибатлари тўғрисида тушунтиришлар олдим, улар ишлаб чиқилса мен барча зарур терапевтик тадбирларни ўтказишга розилик билдираман. Агар қон ва унинг таркибий қисмларини қуйишдан бош торцам, касалликнинг еҳтимолий кечиши ҳақида менга хабар берилди.

7. Мен ўзимнинг терапевтик ва диагностика жараёнимни ҳар қандай ахборотхона ташувчиларига, ҳар қандай техник воситалардан фойдаланган ҳолда қайд етишга, шунингдек диагностика ва терапевтик мақсадларда мендан биологик материаллар, шу жумладан хужайралар, тўқималар, биологик суюқликлар намуналарини олишга розилик билдираман.

8. Менга тиббий ёрдам кўрсатишда профилактика, ташхис қўйиш, даволаш ва реабилитациянинг бир ёки бир нечта усулларидадан воз кечиш ёки уни (уларнинг) тўхтатишини талаб қилиш ҳуқуқига ега еканлигим тушунтирилди ва бундай рад етишнинг мумкин бўлган оқибатлари менга тушунтирилди.

9. Мен касаллигим, прогноз ва даволанишим тўғрисида фақат қуйидагиларни тақдим етишга рухсат бераман:

(васийлар)

10. Мен ушбу ҳужжатнинг барча хатбошислари билан танишман, улар менга тушунарли, қуйида келтирилган имзом шундан далолат беради.

Имзо Сана " ____ " _____ й.

Карновский индекси / ЖССТ-ЕСОГ ўлчови

Саратон касалининг умумий ҳолатини Карновский индекси (0-100%) ёки ЕСОГ-ЖССТ ўлчови (0-4 балл) бўйича баҳолаш тавсия етилади.

Карновский индекси	Активлик, %	ЕСОГ-ЖССТ ўлчови	балл
Ҳолат нормал, шикоятлар йўқ	100	Оддий фаолият	0
Нормал фаолиятга, кичик аломатларга ёки касаллик белгиларига эга	90	Касалликнинг белгилари мавжуд, аммо нормал ҳолатга яқинроқ	1
Ҳаракат билан нормал фаолият	80		
Ўзига ғамхўрлик қилади, нормал фаолият ёки фаол ишлашга қодир эмас	70	Кундузнинг 50% дан кўпроғи тўшакдан ташқарида ўтказилади, лекин баъзида дам олиш керак	2
Баъзан у ёрдамга муҳтож, лекин у кўп эҳтиёжларини ўзи қондира олади	60		
Муҳим ёрдам ва тиббий ёрдамга муҳтож	50	Кундузнинг 50% дан кўпроғини ётқизиш керак	3
Ногирон, махсус ёрдамга муҳтож, шу жумладан тиббий ёрдамга муҳтож	40		
Ўлим қутилмаганда оғир ногиронлик, касалхонага ётқизилиш кўрсатилган	30	Ўзига ғамхўрлик қила олмайди, тўшакка ётган	4
Жиддий касал. Фаол даволаш ва касалхонага ётқизиш талаб етилади	20		
Ўлаётган	10		

"БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗ"
НОЗОЛОГИЯДА ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАР

ТОШКЕНТ – 2025

МКБ-10/11 кодлари:

МКБ-10:	
C96.0	– Мултифокал ва мултитизимли (тарқалган) Лангерганс хужайрали гистиоцитоз [Леттерер-Сиев касаллиги]
C96.1	– Лангерганс хужайра гистиоцитози
C96.5	– Лангерганс хужайраларидан мултифокал ва бир тизимли гистиоцитоз Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) касаллиги Гистиоцитоз X мултифокал
C96.6	– Лангерганс хужайраларидан унифокал гистиоцитоз Эозинофилик гранулёма Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокал Лангерганс хужайрали гистиоцитоз БДУ
Маълумотнома: <u>МКБ 10 - Лимфа, гематопозтик ва унга боғлиқ тўқималарнинг бошқа ва аниқланмаган малигнизациялари (C96) (mkb-10.com)</u>	

1. Диагностика усуллари, ёндашувлар ва процедуралар.

1) Диагностика усуллари, ёндашувлари ва муолажалари

- ўсимта жараёнининг тўлиқ ёки қисман регрессиясига эришиш учун кимётерапия ва / ёки нур терапияси ва ўсимта ўсишини барқарорлаштириш ва оғир симптомларни бартараф этиш учун паллиатив даволаш.

2) муолажа ёки тиббий аралашувга қарши кўрсатмалар:

- беморнинг оғир аҳволи ECOG III–IV;
- фаол босқичдаги сил;
- декомпенсация босқичидаги биргаликдаги патология;
- ўткир фавқулодда вазиятлар (миокард инфаркти, инсульт);
- септик шароитлар;
- қон кетиш хавфи бўлган парчаланадиган ўсмалар (нур терапияси учун);
- руҳий органик касалликлар (шизофрения, аниқ конвульсив синдром бўлган эпилепсия);
- Крановски шкаласи бўйича беморнинг умумий оғир ҳолати 60% дан кам;
- декомпенсация босқичидаги бирга патология.

3) муолажа ёки тиббий аралашув учун кўрсатмалар;

- ҳар қандай тарқалиши бўлган болаларда Лангерханс ҳужайрали гистиоцитозининг мавжудлиги, жарроҳлик ёки биопсиядан кейин ташхисни мажбурий морфологик текшириш;
- иккиламчи (метастатик ёки бирламчи аниқланган ўчоқ), жарроҳлик ёки очик биопсиядан кейин ташхисни морфологик тасдиқлаши бўлган ўсимта мавжудлиги ёки метастазнинг морфологик тасдиқланмаслиги, лекин ЛХГ бирламчи ўчоқнинг гистологик текширувининг мавжудлиги.

Кимётерапия ва / ёки нур терапияси қуйидаги мақсадларда амалга оширилади:

- ўсимта ҳужайраларининг йўқ қилиниши;
- формациянинг ҳажмини камайтириш, унинг ўсишини тўхтатиш;
- болаларда ЛХГ такрорланишининг олдини олиш;

4) муолажа ёки тиббий аралашувни амалга оширадиган мутахассисга қўйиладиган талаблар [8]:

Аҳолига онкологик ёрдам кўрсатувчи тиббиёт ташкилотларининг болалар онкология, гематология, кимётерапия ва радиология бўлимларида ишлайдиган ходимлар зарур ҳужжатлар билан тасдиқланган билим ва малакага эга бўлиб, А гуруҳ таркибига мансуб бўлиши лозим.

- болалар гематологияси, болалар онкологияси, болалар кимётерапияси бўйича малакали, мутахассислик бўйича камида 5 йил стажга эга бўлган, охириги 5 йил ичида

камида 144 соат давомида юқори технологияли кимётерапия ва / ёки нур терапияси усуллари бўйича малакасини оширган мутахассис;

5) муолажа ёки тиббий аралашувга таёргарлик кўришда асосий ва қўшимча ташхис чоралари рўйхати:

Муолажа ёки тиббий аралашувга таёргарлик кўришда мажбурий диагностика чоралари рўйхати:

- умумий қон тахлили – анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тезлашган ЭЧТ, биокимёвий қон тахлили: жигар параметрлари, азот даражаси, электролитлар, умумий оксил ва глюкоза, СРО, ЛДГ биопсия мезонларини баҳолаш ва кимётерапияни бошлаш;
- 2 проекцияда кўкрак қафаси рентгенографияси, қорин бўшлиғи, тос, кўкрак қафаси ултратовуши; МВК жойлаштириш учун ултратовуш;
- 4 нуктадан суяк илиги пункцияси (олдинги ва орқа ёнбош суяклар) - босқичма-босқич суяк илиги шикастланишини ташхислаш;
- ломбар понкция - марказий асаб тизимининг шикастланишини ташхислаш;
- Невролог билан маслаҳатлашиш (неврологик ҳолат) – марказий асаб тизимининг шикастланиши фонида конвулсиялар, оғриқ синдромида аджуван аналгезияни танлаш, кимётерапия фонида нейропатия ривожланиши;
- ЛОР онкологи, невролог, офталмолог (агар кўрсатилса) билан маслаҳатлашиш;
- суяк илигининг иммунофенотиплаш ва цитогенетикаси – зарарланиш мавжудлигида;
- суяк илигининг цитологик текшируви;
- гистологик текширув (молекуляр-генетик тадқиқ билан).
- Босқичлаш учун - бўйиннинг контрасти билан КТ, кўкрак қафаси, қорин бўшлиқнинг, кичик тос суягида.

Муолажа ёки тиббий аралашувга таёргарлик кўришда қўшимча диагностика чоралари рўйхати:

- агар марказий асаб тизимида шубҳа қўйилган бўлса - миянинг КТ ёки МРТ;
- суяк шикастланишидан шубҳа қилинса – мақсадли рентген, КТ ёки МРТ;
- ошқозон-ичак тракти зарарланишига шубҳа қилинса, ЭФГДС, биопсия билан колоноскопия;
- кўкрак қафаси зарарланиши бўлганда - рентген, ултратовуш, КТ;

- ЭКГ - тизимли кимётерапия, жарроҳлик даволаш бошланишидан олдин юрак ҳолатини баҳолаш;
- ЭхоКГ;
- Эндоген креатинин клиренси - кимётерапияни бошлашдан олдин буйрак функциясини баҳолаш, дозани камайтириш масаласини пасайтириш;
- қон гуруҳини ва резус-факторни аниқлаш;
- Умумий сийдик таҳлили - буйракларнинг ҳолатини даволаш фонида назорат қилиш;
- Копрограмма - ошқозон-ичак тракти, жигар, ошқозон ости бези, яллиғланиш жараёни дисфункцияларини, гельминтларни аниқлаш.
- Суяк илиги ва орқа мия суюқлигида бласт ҳужайраларининг мавжудлиги, шунингдек қон зардобидаги ЛДГ кўрсаткичлари муҳим аҳамиятга эга.
- РЭГ, ЭЭГ – марказий асаб тизимига зарар етказилган тақдирда;
- нейросонография - кимётерапия фонида марказий асаб тизимига зарар етказган тақдирда конвулсиялар.
- миография – марказий асаб тизимининг шикастланишида юқори дозали тизимли кимёвий терапия фонида периферик нейропатия ривожланишига;
- капилляр қоннинг ивиш вақтини аниқлаш – жарроҳлик амалиётидан олдин;
- Иммунограмма – гематопозитик аплазия фонида септик асоратлар пайдо бўлиш хавфи;
- бўйин томирларининг ультратовуш текшируви – марказий томирни катетеризациялаш, узоқ муддатли катетерни ўрнатиш;
- Катта томирларнинг ультратовуши – ПГСК аферезидан олдин катта томирларни кўшимча катетеризация қилишда, марказий ўмов ўсти катетерни киритиш мумкин эмаслиги;
- Гормонал ҳолат - марказий асаб тизимининг шикастланиши, қандсиз диабет;
- ПЭТ-КТ - жараённинг даражасини ва даволанишга жавобни баҳолаш;
- кўкрак қафаси рентгенографияси, ўмов ўсти катетер жойлаштирилгандан кейин назорат;
- Контраст ва контрастсиз мия ва орбиталарни томография қилиш – МРТ текшируви етарли бўлмаган тақдирда ёки МРТ имкони бўлмаса;
- Дастлаб гепатит В ва С маркерлари учун ИФА ва ПЦР ва гепатит гумон қилинса;
- Нажаснинг бактериал экими - кимётерапия фонида юқумли асоратлар шубҳаланса;
- Инфекцион асоратларда бактериологик текширувлар (бактериялар, замбуруғлар,

томоқдан суртма, бурундан суртма, бактериал сийдик экими, бактериал нажас экими, бактериал яра экими учун бактериологик қон экими);

- Юқумли асоратларни ривожланишида замбуруғларга Candida туркуми учун ИФА текшируви;
- Юқумли асоратлар ривожланишида антибиотикларга сезувчанликни аниқлаш учун микробиологик қон тести;
- Турли локуслардан бактериал экима (бурун, бурун, оғиз бўшлиғи ва бошқалар) юқумли асоратларнинг ривожланиши билан;
- Декомпенсация ҳолатда кислотали-асосли мувозанат, аъзо етишмовчилиги, анемик синдром ривожланишини ўрганиш;
- Herpes simplex вируси учун қон ва сийдик ИФА текшируви, herpes simplex вируси учун қон ва сийдик ЦМВ учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, herpes simplex вируси учун қизамиқ учун қон ва сийдик ИФА текшируви, herpes simplex вируси учун қон ва сийдик токсоплазмози учун қон ва сийдик ИФА текшируви, Эпштейн Барр IgM учун қон ва сийдик ИФА текшируви ва Herpes simplex вируси учун сийдик, herpes simplex вируси учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, herpes simplex вируси учун қон ва сийдик ЦМВ учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, herpes simplex вируси учун қон ва сийдик қизамиқ учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, Herpes simplex вируси учун қон ва сийдик токсоплазмози учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, Эпштейн Барр IgM учун қон ва сийдик ПЦР текшируви, herpes simplex вируси учун HBV-ДНК қон ва сийдик ПЦР текшируви - юқумли асоратлар ривожланиши билан, аутоТГСК олдидан текшириш;
- Дисбактериоз белгилари ривожланиши билан дисбактериоз учун нажас экими;
- Кўрсатмаларга кўра, ушбу текширувлардан ташқари бошқа тадқиқот усуллари ҳам мавжуд.

б) Муолажа ёки тиббий аралашувга қўйиладиган талаблар:

а) Малакали ходимлар.

