

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

**ЎЗБЕКИСТОН СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯСИ,ОНКОЛОГИЯСИ ВА
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**«БОЛАЛАРДА ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТИК
ЛЕЙКЕМИЯ»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025



«ТАСДИҚЛАЙМАН»

БОГИИАТМ директори

Д.Ш. Полатова

« _____ » _____ 2025 йил

**«БОЛАЛАРДА ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТИК
ЛЕЙКЕМИЯ»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

**«БОЛАЛАРДА ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТИК
ЛЕЙКЕМИЯ»
НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ – 2025

I КИРИШ ҚИСМИ

1. Ўткир лимфобластли лейкозлар – бу Т- ёки В-хужайра ўтмишдошлари мутациялари натижасида пайдо бўладиган қон тизимининг клонал касалликларининг гетероген гуруҳидир.

Ушбу миллий клиник протоколлари ХКТ-11 ХКТ-11 2А70 В-лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар бўйича ташхис қўйилган беморлар учун ишлаб чиқилган бўлиб, ДПМ (турли даражадаги гематологик шифохоналари) да фойдаланиш учун мўлжалланган.

1) халқаро касалликлар таснифи - ХКТ-10/11 коди

ХКТ-10		ХКТ-11	
Код	Номи	Код	Номи
C91.0	Ўткир лимфобластли лейкоз	2A70	В-лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
C91.5	Катталар Т-хужайрали лейкози	2A71	Т-лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
C91.7	Бошқа аниқланган лимфоид лейкоз	2A7Z	Аниқланмаган лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
C91.8	Беркитт типидagi этилган В-хужайрали лейкоз		
C91.9	Лимфоид лейкоз, аниқланмаган		
C83.5	Лимфобластли (диффуз) лимфома		
https://mkb-10.com/index.php?pid=1504		https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553	

2) Баённомани ишлаб чиқиш/қайта кўриб чиқиш санаси: 2025 йил, қайта кўриб чиқиш санаси янги муҳим далиллар пайдо бўлиши билан. Такдим этилган тавсияларга киритилган барча ўзгартиришлар тегишли ҳужжатларда эълон қилинади.

Ушбу клиник протокол ва стандартни ишлаб чиқишга маъсул муассаса: Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази..

3. Асосий муаллифлар рўйхати: қўшимча муаллифлар жамоаси (тўлиқ исми, иш жойи, унвони/лавозими);

Полатова Д.Ш. – тиббиёт фанлари доктори, профессор, Болалар гематологияси, Онкология ва клиник Иммунология маркази директори (БГОВАКИМ)

Махамадалиева Г.З., Ўзбекистон Республикаси Бош гематологи, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология маркази (РИИАГМ) трансплантация бўлими бошлиғи; Тошкент

Бергер И.В.-тиббиёт фанлари номзоди, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология маркази (РИИАГМ) Бош шифокори ўринбосари, Тошкент

Ибрагимова С.З.- тиббиёт фанлари доктори болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 1-онкогематология бўлими бошлиғи (БГОВАКИМ)

Еримбетова И.О.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (БГОВАКИМ) 3-онкогематология бўлими бошлиғи

Арипова Н. Б. - болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 2-онкогематология бўлими бошлиғи (БГОВАКИМ)

Бабаханова Н.Н.-тиббиёт фанлари номзоди, болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 1-онкогематология бўлими гематологи (БГОВАКИМ)

Ризаева Ф.А.-тиббиёт фанлари номзоди, болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 1-онкогематология бўлими гематологи (БГОВАКИМ)

Нигматов Х.К.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 3-онкогематология бўлими гематологи (БГОВАКИМ)

Нурумбетов Ш.М.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 1-онкогематология бўлими гематологи (БГОВАКИМ)

Абдуллаев М.М.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси 2-онкогематология бўлими гематологи (БГОВАКИМ)

Якубова А.К.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (БГОВАКИМ) кундузги бўлим бошлиғи

Абдурахманова Н.Н.-болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (БГОВАКИМ) шифокор-трансфузиологи

Маматқулова Д.Ф.- тиббиёт фанлари номзоди. болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (БГОВАКИМ) консультатив поликлиникаси гематологи.

Киличева Г. Н.-тиббиёт фанлари номзоди, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология маркази (РИИАГМ) марказининг физиотерапевти

Иноятов Ҳ.П.-тиббиёт фанлари номзоди, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази Гематология ва трансфузиология кафедраси доценти

Садиев З.Р.-болалар гематологи, Самарқанд вилояти бош мутахассиси, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази онкогематология бўлими бошлиғи

Рахматова Н.Н.-болалар гематологи, Бухоро вилояти бош мутахассиси, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази онкогематология бўлими бошлиғи

Игамбердиева М.З.-болалар гематологи, Андижон вилояти бош мутахассиси, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази онкогематология бўлими бошлиғи;

Мирзаева Д.Ф.- тиббиёт фанлари номзоди, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази, неврология кафедраси ассистенти

Матякубова Х.Б.-шифокор невропатолог болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (БГОВАКИМ) маслаҳат поликлиникаси.

Эшонқулов Ш.Б.-Тошкент давлат стоматология институти. Хирург стоматология ва дентал имплантология кафедраси ассистенти

- Такризчилар:

Махмудова А. Д.-тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология маркази (РИИАГМ) илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, Тошкент

Киселев Ф.И.- тиббиёт фанлари доктори,Республика болалар иммунологияси илмий-амалий маркази илмий бўлими клиник тадқиқот лабораторияси мудир. Минск, Беларус Республикаси.

- Сана 30.05.2025 5-сонли илмий Кенгаш муҳокамаси баённомаси

- Протокол фойдаланувчилари: гематологлар, терапевтлар, педиатрлар, умумий амалиёт шифокорлари, шошилинич шифокорлар, жарроҳлар, стоматологлар, урологлар, нейрохирурглар, ортопед-травматологлар, қон томир жарроҳлари, трансфузиологлар, ҳамширалар ва тор мутахассислар.

Агар беморда клиник белгилар мавжуд бўлса, ҳар қандай тор мутахассислик шифокори беморни гематологга юбориши шарт. Ҳар қандай узок муддатли қон кетиш билан, унинг локализациясидан қатъи назар (киндикдан ва янги туғилган чақалоқлардаги кефалогематомалар билан, тиш олиб ташлаш ва катталардаги жарроҳлик аралашувлар билан ва ҳоказо.), оёқ оғриғи, 10 кундан ортиқ иситма, заифлик, жигар, талок ва периферик лимфа тугунлари катталиши, ўткир лейкомияга шубҳа бўлганда гемограмма, миелограмма ва бошқа кўрсаткичларни текшириш орқали таъхис қўйиш керак.

- Беморларнинг тоифаси: ўткир лимфобласт лейкомия билан оғриган бемор болалар.

- Далиллар даражаси шкаласи тиббиётга асосланган далиллар даражасининг кўлами.

Тавсия дарслари: ТАВСИЯЛАР СИНФЛАРИНИ БАҲОЛАШ ШКАЛАСИ

Синф	ТАЪРИФИ	ТАЛҚИНИ
I	Муайян даволаш / тест / муолажа / аралашув усуллари фойдали ва самарали эканлиги исботланган ёки умумий қабул қилинган ВА потенциал фойда потенциал хавфдан аниқ ва сезиларли даражада устундир.	Тавсия этилган

II	Муайян даволаш / тест / муолажа / аралашувнинг фойда / самарадорлигига зид маълумотлар ва/ёки фикрлаш тафовути ЁКИ фойда/хавф мувозанатига оид ноаниқлик.	Мақсадга мувофиқ
IIa	Аксарият маълумотлар/фикрлар фойдаси/самарадорлигини кўрсатади.	
IIб	Маълумотлар/фикрлар фойдаси/самарадорлиги ҳақида унча аниқ ишонарли эмас.	Ўта эҳтиёткорлик билан

Далилларнинг исботланганлик даражасини баҳолаш шкаласи

(ташхислаш аралашувлари учун)

Далилларнинг исботланганлик даражаси	
1	Референс усул ёрдамида назорат остида ўтказилган тадқиқотларнинг тизимли шарҳлари ёки мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли шарҳи
2	Референс усул назорати билан ўтказилган айрим тадқиқотлар ёки айрим рандомизацияланган клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқиши, мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқиши бундан мустасно
3	Референс усул ёрдамида изчил назоратсиз ёки ўрганилаётган усулдан мустақил бўлмаган референс усул ёрдамида ўтказилган тадқиқотлар ёки рандомизацияланмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан, когортли тадқиқотлар
4	Қиёсланмаган тадқиқотлар, клиник ҳолат тавсифи
5	Муолажанинг таъсир механизми асослари ёки экспертлар хулосаси

Далилларнинг исботланганлик даражасини баҳолаш шкаласи

(профилактика, даволаш ва реабилитацион тадбирлар учун)

Далилларнинг исботланганлик даражаси	
1	Мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқиши
2	Айрим рандомизацияланган клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқиши, мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқиши бундан мустасно
3	Рандомизацияланмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан, когортли тадқиқотлар
4	Қиёсланмаган тадқиқотлар, клиник ҳолат ёки ҳолатлар церийаси тавсифи, «ҳолат-назорат» тадқиқоти
5	Муолажанинг таъсир механизми асослари (клиника олди тадқиқотлар) ёки экспертлар хулосаси

Тавсияларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	
А	Кучли тавсия (барча кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгаллайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати юқори ёки қониқарли ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилган)
В	Шартли тавсия (айрим кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгаллайди, айрим тадқиқотларнинг методологик сифати юқори ёки қониқарли ва/ёки қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилмаган)
С	Кучсиз тавсия (сифатли далиллар келтирилмаган, кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари, натижалар) муҳим ўринни эгалламайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати паст ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилмаган

Мундарижа

«ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗЛАР» НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ	5
«ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗЛАР»НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ Ошибка! Закладка не определена.	
««ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗЛАР» НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ	59
««ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗЛАР» НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ПАЛЛИАТИВ ДАВОСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	66

Протоколда ишлатиладиган қисқартмалар:

ҚБ-қон босими

АЛТ-Алат-аланин аминотрансфераза

АСТ-Асат-аспартат аминотрансфераза

ИИТ-иммунитет толерантлигини индукцияси

ГЎҲТ-гемопозетик ўзак хужайралар трансплантацияси

КТ-компютер томографияси

УКТ - умумий қон тести

УСТ - умумий сийдик таҳлили

ПЗР-полемераза занжири реакцияси

ЭЧТ-эритроцитлар чўкиш тезлиги

УТТ-ультратовуш текшируви

ФГДС-фиброгастроуденоскопия

БҲ-нафас олиш тезлиги

ЮУ-юрак уриши

ЭКГ-электрокардиографияси

Эхо-кардиография

ЯМРТ –ядроли-магнит резонанс томография

I. Асосий қисм

1. Кириш: ўткир лимфобластик лейкозия (ЎЛЛ) –бу гематопоз тизимининг хавфли касаллиги бўлиб, лимфоид дифференциация линияларининг гематопозтик progenitor хужайраларидан ўсимта клонининг назоратсиз кўпайиши билан тавсифланади, бу суяк илигининг бошқа ядро хужайрали элементларининг камида 25% ни ташкил қилади, бу турли органлар ва суяк илиги жараёнида иштирок этиши мумкин. Тизимлар (ҳар қандай локализациянинг лимфоид тўқимаси) ва унинг табиий йўналиши муқаррар равишда ҳалокатли натижага олиб келади. Замонавий тушунчаларга кўра, барчанинг патогенези гематопозтик илдиз хужайрасининг мутациясига асосланган бўлиб, бу хужайраларнинг нормал дифференциацияси қобилятини йўқотишига ва пролиферация ва апоптоз жараёнларида бузилишларга олиб келади.

Саломатликни яхшилаш ва ҳаёт сифатини яхшилашнинг асосий жиҳатлари:

- Дастурий поликимётерапия ўтказиш;
- Узоқ муддатли қўллаб-қувватловчи кимётерапия;
- Ёрдамчи терапия ўтказиш;
- Терапиядан кейинги асоратларни даволаш, шу жумладан: нейропатиянинг оқибатлари, хотирани йўқотиш;
- Қон ҳосилалари орқали юқадиган ва узоқ муддатли даволанишни талаб қиладиган вирусли инфекция(лар).

Ушбу терапия мақсадларига эришиш учун кенг қамровли тиббий ёрдам кўрсатадиган соғлиқни сақлаш мутахассислар жамоаси бўлади.

Таърифи: Ўткир лимфобластик лейкозия (ЎЛЛ)- гемопоэтик тизимнинг хавфли касаллиги бўлиб, лимфоид дифференцировкаси чизигининг гемопоэтик прекурсорлари – хужайралардан ўсимта клонининг пайдо бўлишидан иборат

Ph-мусбат ЎЛЛ (Ph+–ЎЛЛ) – ЎЛЛ транслокация (9;22)(q34;q11) ва BCR-ABL1 химерик генининг шаклланиши билан.

BCR-ABL1 ЎЛЛга ўхшаш ЎЛЛ нинг кичик гуруҳи бўлиб, у транслокацияси эга булмайдиган (9;22)(q34;q11), лекин ген экспрессион профили BCR-ABL1- мусбат ЎЛЛ га ўхшаш бўлиб, ABL1 ва JAK2 фаолашувини кўрсатади(тиркиназа сигнал йўллари). CRLF2, ABL1, JAK2, IKZF1, EPOR, PDGFRB ва бошқаларни қайта ташкил этиш қайд этилган.

ETP-барчаси эрта Т-хужайра прекурсорларидан (early T-cell precursor ALL), характерли иммунофенотипга эга (CD3 хужайра ичидаги, паст (75% дан кам) CD5 ифодаси, CD1a ва CD8 ифодасининг етишмаслиги, миелоид антигенлардан камида биттасининг ифодаси ёки progenitor хужайра антигенлари (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).

- **Тўлиқ ремиссия-** касалликнинг клиник қуринишининг йуклигида, суяк кўмигида 5% бласт бўлиб, бошқа қон ҳосил қилувчи бўғинларнинг нормал нисбати ва экстрамедуляр кўринишнинг йуклиги.
- **Молекуляр ремиссия** суяк илигида ўткир лейкознинг дастлабки аниқланган ҳеч қандай молекуляр белгилари сезилмаганда тўлиқ клиник-гематологик ремиссияни англатади.

- **Рецидив** ўсимта хужайраларини цитологик усуллар билан аниқлашнинг имкони бўлмаган даврдан кейин лейкомия билан боғлиқ иммунофенотипли морфологик аниқланадиган бласт хужайраларининг пайдо бўлишини англатади.

Суяк илиги рецидиви – бу суяк илигида бир вақтда ремиссиянинг констатациясидан сўнг МНСнинг зарарланишисиз ва/ёки бошқа экстромедуляр шикастланишларсиз 25% ва ундан кўпроқ ўсимта лимфобластлар борлигини аниқлаш. МНС-рецидиви (нейрорецидив) – цитологик текширув пайтида ликвор (мия суюқлиги)да лимфобластларнинг пайдо бўлиши, шунингдек бошқа касалликлар ва шикастланишлар билан боғлиқ бўлмаган неврологик симптоматика (аломатлар). Агар КТ / МРТда мия ички шаклланиши бўлса ҳамда ликвор (мия суюқлиги), қон ва суяк илигида бласт хужайралари бўлмаса, МНСнинг изоляцияланган рецидивини таххислаш учун гистологик тасдиқ ёки миянинг битта фотонли эмиссияси КТни олиш керак. Суяк илигида ўсимта бласт хужайралар сони 5% кам бўлиши керак. Тестикуляр рецидив – бир ёки икки томонлама оғриқсиз мойак пайдо бўлиб, суяк илигида $\leq 5\%$ ўсимта лимфобластлари борлигида пальпация пайтида унинг зичлиги сезиларли даражада ошганида, бунда марказий асаб тизими шикастланмайди, изоляцияланган мойакнинг рецидиви аниқланади ва гистологик тасдиқни талаб қилади.

- **Бирлаштирилган рецидивлар:** ҳар хил локализациядаги икки ёки ундан ортик шикастланишларнинг комбинацияси (бирикмаси). Бирлаштирилган рецидивлар деб суяк илигининг 5% ва ундан кўпроқ ўсимта лимфобластлар билан шикастланганлигига айтилади.
- **Кечиккан рецидив** – бу парваришлаш терапияси тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўп вақт ўтгач пайдо бўладиган рецидив.
- **Эрта рецидив** – парваришлаш терапияси тугаганидан сўнг олти ой ўтмасидан аввал пайдо бўладиган, бироқ терапия бошланишидан бошлаб 18 ой ўтганидан кейин қайд этиладиган рецидив.
- **Жуда эрта (ўта эрта) рецидив** – терапия бошланганидан кейин 18 ой ичида ривожланадиган рецидив.
- **Молекуляр рецидив** – бу клиник ва гематологик ремиссиянинг давом этиши фониди икки марта такрорий (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) таҳлилда ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркер (белги)ларининг пайдо бўлиши.
- **Касалликнинг минимал қолдиғи (КМҚ; minimal residual disease – MRD)** – ремиссия ҳолатидаги беморда доимий морфологик усуллар билан аниқланмайдиган, бироқ юқори сезгир лаборатория технологиялари (реал вақтда ПЗР ва / ёки кўп рангли цитометрия) ёрдамида аниқланадиган лейкомик хужайраларнинг қолдиқлари мавжудлиги.
- **Воқеасиз омон қолиш (event-free survival – EFS)** – даволаш бошланган кундан бошлаб ҳар қандай "салбий" ҳодисагача ёки беморнинг охириги марта кўринган кунигача ҳисобланади. "Салбий" ҳодиса деганда, рецидив, ҳар қандай сабаб билан ўлим, иккинчи ўсимтанинг ривожланиши ёки рефрактерлик (терапия баённомасида белгиланган вақт ичида тўлиқ ремиссиянинг йўқлиги) тушунилади.
- **Умумий омон қолиш (overall survival – OS)** – даволаш бошланган кундан бошлаб беморнинг ҳар қандай сабабга кўра вафот этишигача ҳисобланади. Тақдири номаълум беморлар тирик эканликлари маълум бўлган пайтда текширилади.
- **Индукция** – бу бошланғич даволаниш даври, индукция даври дейилади – унинг мақсади ўсимта массасини энг тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришишдир.

- **Консолидация** – ўсимтага қарши эришилган таъсир кучини мустаҳкамлашга қаратилган терапиянинг иккинчи босқичи. Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкемик хужайралар сонини иложи борица камайтиришдан иборат.
- **Парваришлаш терапияси (мустаҳкамловчи терапия)** – бу кичик дозаларда давомий цитостатик терапия бўлиб, эҳтимолий қолиб кетган ўсимта клонининг қолдиғини парчалаш ва йўқ қилишга қаратилган.

1. Клиник классификация:

Болаларда ўткир лимфобласт лейкоз классификацияси.

Касалликлар ва улар билан боғлиқ соғлиқ муаммоларининг халқаро статистик таснифи бўйича ЎЛЛ кодлаш хусусиятлари.

C91.0 – ўткир лимфобласт лейкоз.

- Морфологик классификация ЎЛЛ (FAB-классификация) [1,2,3]:
L1 – микролимфобласт вариант бўлиб, лимфобластларнинг кичик ўлчами билан, кичик, яхши кўринмайдиган нуклеолаларга эга ёки умуман уларсиз ядронинг кўпроқ тўғри шакли билан (баъзан парчаланган бўлиши мумкин) ажралиб туради; юқори (20-25% ЎЛЛдан кўп бўлмаган) ядро-плазматик нисбат билан характерланади.
L2 – кўпроқ ўзгарувчан. Кўпинча лимфобластлар диаметри катта; уларнинг ядроси тартибсиз шаклда (парчаланган бўлиши мумкин); нуклеоллар (одатда бир нечта) ёруғлик микроскопида аниқ кўринади; туссиз цитоплазма, ўртача миқдорда (ЎЛЛнинг барча шакллари орасида 70% ҳолларда).
L3 – ЎЛЛ ҳолатларининг 5% дан камроғи. Лимфобластлар катта, Беркит лимфомасига ўхшаш; уларнинг ядролари мунтазам шаклда (айлана ёки овал шаклида); катта аниқ нуклеолалар (бир ёки бир нечта); етарли миқдордаги цитоплазманинг базофилия ва вакуолизацияси аниқ кўринади.