Болалар онкологияси ва гематологияси бўлими учун тавсия этилган кадрлар стандартлари

№ п/н	Вазифа номи	Вазифалар сони
1.	Болалар онколог-гематологи	100 минг болага 1,0 позиция
2.	Ҳамшира	Ҳар бир шифокорга 1.0 позиция

Тиббий ташкилотнинг болалар онколог-гематологи хонасини жиҳозлаш

Н п/н	Ускунанинг номи	Тиббиёт асбоб-ускуналари номенклатура таснифи турининг номи	Талаб қилинадиган микдор, дона.
1.	Ҳамширанинг иш жойида шахсий компьютер ва интернет	Ҳамшира пости	1
2.	Даволаш хонаси - манипуляция хонаси		1
2.1	манипуляция жадвали (белгиланган позициялар бири мавжудлиги)	Жарроҳлик асбоблари учун стол	1
		Тиббий асбоблари учун аравачаси	
		Универсал тиббий аравачаси	
2.2.	Пункцион муолажалари пайтида навигация учун эксперт синфидаги ултратовуш сканери (белгиланганландан бирининг мавжудлиги)	Ултратовуш кўриш тизими универсал	1
		Электромагнит жойлашув жарроҳлик тизими	
2.3	қон босими ўлчаш учун қурилма (қўрсатилган постлар бири мавжудлиги)	Механик анероид қон босими ўлчаш қурилмаси	1
		Қон босимини автоматик ҳаво ҳайдаш билан ўлчаш учун электрон қурилма, стационар	
		Қон босимини ўлчаш учун электрон қурилма, автомат, кўчма, бармоқли манжет билан	
		Электрон қон босими монитори, автомат, кўчма, юқори қўл / билак манжети билан	
		Қон босими ўлчагич, электр, қўлда босимли, кўчма	
Қўлда босим билан электр қон босимини ўлчаш мосламаси, стационар			
2.4	Дори-дармонларни стерил суюлтириш учун ламинар камераси	Бокс ламинар	1
2.5	Кучли ва психотроп препаратларни сақлаш учун сейф	Гиёҳванд моддаларни сақлаш учун сейф термостат	1
2.6	Инфузомат (юқоридаги нарсалардан бирининг мавжудлиги)	Умумий мақсадли инфузион насоси, тармоқдан қувватланувчи	2
		Умумий мақсадли инфузион насоси, батарея билан ишлайди	
3.	Биоматериаллар учун контейнер (қуйидаги нарсалардан бирининг мавжудлиги)	Намуна топлаш идиши, ихтисослашмаган ИВД, қошимчаларсиз, стерил болмаган	1
		Намуна тўплаш идиши, ихтисослашган бўлмаган ИВД, қўшимчаларсиз, стерил	
4.	Бактерицид нурлантирувчи-рециркулятор (юқоридаги моддалардан бирининг	Ламинер оқим агрегати	2
		Ҳаво тозалаш мосламаси, юқори самарадорлик, мобил	
		Ҳаво тозалаш мосламасини юқори самарали, стационар филтрлаш	
		Ультрабинафша бактерицид чирок	

	мавжудлиги)		
5.	Негатоскоп (юқоридаги позициялардан бирининг мавжудлиги)	Электр таъминоти билан тиббий негатоскоп Тиббий негатоскоп, электр назоратсиз Юқори зичликдаги радиографик тасвирлар учун негатоскоп	1
6.	Хужжатларни сақлаш учун жавон (кўрсатилганлардан биттаси бўлганда)	Тиббий ёзувларни сақлаш кабинети Умумий мақсадли жавонлар	1
7.	Чирок	Операция хонасидаги чирок	1
8.	Кушетка (қуйидаги нарсалардан бирининг мавжудлиги)	Текширув столи / терапевтик муолажа, тармоқдан кувватланувчи Текширув столи / даволаш столи, гидравлик билан ишлайдиган Текширув столи / терапевтик даволаш, механик	3
9.	Стул	Умумий мақсадли табурет / стул	2
10.	Бўйўлчагич	Тиббий бўй ўлчагич	1
11.	Полда турадиган тиббий тарози (кўрсатилганлардан биттаси бўлганда)	Тарозлар, электрон Тарозлар-стул, электрон Тарозлар, механик	1
12.	Электрон болалар тарозиси	Болалар тарозилари, электрон	1
13.	Чақалоқлар бўйини ўлчовчи тиббий бўй ўлчагич	Тиббий бўй ўлчагич	1
14.	Бактерицид нурлатувчи асбобый	Ультрабинафша бактерицидли лампа	1
15.	бинокуляр микроскоп (кўрсатилганлардан биттаси бўлганда)	Стандарт ёруғлик микроскопи Енгил фазали контрастли микроскоп Стереоскоп микроскоп флуоресцент ёруғлик микроскоп Инверт ёруғлик микроскоп	1

Бошқа ускуналар

Шахсий компютер билан ишлайдиган шифокор иш жойи	1
Стул	2
Кресло	2
Анафилактик шокда шошилиш тиббий ёрдам кўрсатиш учун тўплам	1

• **Болалар онкологияси ва гематологияси бўлимида қуйидагиларни таъминлаш тавсия этилади:**

- болалар учун палаталар, шу жумладан бир хоналар;
- реанимация ва реанимация бўлими (блок);
- шифокорлар учун идоралар;

- тиббиёт ходимлари учун хона;
- бўлим мудир хонаси;
- бош ҳамшира хонаси;
- диагностик муолажа ва муолажаларни, шу жумладан анестезия остида муолажа хонаси;
- асбоб-ускуналар ва тиббий асбоб-ускуналарни сақлаш учун бир хона;
- дори воситаларини суюлтириш ва ўсимтага қарши дориларни ва бошқа препаратларни сақлаш, шахсий ҳимоя воситалари ёрдамида уларни йўқ қилиш учун ламинар оқим шкафи бўлган хона;
- дори-дармонларни сақлаш учун мўлжалланган хона, шу жумладан ҳароратни назорат қилиш билан жиҳозланган дори музлатгичи 4-6С градус ва паст ҳароратли музлатгич -20С градус;
- психотроп ва гиёҳванд моддаларни сақлаш учун хона;
- кийиниш хонаси;
- тарқатиш хонаси ва ошхона;
- кирларни йиғиш учун хона;
- тиббий ходимлар учун душ ва ҳожатхона;
- болалар ва ота-оналар учун душ ва ҳожатхоналар;
- санитария хонаси;
- ўйин хонаси;
- Синф;
- ота-оналар дам олиши учун хона.

- **Болалар онкологияси ва гематологияси бўлими қуйидаги функцияларни бажаради:**

- Онкологик ва гематологик касалликларни ташхис қўйиш ва диагностика ва даволашнинг лаборатория, инструментал ва бошқа усуллари, шу жумладан жарроҳлик ва радиологик усуллар билан биргаликда поликимётерапия, гематопоетик илдиз ҳужайраларини трансплантация қилиш ва ҳужайра терапиясини қўллаш ёрдамида кундузги ва/ёки кундузги касалхонада тиббий хизмат кўрсатиш;
- даволашнинг барча босқичларида юқумли асоратларни ташхислаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш, тиббий ёрдам кўрсатиш билан боғлиқ бўлган инфекцияларни рўйхатга олиш ва текшириш;

- онкологик ва гематологик касалликлар натижасида касалхоналарда ўлимларни камайтириш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш;
- оқсил-энергия танқислиги, семизлик / асосий касалликни даволаш билан боғлиқ овқатланиш танқислиги хавфи ҳар қандай даражада бўлган беморларга диета, диета, энтерал, парентерал ва аралаш ихтисослашган терапевтик овқатларни тўғирлаш ёрдамида овқатланишни тўғирлаш;
- даволаш жараёнида келиб чиққан асоратларни олдини олиш, даволаш жараёнида келиб чиққан асоратларни даволашга қаратилган профилактика чораларини амалга ошириш;
- диагностика ва тиббий ёрдам кўрсатиш соҳасида тиббиёт ходимларининг малакасини ошириш;
- профилактика, ташхис, даволаш ва реабилитациянинг янги самарали усулларини жорий этиш;
- беморларни тиббий реабилитация ёки паллиатив ёрдам олиш учун тиббий ташкилотларга юбориш;
- янги аниқланган хавфли ўсма бўлган беморларни бўлимга ўз вақтида юборилишини ҳисобга олиш ва таҳлил қилиш;
- аҳоли ўртасида онкологик ва гематологик касалликларнинг олдини олиш бўйича санитария-тарбиявий ишларни олиб бориш;
- Онкологик ва гематологик касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш масалалари бўйича тиббиёт ташкилоти шифокорларига услубий-маслаҳат ёрдам кўрсатиш;
- амбулатор ва стационар шароитда беморларни даволашда узлуксизликни таъминлаш.

Болалар онкологияси ва гематологияси бўлимига тавсия этилган кадрлар стандартлари (40 ўрин)

Вазифа номи	сони
Бўлим мудирлари – болалар онкологик-гематологик	Ҳар бир бўлим учун 1 та
Болалар онколог-гематологик	8 ўринга 1 та
Диетолог	Ҳар бир бўлим учун 1 та
Бош ҳамшира	Ҳар бир бўлим учун 1 та
Муоложа хонаси ҳамшираси	Ҳар бир бўлинма учун 2 та
Палата ҳамшираси	6 каравотга 4.75 (туну-кун ишлашини таъминлаш учун)

Беморларни парвариш қилиш бўйича кичик ҳамшира	10 каравотга 4.75 (туну-кун ишлашини таъминлаш учун)
Бўлим бекаси	Ҳар бир бўлинма учун 1 та
Санитар	Ҳар бир бўлинма учун 2 та
Ижтимоий ходим	Ҳар бир бўлинма учун 1 та

Болалар онкологияси ва гематологияси бўлимининг жиҳозланиш стандарти

№	Ускунанинг номи	Тиббий асбобларнинг номенклатура таснифи турининг номи	Керакли миқдор, дона.
1.	Функционал тўшак (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Касалхона механик тўшаги	Тўшаклар сони бўйича
		Касалхона гидравлик тўшаги	
		Касалхона гидравлик тўшаги электрон бошқариш билан	
2.	Чақалоқлар учун функционал тўшаклар	Янги туғилган чақалоқ учун тушак	5 тўшак учун 1
3.	Иситиладиган чақалоқ учун тушак ёки иситиш учун матрас (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Иситиладиган чақалоқ учун тушак, бошқариладиган	2
		Иситиладиган чақалоқ учун тушак, бошқарилмайдиган	
		Электр чойшабга асосланган бутун танани иситиш тизими	
4.	Йургаклаш столи	Йургак столи	5 тўшак учун 1
		Йургак столи, стационар	
5.	Тўшак тумбаси	Тўшак тумбаси	Тўшаклар сони бўйича
6.	Шахсий компьютер билан таъминланган ҳамшира иш жойи	Ҳамшира пости	3

Болалар онкологияси ва гематологияси булими учун жиҳозлар стандарти

Т/р	Ускунанинг номи	Тиббий буюмларнинг номенклатура таснифи турининг номи	Талаб қилинадиган миқдор, дона.
1.	Функционал ётоқ (кўрсатилган позициялардан бирининг мавжудлиги)	ётоқлар сони бўйича механик ётоқлар	ётоқ сонига кўра тўшаклар сони бўйича
		Гидравлик юритмали ётоқи	
		Электр юритмали стандарт ётоқи	
2.	Чақалоқлар учун функционал ётоқлар.	Янги туғилган чақалоқ учун 1 та 5 ўринли ётоқ.	1 дона 5 уринга
3.	Иситиладиган ётоқлар ёки иситиш учун тўшаклар (кўрсатилган позициялардан бирининг	иситиладиган ва бошқариладиган чақалоқ ётоқи,	2
		иситиладиган ва бошқарилмайдиган чақалоқ ётоқи,	
		электр адёл асосида танани иситиш тизими	

	мавжудлиги)		
4.	Йургак столи	Стол ўзгарувчан Йургак Столи	1дона 5 уринга
5.	Ётоқхона столи	Ётоқхона столи	тўшаклар сони бўйича
6.	Шахсий компьютер билан хамшира иш жойи	ҳамширалик пост	3
7.	Булимда бинокуляр микроскоп (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Стандарт ёруғлик микроскопи Фазали контрастли микроскоп стереоскопик микроскоп ёруғлик флоресценцияли микроскоп ёруғлик инвертирланган микроскоп	2
8.	Шприцли инфузион Насос	Шприц насоси	20
9.	Перистальтик хажм метрик инфузион насос (кўрсатилган элементлардан бирининг мавжудлиги)	умумий мақсадли инфузион насос, тармоқдан қувват олувчи умумий мақсадли инфузион насос, батареядан қувват олувчи	20
10.	Паст ҳароратли музлатгич (белгиланган нарсалардан бирининг мавжудлиги) (-40 С гача)	қонни сақлаш учун музлатгич қон плазмаси учун музлатиш камераси	1
11.	Паст ҳароратли музлатгич (-80 С гача)	Жуда паст температурали лаборатория музлатгич камераси	2
12.	Инфузион эритмаларни иситиш учун ҳарорат созлагичи (кўрсатилган элементлардан бирининг мавжудлиги)	Конни/инфузион эритмалар конвектив иситиш аппарати юқори оқим тезликли қонни/ инфузион эритмаларни кондуктив иситиш аппарати	10
13.	Фармацевтик совутгич 2-14 даража	Фармацевтика совутгичи	3
14.	Тромбоцитларни сақлаш учун шейкер	Тромбоцитлар инкубатори	1
15.	Химпрепаратларни эритиш учун сурувчи шкаф	Кимёвий сурувчи шкаф	2
16.	Биоматериалларни ташиш учун идиш (кўрсатилган нарсалардан бирининг мавжудлиги)	Намуна узатиш идиши, изоляцияланмаган Контейнер, намуналар учун Вакуумли қон йиғиш найчаларини ташиш учун изоляцияланган идиш	5
17.	Ногиронлар аравачаси (белгиланган нарсалардан бирининг мавжудлиги)	бемор / хизматчи ногиронлар аравачаси, орқа ғилдирак ҳайдовчиси билан бемор / хизматчи ногиронлар	4

		аравачаси, бир томонлама тутқичли ҳайдовчиси	
		ногиронлар аравачаси, орқа ғилдирак ҳайдовчиси	
		ногиронлар аравачаси бир томонлама тутқичли, беғараз ногиронлар аравачаси, электр моторли, бир кузатувчи шахс томонидан назорат, электрон рул бошқаруви билан	
		ногиронлар аравачаси, ҳайдовчи билан, кузатувчи шахс томонидан назорат, йиғма	
18.	Беморларни ташиш учун Trolley (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Аравача, электр таъминоти билан	2
		Аравача электр таъминотсиз	
19.	Юк ташувчи арава	Марказий омбордан тиббий маҳсулотларни етказиб бериш учун юк арава	2
20.	Бемор кўтариш механизми ва олинadиган носилкада бўлган беморларни ҳаракатлантириш учун аравача (белгиланган позициялардан бири мавжуд)	Беморни аккумулятор ҳисобидан кўтариш ва ҳаракатлантириш тизими	1
		Беморни кўтариш ва ҳаракатлантириш тизими, тармоқдан ишлайдиган	
		Беморларни кўтариш ва ҳаракатлантириш тизими мобил, бошқарув билан	
21.	Кучли таъсир қилувчи дориларни сақлаш учун сейф	гиёҳванд моддаларни сақлаш учун термостат сейф	2
22.	Тана ҳарорати, нафас олиш тезлиги, пульс оксиметрияси, электрокардиография, қон босимини инвазив бўлмаган ўлчаш, қон газларини аниқлаш функциялари билан Monitor (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	бемор ҳолатини кузатиш тизими мультисистемли	1 дона 3 уринга
		интенсив/умумий терапия учун бир нечта беморнинг физиологик параметрларини кузатиш тизими	
		ягона интенсив / умумий терапия учун беморнинг физиологик параметрларини кузатиш тизими	
23.	Мобиль рентген аппарати (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Аналоги рентген диагностикаси	1
		мобиль умумий мақсадли тизим	
		Мобиль рақамли рентген диагностикали ускуна	
		рақамли флюроскопик рентген умумий мақсадли ускуна	
		рақамли флюроскопик рентген умумий рақамли ускуна	
24.	Мобиль куп тўплами билан ултратовуш	Универсал ултратовуш кўриш тизими	1