ЖССТга кўра, болалардаги ўткир лимфобласт лейкознинг таснифи умумэтироф этилган бўлиб, барча учун баробар[2,7–10]:

В-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ЎЛЛ (В- ЎЛЛ)

- Ҳеч қандай ўзига хос хусусиятларсиз (NOS – not otherwise specified)
- **Цитогенетик кичик гуруҳлар**
 - t (9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*, Ph⁺-ALL
 - t (v;11q23); перестройка *KMT2A* (аввал *MLL*)
 - t(12;21)(p13;q22.1), *ETV6-RUNX1* (аввал *TEL-AML*)
 - гипердиплоидия билан
 - гиподиплоидия билан
 - t(5;14)(q31.1;q32.1); *IGH/IL3*
 - t (1;19)(q23;p13.3), *TCF3-PBX1*
 - «шартли/дастлабки» кичик гуруҳлар (provisional entity)
 - *BCR-ABL1*-га ўхшаш–
 - *iAMP21*
- Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ЎЛЛ (Т-ЎЛЛ)
 - «шартли/дастлабки» кичик гуруҳ (provisional entity)
- ЎЛЛ эрта Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ЎЛЛ (ETP- ALL)

Анъанавий тарзда, ЎЛЛ В-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ЎЛЛ (В-ЎЛЛ) и Т-зиқли ЎЛЛ (Т-ЎЛЛ)га ажратилади.

ЖССТ таснифининг охирги кўриб чиқилишида (2016 йилда) В-ЎЛЛдан ажраб чиқадиган цитогенетик кичик гуруҳлар орасидан иккита янги кичик гуруҳлар кўшилган: BCR-ABL1-га ўхшаш (ёки Ph-ўхшаш ЎЛЛ) ва iAMP21 билан бўлган В-ЎЛЛ (21-хромосоманинг хромосома-ички амплификацияси).

Т-ЎЛЛ орасидан алоҳида генетик кичик гуруҳлар ажралиб чиқмайди, лекин, касалликнинг прогнозига таъсир қилиши мумкин бўлган TAL1, TLX1, TLX3, LMO1, LMO2 ва бошқа генларнинг реаранжеровкаси каби кўп учрайдиган мутациялар, ҳамда NOTCH1, FBXW7, PTEN генларидаги мутациялар тавсифланади. ЖССТ таснифининг сўнгги версиясига кўра, Т-ЎЛЛ орасида ўзига хос иммунофенотипга эга бўлган эрта Т-хужайралар ўтмишдошларидан келиб чиққан ЎЛЛ алоҳида ажралиб туради (early T-cell precursor ALL, ЭТЎ-ЎЛЛ).

Фарқланмайдиган ЎЛЛ (дифференцияланмайдиган ЎЛЛ) ЎЛЛнинг гетероген гуруҳини ташкил қилади. Мазкур вариантда бласт хужайралар ўткир лейкознинг лимфоид ва миелоид антигенларига хос бўлган мусбат цитокимёвий реакцияларни пайдо қилмайди. Улар дифференцировканинг у ёки бу чизиғига аъзолигини белгилаб берувчи ўзига хос кўп-клонли антитаначалар билан реакцияга киришмайди, TdT-мусбат ва TdT-негатив бўлиши мумкин, цитоплазматик иммуноглобулинни ифода (экспрессия) қилмайди (Ig).

II. ТАШХИСОТНИНГ УСУЛЛАРИ, МЕЗОНЛАРИ ВА БАЖАРИШ АМАЛЛАРИ

Ташхис/ ҳолат мезонлар:

Ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) хужайралардан, яъни лимфоид фарқланиш (дифференцировка) чизиқларининг қон ишлаб чиқарувчи ўтмишдошларидан ўсимта клонининг суяк илигидаги бошқа ядро хужайралари элементларининг 25% кам бўлмаган миқдорини ташкил қилиб, назоратсиз кўпайиши ҳамда ушбу жараёнга турли аъзо ва тизимларнинг (ҳар қандай локализациядаги лимфоид тўқима) жалб этилиши мумкинлиги билан тавсифланадиган, шунингдек, табиий равишда муқаррар ўлимга олиб келувчи қон ишлаб чиқариш тизимининг хатарли касаллиги ҳисобланади. Бласт хужайралари иммунофенотипи аниқланишига кўра, цитометрия ёрдамида лимфобластларнинг чизиқли алоқадорлиги белгиланади (Т-ЎЛЛ, В-ЎЛЛ). Молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида цитогенетик кичик гуруҳлар аниқланади.

- Шикоятлар ва анамнез

ЎЛЛга шубҳа қилинган барча 18 ёшга тўлмаган беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморлардан уларнинг гематолог / онкологга ҳар ташрифида қон ва қон ишлаб чиқариш аъзолари касалликларига оид анамнез ва шикоятларини йиғиб олиш тавсия этилади. Бу беморнинг ҳолатини баҳолашга ҳамда даволаш тактикасини аниқлашда таъсир қилиши мумкин бўлган омилларни аниқлашга ёрдам беради

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Шиллиқ қаватлар (бурун, милқлар, ошқозон-ичак в.б.)дан қон кетиши, терида геморрагик синдром, ранги ўчганлик. Бласт хужайраларининг лимфа тугунлари ва паренхимал аъзоларга тарқалиши лимфаденопатияга, қорин оғриғи билан намоён бўлувчи жигар ва талокнинг катталанишига, бўғилиш синдромининг ривожланиши

билан умуртқа ва кўкрак қафаси оралиғи кенгайишига, ўғил болаларда моякларнинг катталашуви олиб келади.

ЎЛЛ юқори босқичининг клиник белгилари бешта асосий синдромлардан иборат:

- гиперпластик (лимфа тугунлари, жигар ва талокнинг барқарор ва оғриқсиз катталашуви (30-50%). 4 дан 1 беморда бодомсимон безлар, аденоидлар, қорин бўшлиғи лимфа тугунлари ва умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи лимфа тугунлари бўғилиш синдормлари билан катталашуви кузатилади. Жумладан, бирламчи ЎЛЛда 5-30% ҳолларда ўғил болаларда моякларнинг дастлабки катталашуви кузатилади. Терида қизғиш-кўкиш рангдаги тошмалар кўринишида лейкоз инфилтратлари (лейкемидлар) пайдо бўлади. Лейкемик инфилтрация натижасида буйраклар сезиларли даражада катталашуви мумкин, камдан-кам ҳолларда эндокард ва эпикард йўллариининг беркилишида миокард инфилтрацияси ва йирингли перикардит пайдо бўлиши мумкин. Тимус ёки умуртқа ва кўкрак қафаси оралиғи катталашуви Т-хужайрали ЎЛЛга хос бўлиб, ўпка тўқималарининг лейкомик инфилтрацияси рўй бериши ёки уларга қон кетиши мумкин;
- геморрагик (тери ва шиллик пардаларда аниқ ва кичик доғлар пайдо бўлишидан тортиб, бурун, бачадон, ошқозон-ичак, буйрак ва бошқа аъзолардан (кўп) қон кетишига ва мия қон айланишининг ўткир бузилишигача қадар);
- анемик (ҳолсизлик, ланжлик, бош оғриғи, тери қатламлари рангининг ўчиши, иштаҳа йўқолиши);
- интоксикацион;
- инфекцион (юкумли) асоратлар (ўткир лейкоз билан касалланган 80-85% беморларда кузатилади). Бактериялардан келиб чиқувчи инфекцион асоратлар 70- 80%ни ташкил қилади (жумладан, пневмония, сепсис, йиринглар), вирус (4-12%) ва замбуруғ (18-20%) генезидан келиб чиқувчи оғир инфекцион асоратлар. Чуқур нейтропения билан азоб чекувчи болаларда аниқланган безгак инфекция борлигидан далолат беради).
- оғриқли синдром (оссалгия и артралгиялар, қорин соҳасидаги оғриқлар). Суяк пардаси ва бўғим пардаси лейкомик инфилтрацияси, суяклар инфарктлари ва суяк илиғи ҳажмининг шишли катталашуви оғриқлар пайдо бўлишига олиб келади.

Анамнез:

ЎЛЛ учун анамнез олиш ҳозирда ёки аввал терапия амалга оширилганлиги, ҳамроҳ касалликлар ва сурункали патология мавжудлиги, бемор қариндошларида саратон касаллиги бор-йўқлиги борасида тўлиқ маълумотлар йиғишни назарда тутати. Оиланинг эпидемиологик анамнезини аниқлаш мажбурийдир: бунга яшаш шароитлари, атроф-муҳитнинг санитария-гигиеник даражаси, яқин қариндошларида сурункали юкумли касалликлар мавжудлиги тўғрисида маълумотлар киради. Беморнинг қаердан келганини аниқлаш жуда муҳим: уйдан ёки бошқа тиббий муассасалардан. Агарда бемор яқинда бошқа шифохоналарда даволанган бўлса, терапиянинг барча тафсилотларини, хусусан, инфекцияга қарши терапияни, шунингдек, катетеризация, наркоз, интубация, ўпкаларни сунъий вентиляциялаш каби ҳар хил даволовчи-диагностик манипуляциялар бор-йўқлигини аниқлаш жуда зарур.

- Касалликнинг клиник кечиши, ушбу нозология бўйича беморларнинг

объектив физикал:

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда уларнинг дастлабки ва қайта ташрифида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва беморнинг ҳолатини, шу жумладан алоҳида аъзолар ва тизимлар ҳолатини баҳолаш мақсадида визуал терапевтик кўрик, терапевтик пальпация (пайпаслаш) ва терапевтик аускультация ўтказиш тавсия этилади

Комментария: Умумий кўрик беморнинг умумий жисмоний ҳолати, бўйи ва тана вазни, ҳамда барча аъзо ва тизимларнинг ҳолати, шунингдек, неврологик ҳолатини батафсил баҳолашни назарда тутати. Алоҳида эътиборни асосий касаллик кўринишларини қайд этиб боришга (катталашган лимфа толаларининг барча гуруҳлари тавсифи (ўлчамлари билан), жигар ва талоқ ўлчами – сантиметрда қовурға ёйининг пастки четидан ўрта клавикуляр чизиқ бўйлаб, ўғил болаларда моякларнинг ўлчами, терида лейкоидлар бор-йўқлиги) ва инфекцияни пайдо қилиши мумкин бўлган омилларни аниқлашга қаратиш лозим.

- Текширувлар рўйхати

Амбулатория шароитида амалга ошириладиган асосий (мажбурий) диагностик текширув:

- умумий қон таҳлили (суртмада лейкоформулани, тромбоцитларни ҳисоблаш);
- миелограмма.

2.4. Амбулатория шароитида амалга ошириладиган қўшимча диагностик текширувлар:

- умумий пешоб (сийдик) таҳлили;
- коагулограмма;
- қон гуруҳи ва резус фактор;
- биокимёвий қон таҳлили (умумий оксил, альбумин, умумий билирубин, тўғри билирубин, креатинин, карбамид (мочевина), АЛаТ (аланинаминотрансфераза), АСаТ (аспартатаминотрансфераза), глюкоза, ЛДГ (лактатдегидрогеназа), С-реактив оксил, ишқорли фосфотаза);
- Вирусли гепатитлар маркерларига ИФТ (иммунофермент таҳлил);
- ОИВга ИФТ;
- Герпес гуруҳи вирусларига ИФТ;
- ЭКГ;
- қорин бўшлиғи аъзолари УТТ (жигар, талоқ, ошқозон ости беши, ўт пуфағи, лимфатик толалар, буйраклар), аёлларда – кичик тос УТТ;
- кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси.

2.5 Ташхис, прогностик омиллар ва беморнинг умумий ҳолатини аниқлаш учун стационар шароитида амалга ошириладиган лаборатор текширувлар:

- умумий қон таҳлили (суртмада лейкоформулани, тромбоцитларни ҳисоблаш);
- миелограмма;
- бласт хужайраларнинг цитокимёвий текшируви (МПО (миелопероксидаза), гликоген, альфа-НЭ, қора судан);
- оқим цитофлуориметрия услуби ёрдамида “ўткир лейкозлар учун иммунофенотиплаш панели”;
- стандарт цитогенетик текширув;

- FISH услуги ёрдамида текширув ва молекуляр-генетик текширув;
- HLA – типлаш;
- умумий пешоб (сийдик) таҳлили;
- қон гуруҳи ва резус фактор;
- коагулограмма;
- қон плазмасида антитромбин IIIни аниқлаш;
- қон плазмасида D – димерлар даражасини миқдорий аниқлаш;
- биокимёвий қон таҳлили (оқсил, альбумин, АЛаТ, АСаТ, билирубин, ишқорий фосфатаза, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), креатинин, карбамид (мочевина), сийдик кислотаси, электролитлар, ЛДГ, глюкоза, С-реактив оқсил, иммуноглобулин G, A, M);
- Реберг пробаси;
- вирусли гепатитга ИФТ;
- ОИВга ИФТ.

Ташхис верификацияси суяк илиги ва периферик қон суртмаси цитологик ва цитокимёвий текшируви, суяк илиги хужайраларининг рангдор оқим цитометрияси, ўсимта лимфобластларининг цитогенетик ва молекуляр-генетик таҳлили ёрдамида ўтказилади. Диагностика даври 2 суткадан ошмаслиги лозим (цитогенетик ва молекуляр-биологик текширувлар бундан мустасно).

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда дастлабки қабул вақтида ва ХТ (кимётерапия) ўтказиш пайтида батафсил мажбурий дифференцияланган (фарқланган) лейкоцитлар ҳисоби (лейкоцитар формула) билан умумий (клиник) қон таҳлилининг олиш тавсия этилади. Бу ташхисни верификация қилишга (аниқлашга), терапияни назорат қилишга, бемор билан ишлаш тактикаларини/усулларини ишлаб чиқишга имкон беради

Комментария: Умумий қон таҳлили маълумотлари ёрдамида тромбоцитопения ва анемиянинг ифодаланганлигини белгилаш, ҳамда қон компонентлари билан алмаштириш (ўрнини босиш) терапиясини ўтказиш зарур/зарур эмаслигини аниқлаш мумкин. Терапия бошланишидан олдин умумий лейкоцитлар миқдори ва бласт хужайралар бор-йўқлиги кейинги босқичларни белгилаш (стадиялаш), хавф остида бўлган гуруҳни аниқлаш ва оқилона терапияни тайинлаш учун зарур.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлардан ташхис верификацияси учун суяк илиги цитологик препаратини пункция (даволаш ва диагностика мақсадида махсус игна суқиш) ёрдамида олиш, кейинчалик эса суяк илиги суртмасини цитологик текшириш (миелограмма) тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарий: Суяк илиги пунктатасида лимфоид дифференцировка вариантларидан бири морфологик ва цитокимёвий жиҳатдан исботланган 25% ортик лейкомик хужайралар аниқланганда ЎЛЛ ташхиси қўйилади. Суяк илиги 3-4 анатомик нуқтадан аспирация қилинади (сўриб олинади). Пункциялар (тешиш, игна суқиш) учун қовурға билан қорин орасидаги суяк қанотларининг орқа ва олди қирралари олинади.

ФАБ (Франция-Америка-Британия бирлашган гуруҳи)га асосан, ЎЛЛнинг морфологик таснифи бўйича лимфобластлар ядро ўлчами, тузилиши, аралашмалар ва бошқа белгиларга кўра L1, L2 ва L3 гуруҳларга ажратилади. Ҳозирги кунда бласт хужайралардаги етилган В-фенотибли ва L3-морфологияли ўткир лейкоз ходжкин

бўлмаган лимфомалар гуруҳига киради. Унинг диагностикаси ва даволаниши тегишли клиник тавсиялар асосида олиб борилиши шарт.

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда ташхис верификацияси учун суяк илиги препарати цитокимёвий текширувини ўтказиш тавсия қилинади

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Лейкемиянинг бошқа вариантлари билан дифференциал диагностика қилиш учун ўсимта хужайраларининг цитокимёвий текшируви муҳим ҳисобланади. Бласт хужайралардаги ЎЛЛда нолимфоид ўтмишдош хужайраларнинг ҳал қилувчи маркерлари ҳисобланадиган миелопероксидаза ва носпецифик эстеразининг фаоллиги етишмайди. Шунинг учун ҳам ушбу икки цитокимёвий реакцияларини – миелопероксидаза ва носпецифик эстеразага реакцияни ўтказиш мажбурий ҳисобланади.

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда ташхисни верификация қилиш, бласт хужайраларнинг чизикли алоқадорлигини аниқлаш, прогностик хавф остидаги гуруҳлар ва терапия тактикаларини белгилаш учун суяк илигидаги гемапоэтик ўтмишдош хужайраларни иммунофенотиплаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Лейкемик клонни аниқ белгилаш мақсадида ўтказиладиган мультипараметрик оқим цитометрияси ЎЛЛ диагностикасида марказий ўринни эгаллайди ва ЎМЛ (ўткир миелоид лейкоз) и МРАЛ (mixed-phenotype acute leukemia – аралаш фенотипли ўткир лейкоз) билан дифференциал (фарқлаш) диагностикани ўтказишга имкон бериб, ЎЛЛнинг ҳар қандай вариантларини диагностика қилиш, хавф остидаги гуруҳларни стратификациялаш (ажратиш) ҳамда кейинчалик КМКҚ (касалликнинг минимал қолдиғи)ни аниқлаш учун жуда зарур ва мажбурий усул ҳисобланади.

Ҳозирги кунда ЎЛЛнинг иммунологик таснифи учун Лейкозларнинг иммунологик тавсифи бўйича Европа гуруҳининг тизими (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) (ўзгартиришлари билан) ҳамда ЖССТ таснифи ишлатилади. Нафақат В-, балки Т-цикли ЎЛЛ орасидан яна бир қанча вариантлар ажралиб чиқиб, улар ўсимта хужайраларининг (ВI-ВIV ва ТI-ТIV) “етилганлиги” билан фарқланади. Бундан ташқари, ЎЛЛнинг эрта Т-цикли ўтмишдошларидан (ЭТЎ-ЎЛЛ) келиб чиқувчи алоҳида гуруҳи ҳам мавжуд.

Ўсимта хужайралари устки қисмидаги иммуноглобулиннинг оғир ва/ёки енгил занжирларининг устки экспрессияси билан кечувчи ВЎ-ЎЛЛнинг камдан-кам учрайдиган ҳолатларида Беркитт лимфомаси/лейкозининг бошқа аломатлари мавжуд бўлмайди (ФАБ таснифи бўйича L3 морфологияси, МҮС генининг реаранжировкаси / қайта тартибга келиши, юқори тезликдаги пролиферация). Мазкур ҳолатларни расман ВIV-иммуновариантига киритишади, лекин ЎЛЛнинг умумэьтироф этилган даволаш механизмига қўшишади. Т-ЎЛЛ диагностикаси учун антигенлар панели албатта CD1a ва Т-хужайрали рецепторларни (TCR) ўз ичига олиши шарт. Жадвал 1.