	кўриш тизими (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)		
25.	Вакуумли электр насос (кўрсатилган элементлардан бирининг мавжудлиги)	умумий мақсадли аспирация тизими, тармоқдан умумий мақсадли аспирация тизими, умумий мақсадли пневматик аспирация тизими, универсал паст вакуумли аспирация тизими	1 дона 5 уринга
26.	Реанимация бўлимидаги сунъий нафас берадиган мосламаси (кўрсатилган нарсалардан бирининг мавжудлиги)	сунъий нафас бериш мосламаси портатив электр сунъий нафас бериш мосламаси электр турдаги стационар юқори частотали интенсив терапия учун сунъий нафас берадиган мосламаси неонатал / катталар сунъий нафас бериш мосламаси пневматик ҳайдовчи билан стационар юқори частотали	1
27.	Портатив тўплам реанимация учун	Кардиореанимация учун портатив реанимация тўплами, қайта ишлатадиган	1
28.	Мобиль реанимация тиббий аравачаси (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Кардиореанимация учун портатив реанимация тўплами Кардиореанимация учун портатив реанимация тўплами,	1
29.	Портатив электрокардиограф (белгиланган позициялардан бири билан)	Электрокардиограф кўп каналли профессионал электрокардиограф, электрокардиограф, профессионал, битта каналли	1
30.	Инфузомат-дори- дармон моддаларнинг автоматик диспенсери	Шприц насоси	1 дона 1 уринга
31.	Перфузор	Шприц насоси	1 дона 3 уринга
32.	Қон босимини ўлчаш мосламаси (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	қон босимини ўлчаш учун курилма қўлда насосли электр, қон босимини ўлчаш учун стационар курилма қўлда насосли электр, қон босимини ўлчаш учун портатив электрон курилма автоматик, портатив, бармоқ манжетли автоматик ҳаво помпаси билан қон босимини ўлчаш учун электрон курилма, қон босимини ўлчаш учун стационар электрон курилма автоматик, портатив, бармоқ манжетли	2

		елка/билак манжетли қон босимини ўлчаш мосламаси анероид механик	
33.	Негатоскоп (белгиланган позициялардан бирининг мавжудлиги)	Тиббий негатоскоп электр таъминоти билан тиббий негатоскоп, электр назоратсиз юқори оптик зичликдаги рентгенографик тасвирлар учун негатоскоп	1
34.	Бактериоцид чироқ	УВ чироқ микробларга қарши	1 дона 3 уринга
35.	Боглов хонаси учун Бактериоцид чироқ	УВ чироқ микробларга қарши	1
36.	Даволаш хонаси учун бактерицид чироқ	УВ чироқ микробларга қарши	1
37.	Ингалятор (белгиланган нарсалардан бири)	Ингалятор Ультратовушли Ингаляция терапияси тизими, иситмайдиган Ингаляция терапияси тизими, иситадиган Ингалятор аэрозолли	1 дона 3 уринга
38.	Муолажалар бажариш учун асбобли стол	Тиббий асбоблар учун арава	2
39.	1 ёшгача бўлган болалар учун электрон тарози	чақалоқлар учун электрон тарозилар,	1
40.	Тарозилар (агар кўрсатилган элементлардан бири мавжуд бўлса)	Тарози, электрон Тарози, механик тарози-уриндик, электрон	1
41.	Буй-ўлчагич	Тиббий Буй Ҳлчагич	1
42.	Фонендоскоп	автоматлаштирилмаган стетоскоп электрон стетоскоп	6 6
43.	Суюқ совун, дезинфекцияловчи моддалар учун дозатор ва салфетка учун диспенсер	Совун ва дезинфекцияловчи моддалар учун дозатор	палаталар сони бўйича
44.	Электрон термометр (кўрсатилган нарсалардан бирининг мавжудлиги)	беморнинг тана ҳароратини ўлчаш учун инфрақизил термометр, кулокга беморнинг тана ҳароратини ўлчаш учун инфрақизил термометр, терига ўлчаш учун инфрақизил тери термометри, терига	ётоқ сони бўйича
45.	Тиббий штатив (инфузион стенд)	Вена ичига инфузион юбориладиган дорилар учун стойка	30

Бошқа ускуналар

Ётоқхона олди столи	Тўшаклар сони бўйича
Тўшак бўйича маълумот тахтаси (маркерли)	Тўшаклар сони бўйича
шифокорнинг иш жойи шахсий компютери интернетга уланиши билан	Шифокорлар сменаси буйича сони
музлатгич	10 дона.

8) муолажа ёки аралашув самарадорлиги индикаторлари.

Лангерганс хужайрали Гистиоцитоз билан оғриган барча беморларга интенсив курсларидан сўнг, кимётерапия босқичи тугагандан сўнг ва бутун даволаш дастури тугагандан сўнг, беморни кейинги олиб бориш тактикасини аниқлаш учун КТ текшируви ўтказилиши, Гистиоцитозни даволашга жавобнинг стандарт мезонларига мувофиқ даволашга жавобни баҳолаш тавсия этилади.

Касалликнинг бошланишида ва даражаларни қайта аниқлаш учун ПЭТ/КТ ўтказиладиган беморлар гуруҳи учун даволаш самарадорлиги Deauville шкаласи бўйича баҳоланади.

**"БОЛАЛАРДА ГИСТИОЦИТОЗ"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ**

Тошкент-2025

МКБ-10/11 кодлари:

МКБ-10:	
C96.0	– Мультифокал ва мултитизимли (тарқалган) Лангерганс хужайрали гистиоцитоз [Леттерер-Сиев касаллиги]
C96.1	– Лангерганс хужайра гистиоцитози
C96.5	– Лангерганс хужайраларидан мультифокал ва бир тизимли гистиоцитоз Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) касаллиги Гистиоцитоз X мультифокал
C96.6	– Лангерганс хужайраларидан унифокал гистиоцитоз Эозинофилик гранулёма Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокал Лангерганс хужайрали гистиоцитоз БДУ
<u>Маълумотнома: МКБ 10 - Лимфа, гематопоетик ва унга боғлиқ тўқималарнинг бошқа ва аниқланмаган малигнизациялари (C96) (mkb-10.com)</u>	

1. Асосий қисм

- Кириш

Лангерганс хужайралари Гистиоцитози (ЛХГ) кам учрайдиган касаллик бўлиб, суяк илиги, миелоид қаторидан келиб чиққан патологик гистиотситларнинг клонал тўпланиши ва кўпайиши сифатида қаралади. CD1a+/CD207+ ни ифодаловчи бу дендритик хужайралар лимфотситлар, эозинофиллар ва нормал гистиотситлар билан биргаликда ушбу касаллик учун хос бўлган инфилтратларни ҳосил қилади, улар турли органларда топилиши мумкин ва ўлчамлари бўйича кенг фарқ қилади. 60% патологик Лангерганс хужайраларида (CL) BRAF генидаги V600E соматик мутацияси аниқланади [2]. Сўнгги тадқиқотлар BRAF, ARAF, MAP2K1 ва MAP3K1 генларидаги мутацияни аниқлаш муҳимлигини кўрсатди.

- Таърифи - профилактика ёки реабилитация.

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) (profilaktologiya, юнон. Πρόφύλακτικός - "муҳофаза қилувчи" [16] ва λόγος - "ta'limot, fan") - тиббиётдаги фан ва амалиёт, касалликлар ва жароҳатларнинг олдини олиш, уларнинг ривожланиш хавфи омилларини олдини олиш ва бартараф этишга қаратилган chora-tadbirlar мажмуаси [17] [18].

Олдини олиш ўзи [19] бўлинади:

- шахсий ва оммавий (ижтимоий) маълумотлар.
- бирламчи, иккиламчи ва учинчи даражали парвариш.

Профилактика доирасида юқумли касалликлар ва психопрофилактиканинг ўзига хос профилактикаси ҳам мавжуд психопрофилактика [19].

Профилактика тиббиётнинг асосий йўналиши ҳисобланади [17] [20] ва соғлиқни сақлашнинг юқори ҳолатини таъминлаш ва касалликларнинг олдини олишга қаратилган давлат, ижтимоий-иқтисодий, гигиеник ва тиббий тадбирларни ўз ичига олади. Бу нафақат тиббий манипуляцияларни амалга оширишни, балки аҳолининг тиббий масалалари бўйича Қонунчилик, ташкилий, экологик [21], меъморий ва режалаштириш, санитария-техник ва таълимий тадбирларни ҳам назарда тутди [22]. Бу статистическомиллар ва хавфларнинг касалликлар билан боғлиқлигини илмий статистик сабабий таҳлилига асосланган [23] [24].

Профилактика чоралари соғлиқни сақлаш тизимининг енг муҳим таркибий қисми бўлиб, аҳолининг тиббий-ижтимоий фаоллигини ва соғлом турмуш тарзини рағбатлантиришга қаратилган **здоровый образ жизни**.

Амалдаги профилактика чоралари келажакда касалликларга олиб келиши мумкин бўлган ўзгаришларни аниқлаш ва касалликларнинг олдини олишга қаратилган мақсадли чораларни кўриш орқали инсоннинг тўлақонли соғлом ҳаётини узайтиришга қаратилган. Касалликнинг олдини олиш учун бундай individual ёндашув профилактик тиббиёт томонидан кўриб чиқилади [25] [26].

2. Тиббий реабилитация (манбага 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 [27]) - инсон организмнинг касаллик ёки жароҳат натижасида бузилган ёки бутунлай йўқолган нормал руҳий ва физиологик функцияларини (эҳтиёжларини), унинг меҳнат қобилиятини максимал даражада тиклашга ёки компенсация қилишга қаратилган тиббий, педагогик, психологик ва бошқа турдаги тадбирлар мажмуаси. Эҳтиёжларга миЎЛСлар: соғлом бўлиш, ҳаракат фаоллиги, ҳаракатланиш эркинлиги, мустақил ҳаракат қилиш, одамлар билан мулоқот қилиш, керакли маълумотларни олиш, меҳнат ва бошқа фаолият турлари орқали ўзини намоён қилиш [28] [29] [30].

Даволашдан фарқли ўлароқ, реабилитация организмда патологик жараённинг ўткир босқичи бўлмаган вақтда амалга оширилади [31].

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

2.1. Профилактика ёки реабилитация турлари.

Саломатлик ҳолатига, касалликнинг хавф омиллари мавжудлигига ёки яққол намоён бўлган патологияга қараб, профилактиканинг 3 турини кўриб чиқиш мумкин.

1. Бирламчи профилактика - касалликларнинг пайдо бўлиши ва ривожланиш хавфи омиллари таъсирининг олдини олиш чора-тадбирлари тизими (дезинсекция, вакцинация, меҳнат ва дам олишнинг оқилона тартиби, оқилона сифатли овқатланиш, жисмоний фаоллик, атроф-муҳитни муҳофаза қилиш). Бирламчи профилактиканинг бир қатор тадбирлари давлат миқёсида амалга оширилиши мумкин. Касалликларнинг олдини олиш ва яхши кайфиятни яратиш умримизни узайтиради [34]. Соғломлаштириш тадбирлари маълум бир касаллик ёки ҳолатга қаратилган эмас, балки соғлиқни мустаҳкамлашга ёрдам беради. Бошқа томондан, махсус химоя касаллик тури ёки гуруҳига қаратилган бўлиб, саломатликни мустаҳкамлаш мақсадларини тўлдиради [34]. Бирламчи профилактиканинг асосий тамойиллари: 1) профилактик чора-тадбирларнинг узлуксизлиги (бутун ҳаёт

давонида, антенатал даврдан бошлаб); 2) профилактик чора-тадбирларнинг дифференциал характери; 3) профилактиканинг оммавийлиги; 4) профилактиканинг илмийлиги; 5) профилактик чора-тадбирларнинг комплекслилиги (даволаш муассасалари, ҳокимият органлари, жамоат ташкилотлари, аҳолининг профилактикада иштирок этиши) [33].

2. Иккиламчи профилактика - маълум шароитларда (стресс, иммунитетнинг заифлашиши, организмнинг бошқа ҳар қандай функционал тизимларига ҳаддан ташқари юкламалар) касалликнинг пайдо бўлиши, кучайиши ва қайталанишига олиб келиши мумкин бўлган аниқ хавф омилларини бартараф этишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуаси. Иккиламчи профилактиканинг энг самарали усули касалликларни эрта аниқлаш, динамик кузатув, йўналтирилган даволаш, оқилона кетма-кет соғломлаштиришнинг комплекс усули сифатида диспансеризация ҳисобланади.

3. Баъзи профилактолог мутахассислар тўлақонли ҳаёт кечириш имкониятини йўқотган беморларни реабилитация қилиш бўйича чора-тадбирлар мажмуаси сифатида "учламчи профилактика" атамасини таклиф қиладилар. Учламчи профилактика ижтимоий (ўзининг ижтимоий яроқлилигига ишончни шакллантириш), меҳнат (меҳнат кўникмаларини тиклаш имконияти), психологик (хулқ-атвор фаоллигини тиклаш) ва тиббий (органлар ва организм тизимлари функцияларини тиклаш) реабилитацияни ўз олдига мақсад қилиб қўяди [32].

2.2. Жамоат профилактикаси тадбирларини ўтказиш ва якка тартибдаги профилактика принциплари:

1. Реабилитация

- Лангерганс хужайрали гистиоцитоз билан оғриган барча беморларга касалликни даволашнинг барча босқичларида, шунингдек, дори-дармонлар билан даволаш тугагандан сўнг, комплекс реабилитация, шунингдек, зарур ҳолларда қўллаб-қувватловчи терапия тавсия этилади [11, 12].

- Болаларда ЛХГда махсус реабилитация усуллари мавжуд эмас. Болаларда ЎТК билан оғриган беморларни реабилитация қилиш нафақат тиббий, балки беморни нормал ҳаётга мослаштиришнинг ижтимоий-психологик жиҳатларини ҳам қамраб

олган ҳолда комплекс характерга эга бўлиши керак. Бундай реабилитация тиббий ёрдамдан ташқари ижтимоий ходимлар ва психологларнинг мажбурий иштирокини талаб қилади. Реабилитация дастурлари дори-дармон билан даволашнинг аниқланган асоратлари, ёндош патология, ижтимоий ва психологик муаммоларга қараб индивидуал равишда ишлаб чиқилади.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5)

Касаллик ва даволаш давомида асоратлар юзага келганда реабилитация тегишли нозологиялар доирасида амалга оширилади.