EGIL бўйича ЎЛЛнинг иммунофенотипик таснифи, 1995 йил кейинчалик киритилган ўзгартиришлар ҳисобга олинган

В-зиқли ЎЛЛ	
CD19 ⁺ ва/ёки CD79a ⁺ ва/ёки CD22cyt ⁺ ва Т-ОЛЛ, ОМЛ, МРАЛ мезонларига мос келмаслик	
VI (Про-В-ЎЛЛ)	CD10 ⁻ iIg ⁻ Ig ⁻
VII («Common»-ЎЛЛ)	CD10 ⁺ iIg ⁻ Ig ⁻
VIII (Пре-В-ЎЛЛ)	iIg ⁺ Ig ⁻
IV (В-ЎЛЛ)	Ig ⁺

Т-зиқли ЎЛЛ	
iCD3 ⁺ ва МРАЛ мезонларига мос келмаслик	
TI (Про-Т-ЎЛЛ)	CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ CD3 ⁻ TCR ⁻
ТII (Пре-Т-ЎЛЛ)	CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
ТIII (Кортикал Т-ЎЛЛ)	CD1a ⁺
ТIV (Етилган Т-ЎЛЛ)	CD3 ⁺⁺ , CD1a-TCR ^{+/-}

Изоҳ: i – маркернинг ички хужайра экспрессияси

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда ташхисни верификация қилиш, бласт хужайраларнинг чизиқли алоқадорлигини аниқлаш, прогностик хавф остидаги гуруҳлар ва терапия тактикаларини белгилаш учун суяк илигининг аспириати бир жуфт хромосомаларининг цитогенетик тадқиқоти (кариотип) ва молекуляр-генетик текшируви (FISH-услуги)ни ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Лейкемик хужайраларнинг цитогенетик текшируви типик реаранжеровкалар (қайта тартибга келиш)нинг бутун спектрини аниқлаш учун албатта кариотиплаш, флуоресцент in situ гибридизацияси (FISH) ва ТТ-ПЗР услублари ёрдамида текширув ўтказишни ўз ичига олиши шарт.

Ҳозирги кунда куйидаги транслокациялар шубҳасиз клиник аҳамиятга эга – t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1; t(4;11)(q21;q23) /KMT2A-AFF1 ва t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, юқори гипердиплоидия, гипоплоид кариотип, 21-хромосоманинг ички-хромосома амплификацияси (iAMP21). Бироқ, ЖССТнинг сўнги қайта кўриб чиқилишида ВЎ-ЎЛЛда маълум бир прогностик аҳамиятга эга 9-та цитогенетик кичик гуруҳлар ажралиб чиқади.

BCR-ABL1-га ўхшаш ЎЛЛни баъзи ҳолларда алоҳида терапевтик опциялар (механизмлар)ни талаб этувчи алоҳида кичик гуруҳга ажратилишини ҳисобга олсак, дастлаб CRLF2, ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, PDGFRB ва бошқа генларнинг қайта тартибланишини аниқлаш, шунингдек IKZF1-плюс лейкозларининг гуруҳини ажратиш (ERG генидан ташқари CDKN2A, CDKN2B, PAX5 ёки PAR1 генлари билан биргаликда IKZF1 гени делециясини амалга ошириш (йўқ қилиш)) мақсадга мувофиқдир.

Бошқа тасодифий бўлмаган қайта тартибланишларни (айниқса мультимарказий клиник тадқиқотлар доирасида) аниқлаш мақсадга мувофиқ, бироқ, терапевтик қарорларни қабул қилиш учун уларнинг клиник аҳамияти ноаниқлигича қолмоқда.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида ва терапия жараёнида МАТ шикастланиши юз берган – юз бермаганлигини аниқлаш, олдиндан хавф остидаги гуруҳларни белгилаш ва терапия тактикаларини танлаш учун орқа мия пункциясини амалга ошириш ҳамда

кейинчалик орқа мия суюқлиги таркибида оқсил, глюкоза даражаларини текшириш, орқа мия суюқлигини микроскопда таҳлил қилиш, ҳисобловчи камерада хужайраларни ҳисоблаш (цитозни аниқлаш) ва орқа мия суюқлигидаги хужайраларнинг цитологик текширувини ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарий: Марказий асаб тизими шикастланиши (нейролейкемия) юз берган – юз бермаганлигини аниқлаш, хавф остидаги гуруҳларни аниқ белгилаш ва оқилона терапияни тайинлаш учун ликвор таҳлили мажбурийдир. Ликвор таҳлили натижасида қуйидаги вариантлар кўриб чиқилиши мумкин:

- CNS1 – травматик бўлмаган пункция (<10 эритроцитлар/мкл), лейкомик хужайралар мавжуд эмас.
- CNS2 – травматик бўлмаган пункция, <10 лейкоцитлар/мкл, лейкомик хужайралар бор бўлиши мумкин.
- CNS3 – травматик бўлмаган пункция, ≥ 10 лейкоцитлар/мкл, цитоцентрифугалашдан сўнг лейкомик хужайралар мавжуд.
- TLP+ – лейкомик хужайралар аралашмасига эга травматик пункция.
- TLP– – лейкомик хужайралар аралашмасисиз травматик пункция.

МАТдаги периферик қон бласт хужайраларининг механик силжиши ва шикастланиши хавфини камайтириш мақсадида, диагностик люмбал пункция фақатгина тажрибали шифокор томонидан умумий анестезия остида ўтказилиши шарт. МАТ шикастланганлигининг дастлабки аниқ диагностикасини фақатгина дастлабки ликворнинг цитопрепаратини цитоцентрифугада тайёрлаш орқали амалга ошириш мумкин. Табиий тарзда ликвор хужайраларининг шиша устига чўкиши кўпроқ вақтни талаб қилади, бу эса хужайраларнинг деформациясига, артефактлар пайдо бўлишига ва маълумотларнинг нотўғри талқин қилинишига олиб келади.

Кимёвий препаратларни интратекал юбориш орқали даволовчи люмбал пункцияларни амалга ошириш ЎЛЛни даволашда мажбурий компонент ҳисобланади. Ҳар гал люмбал пункция ўтказилганда ликвор албатта таҳлил қилинади.

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда дастлабки қабул пайтида ва ХТ (химиотерапия – кимёвий терапия) ўтказилиши вақтида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва беморнинг умумий ҳолатини, алоҳида аъзо ва тизимлар ҳолатини баҳолаш мақсадида биокимёвий умумтерапевтик (карбамид, креатинин, умумий оқсил, билирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) қон таҳлилини ўтказиш тавсия қилинади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарий: Биокимёвий қон таҳлили ҳар хил аъзо ва тизимларнинг ҳолати тўғрисида керакли маълумотни беради, бу эса токсик асоратларнинг ривожланишидан огоҳлантиришда ва кимёвий терапияга “чидай олиш имконияти”ни аниқлашда муҳим ўрин эгаллайди..

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда дастлабки қабул пайтида ва ХТ (химиотерапия – кимёвий терапия) ўтказилиши вақтида оғир геморрагик/тромботик асоратларнинг ривожланиши эҳтимолини диагностика қилиш / аниқлаш учун коагулограмма (гемостаз тизимининг таҳминий таҳлили)ни ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Гемостазнинг турли хил бузилиш ҳолатлари (нафақат тромбозлар, балки қон кетиши ҳам) ЎЛЛни даволаш жараёнида етарлича кўп тарқалган асоратлар сарасига киради. Бу нафақат асл касалликнинг хусусиятлари, балки қўлланилувчи кимёвий препаратлар билан ҳам боғлиқ. Шунинг учун терапиядан олдин ва терапия пайтида коагулограмма текширувини ўтказиш жуда ҳам зарур.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда қон компонентлари билан алмаштирувчи (ўрнини босувчи) терапияни ўтказиш учун АВ0 тизимига кўра қоннинг асосий гуруҳларини аниқлаш, Резус (резус-фактор) тизимининг D антигенини аниқлаш, С, с, Е, е, Сw, К, к антигенлари бўйича фенотипни аниқлаш ҳамда антиэритроцитар антитаначаларни аниқлаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Даволаниш мобайнида қон компонентлари трансфузиялари зарурлигини инобатга олган ҳолда, барча беморларнинг қон гуруҳи ва резус-факторини аниқлаб олиш зарур.

2.6 Терапия самарадорлигини назорат қилиш учун лаборатор текширувлар.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда индукция босқичида (терапиянинг 15-кунида ва индукция тугашида) беморнинг касаллик бўйича (ремиссия, резистентлик) ҳолатини верификация қилиш ва келгуси терапиянинг тактикасини танлаш учун пункция ёрдамида суяк илигининг цитологик препаратини олиш ҳамда кейинчалик суяк илиги суртмасининг цитологик таҳлилин (миелограмма) ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Касалликнинг терапияга нисбатан эрта жавоб қайтаришини баҳолаш ЎЛЛни даволашда ҳал қилувчи давр саналади. Терапияга нисбатан ёмон деб топилган касалликнинг илк жавоби салбий прогноз омили ҳисобланиб, кўп ҳолларда терапияни ўзгартиришни (модификация қилишни) талаб этади. Индукция босқичи тугаши билан ремиссияга эришмаган беморлар юқори хавф остида турувчи гуруҳга ўтказилади

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлардан индукция терапиясининг 8- кунида касалликнинг терапияга нисбатан илк жавоби (периферик қондаги бласт ҳужайраларининг камайиши/ўзгармаслиги)ни баҳолаш ва келгуси терапия тактикасини танлаш учун батафсил умумий (клиник) қон таҳлили (лейкоцитар формула – лейкоцитларнинг мажбурий дифференциация бўйича ҳисобланиши билан биргаликда) олиниши тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Касалликнинг терапияга нисбатан эрта жавоб қайтаришини баҳолаш ЎЛЛни даволашда ҳал қилувчи давр саналади. Стероид «фор-фаза»га нисбатан ёмон деб топилган жавоб салбий прогноз омили ҳисобланиб, кўп ҳолларда (терапия баённомалари ва лейкомиянинг вариантларига қараб) терапияни ўзгартиришни (модификация қилишни) талаб қилади.

Rh-мусбат ЎЛЛ аниқланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда келгуси терапиянинг тактикасини танлаш ва унинг самарадорлигини назорат қилиш учун (терапиянинг ҳар босқичи бошланишидан аввал ва мустаҳкамловчи терапия босқичи даврида 3 ойда бир марта ва унинг тугашидан сўнг) мРНК BCR-ABLp210 (микдорий) экспрессияни

аниқлаш ва мРНК BCR-ABLp190 (микдорий) динамик ҳолатдаги экспрессияни аниқлаш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Ph-мусбат ЎЛЛ билан касалланган беморларда BCR-ABL транскрипт титри мониторинги ушбу беморларни даволашнинг муҳим шарти ҳисобланади, зеро молекуляр ремиссияга эришмаслик/йўқотиш ҳолларида тирозинкиназ ингибитори (ТКИ) дозасини кўпайтириш/алмаштириш талаб этилади.

КМҚ мониторинги

Ҳозирги кунда ЎЛЛни даволашнинг самарадорлигини мониторинг қилиш стандарти бўлиб оқим цитометрияси ва/ёки молекуляр-биологик усуллар ёрдамида олиб бориш хужайраларнинг ўсимта популяцияси қолдиғи мониторинги (КМҚ мониторинги) хизмат қилади. Келтирилган усуллар юқори сезувчанликка эга бўлиб (10/4–6 нормал гемопоэтик хужайраларга 1 лейкомик хужайра аниқланади), улар ёрдамида лейкомик клоннинг тақдирини динамик ҳолатда кузатиб бориш мумкин. Цитостатик таъсирдан сўнг КМҚ сақланиб қолиши ЎЛЛ билан касалланган беморларда терапевтик тактикани ўзгартириш заруратидан дарак берувчи энг кучли прогностик омил саналади.

- Прогнозни белгилаб берувчи КМҚ тадқиқоти нуқталари нафақат турли хил терапевтик баённомаларда, балки турли хил услубларда ҳам фарқланади. Бундан ташқари, ҳозирги кунда Россияда кўп ҳолларда беморларни хавф остидаги гуруҳларга ажратиш учун зарур бўлган КМҚ натижаларини қўллаш кўзда тутилмайдиган баённомалардан фойдаланилади.

Шунинг учун ҳозирги вақтда ЎЛЛ билан касалланган барча беморларга КМҚ мониторингини тавсия қилишга ҳали эрта. Бироқ, терапевтик баённомаларнинг татбиқ қилинишида КМҚ мониторинги асосий стратификацияловчи (ажратувчи) параметрлардан бири сифатида қўлланилиши мумкин. Бундан ташқари, ҳозирги кунда ҳам юқори хавф остида бўлган гуруҳга мансуб беморларда гемопоэтик тана хужайралари трансплантацияси (ГТХТ)ни ўтказиш муддати ва мақсадга мувофиқлиги масаласини ҳал қилишда КМҚ мониторинги жуда зарурдир, чунки трансплантациядан олдин КМҚ-негатив ремиссия мавжудлиги ГТХТ муваффақиятли амалга оширилишининг зарурий шарти ҳисобланади. Даволаш тактикасини белгилашда КМҚ натижаларидан фойдаланишнинг мажбурий шарти маълум терапевтик баённома учун мўлжалланган махсус лабораториялардан бирида текширувни амалга оширишдир.

Юқори хавф остида бўлган гуруҳга мансуб бирламчи-рефрактерли ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган барча беморларда терапиянинг ҳар босқичидан сўнг гемопоэтик тана хужайралари трансплантацияси (ГТХТ)ни ўтказиш муддати ва мақсадга мувофиқлиги масаласини ҳал қилиш учун КМҚ мониторинги (гемобластозларда КМҚ маркерларини аниқлаш учун биологик материални иммунофенотиплаш)ни амалга ошириш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Юқори хавф остида бўлган гуруҳга мансуб беморларда ГТХТни ўтказиш муддати ва мақсадга мувофиқлиги масаласини ҳал қилиш учун КМҚ мониторинги жуда зарур ҳисобланади, чунки трансплантациядан олдин КМҚ-негатив ремиссия мавжудлиги ГТХТ муваффақиятли амалга оширилишининг зарурий шарти ҳисобланади. Терапия мобайнида терапевтик қарорларни қабул қилишда КМҚ мониторинги учун бир хил услубдан фойдаланиш ва битта лабораторияда

тадқиқотларни олиб бориш лозим. КМҚ таҳлили суяк илигининг намуналарида олиб борилади.

КМҚ мониторинги (гемобластозларда КМҚ маркерларини аниқлаш учун биологик материални иммунофенотиплаш) терапия тактикасини белгилаш ва унинг самарадорлигини назорат қилиш мақсадида КМҚ ўлчамига қараб беморларни стратификациялашни кўзда тутувчи баённомалар асосида даволанувчи ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда ўтказилиши тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Цитостатик таъсирдан сўнг КМҚни аниқлаш ЎЛЛ билан касалланган беморларда кучли прогностик омил ҳисобланади, шунинг учун у ҳозирги кундаги айрим мавжуд бўлган даволаш баённомаларида стратификацияловчи омил сифатида қўлланилади. КМҚ ўлчамига қараб, терапия тактикаси аниқ баённома билан белгиланган назорат нуқталарига ўзгаради. Прогнозни белгилаб берувчи КМҚ тадқиқот нуқталари турли хил даволаш баённомаларида фаркланади. Қўлланилувчи баённоманинг назорат нуқталаридан ҳоли бўлган беморларга КМҚни ўлчаш тавсия этилмайди.

Терапия мобайнида терапевтик қарорларни қабул қилишда КМҚ мониторинги учун бир хил услубдан фойдаланиш ва битта лабораторияда тадқиқотларни олиб бориш лозим.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган юқори ҳавф остида турувчи гуруҳга мансуб бўлган барча 18 ёшгача бўлган беморлар, шунингдек, уларнинг опа-ука, ака-сингил, от-оналарида ГТХТ ўтказиш учун потенциал донорни топиш мақсадида НЛА-антигенларини аниқлаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Тўлиқ мос келувчи қариндошлик донори аниқланганда, барча юқори ҳавф остида турувчи гуруҳга мансуб беморларда 1- ремиссия пайтида ГТХТни ўтказиш мақсадга мувофиқ. Индукция терапияси ўтказилганидан сўнг ремиссияга эриша олмаган беморларда ҳар қандай турдаги аллоген ГТХТни (донор бор-йўқлиги ва техник имкониятлар етарлигига қараб) мажбуран ўтказиш лозим. Шунинг учун барча беморлар юқори ҳавф остидаги гуруҳга ажратилганидан кейиноқ уларда НЛА-типлашни амалга ошириш ва донорни излашга киришиш лозим

2.4. Инструментал текширувлар

Қорин бўшлиғи ва талоқ (қоражигар) соҳасида УТТ: жигар ва талоқ ўлчамининг катталишиши.

Периферик ва ички қорин лимфа тугунлари УТТ – лимфа тугунлари ўлчамининг катталашиши ва улар тузилишининг ўзгариши.

Кўкрак соҳаси компьютер томографияси (КТ): ўпка тўқимасининг инфилтратив ўзгариши, кўкрак лимфа тугунлари ўлчамининг катталашиши, умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзолари ҳажмининг кенгайиши.

ЭКГ: юрак мускулида импульслар ўтказилишининг бузилиши.

ЭхоКГ: юрак етишмовчилигининг аломати (ҳайдаш фракцияси)

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзолари шикастланиши юз берган –юз бермаганлигини аниқлаш ҳамда терапиянинг тактикасини танлаш учун кўкрак қафаси аъзоларининг олд ва ўнг ёнидаги проекцияларидан мўлжалланган рентгенографияни амалга ошириш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Олд томондан умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзоларида ўсимта массаси ташхиси рентген тасвиридаги кўкрак қафасининг олд ва ўнг ёнига кўра қўйилади. Ўсимта массаси аниқланганда, унинг аниқ ўлчамини баҳолаш учун қўшимча кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографиясини ҳам амалга ошириш зарур. Кўкрак қафасининг олд ва ўнг ёни рентген тасвирлари бир вақтда ва даволаш бошланишидан аввал қилинган бўлиши зарур.

- Олд томондан умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзоларида ўсимта массаси ташхиси рентген тасвиридаги кўкрак қафасининг олд ва ўнг ёнига кўра қўйилади. Ўсимта массаси аниқланганда, унинг аниқ ўлчамини баҳолаш учун қўшимча кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографиясини ҳам амалга ошириш зарур. Кўкрак қафасининг олд ва ўнг ёни рентген тасвирлари бир вақтда ва даволаш бошланишидан аввал қилинган бўлиши зарур.

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Рентгенография натижаларига кўра, умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзоларининг олд томонида ўсимта массаси аниқланганда, ўсимта массасининг ўлчамини аниқ баҳолаш билан бирга, визуализациянинг энг аниқ услубларидан фойдаланиш зарур. Бу кейинчалик терапиянинг самарадорлигини баҳолаш, ремиссия ҳолатини қайд этиш ёки терапияни ўзгартириш зарурати мавжудлигини тасдиқлаш учун муҳимдир.

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида касалликнинг тарқалишини аниқлаш, беморнинг, хусусан алоҳида аъзо ва тизимларнинг ҳолатини баҳолаш учун қорин бўшлиғи аъзолари (комплекс равишда), қоринорқа соҳаси ва кичик тос аъзолари (комплекс равишда)да ультратовушли текширув (УТТ)ни амалга ошириш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: УТТни амалга ошириш қорин бўшлиғи, тухумдон, кичик тос аъзоларининг инфилтрланган паренхиматоз аъзолари ҳамда лимфа тугунлари ўлчамини ва шикастланганлигини баҳолаш, шунингдек, ҳамроҳ патология бор-йўқлигини аниқлаш учун зарурдир.

- ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда тухумдонлар биопсияси тавсия қилинмайди

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Тухумдонларнинг дастлабки шикастланганлиги ташхиси клиник маълумотлар ва УТТ натижаларига асосан қўйилади. Бирламчи шикастланишга шубҳа қилинганда тухумдон биопсияси (тана қисмининг кесиб олиниши) тавсия этилмайди. Тухумдонларнинг дастлабки шикастланиши ҳеч ҳам терапияни танлаш ва стратификация қилишга таъсир кўрсатмайди; бир ёки икки томонлама орхиэктомия кўзда тутилмаган.