2. Профилактика

Болаларда Гистиоцитознинг олдини олиш усуллари ҳозирча мавжуд эмас, чунки касалликнинг ривожланишига олиб келадиган этиологик омиллар номаълум.

- Диспансер кузатувида шикоятларни синчиклаб йиғиш, беморни клиник кўриқдан ўтказиш, кўкрак қафаси аъзоларини рентгенологик назорат қилиш (КТ ёки рентгенография), қорин бўшлиғи ва периферик лимфа коллекторларини УТТ қилиш керак. Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5)

- PR га эришган болаларда лангерганс хужайрали Гистиоцитоз бўйича даволанишни яқунлаган болалар ва ўсмирларга онколог ёки гематолог шифокор томонидан жадвал бўйича диспансер кузатуви тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

2.3. Профилактика усуллари ва тартиб-таомиллари:

1) Профилактиканинг мақсади:

болаларда Гистиоцитоз пайдо бўлишининг олдини олиш, улар ривожланишининг хавф омилларига йўл қўймаслик ва уларни бартараф этиш, даволашдан кейин касаллик асоратларини барвақт аниқлаш ва олдини олиш.

2) Бирламчи профилактика:

Болаларда Гистиоцитознинг специфик профилактикаси ишлаб чиқилмаган.

3) Скрининг:

- ОН га эришган болаларда ЛХГ бўйича даволанишни якунлаган беморларга терапиянинг кечки таъсирларини скрининг қилиш, ўтказилган даволашнинг аъзо асоратларини скрининг қилиш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).

Кимётерапия оладиган беморлар унинг циклари орасида қўллаб-қувватловчи умумий мустақкамловчи даволанишга, мувозанатли овқатланишга ва ижобий ҳис-туйғуларга, эҳтимол психотерапия сеансларига муҳтож бўладилар.

Гистиоцитоз билан даволанган беморлар, унинг натижасидан қатъи назар, онкогематолог томонидан диспансер кузатувига муҳтож. Касалликнинг ремиссиясига эришган шахслар дастлаб ҳар уч ойда, кейинчалик йилига икки марта шифокорга ташриф буюрадилар - кўриқдан ўтадилар ва ремиссия сифатини баҳолашга имкон берадиган қўшимча текширув усулларида ўтадилар. 5 йил давомида касалликнинг қайталанмаслиги беморнинг соғайганлиги ва кузатувдан чиқарилиши мумкинлигини кўрсатади.

4) Иккиламчи профилактика - ушбу нозологияда иккиламчи профилактика чоралари профилактик кўриқлар, скрининг, касалликни эрта аниқлаш мақсадида текширишни ўз ичига олади.

5) Болаларда Гистиоцитознинг учламчи профилактикаси ёки реабилитацияси:

Даволанишдан кейин беморларни реабилитация қилиш чоралари курснинг давомийлиги ва саратон терапиясининг танланган усулларига боғлиқ. Мажбурий тартибда қуйидагилар зарур:

- Мунтазам текширувлар учун болалар онколог-гематологи ҳузурига ташриф буюриш.
- Рецидив хавфини камайтириш ва иммунитетни ошириш учун тавсия этилган дориларни қабул қилиш.

- Тўлақонли овқатланиш.
- Зарарли одатлар ва ноқулай ташқи омиллар таъсирини бартараф этиш.
- Ўз саломатлигини ҳисобга олган ҳолда даволовчи шифокор тавсияларини бажариш.

2.4. Реабилитация усуллари ва тартиб-таомиллари:

Болаларда Лангерганс хужайрали Гистиоцитозни реабилитация қилишдан мақсад:

- шикастланган аъзо ёки тизимнинг бузилган функцияларини тўлиқ ёки қисман тиклаш ва (ёки) йўқолган функцияларини компенсация қилиш;
- ўткир ривожланган патологик жараёни яқунлаш жараёнида организм функцияларини қўллаб-қувватлаш;
- шикастланган органлар ёки организм тизимлари функцияларининг мумкин бўлган бузилишларини олдини олиш, эрта ташхислаш ва тузатиш;
- эҳтимолий ногиронлик даражасининг олдини олиш ва камайтириш;
- ҳаёт сифатини яхшилаш;
- беморнинг иш қобилиятини сақлаб қолиш;
- беморнинг жамиятга ижтимоий интеграцияси.

3. Профилактиканинг 3 турини ўтказишга ва реабилитацияга кўрсатмалар (профилга мувофиқ аниқланади).

Болаларда Лангерганс хужайрали Гистиоцитознинг бирламчи профилактикаси хавф омилларининг олдини олиш, сурункали юқумли касалликлар ва асоратларни даволаш орқали болаларда Гистиоцитоз билан касалланиш эҳтимолини камайтиришга олиб келади.

Иккиламчи профилактика болаларда Гистиоцитоздан тўлиқ тузалиш эҳтимоли юқори бўлган симптомсиз ва клиник олди босқичларида ЛКГни эрта аниқлашга олиб келади.

Учламчи - реабилитацион профилактик терапия ёшидан, гистологик кўриниш босқичидан қатъий назар, ситостатик терапия олган ва/ёки тугатган барча Гистиоцитозли бемор болаларда ўтказилади.

Профилактика режимининг самарадорлигини баҳолаш ва тузатиш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилиш учун клиник ва лабораторияда ўтказиладиган профилактик терапияни назорат қилиш тавсия этилади. Клиник назоратда профилактик ўринбосар терапиянинг етарлича самарадор эмаслиги тўғрисидаги қарор таҳлилларнинг клиник натижалари меъёрдан четга чиққан ва специфик ситостатик терапия пайтида ва ундан кейин беморнинг соматик ҳолати ёмонлашган (яхшиланмаган) ҳолларда қабул қилинади.

3.1. Профилактика турларини ўтказишни аниқлаш мезонлари (асосланган тиббиёт маълумотлари бўйича халқаро стандартларга мувофиқ).

Изоҳлар: Марказий веноз босимни, тез-тез қон олишни ва суюқликларни юборишнинг юқори тезлигини кузатиш имконини берувчи марказий веноз катетернинг мавжудлиги терапиянинг дастлабки босқичларида ва интенсив юқори дозали КТ олаётган юқори хавф гуруҳидаги беморларда мутлақо зарурдир.

- 21 ёшгача бўлган барча беморларга терапиянинг дастлабки кунларида (ҳафталарида) ўсма лизиси синдромининг (ЎЛС) олдини олишга қаратилган терапевтик чора-тадбирларни ўтказиш тавсия этилади [20, 36, 37].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).

Изоҳлар: ЎЛС - бу ўсма ҳужайраларининг кучли парчаланиши ва ҳужайра ичидаги моддалар ҳамда метаболитларнинг плазма ва периферик тўқималарга чиқиши натижасида юзага келадиган метаболик бузилишлар мажмуасидир. ЎЛС патофизиологияси ва клиник кўриниши асосида калий, кальций, фосфатлар ва сийдик кислотаси метаболизми ва экскрециясининг бузилиши ётади. ЎЛС кўпинча ПКТ бошланганидан кейинги дастлабки 4 кун ичида ривожланади, аммо кечроқ, 7-кунгача синдромнинг бошланиши ҳолатлари ҳам тасвирланган. СОЎ ривожланиш хавфи даражаси ўсманинг бошланғич массасига, беморнинг КТ бошланишидаги ҳолатига ва метаболизмнинг индивидуал хусусиятларига боғлиқ. ЎЛСнинг олдини

олишнинг энг муҳим чораларига адекват гидратация, сийдикни ишқорлаш, гиперурикемиянинг олдини олиш ва тузатиш, электролит бузилишларига қарши курашиш киради. Стандарт юклама 3000 мл/м², вазни 10 кг дан кам бўлган болаларда суткасига 200 мл/кг суюқлик ҳисобланади. Инфузия учун базис эритма 5% глюкоза ** ва 0,9% NaCl** дан 1:1 нисбатда ташкил топган. Инициал инфузия - калийсиз. Бироқ, кейинчалик биокимёвий таҳлил маълумотларига мувофиқ электролитларни тузатиш амалга оширилиши керак. Асосий тадбир юқори диурезни бошлаш ва қўллаб-қувватлашдир - 100-250 мл/м²/соат.

Кислотали муҳитда сийдик кислотасининг паст эрувчанлигини ҳисобга олган ҳолда, сийдикнинг нейтрал ёки кучсиз ишқорий рН даражасини сақлаб туришни таъминлаш керак: NaHCO₃ 60 ммол/литр инфузия учун (60 мл 7,5% сода эритмаси ёки 100-120 мл 4% сода эритмаси) доимий инфузия учун қўшилади (ёки параллел инфузия билан 100-200 ммол/м²/кун). NaHCO₃ нинг керакли ҳажмини сийдик рН ига мос равишда тартибга ЎЛСиш. Терапиянинг биринчи кунларида (5-8 кун) барча беморларга аллопуринол**ни кунига 10 мг/кг дозада 2-3 марта (мах - 500 мг/кун) буюриш кўрсатилган. Лейкемик ҳужайраларнинг катта массаси ва/ёки ифодаланган органомегалия мавжуд бўлганда, ЎЛС профилактикаси учун глюкокортикостероидларнинг биринчи дозаси суткалик дозанинг 1/10 - 1/6 қисмини ташкил этиши керак.

- Кимётерапия олаётган 21 ёшгача бўлган барча беморларга даволашнинг бутун даври давомида пневмотсист пневмониянинг универсал профилактикаси ко-тримоксазол [сулфаметоксазол + триметоприм]** тавсия этилади [20, 38, 39].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).

Изоҳлар: ко-тримоксазол [сулфаметоксазол + триметоприм]** ҳафтасига 3 марта бир қабулда триметоприм бўйича 5 мг/кг дозада ёки сулфаметоксазол бўйича 20 мг/кг дозада пер ос (юқори дозали метотрексат ўтказиш даврларидан ташқари**).

- ЎЛЛ билан оғриган 21 ёшгача бўлган барча беморларда иситма ёки инфекциянинг бошқа белгилари пайдо бўлса, зудлик билан эмпирик антибактериал терапияни бошлаш тавсия этилади [20,80].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).

Изоҳлар: Нейтропения билан оғриган беморнинг иситмаси (нейтрофиллар < 500/мкл) тана базал ҳароратининг бир марта > 38,5оС гача кўтарилиши ёки бир неча марта (қунига 3-4 марта) 38оС гача кўтарилиши ҳисобланади. Инфекция билан оғриган беморда ўлим хавфининг юқорилигини ҳисобга олган ҳолда, нейтропения билан оғриган бундай беморда миелосупрессив ПКТ давомида ривожланган иситмани инфекция мавжудлиги сифатида баҳолаш керак, бу эса зудлик билан эмпирик антибактериал терапияни бошлашни ва инфекция хусусиятини аниқлаш учун текширув ўтказишни талаб қилади. Антибиотикларнинг бошланғич комбинациясини танлашда ушбу клиникада бошқа беморларда ўтказилган такрорий бактериологик тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олиш керак; жорий нейтропениянинг давомийлиги, КТнинг олдинги курси; беморнинг юқумли анамнези, антибиотикларнинг олдинги курслари ва уларнинг самарадорлиги; клиник аломатларнинг мавжудлиги.

Бошланғич антибактериал терапиянинг самарадорлиги унинг етарлилигини баҳолаш учун 24-36 соатдан сўнг баҳоланиши керак, аммо бундай беморни ҳар доим 8-12 соат оралиғида гемодинамиканинг барқарорлигини ва интоксикация даражасини, янги юқумли ўчоқларнинг пайдо бўлишини баҳолаш билан такроран батафсил текшириш зарур. Антибактериал терапия нейтропения йўқолгунча давом эттирилади. 18 ёшгача бўлган беморларда икраконазол ёки вориконазол ва винкристиннинг токсиклиги кескин кучайганлиги сабабли уларни бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди [20].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (ишончлилик даражаси

далиллар - 5).

- 21 ёшгача бўлган беморларга гранулотситар колонияни рағбатлантирувчи омил (Г-КСФ) ҳаёт учун хавfli бўлган оғир инфекциялар ривожланган ҳолларда тавсия этилади [20].
- Гемоглобин 80 г/л дан паст бўлганда 21 ёшгача бўлган барча беморларга

нурланган ёки 3 марта ювилган эритромаcса трансфузияси тавсия этилади [20,21].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).

Изоҳлар: Барча ҳолларда, пневмония ва нафас етишмовчилигидан ташқари, эритромаcса қуйиш гемоглобин миқдори 80 г/л дан паст бўлганда ёки анемия синдромининг клиник белгилари (уйқучанлик, тахикардия, нафас қисилиши) мавжуд бўлганда амалга оширилиши керак. Қуйиладиган эритромаcса дозаси - 10 мл/кг. Инфекция ривожланганда эритромаcса гемоглобин 90 г/л дан пасайганда қуйилади.

- 21 ёшгача бўлган барча беморларга тромбоцитлар даражаси $15-20 \times 10^9$ /л дан паст бўлса, тромбоконцентрат трансфузияси тавсия этилади [20,21].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси - С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).

Изоҳлар: Дастурий даволаш асоратлари бўлмаганда тромбоцитлар трансфузияси тромбоцитлар даражаси 15 000 - 20 000/мм³ дан паст бўлганда амалга оширилади. Қуйиладиган тромбоцитлар миқдори 10 кг тана вазнига 1 дозани ташкил этади (1,5 м² тана юзасига 4-6 доза), бунда тромб массасининг 1 дозасида $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитлар бўлиши керак. Инвазив муолажаларни бажариш зарур бўлганда, тромбоцитлар сони 40 000 - 50 000 минг/мкл дан кам бўлса, тромб массаси қуйилади. Ҳозирги вақтда битта донордан махсус асбобларда, сепараторларда аферез йўли билан олинган тромбоцитлардан фойдаланиш қоидаси мавжуд.

Ўсманинг ўткир лизиси синдроми (ЎЛС) - ўсма хужайраларининг массив парчаланиши ва хужайра ичидаги моддалар ва метаболитларнинг плазма ва периферик тўқималарга чиқиши натижасида юзага келадиган метаболик бузилишлар мажмуаси.

Ўсма хужайралари парчаланганда пурин асосларининг оксидланиш маҳсулотлари (ксантин, гипоксантин ва сийдик кислота), калий ва фосфат ҳосил бўлади.

Натижада 4 та метаболик бузилиш юзага келади: гиперурикемия,

гиперфосфатемия, гиперкалиемия ва гипокальциемия, буйрак етишмовчилиги олиб келади.

Ўткир лизис синдроми профилактикаси

Аллопуринол - кунига 10 мг/кг 2-3 марта (мах - 500 мг/кун) 3 - 8 кун давомида.

• Инфузион терапия:

• ҳажми = 3000-5000 мл/м²/сутка;

• 5% ли глюкоза эритмаси 0,9% ли NaCl эритмаси = 1: 1;

• Сийдикнинг солиштирама зичлиги < 1010;

• Суяқликлар мувозанатини назорат қилиш. Баланс: чиқарилган сийдик миқдори = киритилган суяқлик миқдори - нафас олиш билан, терлаш билан, дренажлар орқали суяқлик йўқотилиши - асцит/плеврит мавжуд бўлганда;

• назорат тариқасида кунига 1-2 марта, кичик ёшдаги болаларда кунига 4 марта тарозида тортиш;

• Сийдик ажралиши етишмовчилигида - лазикс суткасига 1-10 мг/кг в/и ёки инфузия билан, зарур бўлганда - допамин 3-5 мкг/кг/мин;

• Инициал инфузия таркибида калий бўлмаслиги керак, ўртача гипокалиемия (3-3,5 ммол/л) мақсадга мувофиқ;

• Сийдикни ишқорлаш: доимий инфузияга 40-80 ммол/л сода (NaHCO₃) қўшилади (ёки параллел инфузия билан 100-200 ммол/м²/сутка);

• Сийдик рН ига мос равишда NaHCO₃ нинг керакли ҳажмини тартибга солиш;

• сийдикнинг рН=7,0 қиймати идеал ҳисобланади! - сийдик кислотаси ва ксантиннинг етарли эрувчанлиги сақланиб қолади ва фосфор-калтсийли тошлар ҳосил бўлиш хавфи йўқ;

• Лаборатория назорати ҳар 6-12-24 соатда: қоннинг биокимёвий таҳлили - Na⁺,

K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, сийдик кислотаси, креатинин, мочевино, оксил, альбумин.

Гиперурикемия:

- инфузия ҳажмини 5000 мл/м²/сутка гача ошириш;
- қонда фосфатлар миқдори меъёрида бўлганда сийдик рН = 7,5 даражасида ва қонда фосфатлар концентрацияси ошганда = 7,0 даражасида барқарорлаштириш. Бироқ, гипоксантиннинг кристалланиш хавфи туфайли сийдик пХини доимий равишда 7,5 даражасида ушлаб туриш мумкин эмас;
- Разбуриказа пайдо бўлганда, разбуриказа барча беморларга ситоредуктив фаза бошланишидан олдин буюрилади.

Гиперкалиемиа - K⁺ > 6 ммол/л бўлганда:

- беморни гемодиализга тайёрлаш;
- шошилиш чора сифатида: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Э/кг 30 дақиқадан ортиқ инфузия билан: бу фақат K⁺ нинг ҳужайра ичига қайта тақсимланишига олиб келади ва 2-4 соатдан кейин K⁺ даражаси дастлабки ҳолатига қайтади. Демак, гемодиализга тайёргарлик кўриш учун фақат вақт ютилади;
- ЭКГ ўзгаришларида: кальций глюконат 10% - 0,5 - 1 (-2) мл/кг вена ичига секин (брадикардия хавфи) + R-г NaHCO₃ - 2 ммол/кг вена ичига секин оқим билан;
- K⁺ > 7 ммол/л бўлганда: - гемодиализ!

Гиперфосфатемия (P⁺⁺ > 1,5 ммол/л ёки 3 мг/100 мл):

- инфузия ҳажмини 5000 мл/м²/сутка гача ошириш;
- сийдикнинг рН кўрсаткичи 7,0;
- алуминий гидроксид - 0,1 г/кг рерос (овқат фосфатларини боғлаш учун) тайинлаш;
- **гипокалсемиа** - кальцийни киритиш фақат гипокалсемиа белгилари ривожланганда (кальций фосфат чўкмага тушиши туфайли) кўрсатилади. Кальций глюконат 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг вена ичига, секин (брадикардия хавфи туфайли назорат қилиш);
- агар фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммол/л) ёки кальций фосфат > 6,0 ммол/л бўлса - гемодиализ ўтказиш.

Гипокалсемиа:

- Коррекция фақат гипокальциемиянинг клиник белгилари пайдо бўлганда амалга оширилади:
- кальций глюконат 10% - 0,5 - 1 мл/кг вена ичига, секин (монитор, брадикардия хавфи);
- Магний ++ концентрациясини назорат қилиш. Гипомагниемияда: магнийни инфузияси - кунига 0,2 - 0,8 мкг/кг узоқ муддатли вена ичига инфузия (магnezия сульфатнинг 25% эритмаси кунига 0,1-0,4 мл/кг).

Олиго-/анурия:

- кунига 10 мг/кг фуросемид ва соатига 130-200 мл/м² ҳажмда инфузион терапия киритилишига қарамай, сийдик ажралиши соатига 50 мл/м² дан кам.
- "Оддий" таъриф < 5 мл/м² соатига ушбу вазиятга қўлланилмайди. Бундай таърифнинг "бажарилишини" кутган ҳолда, айниқса К⁺ нинг тез ўсиши ўлимга олиб келиши мумкин. Диурез фақат реал юборилган суюқлик ҳажми билан бирга баҳоланиши керак. УТТ - сийдик йўллари обструкцияси, буйраклар инфльтрацияси. Лаборатория назорати: К⁺, Са⁺⁺, сийдик кислотаси, фосфат. Сийдик: урат кристаллари? кальций фосфат кристаллари? Терапия: гемодиализ, энг кеч К⁺> 6 ммол/л кўтарилганда.

Гемодиализга кўрсатмалар:

- К⁺> 7 ммол/л ёки етарли инфузион терапия ва диуретикларга қарамасдан кўтарилиши > 6 ммол/л;
- фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммол/л) ёки маҳсулот Са x P > 6,0 ммол/л;
- кунига 10 мг/кг фуросемид юборилиши ва соатига 130-200 мл/м² ҳажмда инфузион терапия ўтказилишига қарамай, сийдик ажралиши соатига 50 мл/м² дан кам бўлиши;
- сийдик йўллари икки томонлама юқори ёки тўлиқ обструкцияси.
- Инфекцион асоратларнинг олдини олиш ва даволаш
- Инфекцион асоратлар интенсив ПКТ ўтказиш даврида, айниқса, индукцияда беморлар ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади.
- Ташхис қўйиш вақтида кимётерапия бошланишидан олдин қуйидагиларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ (агар имконият бўлса):
- биологик суюқликларни бактериологик текшириш;
- CMV, Гепатит В,С, (D), ОИВ, EBV учун серологик (вирусологик) текширувлар;

- С-реактив оксилни аниқлаш (микдорий);
- трансминазалар кўрсаткичлари ошганда: ПЦР мусбат натижаларида А, В, С, EBV, CMV вирусли гепатитларни истисно қилиш учун серологик (вирусологик) текширувлар ўтказиш.
- Инфекциялар профилактикаси
- котримоксазол пневмотсистли пневмонияни олдини олиш учун ҳафтасига 3 марта (душанба, сешанба, чоршанба) бир марта 5 мг/кг дозада триметоприм ёки 20 мг/кг дозада сулфаметоксазолуперос - бутун даволаш даври давомида. Баённома тугагандан сўнг бир ойдан кечиктирмай тугатиш. Таркибида метотрексат бўлган курсларни ўтказиш вақтида препарат берилмайди;
- оғиз бўшлиғини парвариш қилиш: кунига 6-10 марта оғиз бўшлиғини дезинфекцияловчи эритмалар билан чайиш. Тиш ва милкларни эҳтиёткорлик билан, аммо эҳтиёткорлик билан парвариш қилиш; ҳатто юмшоқ тиш чўткаларидан фойдаланишни чеклаш; оғиз душини афзал кўриш; тромботситопения ёки шикастланган шиллик қаватларда тиш чўткаларидан фойдаланишни истисно қилиш керак, бунинг ўрнига оғизни буриштирувчи воситалар билан қўшимча ишлов бериш керак;
- қабзият ва ичак парезининг олдини олиш: кунлик дефекацияга жуда катта эътибор бериш керак; ич қотишида лактулёз пер ос кунига 5-15 мл х 3 марта (ёки бошқа сурги дорилар). Тозаловчи ҳуқна - истисно ҳолларда, айниқса аплазияли беморларда;
- терини дезинфекция қилиш: ҳар куни душ остида ювиниш ёки хлоргексидиннинг сувли эритмаси билан артиш, мацерация ва жароҳатларга бетадин эритмаси билан ишлов бериш;
 - стоматит белгилари пайдо бўлганда - асосий терапияга кунига 4-5 мг/кг дан флуконазол (винкрестин юборилган куни берилмайди) ва ацикловир 250 мг/м² х кунига 3 марта в/и қўшиш керак;
 - оғиз бўшлиғи шиллик қаватида нуқсонлар пайдо бўлганда: тиш чўткаларидан фойдаланишни истисно қилиш;
 - тарқалган некротик стоматит ривожланганда тизимли замбуруққа қарши ва антибактериал (а/б) терапия кўрсатилган;

- очик шикастланишларда гексидин (Хехидин), (Гексорал) қўлланилмасин - битишни тормозлайди;
 - наркотик анальгетикларни қўллашгача бўлган тизимли оғриқсизлантириш.
- оғриқ қолдирувчи эритмалар билан чайиш, ёш болаларда эҳтиёткорлик билан (ҳиқилдоқ рефлекси ва аспирациянинг пасайиши хавфи);
- анус шиллиқ қавати нуқсонида регенератсияловчи терапия (шамчалар ва малҳамлар). Қабзиятнинг олдини олиш. Стулни назорат қилиш;
 - ичак деконтаминатсияси стационар танлови бўйича ўтказилади, деконтаминатсиядан воз кечиш мумкин. Ичакнинг бошланғич зарарланишларида деконтаминатсия (профилактик терапия) тавсия этилади. Ичакни селектив деконтаминатсияси учун - сипрофлоксатсин суткасига 20 мг/кг дозада бутун кимётерапия даври учун;
 - медикаментоз индутсирланган ситопения шароитида оғир инфекцион асоратлар хавфини камайтириш учун Г-КСФни ўз вақтида буюриш кўрсатилган: юқори дозали кимётерапия ўтказилгандан сўнг: 5-10 мг\кг\суткасига, ПКТ курси тугагандан сўнг 3-5 кундан бошлаб ва гемопоЭз тиклангунга қадар; септик асоратлар пайтида қон ишлаб чиқариш аплазиясида; трансплантациядан кейинги даврда;
 - бемор ётган жойни ҳар куни дезинфекция эритмалари ёрдамида дезинфекция қилиш, агранулоцитоз мавжуд бўлганда - ҳар куни чойшаб ва ички кийимларни алмаштириш;
 - беморни парвариш қилувчиларнинг барчаси - ота-оналар ва ташриф буюрувчилар учун шахсий гигиенага риоя қилиш, палатага (боксга) киришда ходимларнинг қўлларини ювиш мажбурийдир.

Ошқозон-ичак тизими шикастланишининг олдини олиш

ПХТ блокларини ўтказишда тавсия этилади: ёки Н2 - блокаторлар (фамотидин, ранитидин), ёки протон помпаси ингибиторлари (омепразол, лансопразол). ПХТ танаффусларида антатсид терапияни фақат клиник кўрсатмалар мавжуд бўлгандагина қўллаш мумкин.

3.2. Реабилитация муолажалари босқичи ва ҳажмини аниқлаш мезонлари (фаолият,

ҳаёт фаолияти ва саломатлик чекловларининг халқаро таснифига мувофиқ халқаро шкалалар).

ЛХГ билан касалланган болаларни диспансеризация қилиш

ЛХГ билан касалланган болаларни текшириш схемаси

Текширувлар	1-йил биринчи текширув 6 ҳафталик кимётерапия дан сўнг бошланади	2чи йил	3чи йил	4чи йил	5чи йил	6чи йил	
Клиник текширув ва физик текширув	Ҳар 3 ойда 1 марта.	Ҳар 6 ойда 1 марта.	Ҳар 6 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Индивидуал	
УКТ	Ҳафтада бир марта, 3 ой.	Ҳар 6 ойда 1 марта.	Ҳар 6 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.		
қорин бўшлиғининг ултратовуши	3 ойда 1 марта.	3 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Ҳар 6 ойда 1 марта.		
Бирламчи учок МРТси	6 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта.	Кўрсатмаларга мувофиқ	Кўрсатмаларга мувофиқ		
МСКТ Упка зарарланганда рентгенография алоҳида	6 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта	Индивидуал				
ЭКГ/ЭхоКГ	6 ойда 1 марта.	Ҳар 1 йилда 1 марта	Ҳар 1 йилда 1 марта	Ҳар 1 йилда 1 марта	Ҳар 1 йилда 1 марта		
ФДГ-ПЭТ	республика даражасидаги мутахассисларнинг кўрсатмаларига биноан						
Республика даражасидаги текширув	3 ойда 1 марта.	6 ойда 1 марта.	1 йилда 1 марта.	1 йилда 1 марта.	1 йилда 1 марта.		

4. Реабилитация босқичлари ва ҳажмлари:

Лангерганс ҳужайрали Гистиоцитоз билан оғриган беморлар болалар билан ишлаш тажрибасига эга бўлган болалар гематологи, болалар педиатри, тиббий психолог каби турли мутахассислар гуруҳи томонидан кузатилиши керак. Болаларни болалар шифокори-гематологи, болалар шифокори-онкологи томонидан кўриқдан ўтказиш йилига камида 2 марта; бошқа мутахассислар томонидан - заруратга қараб амалга оширилиши керак. Беморларни йилига 1 марта етарли клиник-лаборатор базага эга бўлган ихтисослаштирилган болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси марказида диспансеризациядан ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Гистиоцитоз билан оғриган бемор болаларни диспансер кузатуви қуйидагиларни ўз ичига олади: Беморнинг ҳолатини динамик кузатиш, касалликнинг қайталаниши ёки метастаз белгилари мавжудлигини, ситостатик терапиянинг тугалланган циклларида сўнг умумқувватловчи терапияни ўтказишда нохуш ҳодисалар мавжудлигини баҳолаш, препаратни индивидуал кўтара олмаслик, вирусли контаминация, боланинг психологик ёки ижтимоий ҳолатидаги ўзгаришларни кузатиш, бошқа муҳим тизимлар ҳолатини баҳолаш.

Кимётерапия асоратларини даволаш: қон кўрсаткичларини тузатиш, оғиз бўшлиғи гигиенаси, ошқозон-ичак тракти, ЛОР аъзолари томонидан асоратларни даволаш, юрак-қон томир тизими патологиялари ва бошқалар ва ихтисослашган мутахассисларга йўналтириш. Лангерганс ҳужайрали Гистиоцитоз билан оғриган беморларнинг барча болаларини ихтисослаштирилган болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси марказида рўйхатга олиш ва кузатиш тавсия этилди. Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).