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида МАТ дастлабки шикастланиши мавжуд / мавжуд эмаслигини аниқлаш мақсадида бош мия КТ ёки бош мия МРТни амалга ошириш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида ва даволаниш жараёнида ҳамроҳ патология бор-йўқлигини ҳамда эҳтимолий кардиологий асоратларни аниқлаш учун электрокардиограммани ўтказиш, шунингдек, электрокардиографик маълумотлар ва

эхокардиография (Эхо-КГ) натижаларини кўриб чиқиш, тавсифлаш ва уларни талқин қилиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: ЎЛЛни даволашда қўлланиладиган антрациклинлар гуруҳига мансуб препаратларнинг юракка зарарини инобатга олган ҳолда, ҳар сафар уларни беморларга беришдан аввал барча беморларда ЭКГ, Эхо-КГ текширувларини амалга ошириш тавсия этилади.

- Тор мутахассислар консултацияси учун кўрсатмалар:

(маслаҳат мақсадини кўрсатувчи профил мутахассиси)

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

- рентгенэндоваскуляр диагностика и даволаш шифокори – периферик кириш йўлидан марказий вена катетерини ўрнатиш (PICC);
- гепатолог – вирусли гепатит диагностикаси ва даволаниши пайтида;
- гинеколог – ҳомиладорлик, метроррагия, меноррагия, бирлашган орал контрацептивларни тайинлашда консултация;
- дерматовенеролог – тери синдроми;
- инфекционист – шубҳали вирусли инфекциялар;
- кардиолог – бошқариб бўлмайдиган АГ (артериал гипертензия/гипертония), сурункали юрак етишмовчилиги, юрак ритми ва ўтказувчанлигида бузилишлар;
- невропатолог – мия қон айланишининг ўткир бузилиши, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- нейрохирург – мия қон айланишининг ўткир бузилиши, дислокация синдроми;
- нефролог (эфферентолог) – буйрак етишмовчилиги;
- онколог – таҳминий катта ўсимталар мвжудлиги;
- оториноларинголог – бурун ва ўрта қулоқ ўсимта қўйнидаги яллиғланиш касалликлари диагностикаси ва даволаниши;
- офтальмолог – кўриш қобилятидаги бузилишлар, кўз ва кўз қисмларининг яллиғланиши касалликлари;
- проктолог – анал ёриғи, парапроктит;
- психиатр – психозлар;
- психолог – депрессия, анорексия ва бошқалар;
- реаниматолог – оғир сепсис, септик шокни даволаш, дифференцировка ва терминал ҳолатлар синдромида оғир ўпка шикастланиши синдроми, марказий вена катетерларини ўрнатиш.
- ревматолог – Свит синдроми;
- торакал хирург – экссудатив плеврит, пневмоторакс, ўпкалар зигомикози;
- трансфузиолог – нотўғри антиглобулин тестда, трансфузиялар самарасизлигида, ўткир массив қон йўқотишда трансфузия муҳитини танлаш учун;
- уролог – сийдик йўллари тизимидаги инфекция ва яллиғланиш касалликлари;
- фтизиатр – таҳминий туберкулёз;
- жарроҳ – хирургик асоратлар (инфекцион, геморрагик);
- юз-ияк жарроҳи – тиш-жағ тизимининг инфекция ва шикастланиш касалликлари.

Тавсияларнинг ишонч даражаси С (далиллар даражаси далил- 5).

Комментарии: Невролог кўриги нейролейкемия белгилари (МАТ шикастланиши, фокусли симптоматика) бор-йўқлигини аниқлаш учун муҳим. Офтальмолог кўригида лейкоцит инфильтрация, қон қуюлиши ҳолатлари бор-йўқлигини аниқлаш учун кўз остининг мажбурий текшируви ўтказилади..

Қиёсий ташхис

Дифференциал ташхис қўйидаги ҳолларда қўлланилиши мумкин:

- Вирусли этиологияга мансуб инфекциялар (инфекцион моноклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус, ҳамда бактериал токсоплазмоз)
- Суяк илигидаги неоплазиялар (ўткир миелобластик лейкоз, лимфомалар, миелодисплазии)
- Суяк илигининг метастатик шикастланиши (нейробластома, рабдомиосаркома, Юинг саркомаси)
- Аутоимунн ва ревматологик касалликлар (апластик анемия, ревматоид артрит, тизимли қизил тери сили касаллиги)
- Ўткир миелобластик лейкоз. Суяк илигининг бластлар билан (20%дан ошиқ) инфильтрацияси лейкомия мавжудлигига ишора қилади. Иммуногистокимёвий текширувларни ўтказиш ва суяк илиги хужайраларини иммунофенотиплаш касаллик турини аниқлашга ёрдам беради.
- Миелодиспластик синдромлар. Диспозеа белгилари, суяк илигидаги бластларнинг керагидан ортиқ кўплиги, хромосомалар аберрацияси (бузилиши), жумладан қайтарилувчи (7 хромосоманинг моносомияси, 5q-) МДСга хос. Бластлар миқдори 20%дан ошиғини ташкил қилса, иммуногистокимёвий текширувларни ўтказиш ва суяк илиги хужайраларини иммунофенотиплаш касаллик турини аниқлашга ёрдам беради.
- Апластик анемия – бластозлар йўқ бўлганда, шунингдек, ўзига хос клиник белгилар (пастбўйлик, терида “сутли қаҳва” рангидек доғлар, скелет ва буйрақлар аномалиялари) мавжуд бўлмаганда ва хромосома синувчанлиги тест орқали тасдиқланмаган бўлса, чиқариб ташланади. Баъзи ҳолларда клиник тасвирлар намоён бўлмаслиги мумкин. Касаллик асосан 3-14 ёшда аниқланади, лекин айрим ҳолларда 40 ёшдан кейин ҳам аниқланиши мумкин.
- Катта грануляцияланган лейкоцитлар лейкози, Ходжкин лимфомаси, миелофиброзли Ходжкин бўлмаган лимфомалар оқим цитометрияси маълумотлари (айниқса, бу йирик грануляр лейкоцитлар лейкози ва тукли хужайрали лейкомия учун муҳим) ва суяк илигининг гистологик ва иммуногистокимёвий текшируви (лимфоцитларнинг фокал ёки диффуз пролиферацияси ва/ёки миелофиброз белгиларини аниқлайди) асосида чиқариб ташланади.
- Мегалобластик анемиялар. Асосий диагностика услуби витамин B12 ва фолий кислотаси даражасини баҳолашдир. Мегалобластик анемияларга хос бўлган қўшимча белгиларга миелограммага кўра эритроцитларда гемоглобиннинг ўртача миқдорининг ошиб кетиши, эритроцитларнинг ўртача ҳажми ошиб кетиши, қон ишлаб чиқаришнинг мегалобластик тури ва бластоз етишмаслиги киради.

Амбулатор шароитида даволаш тактикаси:

Даволашнинг асосий мақсади:

Ремиссияни сақлаб қолиш учун парваришлаш кимётерапиясини ўтказиш.

Даволашнинг мақсади:

Адекват рецидивга қарши кимётерапия ўтказиш учун лейкоцитлар ва гранулоцитлар даражасини кузатиш;

Пневмоцистик пневмониянинг олдини олиш;

Оғиз бўшлиғининг саломатлигига этибор бериш ;

Қон хосилалари орқали юқадиган вирусли инфекцияларни назорат қилиш; бактериал ва замбуруғли инфекцияларини назорат қилиш;

Психологик саломатликка эътибор.

Номедикаментоз даво:

Режим: умумий химоя, шикастланишлар, инфекциялар, чарчаб қолмаслик.

общеохранительный, избегать травм, инфекций, переутомления.

▪ **Номедикаментоз даво** – Тартиб ва парҳез бемор ҳолатининг оғирлигига боғлиқ.

- Тартиб – ётоқ.
- Парҳез – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (оқсилга бой аччиқ, ёғли, қовурилган овқатлар ман этилади).
- изоляция қилинган (бокс) палаталардаги беморлар: Талаблар: ламинар ҳаво оқими; юқумли касалларни манфий босимга эга палаталарга изоляция қилиш; шахсий гигиена ва қўлларни тўғри тозалаш (“ЖССТнинг тиббий-санитария ёрдамда қўллар гигиенаси бўйича қўлланмаси”га асосан, Женева, 2006 г.);
- агранулоцитозда оғиз бўшлиғини поролон чўткалар билан тозалаш, антисептик билан чайиш;
- Парҳез: кам бактериал овқатлар, кўп овқатланиш – ёш бўйича нормага нисбатан оқсил миқдорининг бир ярим бараварини ташкил этувчи, витамин ва минералларга бой юқори калорияли парҳез. 1 Турли хил овқатланиш бузилиши бўлган болалар учун овқатга ҳар хил шифобахш аралашмаларни қўшиш.
- Марказий вена катетерини (тефлондан) ўрнатиш орқали вена йўлини таъминлаш. Катетерни чизик бўйлаб ўзгартириш тақиқланади. Полиэтилендан бўлган катетерларни юқори тромбогенлик ва инфекция ривожланиши хавфи борлиги сабабли қўллаш тақиқланади. Марказий катетерни фақат ўқимишли тиббиёт ходими кузатиб тура олади ва парваришлайди

Медикаментоз даволаш

ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган барча беморларда антиметаболитлар билан ушлаб турувчи (мустаҳкамловчи) терапияни албатта ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил- 1).

Комментарии: Мустаҳкамловчи терапия умумий терапиянинг давомийлигига эришгунга қадар – 2 йил давом этади. Мазкур терапия ҳар куни перорал тарзда меркаптопуринни қабул қилишдан ва ҳар кунлик метотрексатни юборишдан иборат. Мустаҳкамловчи терапияни оқилона ўтказишнинг мажбурий шarti лейкоцитлар миқдорига қараб меркаптопурин ва метотрексатнинг дозасини ўз вақтида белгилаб олишдир. Ушбу вазифа, биринчи навбатда, лейкоцитларнинг барқарор равишда 2000 дан 3000/мкл-гача бўлган даражада бўлиши учун муҳим. Аплазия ривожланиши ва лейкоцитларнинг 3000–3500/мкл-дан ошиб кетишига йўл қўймаслик зарур.

Москва–Берлин баённомаларида мустаҳкамловчи терапиянинг ҳар 6 ҳафтасида реиндукциялар (дексаметазон + винкристин)ни ҳам амалга ошириш кўзда тутилади. Илк 3-та реиндукцияда кимёвий препаратлар интратекал тарзда юборилади. Краниал нурлантириш амалга оширилган беморларга фақат 2-та препарат юборилади – метотрексат юборилмайди. ЎЛЛ билан касалланган беморларга нисбатан махсус профилактик чора-тадбирлар ҳали ишлаб чиқилмаган.

- ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморлар учун гематолог/педиаторнинг диспансер кузатувини/текширувини ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражасиС (далиллар даражаси далил- 5).

Комментария: Мустаҳкамлаш терапиясини бошлашдан олдин тўлиқ ремиссия мавжуд бўлганда, бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га юборилади. Мустаҳкамлаш терапияси беморга яшаш жойи бўйича кўрсатилади. Маҳаллий педиатр (гематолог) аввал даволаган муассаса мутахассислари томонидан берилган тавсияларга амал қилади. Кейинги диспансер кузатувини туман педиатрлари ва гематологлари бошқа мутахассислар билан яқин алоқада олиб борадилар (кўрсатмаларга кўра). Касалликнинг ривожланишини, бошқа локализацияда ўсимтанинг ривожланиши эҳтимолини ўз вақтида аниқлаш диспансер кузатувининг асосий компоненти ҳисобланади.

3. Беморни кейинги босқичларда олиб бориш

Лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ҳамда мутахассис кўрикларининг даврийлиги::

1. Умумий клиник қон таҳлили (лейкоцитар формулани ҳисоблаш мажбурий) мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар ҳафтада бир марта олинади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – ойда бир марта.
- 2.Ташхислаш пайтида аниқланган барча позицияларни мужассам қилган биокимёвий қон таҳлили мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар – 3 ойда бир марта, мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта олинади.
- 3.Суюқ илиги пункцияси ва люмбал пункция фақат касалликнинг рецидиви ривожланишига гумон қилингандагина амалга оширилади.
- 4.Қорин бўшлиғи, кичик тос аъзолари ва қорин орқа ҳудуди УТТси мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда бир марта амалга оширилади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта.
- 5.Даволаган гематолог мустаҳкамлаш терапияси бошланганидан сўнг ва беморни яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширганидан сўнг, беморни мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда 1 марта кўриқдан ўтказди. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса ҳамда касаллик рецидиви ривожланиши гумон қилинганда – 6 ойда бир марта.
- 6.Бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширилганда, бир-бирига яқин фанлар мутахассисларининг режавий текширувига заррат йўқ. 7.Агар беморнинг қайсидир аъзолар тизимида терапия жараёнида вужудга келган ва ёндош мутахассислар аралашувини талаб қилувчи патология мавжуд бўлса, назорат текширувлари даврийлиги ўша ўхшаш фан мутахассисининг ўзи томонидан индивидуал тарзда ўрнатилади ва белгиланади.

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

Қўллаб-қувватловчи терапия вақтида асосий дори воситаларнинг рўйхати (100 % ишлатиш кафолати билан)

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситаларининг ХПН	Қўллаш усули	Тавсияларнинг ишонч даражаси
Цитостатик препаратлар	Меркаптопурин	ичишга	<i>Тавсияларнинг ишонч даражаси А (далиллар даражаси далил- 1).</i>
	Метотрексат	Мускул орасига	
	Винкрестин	Вена ичига	
Глюкокортикостероидлар	Дексаметазон Преднизолон (факат препаратнинг инструкцияда мумкин ҳолатларда), дексаметазон	Ичишга интратекал	
Таргет препаратлар	Иматиниб	ичишга	
	Нилотиниб	ичишга	
Антибиотиклар	Бисептол	ичишга	

Жадвал-2

Қўшимча дори воситаларининг рўйхати (100 % камроқ ишлатиш эҳтимоли)

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситаларининг ХПН	Қўллаш усули	Тавсияларнинг ишонч даражаси
Гемостатиклар	Транекса кислотаси Этамзилат	в/и, таб	
Антифибринолитиклар	Е-аминокапрон кислотаси 5%, 100мл	в/и	
Антибактериал воситалар	Пеницилинлар Макролидлар Сульфаниламидлар Фторхинолонлар	в/и, таб	
Глюкокортикостероидлар	Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	Ташқи бўғим ичи	
Нестероид шамоллашга қарши воситалар	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	в/и эритмалар Таб Капс Порошок	
Туберкулезга қарши дори воситалар	рифампицин лиофилизат инъекция учун тайёрланадиган эритма.	бўғим ичига	
Спазмолитик дори воситалари	Дротаверин Спазмолгон	в/и, таб	

Сув электролитлари ва кислота-асос бузилишларини тузатиш учун ишлатиладиган эритмалар	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5% декстроза 10%	Инфузииялар учун эритма –инъекция учун эритма ампулада;	
Антисептиклар	хлоргексидин 0,05; этанол эритма 70, 90 %; повидон – йод; перекись водород эритмаси 3 %; йод эритмаси спиртли 5 %.	– ташқарига ишлатиш учун эритма	

Изох:Гурухнинг битта вакили ёки уларнинг комбинациясидан фойдаланиш мумкин.Ушбу протокол барча кенг қамровли дориғдармонларни тақдим этмайди, чунки бирга келадиган патология, масалан, юқумли асоратлар мавжуд бўлганда, тегишли тавсияларга кўрсатилган дорилар буюрилади.Даволовчи шифокорнинг ихтиёрига кўра ва мутахасислар билан маслахатлашган холда синдромли ёки симптоматик терапия буюрилиши мумкун.

V. ТИББИЙ ЁРДАМ ТУРЛАРИНИ ХИСОБГА ОЛГАН ХОЛАТДА

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ УЧУН КЎРСАТМАЛАР:

1) Стационар шароитида (режа асосида) госпитализация қилиш учун кўрсатмалар:

- 1.Илк мартаба диагностик босқичини амалга ошириш учун қонда хавфли касаллик гумон қилинганда
- 2.Терапиянинг кейинги босқичини (мустақамловчи терапиядан ташқари) амалга оширишга зарурат туғилганда

2) Шошинч касалхонага ётқизиш учун кўрсатма: [2]

1. Илк мартаба диагностик босқичини амалга ошириш учун қонда хавфли касаллик гумон қилинганда.
2. Беморнинг ахволининг хар қандай ёмонлашуви, шифохона шароитида шошинч даволашни талаб қилувчи асоратларнинг ривожланиши.
3. Касалликнинг қайталанишига шубха қилиш /иккинчи ўсимтанинг ривожланиши

3) Беморни тиббий ташкилотдан чиқариш учун кўрсатмалар

1. юқумли ва токсик асоратлар, касалхона шароитида даволанишни талаб қилувчи тизимли бузилишларбўлмаса, терапия босқичиниякунлаш.

2. Клиник ва гематологик ремиссияни сақлаб қолган ҳолда интенсив терапияни тугаши.
3. Агар бемор даволаб бўлмас деб топилган бўлса, яшаш жойидаги тиббий ташкилотга кейинги палиатив тиббий ёрдам кўрсатиш учун

VI. Стационар шароитида даволаш тактикаси:

Болаларда ЎЛЛни даволаш мақсад ва усуллари:

- лейкомик клон эрадикацияси;
- нормал қон ишлаб чиқаришни тиклаш;
- ҳеч қандай асоратларсиз узоқ вақтга омон қолишга эришиш.

Танланган даволаш баённомасига асосан, ЎЛЛни даволаш цитостатик препаратларни қабул қилиш давомийлиги, вақти ва дозаларига мувофиқ оғиз, вена томири ва мушаклар орқали ҳамда интратекал тарзда юбориш ёрдамида амалга оширилади. Бундан ташқари, баённомада кўзда тутилган баъзи беморларда марказий асаб тизимини нурлантириш амалиёти ҳам ўтказилади. Терапия иложи борича эртароқ бошланиши лозим, бироқ терапияни бошлаш учун ташхис аниқ қўйилган ва касаллик ҳажми аниқ белгиланганига ишонч ҳосил қилинган бўлиши керак. Самарали даволашни амалга ошириш учун оқилона танланган ҳамроҳ ва ўрнини босувчи терапия зарур.

- ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларни даволашни сезиларли самарадорликка эга терапевтик баённомалар асосида комбинацияланган (бирлашган) цитостатик даволаш ёрдамида олиб бориш қатъий равишда тавсия этилади
- Москва–Берлин гуруҳи баённомалари (ALL-MB-2008 ёки ALL-MB-2015)

Тавсияларнинг ишонч даражаси В (далиллар даражаси далил- 2).

Комментария: Даволаш фақат махсус ишлаб чиқилган кимётерапия дориларининг дозалари ва комбинациясини, қабул қилиш вақтини, текширув тафсилотларини ҳамда цитостатик ва ҳамроҳ терапияни амалга ошириш тактикасини батафсил тартибга солувчи терапевтик баённомалардан бирига мувофиқ тарзда амалга оширилиши керак. Кимётерапия дориларининг дозалари, қўлланилиш вақти ва давомийлиги танланган терапевтик баённомага қатъий мос бўлиши керак. Дори-дармонларни алмаштириш, ўтказиб юбориш, дори дозасини, давомийлиги ёки кетма-кетлигини ўзгартиришга йўл қўйилмайди. Даволашни бошлашдан олдин, беморлар хавф гуруҳларига – касалликнинг қайталаниш хавфи паст ва юқори бўлган беморларнинг кичик гуруҳларига бўлинади, бу эса ташхис пайтида аниқланган прогностик омиллар асосида амалга оширилади. [1–6,16–18,30].

Турли хил терапевтик баённомалар хавф гуруҳларини аниқлаш учун бироз фарқланувчи мезонларга эга, унга кўра беморлар турли хил даволаш вариантларини қабул қилишади, лекин беморлар асосан учта хавф гуруҳига бўлинади: стандарт, ўрта ва юқори.

ЎЛЛни замонавий даволаш бир қанча асосий фазалардан иборат: 4–6 ҳафта мобайнида юборилувчи 4 ва ундан кўпроқ агент ёрдамида ремиссия индукцияси, ремиссия

консолидацияси («бирлашуви») ва асосан 2-3 йил давомида антиметаболитлар билан мустаҳкамловчи (ушлаб турувчи) терапия.

Жадвал 3.

ЎЛЛни даволаш фазалари ва қўлланилувчи кимёвий препаратлар

Терапия фазаси	Кимёвий препаратлар тўплами
Индукцион терапия	Преднизолон, ёки дексаметазон, винкрестин, даунорубин, L-аспарагиназа/PEG-аспарагиназа, интратекал - преднизолон (факат препаратнинг инструкцияда мумкин ҳолатларда), дексаметазон
Бирлаштириш терапияси	Циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин. Меркаптопурин, метотрексат, L-спарагиназа/PEG-аспарагиназа, интратекал - преднизолон (факат препаратнинг инструкцияда мумкин ҳолатларда), дексаметазон
Реиндукцион терапия	Дексаметазон, L-аспарагиназа, доксорубин, винкрестин, цитарабин, циклофосфамид, интратекал - преднизолон (факат препаратнинг инструкцияда мумкин ҳолатларда), дексаметазон
Мустаҳкамловчи терапия	Меркаптопурин, метотрексат, интратекал - преднизолон (факат препаратнинг инструкцияда мумкин ҳолатларда), дексаметазон

Камида 4 компонентли индукция терапиясидан фойдаланганда терапия самарадорлигини ошириш учун ишончли далиллар мавжуд (глюкокортикостероид, винкрестин, антрациклинлар ва L-аспарагиназа/PEG-аспарагиназа).

ЎЛЛ билан касалланган беморларда ремиссия индукцияси стационар шароитда амалга оширилиши шарт. ЎЛЛ билан касалланган беморни даволашда ортга суриб бўлмайдиган интенсив терапияни тақозо қилувчи оғир асоратлар ривожланишига ҳам тайёр туриш лозим. Терапиянинг самарадорлигини баҳолаш 8, 15-кунларда ва индукция тугаши – 36- кунда амалга оширилади. 8-кунда циторедуктив профазадан сўнг периферик қондаги бласт ҳужайралар миқдори баҳоланади. 15-кунда эса – суяк илигидаги бласт ҳужайралар миқдори. Индукция терапияси сўнгида ремиссияга эришилганлик – суяк илигидаги бласт ҳужайралар миқдори, экстремедулляр ўчоқ борлиги/сақланиб қолганлиги баҳоланади. Ликвор ҳар люмбал пункция ўтказилганда баҳоланади. Индукция терапиясидан сўнг ремиссияга эриша олмаган беморлар юқори хавф остидаги гуруҳга киритилади.

Индукция терапияси сўнгида ремиссияга эришган беморлар танланган терапевтик баённомага қараб консолидация (бирлаштирувчи) терапияни қабул қилишади. Консолидация терапияси асоратлар бўлмаган тақдирда бир кун стационар шароитда амалга оширилиши мумкин. Агар баённомада метотрексатнинг юқори дозаларини қўллаш кўзда тутилган бўлса, унда терапия доимий стационар шароитида ўтказилиб, метотрексат концентрацияси мониторинги амалга оширилиши зарур. Консолидация терапияси қоидага кўра бир қанча фазадан иборат (МВ баённомалари: S1, S2, S3 фазалари). Ҳар босқич бошланиши олдидан умумий қон таҳлили, биокимёвий қон таҳлилинини албатта текшириш зарур. Дори-дармонлар дозасини белгилаш учун консолидация терапиясининг ҳар босқичи бошланиши олдидан тананинг сирт майдони қайтадан ҳисоблаб чиқилиши зарур. Консолидациянинг индивидуал босқичларини бошлаш шартлари ҳар бир терапевтик баённомада белгиланган бўлиб, бироз фарқ

қилиши мумкин. Клиник ва гематологик ремиссиянинг сақлаб қолиниши, инфекция белгиларининг йўқлиги ва периферик қонда цитопениянинг йўқлиги жуда зарур.

- ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда нейролейкемияни олдини олиш ва даволашга қаратилган компонентларни албатта қўллаш тавсия этилади [39,40,49–51]

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил- 1).

Комментария: ЎЛЛни даволашда нейролейкемияни олдини олиш ва даволаш муҳим компонент саналади. Нейролейкемияни олдини олиш ва даволаш асосий услубларига кимёвий препаратлар (метотрексат, цитарабин, преднизолон)ни интратекал тарзда ёш дозировакасига мувофиқ юбориш ва даволаш бошланишининг илк кунларида краниал (бош суягига оид) нурлантиришни амалга ошириш киради. Краниал нурлантириш бевосита ва узоқ муддатга қўшимча таъсирларга эга бўлгани сабабли, ундан ҳозирги баённомаларга кўра фақат айрим аниқ белгиланган ўрта/юқори хавф остида турувчи кичик гуруҳларга мансуб беморларда фойдаланилади.

Ph+ -ЎЛЛ (Филадельфия хромосомасига эга ЎЛЛ – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда стандарт терапияга қўшимча равишда тиразинкиназ ингибитори (ТКИ)ни қўллаш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил.

Комментария: Алоҳида терапевтик гуруҳни одатда индукция терапиясига ёмон жавоб қайтарилиши ва рецидивларнинг юқори тезлиги билан боғлиқ бўлган ёмон прогноз билан ажралиб турувчи Ph-мусбат ЎЛЛ (t(9;22) ёки BCR/ABLга эга) билан касалланган беморлар ташкил этади. Яқин вақтгача бундай беморлар учун, агар ремиссияга эришилган бўлса, юқори дозаларда амалга оширилувчи интенсив кимёвий терапия, кейинчалик эса ГТХТни ўтказиш стандарт терапия ҳисобланар эди. Энди эса, ҳозирги кунда ўтказилган ТКИнинг кимёвий терапия фонида қўлланилишининг юқори самарадорлигини қайд этувчи халқаро тадқиқотлар натижаларини инобатга олган ҳолда, ушбу гуруҳдаги беморлар индукция терапиясининг 15-кунида ҳар куни 300 мг/м² дозада иматинибни қабул қилишлари тавсия этилади. ГТХТни

энди биринчи ремиссиядаги беморларда қўллаш умуман тавсия этилмайди, лекин касаллик рецидиви ривожланганда ва рефрактер (таъсир қилмайдиган) беморлар учун терапевтик опция сифатида сақланиб қолган. Рефрактерлик пайтида иматиниб дозасини иккига кўпайтириш мумкин (600 мг/м²/сут). Агар бемор организми доза кўпайганига ҳам жавоб қайтармаса, 2-авлод ТКИ терапияси (дазатиниб, нилотиниб)га ўтиш тавсия қилинади. Бундан ташқари, ремиссияга эришилганига қарамадан, иматинибни организм қабул қилмаслиги ва ABL1 генида мутациялар борлиги ҳам, 2-авлод ТКИ терапияси (дазатиниб)га ўтиш учун ҳам асос бўлади.

Терапиянинг биринчи босқичида дазатинибни МАТнинг дастлабки шикастланиши мавжуд бўлган тақдирда қўллаш тавсия этилади, чунки у марказий асаб тизимига осон ўтувчи ягона ТКИ ҳисобланади. Бугунги кунга келиб, ТКИ терапиясининг давомийлиги бўйича стандарт тавсиялар йўқ. Аммо, мавжуд маълумотлар бизга кимётерапия тугаганидан кейин камида 3 йил давомида Ph-мусбат ЎЛЛ бўлган беморларда ТКИ монотерапиясини давом эттиришни тавсия қилиш имконини беради.

BCR-ABL1-га ўхшаш ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда терапиянинг илк кунларда организм ёмон жавоб қайтарса ва ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R генларида мутациялар мавжуд бўлса, стандарт терапияга қўшимча тарзда ТКИни қўллаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил-1).

Комментарии: Генлар экспрессияси билан бўлган лейкомиянинг Ph⁺-ЎЛЛга ўхшаш варианты – BCR-ABL1-га ўхшаш (аммо, BCR-ABL1 кимерик гени аниқланмаса) ЎЛЛ билан касалланган беморлар алоҳида терапевтик гуруҳни ташкил этади. Мазкур кичик гуруҳга ёмон прогноз, рецидивлар ва рефрактерлик ривожланишининг юқори хавфи, клиник кўринишларнинг хилма-хиллиги, ҳар хил сигнал йўнналарини фаоллаштирувчи мутацияларнинг турличалиги хосдир. ЎЛЛнинг ушбу вариантга хос бўлган барча генетик ўзгаришлар бир қанча кичик гуруҳларга бўлинади: CRLF2 қайта тартибланиши, ABL синфга мансуб генларнинг қайта тартибланиши, JAK2 ва EPOR қайта тартибланиши, JAK-STAT ёки MAPK сигнал йўллари фаоллаштирувчи мутациялар, бошқа кам учрайдиган киназалардаги бузилишлар.

Мураккаб генетик тасвирга қарамадан, ҳозирги кундаги клиник тадқиқотлар кўп ҳолларда таргет (мўлжалли) терапиясининг нишони бўлмиш BCR-ABL1-га ўхшаш ЎЛЛ борлигига ишора қилмоқда. Бир қанча тадқиқотларда шундай беморларда кимёвий терапия билан бирлашган ТКИнинг самарадорлиги намоён бўлган. ABL1, ABL2, PDGFRB ва CSF1Rларнинг барча дефектларида тирозинкиназ ингибиторлари (иматиниб ёки дазатиниб)га нисбатан сезувчанлик кўринган.

JAK-STAT йўлини фаоллаштирувчи JAK2/EPOR ва бошқаларнинг қайта тартибланиши JAK2 (руксолитиниб)га нисбатан сезувчан бўлиши мумкин. Несмотря на сложную генетическую картину, имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований говорят о наличии в большинстве случаев BCR-ABL1-подобного ОЛЛ, мишени для таргетной терапии. В нескольких исследованиях была показана эффективность у таких пациентов ИТК в комбинации с химиотерапией. При всех дефектах ABL1, ABL2, PDGFRB и CSF1R показана чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (иматиниб** или #дазатиниб**).

JAK-STAT йўлини фаоллаштирувчи JAK2/EPOR ва бошқаларнинг қайта тартибланиши JAK2 (руксолитиниб)га нисбатан сезувчан бўлиши мумкин.

- ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган барча беморларда антиметаболитлар билан ушлаб турувчи (мустаҳкамловчи) терапияни албатта ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил-1).

Комментарии: Мустаҳкамловчи терапия умумий терапиянинг давомийлигига эришгунга қадар – 2 йил давом этади. Мазкур терапия ҳар куни перорал тарзда меркаптопуринни қабул қилишдан ва ҳар кунлик метотрексатни юборишдан иборат. Мустаҳкамловчи терапияни оқилона ўтказишнинг мажбурий шarti лейкоцитлар миқдорига қараб меркаптопурин ва метотрексатнинг дозасини ўз вақтида белгилаб олишдир. Ушбу вазифа, биринчи навбатда, лейкоцитларнинг барқарор равишда 2000 дан 3000/мкл-гача бўлган даражада бўлиши учун муҳим. Аплазия ривожланиши ва лейкоцитларнинг 3000–3500/мкл-дан ошиб кетишига йўл қўймаслик зарур.

Москва–Берлин баённомаларида мустаҳкамловчи терапиянинг ҳар 6 ҳафтасида реиндукциялар (дексаметазон + винкристин)ни ҳам амалга ошириш кўзда тутилади. Илк 3-та реиндукцияда кимёвий препаратлар интратекал тарзда юборилади. Краниал нурлантириш амалга оширилган беморларга фақат 2-та препарат юборилади – метотрексат юборилмайди.

- Индукция терапиясидан кейин ремиссияга эриша олмаган (юқори хавф гуруҳига мансуб) ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда интенсив юқори дозаларда ПКТ (поликимёвий терапия) ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил-1).

Комментарии: Юқори хавфли гуруҳга мансуб беморлар, индукция терапияси тугагандан сўнг, интенсив ПКТ курслари - "блоклар" ҳисобланган кетма-кет юқори дозали интенсив ПКТни оладилар. Кўрсаткичлар мавжудлигига, мос келадиган донорга ва клиник ҳамда гематологик ремиссия ютуқларига қараб, беморларда ГТХТ имкон қадар эрта амалга оширилади.

Юқори хавфли гуруҳига мансуб беморлар учун терапия фақат доимий (24 соат) стационар шароитида амалга оширилади. Ҳар бир юқори дозали кимётерапия бошланишидан олдин умумий қон текшируви, биокимёвий қон текшируви, буйрак фаолияти текшируви (эндоген креатинин клиренси) ва ЭКГни амалга ошириш керак. Дори дозаларини ҳисоблаш учун тананинг сирт майдони ҳар бир блок бошланишидан олдин қайта ҳисоблаб чиқилади. Ҳар бир кимётерапия блокини бошлашдан олдин ремиссия ҳолати баҳоланади. Терапия иложи борича тезроқ бошланиши керак, бу биринчи учта терапевтик элемент учун айниқса муҳимдир. Элементлар орасидаги вақт оралиғи аплазиядан чиқиш, беморнинг умумий ҳолати ва объектив қайд этилган органик (аъзовий) токсиклиги билан белгиланади.

Кетма-кет иккита терапевтик элементнинг бошланиши орасидаги минимал оралиқ 21 кунни ташкил этади. Дозани камайтириш назарда тутилмаган. Зарурат туғилган тақдирда, маълум бир дори воситасини киритиш вақти ўзгартирилади ёки бекор қилинади. Терапевтик элемент узилиб қолмаслиги шарт.

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарии: Мазкур беморлар гуруҳига аллоген ГТХТни ўтказиш орқали терапияни кейинчалик кучайтириш талаб этилади. ГТХТнинг муваффақиятли амалга оширилиши шarti – трансплантациядан аввал КМҚ-манфий ремиссия саналади, бироқ, бу кўп ҳолларда “стандарт” терапияга нисбатан касалликнинг жавоб қайтармаслиги ва янги фаол кимёвий препаратларнинг етишмаслиги сабабли мураккаб вазифа ҳисобланади. Кейинги халқаро тадқиқотларга кўра, резистентликни енгиб ўтиш ва КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида кейинчалик ГТХТни ўтказиш орқали нуклеозидларга аналог ҳисобланувчи гуруҳга мансуб янги препаратлар – клофарабин (ВЎ-ЎЛЛ ва Т-ЎЛЛ баъзи гуруҳлари учун) ҳамда неларабинларни (Т-ЎЛЛ учун) қўллаш самарали экани кўрсатилган. Клофарабин – ўз ўтмишдошлари бўлмиш флударабин ва кладрибинларнинг барча афзалликларини ўзида жамлаб, яратилган 2-авлод пурин нуклеозид аналоги. Унинг таъсир қилиш механизми бирлашган бўлиб, ДНК синтези ферментларини ингибиция (тўхтатиш, секинлатиш) ҳамда проапоптотик оксил ва С цитохромасини ажратиб, митохондрияга бевосита таъсир қилишга асосланган. Неларабин – дезоксигуанозин аналоги препарати бўлиб, аденозиндезаминаза билан ага-G-да деметиллашади ҳамда дезоксигуанозинкиназа ва дезоксицитидинкиназа билан 5’– монофосфатда фосфориллашади, кейинчалик эса 5’– трифосфат, ага-GTP-га айланади. Лейкемий бласт хужайралардаги ага-GTP аккумуляцияси ДНК синтези ингибициясига ва хужайраларнинг нобуд бўлишига олиб келади. “Стандарт” юқори дозали терапиядан сўнг ремиссияга эриша олмаган юқори хавф гуруҳидаги беморларга (ЎЛЛнинг

иммунологик вариантга қараб) клофарабинни максимал дозаларда ёки неларабинни бошқа кимёвий препаратлар билан бирлаштирган ҳолда 2-терапия сифатида КТнинг юқори дозали блоклари таркибида қўллаш тавсия этилади.

- Юқори дозали КТ ўтказилгандан сўнг КМҚ-нинг юқори даражаси қайд этилган юқори хавф гуруҳидаги ВЎ-ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида ва келгусида ГТХТни ўтказиш билан блинатумомабни қўллаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарии: ГТХТни ўтказишдан аввал КМҚ-манфий ремиссия қайд этилиши зарур. Юқори хавф гуруҳидаги рефрактер беморлар учун бундай ремиссияга эришиш касалликнинг дастлабки босқичларида нотўғри даволаш ва янги фаол кимёвий препаратларнинг етишмаслиги сабабли мураккаб вазифа ҳисобланади.

Сўнгги вақтларда ЎЛЛни даволашда иммунотерапевтик усулларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шундай усуллардан бири эффектор Т-хужайраларни ўсимтага қарши ҳаракатга келтирувчи биспецифик антитаналар (ВіТЕ АТ)ни қўллашдир. Шундай ВіТЕ АТлардан бири блинатумомаб – ВіТЕ АТ анти-CD19/CD3 ҳисобланади. Ушбу бир занжирли АТнинг бир томони лейкомик хужайраларда экспрессияланувчи CD19-антигени билан бирлашади, бошқа томони эса – беморнинг ўзининг Т-лимфоцитлари CD3-антигени билан бирлашади. Шундай қилиб, блинатумомаб қўзғатилмаган Т-хужайраларни ҳаракатга келтириб, уларни

В-лимфобластларининг CD19+га қарши тўғридан-тўғри цитотоксикликка мажбур қилади. Болалардаги ЎЛЛнинг энг кўп учрайдиган варианты В-хужайралар ўтмишдошлари ўсимтаси ҳисобланади. Фарқланишнинг тўхтаб қолиши В-хужайраларнинг ҳар қандай ривожланиш босқичида содир бўлиши мумкин. Бирок, этилишнинг ҳам дастлабки, ҳам кейинги босқичларида улар CD19ни экспрессия қилиб, блинатумомаб учун нишон бўлади. ВЎ-ЎЛЛ билан касалланган КМҚ-нинг юқори даражаси қайд этилган беморларга юқори дозаларда КТ ўтказилгандан сўнг КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида блинатумомабни қўллаш, кейин эса ГТХТ ўтказиш тавсия этилади. Блинатумомаб 45 кг вазнгача бўлган болаларга 24 соат давомида узлуксиз инфузия сифатида 8- кунгача 5 мкг/м²/сут дозада, кейин эса 28-кунгача 15 мкг/м²/сут дозаларда қабул қилинади. Вазни 45 кгдан ошиқ болаларга эса – мос равишда 9 мкг/сут ва 28 мкг/сут.

5.2. Ҳамроҳ терапия

Терапевтик баённомаларнинг етарли даражада бажарилиши учун ҳар бир терапевтик баённомада батафсил тавсифланган ва қўлланиладиган кимётерапияга боғлиқ бўлган бир вақтда даволаш тамойилларига қатъий риоя қилиш зарур. Бирок, "умумий" кўрсатмалар ҳам мавжуд.

- Интенсив терапия даврида ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда марказий вена катетерини ўрнатиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарии: Марказий вена босимини, тез-тез қон олиншини ва суюқликларни юборишнинг юқори тезлигини кузатиш имконини берувчи марказий вена катетери мавжудлиги интенсив юқори дозаларда КТ олаётган юқори хавф гуруҳидаги беморлар учун ҳам илк терапия босқичларида жуда муҳим саналади.

- ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда терапиянинг илк кунларида (хафталарида) ўсимта лизиси синдроми (ЎЛС)ни олдини олишга қаратилган терапевтик чора-тадбирларни аниқ ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарий: ЎЛС – бирданига ўсимта хужайраларининг йирик парчаланиши ҳамда хужайра таркибидаги моддалар ва метаболитларнинг периферик толалар ва плазмага бшатилиши натижасида юзага келувчи метаболит бузилишлар комплекси ҳисобланади. ЎЛС патофизиологияси ва клиник тасвири марказида метаболизм бузилишлари ва калий, кальций, фосфатлар ҳамда сийдик кислотаси ажралиб чиқиши ётади. ЎЛС ПКТнинг илк 4 кунда тез ривожланади. Лекин синдром 7-кунгача, кечроқ бошланган ҳолатлар ҳам бор. ЎЛСнинг ривожланиш хавфи даражаси ўсимтанинг дастлабки массасига, КТ бошланиши арафасида беморнинг ҳолатига ва метаболизмнинг индивидуал хусусиятларига боғлиқ. ЎЛСни олдини олишнинг энг муҳим чора-тадбирларига оқилона гидратация, сийдик ишқорлашуви, гиперурикемиядан огоҳлантириш ва тузатиш, ҳамда экстролитик бузилишларга қарши курашиш киради. Стандарт оғирлик 3000 мл/м² ни, 10 кг вазнгача бўлган болаларда эса – суткасига 200 мл/кг суюқликни ташкил этади. Инфузиялар учун базавий эритма 1:1 нисбатда 5% глюкоза ва 0,9% NaCl дан иборат. Дастлабки инфузия – калийсиз амалга оширилади. Бироқ, кейинчалик биокимёвий таҳлилларга мувофиқ электролитлар коррекцияси ўтказилиши лозим. Юқори диурез – 100–250 мл/м²/ч-ни юзага келтириш ва ушлаб туриш муҳим чора-тадбир саналади.

Кислота (шўр) муҳитда сийдик кислотаси жуда секин эришини ҳисобга олиб, сийдикнинг нейтрал ёки енгил ишқорли рН ни ушлаб туриш зарур: литр инфузия учун 60 ммоль NaHCO₃ (60 мл 7,5% сода эритмаси ёки 100–120 мл 4% сода эритмаси) доимий инфузия (ёки 100–200 ммоль/м²/сут параллель инфузия)га қўшилади. Сийдик рНсига мос NaHCO₃ керакли ҳажми тартибга солиниши лозим. Барча беморларга терапиянинг илк кунларида (5–8 кунлари) 10 мг/кг/сут дозада 2–3 мартаба (max – 500 мг/сут) аллопуринол қабул қилиш ёзилади. Лейкемик хужайралар массаси ҳаддан ортиқ бўлса ва/ёки аъзолар катталаниши кузатилса, глюкокортикостероидларнинг биринчи дозаси ЎЛСни олдини олиш учун суткалик дозадан 1/10 – 1/6 ни ташкил этиши зарур.

- Кимётерапия олаётган ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда бутун даволаниш мобайнида ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] билан пневмоцистик пневмонияни универсал профилактикаси (олдини олиш) тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарий: Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] ҳафтада 3 марта триметоприм бўйича 5 мг/кг дозада бир марталик қабул қилиш ёки сульфаметоксазол per os бўйича 20 мг/кг (юқори дозали метотрексатни қўллаш даври бундан мустасно).

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда безгак ёки бошқа инфекция белгилари майдо бўлганда, кечиктирмай дарҳол эмпирик антибактериал терапияни бошлаш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарий: Нейтропения (нейтрофиллар < 500/мкл) билан оғриган беморда безгак деб базавий тана ҳароратининг бир марталик > 38,5°Сга кўтарилиши ёки кўп марталик (суткасига 3-4 марта) 38°Сгача кўтарилишига айтилади. Инфекцияси бор беморлар

вафот этиши хавфи юқорилигини инobatга олган ҳолда, нейтропения билан касалланган бемордаги миелосупрессив ПКТ мобайнида ривожланган безгак инфекция борлигидан далолат бериб, дарҳол эмпирик антибактериал терапияни бошлашни ҳамда инфекция характерини аниқлаш мақсадида аниқ текширувни амалга оширишни талаб қилади. Антибиотикларнинг бошланғич комбинациясини танлашда мазкур клиникадаги бошқа беморларда кўп мартаба ўтказилган бактериологик натижаларини ҳам ҳисобга олиш зарур: жорий нейтропения давомийлиги, аввал ўтказиладиган КТ, беморнинг инфекцион анамнези, аввал қабул қилинган антибиотиклар курслари ва уларнинг самарадорлиги, клиник симптоматика мавжудлиги.

Бошланғич антибактериал терапиянинг самарадорлиги унинг етарли эканлигини белгилаш мақсадида одатда 24-36 соат ўтганидан сўнг баҳоланади, бироқ гемодинамика барқарорлиги ва интоксикация даражаси, ҳамда янги инфекция пайдо бўлиши эҳтимолини баҳолаш учун 8-12 соат ораликда беморни такроран батафсил кўриқдан доимо ўтказиб туриш муҳим. Антибактериал терапия нейтропения буткул йўқотилгунга қадар давом этади.

ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшдан кичик бўлган беморларда ҳам итраконазолни ёки вориконазолни, ҳам винкристинни бир вақтнинг ўзида қабул қилиш токсикликнинг кескин ошиши туфайли тавсия этилмайди.

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

- ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда гранулоцитар ва колониялар вужудга келишини кўзғатувчи фактор (Г-КСФ)ни фақатгина оғир, ҳаётга хавф туғдирувчи инфекциялар ривожлангандагина қўллаш тавсия этилади

Комментарий: Халқаро тадқиқотлар шуни кўрсатадики, Г-КСФни нотўғри қўллаш рецидив хавфини ошириши мумкин. Шунинг учун, Г-КСФдан гемопоезни кўзғатиш учун қон ишлаб чиқариш аплазияси фониде фақат ҳаёт учун хавфли бўлган оғир инфекциялар ривожланганда фойдаланиш тавсия этилади. Оғир инфекциялар ҳодисасидан ташқари, Г-КСФ-дан гемопоезни кўзғаш учун аплазия даврини қисқартириш мақсадида фойдаланиш тавсия этилмайди.

Барча ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда гемоглобин миқдори 70 г/л-дан тушиб кетса, эритромаcса трансфузияси тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарий: Пневмония ва нафас олиш етишмаслигидан ташқари барча ҳолатларда эритромаcса трансфузиясини гемоглобин 70 г/л-дан паст бўлганда, гематокрит эса 0,3 дан кам бўлганда ёки анемия синдромининг клиник симптомлари (дардчил серуйқулик, тахикардия, нафас қисилиши) мавжуд бўлганда амалга оширилиши лозим. Қуйиладиган эритромаcса дозаси 10 мл/кг-ни ташкил этади. Инфекция ривожланганда, эритромаcса трансфузияси гемоглобин миқдори 100 г/л-дан тушиб кетганда амалга оширилади.

Барча 18 ёшгача бўлган ЎЛЛ билан касалланган беморларда тромбоцитлар миқдори $15-20 \times 10^9$ /л-дан тушиб кетганда, тромбоконцентрат трансфузияси тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарий: Тромбоцитлар трансфузияси дастурий даволаниш пайтида ҳеч қандай ёмон асоратлар бўлмаса тромбоцитлар даражаси 15 000 – 20 000/мм³ дан тушиб кетганда амалга оширилади. Қуйиладиган тромбоцитлар миқдори 10 кг вазнга 1 дозани ташкил қилади (1,5 м 2 тана сирт майдонига 4-6 доза), бунда тромбомассанинг 1 дозасида 0,5–0,7×10¹¹ миқдорда тромбоцитлар бўлиши лозим. Инвазив манипуляциялар ўтказиш зарурати туғилганда, тромбомасса фақатгина тромбоцитлар 40 000 – 50 000 минг/мклдан

тушиб кетганда қуйилади. Ҳозирги кунда қоида бўйича аферез йўли билан махсус сепаратор-ускуналар ёрдамида битта донордан олинган тромбоцитларни қўллаш керак.

5.3. Бошқа даво чоралари:

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда нур терапиясини (танланган терапия баённомасига қараб) фақат бошланғич нейролейкемия ёки бошқа ёмон омиллар бор бўлгандагина ўтказиш тавсия этилади.

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарии: Краниал нурлантириш бевосита ва узоқ муддатга қўшимча таъсирга эга, шунинг учун ҳам ундан (танланган терапевтик баённомадаги тавсияларга қараб) фақатгина хавф гуруҳига мансуб айрим кам сонли беморларга нисбатан фойдаланилади. Краниал нурлантириш қоида бўйича 12 Гр дозада, консолидация даври тугашига ўтказилади. Нурлантириш бутун бош суягини ва албатта умуртқанинг бўйин қисмидаги 3-та тепа сегентини қамраб олиши муҳим аҳамият касб этади. Ретроарбитал соҳалар, бош суяги асоси, ҳамда ўрта бош суяги чуқурчаси соҳасида чуқур ётган жойларнинг ҳам қамраб олинишига алоҳида эътибор қаратиш лозим. Ҳар кунлик доза биринчи кун учун – 1 Гр, кейинги кунлар учун – 1,7 Гр-ни ташкил қилади. Тегишли умумий дозага эришиш учун ҳафтасига 5 кун мобайнида нурлантириш зарур. Нурлантиришнинг умумий давомийлиги индивидуал тарзда қабул қилинадиган нурлантириш дозаларига боғлиқ. Краниал нурлантириш чизигли γ -тезлаткичда ўтказилиши зарур.

- Юқори хавф гуруҳига мансуб 18 ёшга тўлмаган ЎЛЛ билан касалланган беморларда 1- ремиссия даврида ГТХТ ўтказиш тавсия этилади

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

Комментарии: Кўрсатмаларга, резервдаги донорга ва СРга эришишга қараб, юқори хавф гуруҳидаги беморларга иложи борича эрта муддатда ГТХТ ўтказилади. ГТХТни 1- ремиссиядаги юқори хавф гуруҳига мансуб барча касалларда ва ЎЛЛ рецидивлари мавжуд касалларда ўхшаш бўлган тўлиқ ўриндош донор топилиши шарти билан (юқори аниқликдаги НЛА-типлаш) амалга оширишга рухсат берилади (кеч изоляцияланган экстремедулляр рецидивли беморлар бундан мустасно).

Шунинг учун барча беморларда НЛА-типлаш ва донор излашни бошлаш беморларни тегишли юқори хавф остидаги гуруҳларга ажратишдан сўнг дарҳол йўлга қўйилиши зарур. Индукция терапияси ўтказилганидан кейин ремиссияга эришмаган беморларга ҳар қандай турдаги аллоген ГТХТни амалга ошириш (техник имкониятлар ва донор топилишига қараб) мажбурий ҳисобланади.

Блинотумабни 5-15мгк/м² дозада 28 кун давомида узлуксиз икки курс юбориш керак, индукциянинг 36 кун ижобий МРД ИФТ бўлганда.

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

5.4. Номедикаментоз даво

- Тартиб ва парҳез бемор ҳолатининг оғирлигига боғлиқ.
- Тартиб – ётоқ.
- Парҳез – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (оқсилга бой аччиқ, ёғли, қовурилган овқатлар ман этилади).
- изоляция қилинган (бокс) палаталардаги беморлар: Талаблар: ламинар ҳаво оқими; юқумли касалларни манфий босимга эга палаталарга изоляция қилиш; шахсий гигиена ва қўлларни тўғри тозалаш (“ЖССТнинг тиббий-санитария ёрдамда қўллар гигиенаси бўйича қўлланмаси”га асосан, Женева, 2006 г.);

- агранулоцитозда оғиз бўшлиғини поролон чўткалар билан тозалаш, антисептик билан чайиш;
- Парҳез: кам бактериал овқатлар, кўп овқатланиш – ёш бўйича нормага нисбатан оқсил микдорининг бир ярим бараварини ташкил этувчи, витамин ва минералларга бой юқори калорияли парҳез. 1 Турли хил овқатланиш бузилиши бўлган болалар учун овқатга ҳар хил шифобахш аралашмаларни кўшиш.
- Марказий вена катетерини (тефлондан) ўрнатиш орқали вена йўлини таъминлаш. Катетерни чизик бўйлаб ўзгартириш тақиқланади. Полиэтилендан бўлган катетерларни юқори тромбогенлик ва инфекция ривожланиши хавфи борлиги сабабли қўллаш тақиқланади. Марказий катетерни фақат ўқимишли тиббиёт ходими кузатиб тура олади ва парваришлайди

ЎЛЛ билан касалланган беморларни эмлаш/вакцинация қилиш:

1. Даволаниш мобайнида беморлар эмланмайди (истисно тарзда иммунозаиф (заифлашган иммунитетга эга) беморларга махсус схема асосида терапия вақтида гепатит Вга қарши вакцина қилиниши мумкин).
2. Агар мустаҳкамлаш терапияси тугашига тўлиқ ремиссияга эришилса, тирик вакциналарни чиқариб ташлаган ҳолда тўлиқ ҳажмда эмлаш ишларини амалга ошириш мумкин.

Жадвал-4

Қўллаб-қувватловчи терапия ўтказилганда асосий дорилар рўйхати (100 % ишлатиш кафолати билан)

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситаларининг ХПН	Қўллаш усули	Тавсияларнинг ишонч даражаси
Цитостатик препаратлар	Меркаптопурин	ичишга	<i>Тавсияларнинг ишонч даражаси-А (далиллар даражаси далил-1).</i>
	Метотрексат	Мускул орасига, интратекальна	
	Винкристин	Вена ичига	
	Аспарагиназа	Мускул орасига	
	Пег-аспарагиназа	Вена ичига	
	Циклофосфамид	Вена ичига	
	Цитарабин	Вена ичига интратекальна	
	Даунорубицин	Вена ичига	
Глюкокортикостероиды	Дексамеазон	ичишга	
	Преднизолон	интратекальна	
Таргет препаратлар	Иматиниб	ичишга	
	Нилотиниб	вичишга	
	Бортеземиб	Вена ичига	
Антибиотиклар	Бисептол	ичишга	

Жадвал-5

Қўшимча дори воситалари (100 % камроқ ишлатиш эхтимали): Ўсмага қарши

токсик таъсирини камайтирадиган дори воситалари:

- ондансетрон, инъекция учун эритма вена ичига 8 мг/4мл, таблетки 8мг (УД С);
 - трописетрон, инъекция учун эритма вена ичига 5мг/5мл, капсула 5мг дан, (УД В);
 - трамадол вена ичига 5% 1мл, трамадол таблетка ичишга 50мг
- после регистрации(УД А);
- филграстим инъекция учун эритма 0,3мг/мл, регистрациядан ўтган, (УД А);
 - грамицидин С+дексаметазон+фрамицетин кўз томчилари.

Антибактериал воситалар:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный инъекция учун эритма вена ичига, 500 мг;
- амикацин, кукун, инъекция учун эритма вена ичига, 500 мг/2 мл ёки кукун, инъекция учун эритма вена ичига, 0,5 г. (УД А);

амоксциллин/клавулон кислота, таблетка, плёнка билан қопланган, 1000мг; кукун, инъекция учун эритма вена ичига мускул орасига 600мг;

- ванкомицин, лиофилизат кукун, инъекция учун эритма вена ичига 500мг, (УД А);
- гентамицин, инъекция учун эритма вена ичига 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин кукун, инъекция учун эритма вена ичига, 500 мг/500 мг;
 - левофлоксацин, инъекция учун эритма вена ичига 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
 - ципрофлоксацин, инъекция учун эритма вена ичига 100мг/10мл, (УД С).
 - меропенем, лиофилизат кукун, инъекция учун эритма вена ичига 500мг, 1000мг;
 - офлоксацин, таблетка, 400 мг; инъекция учун эритма вена ичига 200 мг/100 мл;
 - пиперациллин, тазобактам кукун, инъекция учун эритма вена ичига 4,5г;
- тикарциллин/клавулановая кислота, кукун, инъекция учун эритма вена ичига 3000 мг/200мг;
- цефепим, кукун, инъекция учун эритма вена ичига 500 мг, 1000 мг (УД С) [15];
 - цефоперазон+сульбактам, кукун, инъекция учун эритма вена ичига:
 - ципрофлоксацин, инъекция учун эритма вена ичига 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг, УДС [15];
 - эритромицин, таблетка 250 мг.
 - Эртапенем лиофилизат, кукун, инъекция учун эритма вена ичига ва мускул орасига 1 г
 - цефтриаксон, лиофилизирли/ кукун, инъекция учун эритма вена ичига 250мг;

- нетилмицин, инъекция учун эритма вена ичига 50мг, 2мл;
- цефтазидим, кукун, инъекция учун эритма вена ичига 1000мг(УД А);
- метронидазол, инъекция учун эритма вена ичига 100мл – 500мг, таблетки 250мг, (УД А);

Замбуруғга қарши дори воситалари:

- амфотерицин В, лиофилизирли, инъекция учун эритма вена ичига, 50 мг/флакон;
- вориконазол, кукун, инъекция учун эритма вена ичига 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
- итраконазол, капсулы 100мг, регистрациядан ўтган, 18ёш гача мумкин эмас;
- каспофунгин, лиофилизат инъекция учун эритма вена ичига 50 мг, регистрациядан ўтган, 3 ойликдан бошлаб;
- микафунгин, порошок лиофилизирли, инъекция учун эритма вена ичига 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; инъекция учун эритма вена ичига 200 мг/100 мл, 10мл, УД А;
- позаконазол, инъекция ичиш учун;

Вирусга қарши дори воситалари:

- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, (УД А);
- ганцикловир*, лиофилизат, инъекция учун эритма вена ичига 500мг;
- осельтамивир, кукун ичиш учун тайёрланадиган суспензия12мг/мл;

Пневмоцистозда ишлатиладиган дори воситалари:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат, инъекция учун эритма вена ичига (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг, (УД А);

Қўшимча иммуносупрессив дори воситалар:

- дексаметазон, инъекция учун эритма вена ичига 4мг/мл 1 мл, (УД В);
- преднизолон, инъекция учун эритма вена ичига 30 мг/мл 1мл; таблетка, 5 мг, (УД В);
- Одам иммуноглобулини IgG, инъекция учун эритма вена ичига 10% 2г/20мл и 5г/50мл;

Сув электролитлари ва кислота-асос бузилишларини тузатиш учун

ишлатиладиган эритмалар:

- альбумин, инъекция учун эритма 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл, (УД Д);
- инъекция учун сув, инъекция учун эритма 5мл;
- декстроза, инфузия учун эритма 5% - 250мл, 500 мл, (УД А);
- декстроза, инъекция учун эритма 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, инъекция учун эритма 40мг/мл, 10мл, (УД А);
- кальций глюконат, инъекция учун эритма 10%, 5 мл, (УД А);

- кальций хлорид, инъекция учун эритма 10% 5мл;
- магний сульфат, инъекция учун эритма 25% 5 мл;
- маннитол, инъекция учун эритма 15%-200,0, нет доказательств;
- натрий хлорид, инъекция учун эритма 0,9% - 250мл, 500 мл, (УД А);
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый инфузия учун эритма флаконда 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат инфузия учун эритма 200мл, 400мл;
- натрий хлорид, калий хлорид, натрий гидрокарбонат инфузия учун эритма 400мл, (УД А);

1. L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрий ацетат тригидрат, натрий глицерофосфата пентигидрат, калий хлорид, магний хлорид гексагидрат, глюкоза, кальций хлорид дигидрат, оливка ва соя аралашмасы эмульсияси инфузия учун эритма: учкамерали контейнер 2 л, (УД С);

2. гидроксипентакрахмал (пентакрахмал), инфузия учун эритма 6 % 500 мл;

3. аминокислотлар комплекси, инфузия учун эмульсия, , оливка ва соя аралашмасы эмульсияси нисбатда 80:20, аминокислотлар эритмасы электролитлар билан, декстроза эритмасы, умумий калорияси 1800 ккал 1 500 мл уч секцияли контейнер;

4. нутрикомп* 500 мл в контейнерларда.