5. Тиббий профилактика ёки реабилитация даражасини кўрсатган ҳолда диагностика тадбирлари:

1) Исботланганлик даражаси кўрсатилган асосий диагностика тадбирлари:

ЛЕЙКОФормулали УҚТ, тромбоцитлар сонини санаш;

Қоннинг биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин,

бевосита, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРО, ишқорий фосфатаза);

УТТ ОБП+буйрак, ОМТ, сийдик пуфаги, периферик лимфа тугунлари;

Кўкрак қафасининг рентген текшируви;

Бош мия МРТси;

Кўкрак қафасининг МСКТ ёки бутун тананинг ПЕТ/КТ текшируви;

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5)

2) Исботланганлик даражасини кўрсатган ҳолда қўшимча диагностика тадбирлари:

Вирусли гепатит В, С учун ПЗР (миқдорий)

ЮҚТТ ва қондаги газларни аниқлаш;

Орқа мия суюқлигини текшириш: ликворнинг умумий таҳлили+/- вирусологик, бактериологик текширув

Стандарт - ситогенетик текширув;

ФИШ, ПЗР усулида молекуляр-генетик тадқиқотлар;

Бош, бўйин, қорин бўшлиғи КТси, контрастланган ОБП;

ФГДС;

Бронхоскопия;

Колоноскопия;

Томирлар (веналар ва/ёки артериялар) УТТГ;

Спирография;

Плевра бўшлиғи УТТ;

Холтер - ЭКГ мониторинги;

Контрастли КТ.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5)

6. Профилактика ва реабилитация тадбирлари самарадорлиги индикаторлари:

Профилактик терапия ва реабилитация динамик назоратга ташриф буюриш пайтида клиник, лаборатория ва инструментал текширувлар билан назорат қилиниши керак. Болаларда Гистиоцитозда профилактика ва реабилитация тадбирлари самарадорлиги кўрсаткичлари қуйидагича:

касаллик рецидивы йўқлиги;

касаллик метастаз бермаганда;

ситостатик ва нур терапиясининг кечки асоратлари йўқлиги;

бемор ва боланинг яқин қариндошлари дастлабки руҳий ҳолатига тўлақонли қайтиши;

боланинг соғлом турмуш тарзига, соғлом овқатланишга риоя этиши;

беморнинг ўз вақтида динамик назоратга муурожаат қилиши;

болаларда гистиоцитознинг фон касалликлари ёки хавф омили бўлган ҳолатлар/касалликларни ўз вақтида даволаш.

**"БОЛАЛАРДАГИ ГИСТИОЦИТОЗ"
НОЗОЛОГИЯДА ПАЛИАТИВ
ДАВОЛАШНИНГ МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАРИ**

Тошкент-2025

МКБ-10/11 кодлари:

МКБ-10:	
C96.0	– Мультифокал ва мултитизимли (тарқалган) Лангерганс хужайрали гистиоцитоз [Леттерер-Сиев касаллиги]
C96.1	– Лангерганс хужайра гистиоцитози
C96.5	– Лангерганс хужайраларидан мультифокал ва бир тизимли гистиоцитоз Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) касаллиги Гистиоцитоз X мультифокал
C96.6	– Лангерганс хужайраларидан унифокал гистиоцитоз Эозинофилик гранулёма Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокал Лангерганс хужайрали гистиоцитоз БДУ
<u>Маълумотнома: МКБ 10 - Лимфа, гематопоетик ва унга боғлиқ тўқималарнинг бошқа ва аниқланмаган малигнизациялари (C96) (mkb-10.com)</u>	

1. Асосий қисм

- Кириш

Лангерганс хужайралари Гистиоцитози (ГЛ ёки ЛХГ) кам учрайдиган касаллик бўлиб, суяк илиги, миелоид қаторидан келиб чиққан патологик гистиотситларнинг клонал тўпланиши ва кўпайиши сифатида қаралади. CD1a+/CD207+ ни ифодаловчи бу дендритик хужайралар лимфотситлар, эозинофиллар ва нормал гистиотситлар билан биргаликда ушбу касаллик учун хос бўлган инфилтратларни ҳосил қилади, улар турли органларда топилиши мумкин ва ўлчамлари бўйича кенг фарқ қилади. 60% патологик Лангерганс хужайраларида (CL) BRAF генидаги V600E соматик мутацияси аниқланади [2]. Сўнгги тадқиқотлар BRAF, ARAF, MAP2K1 ва MAP3K1 генларидаги мутацияни аниқлаш муҳимлигини кўрсатди.

2. Ташхис қўйиш ва даволаш усуллари, ёндашувлари ва тартиботлари:

1) Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш ташкилотига ётқизиш учун кўрсатмалар: кимётерапия, таргет терапия ва бошқа турдаги даволашнинг паллиатив курсларини ўтказиш;

Ўтказилаётган амбулатор терапия билан коррекцияланмайдиган асоратларнинг ривожланиши;

Симптоматик терапия ўтказиш.

Ўзбекистон Республикасида хавфли ўсмалар билан касалланган болаларга паллиатив ёрдам кўрсатадиган бир нечта ихтисослаштирилган тиббиёт муассасалари мавжуд. Шунингдек, резистент саратон шакллари билан даволанмайдиган беморлар яшаш жойидаги МТБда паллиатив ётоқларга ётқизилади.

2) Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш ташкилотига ётқизиш шартлари: стационар ва стационар ўрнини босувчи тиббий ёрдам.

кимётерапиянинг паллиатив курслари, таргет терапия ва даволашнинг бошқа турларини ўтказиш муддатининг келиши;

Ҳаёт учун хавфли ҳолатларнинг мавжудлиги.

3. Диагностик мезонлар (синдромнинг ишончли белгилари тавсифи):

1) Шикоятлар ва анамнез:

Энг кўп учрайдиган симптом лимфа тугунларининг оғриқсиз катталашишидир. Абдоминал шикастланишда қоринда вақти-вақти билан оғриқлар, инвагинация, илеус пайдо бўлади. МНС зарарланганда - бош мия нервлари фалажи, бош оғриғи, таъсирчанлик, полиурия, полидипсия. Эпидурал зарарланишда кўндаланг зарарланиш белгилари пайдо бўлади. Энг кўп учрайдиган умумий симптом келиб чиқиши ноаниқ бўлган ҳароратдир. Гепато- ва спленомегалия асосан ривожланган босқичларда пайдо бўлади; склерозловчи холангит, гипербилирубинемия, кучайиб боровчи жигар етишмовчилиги ва коагулопатияда. Буйрак инфилтрациясида гиперкалиемия хавфи бўлган олигоанурия, коагулопатияда геморрагик синдром ўткир ҳолат бўлиши мумкин.

2) Умумий, жисмоний текширув:

беморни умумий кўриқдан ўтказиш - периферик лимфа тугунларининг барча

гурухларини мажбурий баҳолаш, тери қопламларини кўздан кечириш, бошни пайпаслаш, қовурға ёйи остидаги жигар ва талоқ ўлчамларини аниқлаш, асцитни аниқлашни ўз ичига олади;

3) Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш ташкилотига ётқизишдан олдин синдромни аниқлаш учун зарур бўлган лаборатория текширувлари:

- Умумий қон таҳлили - суртмада лейкоформула, тромбоцитлар, ретикулоцитларни ҳисоблаш: УАБ меъёрида бўлиши мумкин, аммо ўртача лейкоцитоз бўлиши мумкин. Кўпинча ЭЧТнинг сезиларли рақамларгача тезлашиши қайд этилади. Камқонлик кам кузатилади ва мустақил салбий прогностик белги ҳисобланади;
- Қоннинг биокимёвий таҳлили - лактатдегидрогеназа, умумий оксил, альбумин, креатинин, мочевина, электролитлар, сийдик кислотаси, ўсма лизиси синдромини, шунингдек, органларнинг ёндош шикастланишини аниқлаш учун;
- гистологик текширув - Лангерганс ҳужайралари, эозинофилларни текшириш мақсадида;
- Иммуногистокимёвий текширув - ташхисни тасдиқлаш ва BRAF, ARAF, MAP2K1 ва MAP3K1 генларида мутация мавжудлигини аниқлаш мақсадида.
- Ёнбош суяги қиррасининг гистологик текшируви - ўсма жараёнининг тарқалганлиги ва хавфли аъзолар иштирокини аниқлашнинг мажбурий таркибий қисми.

4) Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш ташкилотига ётқизилгунга қадар синдромни аниқлаш учун зарур бўлган инструментал текширувлар:

- Қорин бўшлиғи аъзолари ва буйраклар УТТ, УТТ т/и;
- бош суяги, кўкрак қафасининг 2 проекциядаги Р-графияси;
- Кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чанок аъзолари, бош мия ва бошқа эҳтимолий зарарланиш соҳаларининг КТ текшируви - кўрсатмалар мавжуд бўлганда (зарарланишга шубҳа бўлганда) контраст кучайтириш билан
- Бунда бирламчи ўчоқ ҳажми қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523;$$

- МРТ текшируви бош ва/ёки орқа мия ва унинг пардалари зарарланишига шубҳа бўлган беморларда ўтказилади;

4. Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш мақсадлари.

Оғриқ ва бошқа азоб берувчи аломатларнинг олдини олиш ва бартараф этиш, беморнинг азоб-уқубатларини енгиллаштириш;

Саратоннинг ривожланишини секинлаштириш ва беморнинг умрини узайтириш;

Саломатликни яхшилаш, ҳаёт сифатини ошириш;

Психологик, ижтимоий, маънавий қўллаб-қувватлашни таъминлаш, психосоматик ҳолатни қўллаб-қувватлаш;

Ўсмага қарши даволашнинг ножўя таъсирлари билан курашиш;

5. Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш тактикаси.

Болаларга паллиатив ёрдам "симптомларни назорат қилиш," "ижтимоий дам олиш," "касалликнинг терминал босқичида олиб бориш," "инқирозли ҳолатларда," "ҳафтада 7 кун 24 соатлик телефон ёрдами," "психологик-ижтимоий ёрдам," "маслаҳат бериш," "ахборот ёрдами," "қайғуриш" кабиларни ўз ичига олади.

5.1. Дориларсиз даволаш:

бемор аҳволининг оғирлиги бўйича режим.

I - қатъий ётоқ;

II - тўшак;

III - палатали (ярим ётоқли);

IV - эркин (умумий).

- Парҳез: стол №11, стол №1Б, стол №5П (ўткир, ёғли, қовурилган таомлар бундан мустасно, шу билан бирга, юқори калорияли парҳез, оқсиллар миқдори ёш меъёрларига нисбатан бир ярим баравар кўп, витаминлаштирилган, минерал моддаларга бой; глюкокортикоидлар буюрилганда рацион таркибида калий ва кальций тузлари кўп бўлган маҳсулотлар билан бойитилади.

5.2. Дорилар билан даволаш:

• Анорексия/кахексияда паллиатив ёрдам:

Гастростаз ва эрта тўйинишда - прокинетиқлар: метоклопрамид перорал, м/о ёки в/и

(туғилгандан 12 ёшгача бўлган болаларга 0,1 мг/кг дан кунига 2-3 марта; 12 ёшдан катта болаларга тана вазни 60 кг гача бўлганда кунига 5 мг*3 марта; 12 ёшдан катта болаларга тана вазни 60 кг дан юқори бўлганда кунига 10 мг*3 марта).

Прекахексия ёки кахексия билан кечувчи анорексияда - метилпреднизолон суткасига 5-15 мг ёки дексаметазон суткасига 2-4 мг 5-7 кунлик курслар билан перорал.

"Паллиатив беморлар"да энтерал овқатланиш. Парҳез ҳисобини шифокор амалга оширади.

Болаларда энергияга бўлган асосий эҳтиёж ёшга боғлиқ: 0-6 ойлик. 115 ккал/кг/сут, 7-12 ойгача. 105 ккал/кг/сутка, 1-3 ёшда 100 ккал/кг/сутка, 4-10 ёшда 85 ккал/кг/сутка, 11-14 ёшда ўғил болаларда 60 ккал/кг/сутка ва қиз болаларда 48-50 ккал/кг/сутка, 15-18 ёшда 42 ккал/кг/сутка (ўғил болалар учун), 38 ккал/кг/сутка (қиз болалар учун), оқсилларга бўлган "меъёрий" эҳтиёж 0,6-1,5 г/кг/сутка, ёғларга бўлган эҳтиёж 2-4 г/кг/сутка (умумий калоражнинг 35-50%), углеводларга бўлган эҳтиёж 2-7 г/кг/сутка (умумий калоражнинг 40-60%).

Овқатланиш бузилишининг ривожланиши учун хавф омиллари: 4-7 кун ва ундан кўпроқ вақт давомида овқатлана олмаслик; охириги ойда тана вазнининг 5% га ва охириги ярим йил ичида 10% дан ортиқ камайиши; узоқ вақт давомида оқсил ва калорияларни етарли даражада қабул қилмаслик ҳақидаги анамнестик маълумотлар; псевдобулбар ва булбар бузилишлар; мушак массасининг камайиши, шишлар ва терининг бўшашиши. Суюқ ва/ёки қаттиқ овқатни одатдагидек қабул қилишнинг иложи бўлмаганда, зонд ёки гастростома орқали ичимлик ва/ёки овқатланишдан фойдаланиш.

- Ётоқ яралар, парчаланаётган ташқи ўсмаларда паллиатив ёрдам. Сабаблари: камҳаракатлилиқ, моддалар алмашинувининг катаболик йўналганлиги, терининг мацерация ва жароҳатларга чидамсизлиги. Ётоқ яралар профилактикаси: махсус матраслар;

- ётган беморни ҳаракатлантириш учун асбоб-ускуналар ва мосламалар (кўтаргичлар ёки махсус камарлар);

- тери шикастланишининг олдини олиш (кийимларни эҳтиёткорлик билан ечиш ва бошқалар);
- мойиллик омилларини бартараф этиш (стероидларни камайтириш ёки бекор қилиш, овқатланишни оптималлаштириш);
- боғлаш пайтида оғриқ синдромининг олдини олиш;
- бола учун мақбул бўлган косметик боғламлар, боғламни қўйиш ва ечиш вақтини ҳужжатлаштириш.

Парчаланаётган бадбўй хавфли ўсмаларда - маҳаллий ҳидни йўқотиш учун фаоллаштирилган кўмирли боғлам, кал ва сийдик йиғичлар, метронидазол маҳаллий, асал ва шакар маҳаллий; хона учун - ҳавони янгиловчи воситалар, хушбўй мойлар.

Паллиатив даволаш хусусиятлари:

Боғлам/пластирни алмаштиришда оғриқ - тез таъсир қилувчи анальгетиклар (нонаркотик ёки наркотик), маҳаллий анестетиклар; оғриқ ҳар доим мавжуд - анальгетикларни мунтазам қабул қилиш.

Алгоритм:

1-босқич: ётоқ яралар ва ёриқлар профилактикаси;

2-босқич: қизариш/мацерацияда - рухли малҳамлар ёки плёнкали пластирлар;

3-босқич: тери яраланганда - гидроколлоид пластирлар;

4-босқич: инфекцияланганда - гидрогеллар/паста, зарарланган ёки нобуд бўлаётган тўқималарни олиб ташлаш; целлюлит ёки йирингли инфекцияда - перорал антибиотиклар, сезувчанликни аниқлаш;

5-босқич: катта ярали бўшлиқларда - наркотик бўлмаган гуруҳдаги оғриқ қолдирувчи воситалар ёки тўлдириш учун кўпикли боғламлар

6-босқич: ёмон ҳидли парчаланаётган хавфли ўсмаларда - ўсманинг ўлчами ва ташқи кўринишига таъсир қилиш (четларини кесиш, жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш, радиотерапия, кимётерапия); алгинатлар ёки фаоллаштирилган кўмир билан кўпикли боғламлар; тўлиқ окклюзион боғламлар, метронидазол маҳаллий ва ичга

ёки в/и;

7-босқич: қонаётган жароҳат - эпинефриннинг 1:1000 эритмаси маҳаллий; радиотерапия; ёпишмайдиган ва натрий хлориднинг изотоник эритмасида намланган боғламлардан фойдаланиш.

Оғриқ синдромида паллиатив ёрдам.

Оғриқсизлантириш тамойиллари - асосий сабабни даволаш, оғриқ турини аниқлаш (нотситсептив, нейропатик), оғриқсизлантиришнинг фармакологик ва фармакологик бўлмаган усулларида фойдаланиш, боладаги рухий-ижтимоий стрессни ҳисобга олиш; оғриқ ҳолатини ва даволанишга жавобни динамикада мунтазам равишда баҳолаш.

Оғриқсизлантиришнинг нофармакологик усуллари:

- чалғитувчи усуллар (иссик, совук, тегиниш/уқалаш), тери орқали нервларни электр стимулятсияси, игна санчиш, вибрация, ароматерапия;
- психологик усуллар (диққатни чалғитиш, образ қўйиш психотехникаси, релаксация, когнитив-хулқ-атвор терапияси, муסיқа терапияси, гипноз).

Фармакологик усуллар:

Нонаркотик ва наркотик анальгетиклар:

- Қўллаш тамойиллари: "оғиз орқали" - иложи борича оғиз орқали, "соатма-соат" - мунтазам равишда оғриқ пайдо бўлишидан олдин (препаратнинг таъсир қилиш даврини ҳисобга олган ҳолда); "болага индивидуал ёндашув" - муайян боланинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда оғриқсизлантириш; "кўтарилувчи" бўйича - наонаркотик анальгетиклардан наркотик анальгетикларгача, сўнгра - опиат дозасини оғриқсизлантиришгача ошириш.

Ёшга боғлиқ дозаларда адъювант анальгетиклар (нонаркотик ва наркотик анальгетикларга қўшимча равишда):

- нерв илдизлари ва орқа мия эзилганда кортикостероидлар (дексаметазон, преднизолон); нерв шикастланиши билан боғлиқ оғриқларда антидепрессантлар (амитриптилин); турли хил нейропатик оғриқларда эпилепсияга қарши дорилар

(габапентин, карбамазепин - 6 ёшгача бўлган болаларга шошилиш ҳолатларида);
чўзилиш ёки санчик билан боғлиқ виссерал оғриқларида спазмолитиклар (гиоссин);
дистония/мушак спазмларида мушак релаксантлари.

Онкологик патологияли болаларга паллиатив ёрдам кўрсатишда оғриқсизлантириш алгоритми:

1-қадам: Нонаркотик анальгетиклар (парацетамол, ибупрофен, +/-адъювант анальгетиклар);

2-қадам: кучсиз наркотик анальгетиклар (трамадол) + нонаркотик анальгетиклар (парацетамол, ибупрофен) +/- адъювант анальгетиклар;

3-қадам: кучли наркотик анальгетиклар (морфин ёки фентанил) +/-нонаркотик анальгетиклар (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювант анальгетиклар).

Нонаркотик анальгетиклар

Парацетамол (атсетаминофен) ичиш учун, тўйинтириш дозаси 20 мг/кг бир марта, кейин ушлаб турувчи доза 10-15 мг/кг ҳар 4-6 соатда; ректал тўйинтириш дозаси 30 мг/кг бир марта, кейин ушлаб турувчи доза мг/кг ҳар 4-6 соатда; жигар ва буйрак етишмовчилигида дозани камайтириш ва оралиқни 8 соатгача узайтириш керак. 1 кундан 29 кунгача бўлган болаларда ҳар 6-8 соатда 5-10 мг/кг; кунига кўпи билан 4 доза; 30 кундан 3 ойгача бўлган болаларда ҳар 4-6 соатда 10 мг/кг, кунига кўпи билан 4 доза. 3-12 ойлик ва 1-12 ёшдаги болаларга 10-15 мг/кг дан ҳар 4-6 соатда, суткасига кўпи билан 4 дозада, бир қабулда кўпи билан 1 г дан берилади.

Ибупрофен ичиш учун 5-10 мг/кг дан ҳар 6-8 соатда; максимал суткалик дозаси 40 мг/кг.

Кучсиз наркотик анальгетиклар

Трамадол ичиш учун 5-12 ёшли болаларга 1-2 мг/кг ҳар 4-6 соатда (максимал бошланғич дозаси кунига 50 мг*4 марта), зарурат бўлганда максимал дозагача 3 мг/кг (ёки 100 мг) ҳар 4 соатда; 12-18 ёшли болаларга бошланғич дозаси 50 мг ҳар 4-6 соатда, зарурат бўлганда кунига 400 мг гача оширилади.

Кучли наркотик анальгетиклар

Морфин:

- бошланғич ўртача терапевтик дозалар ичишга 1-12 ойликларда ҳар 4 соатда 0,08-0,2 мг/кг; 12 ойликдан катталарда ҳар 4 соатда 0,2-0,4 мг/кг оғиз орқали (янги туғилган чақалоқларда ёки буйрак/жигар етишмовчилигида ҳар 6-8 соатда буюрилиши мумкин).
- перорал йўлдан бошқа йўлга ўтказишда - эквианалгетик дозалар қоидаларидан фойдаланиш (морфиннинг т/и юбориш учун дозаси оғиз орқали қабул қилинадиган дозадан 2 марта кам; морфиннинг в/и юбориш учун дозаси оғиз орқали қабул қилинадиган морфин дозасидан 3 марта кам).

Морфин "талабга кўра" эмас, балки "соатма-соат" буюрилади: қисқа таъсирли морфин - ҳар 4-6 соатда, узайтирилган таъсирли морфин - ҳар 8-12 соатда.

Қисқа муддатли морфин - ЎзРда рўйхатдан ўтказилгандан сўнг:

бошланғич дозалар:

- ичишга ёки тўғри ичакка 1-3 ойликда ҳар 4 соатда 50 мкг/кг дан, 3-6 ойликда ҳар 4 соатда 100 мкг дан, 6 ойликдан 12 ёшгача ҳар 4 соатда 200 мкг/кг дан, 12-18 ёшда ҳар 4 соатда 5-10 мг дан;
- тери остига болюсли ёки вена ичига оқим билан (камида 5 дақиқа давомида) 1 ойгача бўлган болаларга ҳар 6 соатда 25 мкг/кг дан, 1-6 ойгача бўлган болаларга ҳар 6 соатда 100 мкг/кг дан, 6 ойликдан 12 ёшгача бўлган болаларга ҳар 4 соатда 100 мкг/кг дан (максимал бир марталик бошланғич доза 2,5 мг), 12-18 ёшгача бўлган болаларга ҳар 4 соатда 2,5-5 мг дан (максимал суткалик доза суткасига 20 мг);
- 1 ойгача соатига 5 мкг/кг, 1-6 ойликда соатига 10 мкг/кг, 6 ойликдан 18 ёшгача соатига 20 мкг/кг тезликда узоқ муддатли тери остига ёки вена ичига инфузия (максимал 24 соат давомида 20 мг); Бир марталик ва кунлик дозани ошириш:
- 1-вариант - мунтазам қабул қилиш учун морфин бир марталик дозасини олдинги дозага нисбатан 30-50% га ошириш;
- 2-вариант - сўнгги 24 соатдаги барча морфин дозаларини қўшиш ва ҳосил бўлган йиғиндини 6 га бўлиш, ҳар 4 соатда қабул қилинадиган ҳар бир мунтазам дозани шу

сонга ошириш, шунингдек, ёриб ўтадиган оғриқни бартараф этиш учун дозани ошириш керак, чунки мунтазам дозалар кўпайган.

Узайтирилган (узоқ муддатли) таъсирга эга морфин - ЎЗРда рўйхатдан ўтказилгандан сўнг (ёки секин ажраладиган морфин):

- суткалик дозаси оғиз орқали тез таъсир қилувчи морфин суткалик дозасига тенг; таъсири узайтирилган морфин бир марталик дозаси суткалик дозасининг ярмига тенг, ёриб кировчи оғриқни тўхтатиш учун тез таъсир қилувчи морфин қўлланилади. Ёриб ўтадиган оғриқни йўқотиш учун морфинни ҳисоблаш:

- агар мунтазам қабул қилишда "соатма-соат" ёзилган морфин дозалари орасида оғриқ пайдо бўлса, ёриб ўтувчи оғриқни йўқотиш учун морфин дозасини тайинлаш; ёриб ўтувчи оғриқни йўқотиш учун доза ҳар 4 соатда қўлланиладиган бир марталик дозанинг 50-100% ни ташкил қилади ёки ушбу вақтда қабул қилинадиган морфин умумий суткалик дозасининг 1/6 қисми сифатида ҳисобланади; ёриб ўтувчи оғриқни йўқотиш учун доза препаратни олдинги қабул қилишдан камида 15-30 дақиқа ўтгач берилиши керак.

- Морфинни бекор қилиш:

- препаратни қабул қилишни ҳар 3 кунда аста-секин 1/3 қисмга бекор қилиш.

- Фентанил: фентанил дозасини оғриқ қолдирувчи таъсирга эришгунча оширинг.

Қисқа (тез) таъсир этувчи фентанил - ЎЗРда рўйхатдан ўтказилгандан сўнг:

- Бошланғич бир марталик доза:

- 2-18 ёшдаги ва тана вазни 10 кг дан ортиқ бўлган беморларга трансмукозал йўл билан 15 мкг/кг дан (зарурат туғилганда максимал доза 400 мкг гача оширилади);

- 2-18 ёшда интраназал 1-2 мкг/кг (максимал бошланғич дозаси 50 мкг);

- в/и (секин 3-5 дақиқада) 1 ёшгача бўлган болаларга ҳар 2-4 соатда 1-2 мкг/кг; в/и узоқ муддатли инфузия 1 ёшгача - бошланғич дозани в/и оқим билан 1-2 мкг/кг (3-5 дақиқада) бошлаш, кейин соатига 0,5-1 мкг/кг тезликда титрлаш учун қўйиш; 1 ёшдан кейин - бошланғич дозани оқим билан 1-2 мкг/кг (3-5 дақиқада) бошлаш, кейин соатига 1 мкг/кг тезликда титрлаш.

Таъсири узайтирилган фентанил (пластирларда):

- Пластирнинг "ўлчами" (ёки дозаси) перорал морфиннинг кунлик эквивалентик дозаси асосида ҳисобланади: пластирь дозасини ҳисоблаш учун оғиз орқали қабул қилинадиган морфин дозасини 3 га бўлиш керак;
- пластирь ёпиштирилгандан сўнг оғриксизлантиришга эришиш учун тахминан 12-24 соат керак бўлади;
- пластирь биринчи марта ёпиштирилгандан сўнг 12-24 соат давомида анальгетиклар (масалан, ҳар 4 соатда морфин) юбориш давом эттирилади.
- фентанил дозаси оғриқ қолдирувчи таъсирга эришилгунга қадар оширилади.

Адьювант анальгетиклар

- **Амитриптилин** ичишга 2 ёшдан 12 ёшгача 0,2-0,5 мг/кг (максимал 25 мг) кечаси (зарур бўлганда дозани 1 мг/кг*2 марта кунига ошириш мумкин), 12-18 ёшда 10-25 мг кечаси оғиз орқали (зарур бўлганда максимал 75 мг гача ошириш мумкин).
- **Карбамазепин** кунига 5-20 мг/кг дозада 2-3 марта ичилади, ноҳўя таъсирларнинг олдини олиш учун дозани аста-секин оширинг (6 ёшгача бўлган болаларга шошилиш ҳолатларида).
- **Габапентин** ичишга, 2-12 ёшда: 1-кун 10 мг/кг дан бир марта, 2-кун 10 мг/кг дан кунига 2 марта, 3-кун 10 мг/кг дан кунига 3 марта, ушлаб турувчи доза 10-20 мг/кг дан кунига 3 марта; 12-18 ёшда: 1-кун 300 мг дан кунига 1 марта, 2-кун 300 мг дан кунига 2 марта, 3-кун 300 мг дан кунига 3 марта, максимал доза 800 мг дан кунига 3 марта.

Бекор қилиш 7-14 кун давомида секин амалга оширилади, анамнезида рухий касалликлари бўлган болаларда қўлланилмайди.

- **Диазепам** (перорал, трансбуккал, т/и, ректал) 1-6 ёшда кунига 1 мг дан 2-3 қабулда; Оғриқ билан боғлиқ хавотир ва кўрқувларда қўлланилади.
- **Гиоссина бутилбромид** 1 ойликдан 2 ёшгача - 0,5 мг/кг пер ос ҳар 8 соатда; 2-5 ёшда 5 мг пер ос ҳар 8 соатда, 6-12 ёшда 10 мг пер ос ҳар 8 соатда.
- **Преднизолон** ўртача нейропатик оғриқ, суяклардаги оғриқларда кунига 1-2 мг/кг.

- **Кучли нейропатик оғриқларда дексаметазон.**

- **Кетамин:** оғиз орқали ёки тил остига 1 ойликдан 12 ёшгача бўлган болаларга бошланғич доза 150 мкг/кг ҳар 6-8 соатда ёки "talabga ko'ra," агар самарасиз бўлса, бир марталик дозани аста-секин ошириш (максимал 50 мг); т/и ёки в/и 1 ойликдан катта болаларга узок муддатли инфузия - бошланғич доза соатига 40 мкг/кг, оғриқсизлантиришга эришгунча аста-секин ошириш (соатига максимал 100 мкг/кг).

Ҳаётнинг охирида оғриқ (касалликнинг терминал босқичида):

Эс-ҳушнинг бузилиши кучайиб борганда, дориларни оғиз орқали қабул қилиш қобилияти пасайганда, оғиз орқали қабул қилинадиган анальгетиклардан воз кечилганда - оғриқсизлантиришнинг муқобил йўллари (трансбуккал, ректал, в/и, назогастрал зонд орқали, трансдермал пластирлар ва тери остига), анальгетикларни седатив ва қусишга қарши дорилар билан бирга тери остига юбориш учун портатив шприцли насослар; фентанил пластирь.