Қон ивишга таъсир қилувчи дори воситалари:

- антиингибитор коагулянт комплекси, лиофилизирли кукун инфузия учун эритма, 500 МЕ и 1000 МЕ;
- гепарин, инфузия учун эритма 5000 МЕ/мл - 5 мл, тубикда гель 100000ЕД 50г;
- гемостатик губка, размери 7*5*1;
- Сўриладиган гемостатик губка, размери 8*3;
- рекомбинант фактор VII а, лиофилизат инфузия учун эритма вена ичига 1,2 мг и 2,4мг;
- Виллебрандт концентрати ва фактор VIII, флакон лиофилизат инфузия учун эритма 450МЕ;

Қолган дори воситалари:

- оддий инсулин, вена ичига инфузия учун;
- алюминий гидроксид+магний гидроксид, ичиш учун;
- аскорбин кислотаси, вена ичига инфузия учун 5% 2мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, вена ичига инфузия учун;
- пиридоксин, вена ичига инфузия учун 50мг;
- дексаметазон, кўз томчиси 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид, таблетка ичиш учун;
- диклофенак, таблетка 25мг ичиш учун;
- этамзилат, таблетка ичиш учун;
- этамзилат, вена ичига 2мл;
- цетиризин, ичиш учун сироп;
- каптоприл, таблетка 12,5мг;

- фамотидин, 10мг для вена ичига, (УД А);
- кетопрофен, вена ичига инфузия учун 100 мг/2мл, таблетка 100мг ичиш учун;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл, (УД С);
- лидокаин, инфузия учун эритма вена ичига, 2% по 2 мл, (УД Д);
- метронидазол, стоматологик гель 20г;
- омепразол, капсула 20 мг, кукун лиофилизировали инфузия учун эритма вена ичига; гель 40 мг(УД А);
- пантопрозол, ичиш учун 20мг;
- ацетоминофен, таблетка ичиш учун 200мг(УД А) [14];
- повидон– йод, ташқи фойладиниш учун эритма 1 л;
- сальбутамол, небулайзер учун эритма 5мг/мл-20мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетка;
- трамадол, инъекция учун эритма 100 мг;
- трамадол, таблетка 50 мг РК (УД А);
- фуросемид, инъекция учун эритма 1%- 2 мл, таблетка , (УД А);
- хлоргексидин, эритма 0,05% 100мл;
- хлоропирамин, инъекция учун эритма 20 мг/мл 1мл;
- метоклопрамид, таблетка ичиш учун;
- аллопуринол, таблетка ичиш учун 100мг, (УД В);
- 4% натрия гидрокарбонат, эритма вена ичига юбориш учун 200мл, (УД А);
- метамизол натрий, эритма вена ичига юбориш учун 50% 1мл
- дифенгидрамин, вена ичига юбориш учун 10мг/1мл.

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситаларининг ХПН	Қўллаш усули	Tavsiyalarning ishonch darajasi
Янги музлатилган зардоб		Вена ичига	Tavsiyalarning ishonch darajasi-C (dalillar darajasti dalil-5).
Криопреципитат		Вена ичига	
Гемостатитиклар	Транексам кислотаси Этамзилат	Вена ичига, таб	
Антифибринолитиклар	Е-аминокапрон кислотаси 5%,100мл	Вена ичига	
Антибактериал воситалар	Пеницилинлар Макролидлар Сульфаниламидлар Фторхинолонлар	Вена ичига, таб	
Глюкокортикостероид гормонлар	Десмопрессин, эритмаси 4мкг/мл Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	Спрей ташқи, бўғин ичига	
Ностероид шамоллашга қарши воситалар	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Вена ичига эритма, Таб	

		Капс Порошок
Туберкулезга қарши дори воситалари	рифампицин лиофилизат инъекция тайёрлаш учун эритма.	бўғин ичига
Опиоидли анальгетиклар	Трамадол Морфин Промедол	Вена ичига
Спазмолитик дори воситалари	Дротаверин Спазмолгон	Вена ичига, таб
Сув электролитлари ва кислота-асос бузилишларини тузатиш учун ишлатиладиган эритмалар	натрий хлорид 0,9%; калий хлорид; декстроза 5% – калий хлорид 7,5% декстроза 10%	инфузии учун эритма –инъекция учун эритма ампулада;
Антисептиклар	хлоргексидин 0,05; этанол эритмаси 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода эритмаси 3 %; йод эритмаси спиртли 5 %.	– ташқи ишлатиш учун эритма
Антиретровирус дори воситалари Нуклеозид ингибиторлари	рибавирин	капсула
Иммуномодуляторлар	пегинтерферон альфа 2в.	Вена ичига

Гуруҳнинг битта вакили ёки уларнинг комбинациясидан фойдаланиш мумкин. Ушбу протокол барча кенг қамровли дориғдармонларни тақдим этмайди, чунки бирга келадиган патология, масалан, юқумли асоратлар мавжуд бўлганда, тегишли тавсияларга кўрсатилган дорилар буюрилади. Даволовчи шифокорнинг ихтиёрига кўра ва мутахассислар билан маслахатлашган ҳолда синдромли ёки симптоматик терапия буюрилиши мумкин.

Стационар шароитида жарроҳлик даво :

- 1) Ўткир жарроҳлик патологияси ривожланганда ҳаёт учун зарур кўрсатмаларга асосан ўтказилади.

Режали жарроҳлик аралашувини ЎЛЛ ремиссия стадиясида кўп тармоқли даволаш муасасаларида лаборатор хизмати, гемостаз тизимини кўриб бориш учун техник ва кадрлар салоҳияти, анестезиологи, бор муассаса бўлиши керак; [2]

Тавсияларнинг ишонч даражаси-С (далиллар даражаси далил-5).

- 2) Беморни кейинги босқичларда олиб бориш:

Лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ҳамда мутахассис кўрикларининг даврийлиги:

1. Умумий клиник қон таҳлили (лейкоцитар формулани ҳисоблаш мажбурий) мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар ҳафтада бир марта олинади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – ойда бир марта.
2. Ташхислаш пайтида аниқланган барча позицияларни мужассам қилган биокимёвий қон таҳлили мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар – 3 ойда бир марта, мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта олинади.
3. Суяк илиги пункцияси ва люмбал пункция фақат касалликнинг рецидиви ривожланишига гумон қилингандагина амалга оширилади.
4. Қорин бўшлиғи, кичик тос аъзолари ва қорин орқа ҳудуди УТТси мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда бир марта амалга оширилади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта.
5. Даволаган гематолог мустаҳкамлаш терапияси бошланганидан сўнг ва беморни яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширганидан сўнг, беморни мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда 1 марта кўриқдан ўтказди. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса ҳамда касаллик рецидиви ривожланиши гумон қилинганда – 6 ойда бир марта.
6. Бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширилганда, бир-бирига яқин фанлар мутахассисларининг режавий текширувига заррат йўқ. Агар беморнинг қайсидир аъзолар тизимида терапия жараёнида вужудга келган ва ёндош мутахассислар аралашувини талаб қилувчи патология мавжуд бўлса, назорат текширувлари даврийлиги ўша ўхшаш фан мутахассисининг ўзи томонидан индивидуал тарзда ўрнатилади ва белгиланади.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари [3]:

Терапия клиник ва лаборатор контролида бўлиши кервк. Лаборатор контроли гемограмма, қоннинг биохимик анализи, миелограмма ва КМҚ ИФТ бўлиши керак.

Ремиссия мезонлари:

Периферик қон

- бластемия йўқлиги;
- нейтрофиллар миқдори $1,0 \times 10^9$ /л-дан буткул юқорилиги;
- тромбоцитлар 100×10^9 /л-дан кўплиги;
- периферик қонда бластлар ва промиелоцитлар йўқлиги.

Суяк илиги

- хужайрали суяк илиги 5% дан кам бластлар;
- экстремедулляр ўчоқлар йўқлиги.

Нейролейкоз

- цитологик текширувда орқа мия суюқлигида бластлар йўқлиги. 5 кл/мкл-дан кўпроқ цитоз кузатилиши мумкин, лекин бу белги кузатилиши муқаррар эмас.
- Рефрактерность:

Рефрактерлик:

- индукциянинг 1 фазасидан сўнг ремиссия йўқлиги

Прогрессия:

- Камида 25% циркуляция бластларининг ёки суяк илигидаги бластларнинг кўпайиши ёки экстремедулляр ўчоқлар/маконларнинг пайдо бўлиши
- Суяк илиги рецидиви – Аввал тасдиқланган суяк илиги рецидиви мавжуд бўлган беморда навбатдаги суяк или текширувида 5% кўпроқ бластларнинг аниқланиши;

- Нейрорецидив – Цитоз ва бош суяги ичидаги ҳажмли ўсимталардан қатъи назар орқа мия суюқлигида гистологик тасдиқ билан бластлар аниқланиши. Агар мазкур ўзмаларни биопсия қилиш имкони бўлмаса, позитрон-эмиссион томография (ПЭТ) / компьютер томографияси ўтказилиши мумкин.
- Тестикуляр рецидив ташхиси пальпацияда зижлашган мойкнинг бир ёки икки томонлама катталашиши асосида қўйилади.
- Бошқа экстрамедулляр рецидивлар – тери, орбиталар, умуртқа ва кўкрак қафаси орасидаги шикастланишлар, лимфа тугунлардаги ҳамда бомодсимон безлардаги шикастланишлар ва бошқалар гистологик ва иммуногистокимёвий усул билан аниқланади.

Диагностик мезонлар

- Суяк илигида иммунологик ва цитокимёвий хусусиятларга кўра лимфобластлар деб аталувчи бластлар миқдори 20% ошиқ бўлганда, бу ЎЛЛнинг асосий мезони ҳисобланади.

7. ПРОТОКОЛНИНГ ТАШКИЛИЙ ЖИҲАТЛАРИ:

- 1) Протоколлар муаллифларида манфаатлар тўқнашуви йўқ;
- 2) экспертлар (республика ва хорижий мамлакатлар мутахассислари) маълумотлари;
 - Мета-таҳлилларни кўриб чиқиш, рандомизацияланган истиқболли бошқариладиган клиникалараро синовлар.
 - Нашр қилинган ишларни назорат қилиш бўйича тадқиқотлар ёки коҳорт тадқиқотлари шарҳлари.
 - Далиллар жадваллари билан тизимли шарҳлар.;
- 3) Протоколни қайта кўриб чиқиш ишлаб чиқилганидан кейин 5 йил ўтгач ёки далиллар даражасига эга янги усуллар мавжуд бўлганда тавсия этилади;

**“БОЛАЛАРДА УТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИНИНГ АРАЛАШУВЛАР БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

Илиак (подвздошная) пункция.

1) процедура ёки аралашувнинг мақсади:

- ташхисни аниқлаштириш ёки рад этиш мақсадида;
- терапия самарадорлигини назорат қилиш мақсадида;
- касалликнинг ремиссияси ёки қайталанишини аниқлаш учун;

2) процедура ёки аралашувга қарши кўрсатмалар:

- тромбоцитлар сонининг пастлиги $10-20 \times 10^9$ л дан кам;
- оғир қон кетишининг бузилиши;
- стернал пункция ягона диагностика усули бўлмаган ҳолларда кекса ёш;
- терининг тахминий тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва юқумли шикастланишлар;
- декомпенсация босқичидаги оғир ҳамроҳ касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи индивидуал равишда ҳал қилинади).

3) процедура ёки аралашув учун кўрсатмалар:

- малигнизацияли қон касаллигига шубҳа;
- қон касаллигининг босқичини аниқлаш;
- узоқ муддатли, ёмон даволанадиган анемия;
- оғир тромбоцитопения, қон ивиш тизимидаги бузилишлар ёки гемостаз касалликлари мавжудлиги;
- қон саратони ва бошқа қон касалликлари учун кимётерапия сифатини назорат қилиш;
- қон касаллигини даволашдан кейин ремиссияни тасдиқлаш зарурати;
- гормонлар билан узоқ муддатли даволаш пайтида ножўя таъсирларни ташхислаш;
- радиация терапиясидан сўнг, қон таҳлилида беморда мавжуд бўлган касалликнинг клиник кўринишига мос келмайдиган тушунарсиз ўзгаришлар қайд этилган ҳар қандай ҳолатда.

4) процедура ёки аралашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар:

Стернал пункция гематолог томонидан амалга оширилади.

- Беморга процедура ҳақида: барча турдаги хавф ва асоратларни тушунтириш;
- Процедура учун барсха керакли асбобларни тайёрлаш: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначаси ва/ёки пробиркалар;

5) процедура ёки аралашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:

- Клиник қон текшируви;

- Коагулограмма (ҚФТВ, Протромбин (Квик бўйича, %да), ХНН, протромбин вақти, фибриноген, XII-а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт потенциалини ўрганиш).

б) процедура ёки аралашувга қўйиладиган талаблар:

- Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;
- Бир марталик стерил игналар;
- Оғрикни бартараф қилиш - 2 мл 2% лидокаин билан;
- Шприцлар;
- Стерил боғламлар;
- Буюм ойначаси ва пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Ушбу процедура махсус тайёргарликни талаб қилмайди. Бемор бир кун олдин ва пункция кунда оддий пархезга риоя қилади. Пункция овқатдан кейин икки-уч соат ўтгач амалга оширилади. Соғлиқ учун зарур бўлганлардан ташқари барча дори-дармонлар бекор қилинади. Шунингдек, гепаринни ўз ичига олган дори-дармонларни тўхтатиш керак. Процедура кунда бошқа диагностика ёки жарроҳлик муолажаларни ўтказиш тақиқланади. Процедура олдидан сийдик пуфаги ва ичакни бўшатиш тавсия этилади.

Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда, бир марталик стерил игналар ёрдамида амалга оширилади. Одатда тўш суяги (ўрта чизик, иккинчи интеркостал бўшлиқ) пункция учун ишлатилади. Агар қорин бўшлиғида операциялар бўлган бўлса ёки пункция жойида яра қолишини истамасангиз (эстетик), у ҳолда пункция юқори ёнбош суяги қанотидан амалга оширилиши мумкин.

Операция юзаси спирт билан ишланади, оғрикни бартараф қилиш учун 2 мл 2% лидокаин ишлатилади, сўнгра тез бурама ҳаракат билан шифокор тўш суягига ўтади ("бўшлиқ"). Кейинчалик, "аспирация" жараёни содир бўлади: суяк кўмигининг суяқ қисмини шприц билан игна орқали "тортиш". Етарли миқдордаги материални олгандан сўнг, игна тезда чиқарилади, стерил боғлам қўлланилади, пункция жойи маҳкам босилади ва 10 дақиқа давомида муз қўйилади.

Суяк кўмигининг суяқ қисми кўплаб тадқиқотлар учун ишлатилиши мумкин: нафақат морфология, балки молекуляр ва генетик тадқиқотлар учун ҳам, бунинг учун суяк кўмиги қўшимча равишда пробиркада тўпланади.

Морфологик тадқиқ қилиш учун шифокор суяқлик қисмини буюм ойначасига суртади, уларни "қуритишга" қўяди, лабораторияга топшириш учун белгилаб қўяди. Агар пробиркалар керак бўлса, суяк кўмиги ЭДТА ёки литий гепаринли пробиркаларда тайёрланади.

8) процедура ёки аралашув самарадорлигининг кўрсаткичлари:

Суяк кўмиги аспиратини етарли даражада олиш.

Суяк кўмиги трепанобиопсияси

1) процедура ёки аралашувнинг мақсади:

- ташхисни аниқлаштириш ёки рад этиш мақсадида;
- терапия самарадорлигини назорат қилиш мақсадида;
- касалликнинг ремиссияси ёки қайталанишини аниқлаш учун;
- иммуногистохимё усули ёрдамида материални касалликларни кўрсатиши мумкин бўлган турли маркерларга бўяш мумкин (лейкемия, лимфома, миелофиброз, сурункали миелопролифератив касалликлар (СМПК), миелодиспластик синдром, апластик анемия ва бошқалар).

2) процедура ёки аралашувга қарши кўрсатмалар:

- тромбоцитлар сонининг пастлиги $10-20 \times 10^9$ л дан кам;
- оғир қон кетишининг бузилиши;
- стернал пункция ягона диагностика усули бўлмаган ҳолларда кекса ёш;
- терининг тахминий тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва юқумли шикастланишлар;
- декомпенсация босқичидаги оғир ҳамроҳ касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи индивидуал равишда ҳал қилинади).

3) процедура ёки аралашув учун кўрсатмалар:

- малигнизацияли қон касаллигига шубҳа;
- қон касаллигининг босқичини аниқлаш;
- узоқ муддатли, ёмон даволанадиган анемия;
- оғир тромбоцитопения, қон ивиш тизимидаги бузилишлар ёки гемостаз касалликлари мавжудлиги;
- қон саратони ва бошқа қон касалликлари учун кимётерапия сифатини назорат қилиш;
- қон касаллигини даволашдан кейин ремиссияни тасдиқлаш зарурати;
- гормонлар билан узоқ муддатли даволаш пайтида ножўя таъсирларни ташхислаш;
- радиация терапиясидан сўнг, қон таҳлилида беморда мавжуд бўлган касалликнинг клиник кўринишига мос келмайдиган тушунарсиз ўзгаришлар қайд этилган ҳар қандай ҳолатда.

4) процедура ёки аралашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар:

Ушбу процедура гематолог томонидан амалга оширилади.

- Беморга процедура ҳақида: барча турдаги хавф ва асоратларни тушунтириш;

- Процедура учун барча керакли асбобларни тайёрлаш: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначаси ва/ёки пробиркалар;

5) процедура ёки аралашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:

- Клиник қон текшируви;

- Коагулограмма (ҚФТВ, Протромбин (Квик бўйича, % да), ХНН, протромбин вакти, фибриноген, XII -а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт потенциаллини ўрганиш).

6) процедура ёки аралашувни амалга ошириш учун талаблар: процедура ёки аралашувни амалга ошириш шартларини тавсифлайди:

- Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;

- Биг марталик стерил игналар;

- Оғрикни бартараф қилиш - 2 мл 2% лидокаин билан;

- Шприцлар;

- Стерил боғламлар;

- Буюм ойначаси ва пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Ушбу процедура махсус тайёргарликни талаб қилмайди. Бемор бир кун олдин ва пунксия кунда оддий диетага риоя қилади. Пунксия овқатдан кейин икки-уч соат ўтгач амалга оширилади. Соғлиқ учун зарур бўлганлардан ташқари барча дори-дармонлар бекор қилинади. Шунингдек, антитромбоцитар агентлари ва антикоагулянтларни ўз ичига олган дори-дармонларни тўхтатиш керак. Процедура кунда бошқа диагностика ёки жарроҳлик муолажаларни ўтказиш тақиқланади. Процедура олдидан сийдик пуфаги ва ичакни бўшатиш тавсия этилади.

Манипуляция даволаш хонасида стерил шароитда, бемор қорин қисми билан ётган ҳолда амалга оширилади. Шифокор жарроҳлик майдонини тайёрлайди, ёнбош суякнинг орқа юқори қанотини 4 мл лидокаин билан оғриқсизлантирилади ва суяк кўмигининг "устунини" йиғиб, махсус асбоб ёрдамида "бурама" ҳаракатлар билан суяк бўшлиғи ичига "ўтишни" бошлайди.

Одатда, тадқиқот учун 2-3 см материал керак бўлади ва агар бемор процедурага яхши тоқат қилса, у ҳолда амалиёт материал 5-6 см йиғилгунича чўзилиши мумкин. Материални олгандан сўнг, шифокор игнани "тортиб олади", стерил боғични қўллайди ва пункция жойини маҳкам босиб туради. Кичкина қон кетиш бўлса, гемостатик шимғич қўлланилади ва 10-15 дақиқа давомида муз босилади.

Йиғманинг натижаси бу - суяк кўмигининг "устунини" ўз ичига олган физиологик эритма бўлган пробирка.

Ушбу пробиркани лабораторияга текшириш учун ўша куни олиб бориш керак.

8) процедура ёки аралашув самарадорлигининг кўрсаткичлари:

Суяк кўмиги аспиратини етарли даражада олиш.