- **Орқа мия компрессиясида паллиатив ёрдам:**

Сабаблари: интрамедулляр метастазлар, интрадурал метастазлар,

экстрадурал компрессия (умуртқа танасига метастазлар, умуртқа поғонаси коллапси,

қон билан таъминланишнинг бузилиши).

Паллиатив даволаш алгоритми:

1-қадам: дексаметазон (12 ёшгача кунига 1-2 мг/кг дозани аста-секин қўллаб-қувватловчи дозагача камайтириш билан; 12-18 ёшда - 16 мг кунига 4 марта дозани аста-секин қўллаб-қувватловчи дозагача камайтириш билан).

2-қадам: оғриқсизлантириш "Оғриқ синдромида паллиатив ёрдам" бандига қаранг.

- **Терминал тутқаноқ пайтида паллиатив ёрдам:**

Тутқаноқни даволаш алгоритми:

1-қадам: болани тўғри ётқизиш, 5 дақиқа давомида кузатиш.

2-қадам: агар тутқаноқ хуружи 5 дақиқа ичида ўтиб кетмаган бўлса, диазепамни ректал (микроклизмадаги эритма) ёки трансбуккал 0,5 мг/кг дозада карбамазепинни

(шошилинич ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болаларга) юбориш. 5 ёшгача бўлган болалар учун бошланғич доза кунига 20-60 мг, ҳар икки кунда 20-60 мг дан оширилади, 5 ёшдан бошлаб бошланғич доза кунига 100 мг, кейинчалик ҳафтасига 100 мг дан оширилади. Ушлаб турувчи доза тана вазнига 10-20 мг/кг/сут 2-3 қабулда. Аниқ дозалашни таъминлаш учун 5 ёшгача карбамазепиннинг суяқ перорал дори шакллари кўллаш керак (фавқулодда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болаларга).

3-қадам: агар 5 дақиқа ичида тутқаноқ хуружи тўхтамаса, 2-босқични такрорланг.

4-қадам: агар 5 дақиқа ичида тутқаноқ хуружи тўхтамаса - тез ёрдам чақириш (агар бола уйда бўлса), кўрсатмаларга кўра 0,5 мг/кг дозада т/и диазепам.

5-қадам: агар тутқаноқлар 30 дақиқадан ортиқ тўхтамаса - стационар шароитда эпилептик статусни даволаш.

• Касалликнинг терминал босқичидаги тутқаноқларда паллиатив ёрдам:

Тутқаноқга қарши даволаш алгоритми:

1-босқич: карбамазепин - 5 ёшгача бўлган болаларда бошланғич доза кунига 20-60 мг, ҳар икки кунда 20-60 мг дан ошириб борилади, 5 ёшдан бошлаб бошланғич доза кунига 100 мг, кейинчалик ҳафтасига 100 мг дан ошириб борилади. Болалар учун ушлаб турувчи доза тана вазнига кунига 10-20 мг/кг ни ташкил қилади. 5 ёшгача аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суяқ перорал дори шакллари кўллаш керак (фавқулодда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болаларга).

2-қадам: фенобарбитал в/и 0-18 ёшда 20 мг/кг (максимал 1г) бир марта ёки юкламали доза кўринишида, лекин 1 мг/кг/дақиқадан тез эмас; узок муддатли в/и ёки тери остига инфузия ёши 1 ойдан кам. 2,5-5 мг/кг суткасига, 1 ойликдан 18 ёшгача 5-10 мг/кг суткасига (максимал 1 г).

3-қадам: агар 5 дақиқа ичида тутқаноқ хуружи тўхтамаса, 2-босқични такрорланг.

4-қадам: агар 5 дақиқа ичида тутқаноқ хуружи тўхтамаса - тез ёрдам чақириш (агар бола уйда бўлса), кўрсатмаларга кўра 0,5 мг/кг дозада т/и диазепам.

5-қадам: агар тутқаноқлар 30 дақиқадан ортиқ тўхтамаса - стационар шароитда эпилептик статусни даволаш.

- Касалликнинг терминал босқичидаги тутқаноқларда паллиатив ёрдам:

Тутқаноқни даволаш алгоритми:

1-босқич: карбамазепин - 5 ёшгача бўлган болаларда бошланғич доза кунига 20-60 мг, ҳар икки кунда 20-60 мг дан ошириб борилади, 5 ёшдан бошлаб бошланғич доза кунига 100 мг, кейинчалик ҳафтасига 100 мг дан ошириб борилади. Болалар учун ушлаб турувчи доза тана вазнига кунига 10-20 мг/кг ни ташкил қилади. 5 ёшгача аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суюқ перорал дори шакллари қўллаш керак (фавқулодда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болаларга).

2-босқич: фенобарбитал в/и 0-18 ёшда 20 мг/кг (максимал 1г) бир марта ёки юкламали доза кўринишида, лекин 1 мг/кг/дақиқадан тез эмас; узоқ муддатли в/и ёки тери остига инфузия ёши 1 ойдан кам. 2,5-5 мг/кг суткасига, 1 ойликдан 18 ёшгача 5-10 мг/кг суткасига (максимал 1 г).

- Кўнгил айниши/қусишда паллиатив ёрдам:

Агар керак бўлса, иккита қусишга қарши дори буюриш - уларнинг комбинациясини баҳолаш.

Симпатик асаб тизимига таъсир қилиш учун:

Метоклопрамид ичишга, м/о ёки в/и секин ёки титрланади, максимал суткалик дозаси 500 мкг/кг; дозаси 1 ойгача бўлган болаларга 100 мкг/кг суткасига 3-4 марта (фақат ичишга ёки в/и), 1 ой-1 ёшда (тана вазни 10 кг гача) 100 мкг/кг (максимал 1 мг бир марталик доза) суткасига 2 марта, 1-3 ёшда (вазни 10-14 кг) 1 мг суткасига 2-3 марта; 3-5 ёшда (тана вазни 15-19 кг) 2 мг суткасига 2-3 марта, 5-9 ёшда (тана вазни 20-29 кг) 2,5 мг*3 марта;

Хеморетсептор триггер зонасига таъсир қилиш учун узунчоқ мия, адашган нерв:

Ондансетрон ичиш учун, 1-12 ёшда 4 мг дан кунига 2-3 марта, 12-18 ёшда 8 мг дан кунига 2-3 марта, в/и титрлаш (20 дақиқадан ортиқ) ёки в/и оқим билан (5 дақиқадан ортиқ) 1-12 ёшда 5 мг/м² (максимал бир марталик дозаси 8 мг) кунига 2-3 марта, 12-18 ёшда 8 мг дан кунига 2-3 марта, сурги дорилар билан бирга буюриш тавсия этилади (қабзият пайдо бўлишига ёрдам беради). Ўртача кўнгил айниши/қусишда 1-18 ёшда дозаси 0,1-0,15 мг/кг кунига 2-3 марта.

Дексаметазон ичишга ёки в/и қисқа курсларда, 1 ёшгача бўлган болаларда кунига 250 мкг*3 марта, самарасиз бўлганда кунига 1 мг*3 марта, 1-5 ёшда бошланғич доза кунига 1 мг*3 марта, кунига 2 мг*3 марта, 6-12 ёшда бошланғич доза кунига 2 мг*3 марта, кунига 4 мг*3 марта, 12 ёшдан катталарда кунига 4 мг*3 марта

Хеморецептор триггер зонасига таъсир қилиш учун:

Галоперидол ичишга, 12-18 ёшда кечаси 1,5 мг дан, зарурат бўлганда суткасига 1,5 мг*2 мартагача ошириш (суткасига максимал 5 мг*2 марта), 1 ойликдан 12 ёшгача давомли тери остига ёки вена ичига инфузия бошланғич дозаси 25 мкг/кг/сутка (максимал бошланғич дозаси 1,5 мг/сутка), дозани максимал 85 мкг/кг/суткагача ошириш мумкин, 12-18 ёшда бошланғич доза 1,5 мг/сутка, 5 мг/суткагача ошириш мумкин.

Қон кетишида паллиатив ёрдам:

Паллиатив парваришнинг ўзига хос хусусиятлари: ота-оналар билан тушунтириш ва психологик ишлар; тўқ рангли сочиқлар ва салфеткалар; милкдан қон кетганда - тишларни тозалаш учун юмшоқ чўтка, оғизни чайиш учун антибактериал воситалар.

Паллиатив даволашнинг ўзига хос хусусиятлари: қон кетишининг олдини олиш - ҳайз кўраётган қизда - орал контрацептивлар, қон ивишининг бузилиши билан жигар дисфункциясида - К витамини препаратлари оғиз орқали, тромбоцитлар даражаси паст бўлганда - тромботситар трансфузиялар.

Маҳаллий гемостатик даволаш:

1:1000 эпинефрин аппликацияси (дока хўлланади ва жароҳат ёки қонаётган шиллик қаватга қўйилади); гемостатик қопламалар (губкалар, поликпрон) тўғридан-тўғри қон кетиш жойига ишлатилади;

тизимли гемостатик даволаш:

этамзилат 10-15 мг/кг/сут, қўллаш сони - тенг дозаларда кунига 3 марта. Сиртга қўлланилганда этамзилат шимдирилган стерил тампон (инъекция учун эритма шаклида) жароҳатга қўйилади.

Витамин К - 1 ойликдан 12 ёшгача 300 мкг/кг/сутка, 12 ёшдан катталарда 1 мг (ичиш ёки парентерал).

Карбамазепин - 5 ёшгача бўлган болаларда бошланғич дозаси 20-60 мг/сут, ҳар икки кунда 20-60 мг дан ошириб борилади, 5 ёшдан бошлаб бошланғич дозаси 100

мг/сут, кейинчалик ҳафтасига 100 мг дан ошириб борилади. Ушлаб турувчи доза тана вазнига 10-20 мг/кг/сут 2-3 қабулда. 5 ёшгача аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суюқ перорал дори шакллари қўллаш керак (фавқулодда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болаларга).

6. Кейинги кузатув - аҳволи яхшиланиши билан беморлар педиатр, умумий амалиёт шифокори назорати остида уйга жавоб берилади. Мобил паллиатив бригада мавжуд бўлган жойларда, муурожаат бўйича беморни уйда кўриқдан ўтказиш.

7. Самарадорлик кўрсаткичлари - оғриқ синдроми, қусиш, тутқанок, қон кетишини бартараф этиш.

8. Адабиётлар рўйхати:

- 1) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):175-84.
- 2) Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(4):259-64.
- 3) Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5006-14.
- 4) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kawaguchi H, Sakashita K, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2016 Jul;104(1):99-109.
- 5) Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, Bertrand Y, Lambilliotte A, Miron J, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(6):887-98.
- 6) Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 Nov-Dec;7(6):607-14.
- 7) Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000 Jan;12(1):71-81.
- 8) Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Oct;43(5):594-9.
- 9) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919-23.
- 10) Durham BH. Molecular characterization of the histiocytoses: Neoplasia of dendritic cells and macrophages. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Feb;86:62-76.
- 11) Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Chakraborty R, Sengal AG, Bellanne-Chantelot C, Thomas C, et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis. *Mol Cancer*. 2017 Jul 6;16(1):115.

- 12) Zarnegar S, Durham BH, Khattar P, Shukla NN, Benayed R, Lacouture ME, et al. Novel activating BRAF fusion identifies a recurrent alternative mechanism for ERK activation in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1).
- 13) Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Lapillonne H, Terrones N, Garrigou S, Normand C, et al. Circulating cell-free BRAF(V600E) as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):457-67.
- 14) Nann D, Schneckenburger P, Steinhilber J, Metzler G, Beschoner R, Schwarze CP, et al. Pediatric Langerhans cell histiocytosis: the impact of mutational profile on clinical progression and late sequelae. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1617-26.
- 15) Goo HW, Yang DH, Ra YS, Song JS, Im HJ, Seo JJ, et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol*. 2006 Oct;36(10):1019-31.
- 16) Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S. Whole body MR imaging: applications in oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Apr;32(3):239-46.
- 17) Binkovitz LA, Olshefski RS, Adler BH. Coincidence FDG-PET in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis: preliminary findings. *Pediatr Radiol*. 2003 Sep;33(9):598-602.
- 18) Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Dec;39(6):581-5.
- 19) Vasallo R, Ryu J, Colby T, Hartman T, Limper A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1969-78.
- 20) Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JJ, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2010 Jun;156(6):873-81, 81 e1.
- 21) Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33.
- 22) Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015 Jul 02;126(1):26-35.
- 23) Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):607-12.
- 24) Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther*. 2016;5:81-91.
- 25) Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011 Apr 1;13(2):75-86.
- 26) Minkov M, Rodriguez-Galindo C. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: it is time to learn from the past. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):148-9.

- 27) Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Oct;29(5):853-73.
- 28) Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood.* 2015 Sep 17;126(12):1415-23.
- 29) Minkov M, Grois N, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, Ladisch S. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1999 Nov;33(5):482-5.
- 30) Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the histiocyte society. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec 15;53(7):1271-6.
- 31) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, Munzer M, Landman Parker J, Ouache M, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2682-9.
- 32) Akkari V, Donadieu J, Piguet C, Bordigoni P, Michel G, Blanche S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Jun;31(12):1097-103.
- 33) Minkov M, Steiner M, Potschger U, Arico M, Braier J, Donadieu J, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr.* 2008 Nov;153(5):700-5, 5 e1-2.
- 34) Morimoto A, Kobayashi R, Maeda M, Asami K, Bessho F, Imashuku S. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Apr;50(4):931-2; author reply 2.
- 35) Pollono D, Rey G, Latella A, Rosso D, Chantada G, Braier J. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Jun 15;48(7):696-9.
- 36) Minkov M. Langerhans cell histiocytosis: pragmatic empirism on the road to rational cure. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jun 20.
- 37) Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *Br J Haematol.* 2015 Apr;169(2):299-301.
- 38) Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jun;60(6):E19-22.
- 39) Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, McCarville MB, Jeha S. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Nov;51(5):703-6.
- 40) Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell

- histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):479-87.
- 41) Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):225.
- 42) Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1503.
- 43) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, et al. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):110-5.
- 44) Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):711-8.
- 45) Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):839-51.
- 46) Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, Arndt A, Steinestel K, Bruderlein S, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget*. 2014 Jun 30;5(12):4060-70.
- 47) Charles J, Beani JC, Fiandrino G, Busser B. Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):e97-9.
- 48) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1495-500.
- 49) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Toledano D, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):411-8.
- 50) Heritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*. 2015 Sep;1(6):836-8.
- 51) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726-36.
- 52) Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2857-65.
- 53) Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Dec;43(7):770-6.