Қон томирларига киришни таъминлаш

1) Процедура ёки аралашувнинг мақсади:

Қон томирларига киришни таъминлаш гематологик онкологик беморлар учун замонавий кимётерапиянинг ажралмас қисмидир. Кимётерапия препаратлари марказий веноз катетер (МВК) орқали юборилади, электролитлар бузилиши бартараф этилади, парентерал озиклантириш таъминланади, таҳлил учун қон намуналари олинади ва ҳоказо. Гематологияда қон томирларига киришнинг қуйидаги хусусиятлари ажралиб туради: кўплаб дори-дармонларни фақат томир ичига юбориш зарурати, массив инфузия дастурлари, кенгайган лимфа тугунлари ва / ёки ўсма массаси билан катта веноз томирларни сиқиш, ҳам интраторасик, ҳам қорин бўшлиғи шикастланиши. қон томирларига киришни таъминлаш вазифасини сезиларли даражада мураккаблаштиради, геморрагик синдромнинг юқори хавфи (туғма ва орттирилган коагулопатиялар, тромбоцитопения), тромбоз, даволашнинг узок давом этиши. Умуман олганда, онкогематологик беморлар бир неча ойдан бир йилгача, ҳам стационар, ҳам амбулатория шароитида қон томирларига ишончли киришга муҳтож. Бунинг учун периферик веноз киришни қўллаш мумкин эмас, чунки коъпгина инъекция эритмаларнинг аксарияти тирнаш хусусияти берувчи таъсирга эга (везикантлар, ирритантлар, эксфолиантлар) ва бундай дориларнинг тери ости тўқималарига экстравазацияси унинг некрозига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари, илгари ўтказилган кимётерапия туфайли кўплаб беморларда кўпинча периферик томирлар мавжуд эмас.

2) Марказий веноз катетеризацияга қарши кўрсатмалар:

Мутлақ:

- режалаштирилган кириш жойида яллиғланиш;
- кириш жойида яқинда ўтказилган жарроҳлик;

Нисбий:

- оғир геморрагик синдром (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, ирсий ёки орттирилган коагулопатиялар туфайли).

Тромбоцитопения геморрагик синдромнинг энг кенг тарқалган сабабларидан биридир. Гарчи биз, қон тромбоцитлари сони катетеризация учун хавфсиз даражадан юқори $20 \times 10^9/\text{л}$ деб ҳисобласак ҳам, баъзи беморларда турли сабабларга кўра, масалан, қон қуйиш

учун рефрактерлик туфайли бу чегара даражасига эришиш мумкин эмас. Бундай ҳолларда, тромбоцитлар сони $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса ҳам, дилатордан фойдаланмасдан ултратовуш ёрдамида марказий веноз катетеризация хавфсиз бўлиши мумкин.

3) Марказий веноз катетеризация учун кўрсатмалар:

- периферик томирларга киришнинг чекланганлиги,
- кимётерапия ёки парентерал озиклантиришга эҳтиёж, массив инфузион терапия,
- гемодинамикани кузатиш зарурати (марказий веноз босими),
- ўпка артериясидаги босимни назорат қилиш зарурати;
- юрак стимуляторини ўрнатиш,
- буйракни алмаштириш терапиясига эҳтиёж.

4) Жараён ёки аралашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар: бу муолажани *анестезиолог-реаниматолог, ангио- ва кардиожарроҳ* амалга оширади.

5) МВК-ни ўрнатишга қўйиладиган талаблар

МВК ни ўрнатишдан олдин қуйидагиларни бажариш керак:

- батафсил умумий (клиник) қон таҳлили (агар керак бўлса, суртма ёрдамида қондаги тромбоцитлар сонини ўрганиш билан);
- ҚФТВ, протромбин индекси, фибриногенни аниқлаш ва керак бўлганда тромбоцитлар агрегациясини ўрганиш билан коагулограмма;
- қон зардобиди VIII, IX ва бошқа омиллар фаоллигини аниқлаш - кўрсатмалар бўйича;
- асосий қон гуруҳларини аниқлаш, кичик гуруҳ ва бошқа камроқ аҳамиятга эга бўлган қон гуруҳларини аниқлаш, резус омилни аниқлаш.

Катетеризацияни амалга оширишдан олдин қуйидагиларни бажариш керак:

- кўкрак қафаси рентгенографияси ёки, яхшиси, кўкрак қафасининг компютер томографияси (КТ), болос контрастини кучайтириш (кўрсатмалар бўйича);
- ултратовушли ангиосканерлаш;
- ЭКГ.

Ҳақиқий вақтда ултратовуш текшируви ички бўйин, аксилар, аксилар ёки феморал томирни тешишда игна йўналишини танлаш имкониятини беради ва шу билан тасодифан артерия шикастланишини олдини олади. Тромбоцитопения $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлган МВКни ўрнатишда ҳам ултратовуш текширувидан фойдаланиш жиддий геморрагик асоратларни олдини олади.

Ҳозирги вақтда ултратовуш текшируви бўйин кириш жойидан фойдаланган ҳолда марказий веноз катетерни ўрнатишда "олтин стандарт" ҳисобланади, чунки ички бўйин венаси тери юзасига яқин жойлашган ва визуализацияни қийинлаштирадиган мушаклар

йўқ. Бундан ташқари, ўнг ички бўйин венаси деярли тўғри чизик ҳосил қилади, бу катетердан фойдаланганда томирлар шикастланиши ва катетер билан боғлиқ тромбоз хавфини камайтиради. Марказий томир катетеризациясининг ултратовуш текшируви анатомия ва юзаки анатомик белгилар ҳақидаги билимларни истисно этмайди, игна ва ултратовуш сенсорининг ўзини йўналтириш учун зарур учун зарур бўлиб қолади. Катетеризациянинг ултратовуш текшируви нафақат томирни, балки яқин атрофдаги анатомик тузилмаларни ҳам кўришга имкон беради. Агар рентген текшируви натижасида медиастинал шикастланиш аниқланса, шунингдек юқори кававеноз сиқилиш синдромининг клиник кўриниши бўлса, катетеризация қилишдан олдин катта веноз томирларнинг ўтказувчанлигини баҳолаш, тромботик асоратларни ташхислаш учун кўкрак қафаси томографияси болус контрасти билан амалга оширилади.

6) Процедура ёки аралашувга қўйиладиган талаблар:

Қон томирларига киришни таъминлаш учун ишлатиладиган дорилар:

1. Новокаин эритмаси 0,5%
2. Лидокаин эритмаси** 2%
3. Лидокаин эритмаси** 10%
4. Амидарон эритмаси** 150 мг
5. Новокаинамид эритмаси 10%
6. Аденозинтрифосфат эритмаси
7. Верапамил эритмаси** 2%
8. Гепарин** 25000 мл
9. Фентанил** 0,005%
10. Кетамин** 5%
11. Пропофол**
12. Стерофудин ИСО
13. Калий магний аспарагинат**
14. Натрий хлорид эритмаси** 0,9%
15. Хлоргексидин эритмаси** 0,5%
16. Бетадин эритмаси 10%

7) Беморни тайёрлаш талаблари

Қон томирларига киришни таъминлаш учун анестезиолог-реаниматолог билан маслаҳатлашиш зарур. Катетеризация қилишдан олдин томирларнинг пункция мумкин бўлган жойларида терида яллиғланиш ва операциядан кейинги ўзгаришлар мавжудлиги, катетеризацияга тўскинлик қилувчи катталашган ва ўзгарган лимфа тугунлари мавжудлиги, томирларнинг тери ости нақшининг кучайиши, мавжудлиги, юқори

кававеноз сиқилиш синдромининг клиник кўринишларига (овознинг хириллаши, нафас қисилиши, йўтал, горизонтал ҳолатни қабул қила олмаслик ва бошқалар) физикал текширув ўтказилади.

Анамнестик маълумотлар аниқланади-олдинги катетеризация сони, катетеризация асоратлари бўлганми; режалаштирилган даволанишнинг интенсивлиги ва вақти, терапиянинг мумкин бўлган асоратлари (салбий реакциялар), бошқа даволаш усулларидан фойдаланиш имконияти, масалан, радиация терапияси.

Шифокор ҳаракатларининг алгоритми

1. Манипуляция фақат катетеризация учун маълумотли розилик билан амалга оширилади.
2. Физикал текширув.
3. Физикал текширувдан сўнг МВК турини танлаш, анамнез тўплаш, лаборатория ва инструментал текширув усуллари натижалари билан танишиш.
4. Режалаштирилган МВК ўрнатиш жойида томирларни дуплекс сканерлаш (томирнинг диаметри, пункция жойида ва ўрнатилган МВК давомида томирларнинг сиқилиши, бўшлиқда қон ивишининг мавжудлиги, клапан аппарати мавжудлиги ва унинг консистенцияси аниқланади. МВКни диаметри 50% дан ошмайдиган ва/ёки тромбоз аниқланган венага ўрнатиш мумкин эмас.
5. Юқори кававеноз катетеризацияси ва қаваатриал бирикмада ёки пастки қава вена катетеризациясида буйрак томирлари оғзидан пастда қаваатриал бирикмада дистал учини мажбурий жойлаштириш билан МВК имплантацияси.
6. Катетерни беморнинг терисига тикув материаллари ёки чоксиз маҳкамлаш мосламалари ёрдамида чиқиш жойига маҳкамлаш.
7. Асептик боғлам қўллаш.
8. Эрта асоратларни, катетеризацияга уринишлар сонини ва оърнатилган МВК турини мажбурий кўрсатган ҳолда катетеризация протоколини тўлдириш.

Катетерни қайта ишлаш хусусиятлари ҳақида қўшимча маълумот (боғламни ўзгартириш):

1. МВК билан ишлов бериш (боғлов) жараёнида бемор орқа томонида ўтириши ёки ётиши мумкин, унинг ён томонида томирда катетер жойлашган қўл тана бўйлаб жойлашган. Катетер бўлмаган қўшимча қисқичлардан фойдаланганда, вилкасини олиб ташлаш нафас олиш босқичи билан боғлиқ эмас. Фемор венасида жойлашган катетер билан процедура ўтказилганда, тўшакнинг оёқ учи 25°га туширилади. Вилкани олиб ташлаш нафас олиш босқичи билан боғлиқ эмас.

2. Нозик терига эга беморларда боғични ўзгартирганда, томир катетери жойлашган жой атрофида терини химоя қилиш учун стерил тўсикни қўллаш ва у тўлик қуригунча кутиш тавсия этилади.

3. Боғламни танлаш беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилиши керак. Инфекция ривожланишига мойил бўлган омиллар мавжуд бўлса (МВК 3 кундан ортиқ давом этиши; иммунитетнинг пасайиши (саратон касаллиги ва бошқалар); катетер колонизацияси хавфи ортиши), у ҳолда хлоргексидинли гел ёстиғи бор бўлган шаффоф полиуретан боғични танлаш тавсия этилади**. Бошқа ҳолларда, стерил шаффоф боғич энг яхши танловдир.

4. Агар катетер киритилгандан кейинги биринчи кунда унинг кириш жойи атрофида қон кетиши кузатилса, чангни ютиш ёстиғи билан тўқилмаган боғламдан фойдаланишга рухсат берилади, уни 24 соатдан кейин шаффоф билан алмаштириш керак.

5. МВКдаги шаффоф полиуретан боғичлар ҳар 5-7 кунда алмаштирилади (фиксация бузилмаса, оқинди бўлмаса ва кўриниш сақланган қолса).

6. Қон томир катетерини ўрнатиш жойини визуал текшириш кунига камида бир марта амалга оширилиши керак.

8) МВК-ни ўрнатиш самарадорлиги кўрсаткичлари

Электрокардиографик усул

Стандарт электрод билан жиҳозланган МВК ҳолатини кузатиш учун эндовеноз электрокардиография (ЭКГ) қўлланилади. ЭКГ Р тишча тўлқинидаги ўзгаришларга асосланиб, МВК нинг дистал учини ўрнатиш вақтини оширмасдан жойлаштириш имконини беради.

Рентген усули

Туннелли МВК, ПТМВК, порт тизимларини ўрнатишда, шунингдек юрак стимулятори томонидан қўйилган атриал фибрилляция ёки ритм ҳолатларида МВК дистал учининг ҳолати рентгенологик жиҳатдан тасдиқланади:

- кўкрак қафаси рентгенограммасида МВК нинг дистал учи V ва VI кўкрак умуртқалари орасида жойлашган бўлиши керак.

- шунингдек, МВК дистал учини жойлаштириш учун мос ёзувлар нуқтаси юқори қава венасининг юқори чегарасига тўғри келадиган ўнг трахеобронхиал бурчакдир.

Каваатриал бирикма бу бурчакдан 3 см пастда жойлашган.

- МВК нинг ўнг атриумга киришининг рентгенологик белгиси, шунингдек, юракнинг ўнг чегараси ёйи ва медиастиннинг ўнг чегараси бўйлаб ўтадиган чизикнинг кесишиши ҳисобланади.

**“БОЛАЛААРДА УТКИР
ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИНИНГ
ПРОФИЛАКТИКА ВА
РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ 2025

1.ЎЛЛ билан касалланган беморларга нисбатан махсус профилактик чора-тадбирлар ҳали ишлаб чиқилмаган.

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморлар учун гематолог/педиаторнинг диспансер кузатувини/текширувини ўтказиш тавсия этилади

Мустаҳкамлаш терапиясини бошлашдан олдин тўлиқ ремиссия мавжуд бўлганда, бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га юборилади. Мустаҳкамлаш терапияси беморга яшаш жойи бўйича кўрсатилади. Маҳаллий педиатр (гематолог) аввал даволаган муассаса мутахассислари томонидан берилган тавсияларга амал қилади. Кейинги диспансер кузатувини туман педиатрлари ва гематологлари бошқа мутахассислар билан яқин алоқада олиб борадилар (кўрсатмаларга кўра). Касалликнинг ривожланишини, бошқа локализацияда ўсимтанинг ривожланиши эҳтимолини ўз вақтида аниқлаш диспансер кузатувининг асосий компоненти ҳисобланади.

2) Тиббий реабилитация:

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда комплекс реабилитация ўтказиш тавсия этилади

Реабилитация бола касаллигининг биринчи кунидан бошлаб ўша даврнинг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилиши керак. Госпитализация босқичининг вазифалари биргаликда касаллик ва асоратларни аниқлаш, асосий касалликни даволаш, ҳар томонлама тиббий ва психологик реабилитация қилиш ва ўзига хос терапия асоратларининг олдини олишдан иборат. Бемор бола психологик ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари, соғлом тенгдошлари билан мулоқотнинг йўқлиги, педагогик эътиборсизлик, бола-ота-она муносабатларининг гипер ҳимояланишга нисбатан деформацияси, алоқа функцияларининг бузилишидан келиб чиққан ҳолда, психологик ва педагогик реабилитация бу босқичда комплекс реабилитациянинг энг муҳим компоненти ҳисобланади. Мазкур босқичда реабилитациянинг якуний мақсадига эришиш учун касаллик ва ҳаракатиш фаоллиги чекланиши туфайли боланинг ўсиши ва ривожланишидаги бузилишларнинг олдини олиш, ҳаракатланишдаги бузилишларнинг олдини олиш каби жуда муҳим бўлган вазифалар ҳам ҳал қилинади. Мустаҳкамлаш терапиясини бошлашдан олдин бемор тўлиқ ремиссияга эриша олса, яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га юборилади. Беморга яшаш жойида ёрдамчи терапия кўрсатилади. Яшаш жойидаги педиатр (гематолог) аввал даволаган муассаса мутахассислари томонидан берилган тавсияларга амал қилади. Ушбу босқичда тиббий, жисмоний ва руҳий реабилитация ўтказилади, беморнинг аъзо тизимлари функционал ҳолати тикланади, шунингдек, бемор амбулатория режими шароитларига мослашади, унинг психологик ҳолатини/ ишлаш қобилияти тикланади, ўрганилади. Диспансер кузатуви туман педиатрлари ва гематологлари томонидан бошқа мутахассислар билан яқин алоқада олиб борилади (кўрсатмалар бўйича). Комплекс реабилитация диспансер кузатувининг ажралмас компоненти ҳисобланиб, бунга психопрофилактика, терапиянинг узоқ муддатли таъсири/ асоратларини ва ҳамроҳ касалликларни аниқлаш, дори-дармонли, психологик, жисмоний реабилитация, ўқитиш, касбга йўналтириш, оилавий маслаҳат каби ижтимоий ва ҳуқуқий реабилитация киради.

ЎЛЛ билан касалланган беморларга нисбатан махсус профилактик чора-тадбирлар ҳали ишлаб чиқилмаган. ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморлар учун гематолог/педиаторнинг диспансер кузатувини/текширувини ўтказиш тавсия

этилади. Мустаҳкамлаш терапиясини бошлашдан олдин тўлиқ ремиссия мавжуд бўлганда, бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га юборилади. Мустаҳкамлаш терапияси беморга яшаш жойи бўйича кўрсатилади. Маҳаллий педиатр (гематолог) аввал даволаган муассаса мутахассислари томонидан берилган тавсияларга амал қилади. Кейинги диспансер кузатувини туман педиатрлари ва гематологлари бошқа мутахассислар билан яқин алоқада олиб борадилар (кўрсатмаларга кўра). Касалликнинг ривожланишини, бошқа локализацияда ўсимтанинг ривожланиши эҳтимолини ўз вақтида аниқлаш диспансер кузатувининг асосий компоненти ҳисобланади.

3) Жамоат профилактикаси ва индивидуал профилактика тадбирларини

ўтқозиш тамойиллари:

• Оғиз бўшлиғини парвариш қилиш: кунига 4 марта, оғзини дезинфекция эритмалар билан ювиш (масалан, хлоргексидин 0,05%, Braunol ёки Betaisodon эритмаси) кунига 1-2 марта оғиз бўшлиғини бириктирувчи воситалар (Kamillosan) билан даволаш.

Тиш ва милкларни пухт, аммо юмшоқ парвариш қилиш; фақат юмшоқ тиш чўткалари ёки оғиз душидан фойдаланиш; тромбоцитопения ёки заиф шиллик пардалар, оғиз бўшлиғи шиллик қаватида нуқсонлар бўлса, тиш чўткаларидан фойдаланиш ман этилади. Бунинг ўрнига оғизни хлоргексамед ва бириктирувчи эритмалар билан тозалаш керак.

Қабзият ва ичак парезларининг олдини олиш:

Ич қотмаслиги учун лактулоза per os (ёки бошқа лаксатифлар).

- Терини дезинфекциялаш: хар куни душ қабул қилиш ёки сув билан артиш.
- Хлоргексидин эритмаси, мацерация ва зарарни даволаш. Хар бир дефекациядан кейин перианал худудни яхшилаб ювиш ва қуритиш.
- Беморнинг яшаш жойини хар куни дезинфекция эритмалари билан тозалаш, бактерицид лампалар ёрдамида дезинфекция қилиш, агранулоцитоз бўлса – хар куни ётоқ ва ички кийимни алмаштириш керак.
- Ота-оналар, ташриф буюрувчиларнинг шахсий гигиенаси, палатага (боксга) киришдан олдин ходимлар қўлларини ювишлари керак.
- Хоналарда хаво тозалагичлар бўлиши мақсадга мувофиқдир.

- кундалик термометрия (частотаси клиник ҳолат ва терапия босқичига қараб белгиланади)

III. РЕАБИЛИТАЦИЯ ЭТАПЛАРИ ВА ХАЖМЛАРИ:

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда терапиянинг илк кунларида (хафталарида) ўсимта лизиси синдроми (ЎЛС)ни олдини олишга қаратилган терапевтик чора-тадбирларни аниқ ўтказиш тавсия этилади

ЎЛС – бирданига ўсимта хужайраларининг йирик парчаланиши ҳамда хужайра таркибидаги моддалар ва метаболитларнинг периферик толалар ва плазмага бшатилиши натижасида юзага келувчи метабolik бузилишлар комплекси ҳисобланади. ЎЛС патофизиологияси ва клиник тасвири марказида метаболizm бузилишлари ва калий, кальций, фосфатлар ҳамда сийдик кислотаси ажралиб чиқиши ётади. ЎЛС ПКТнинг илк 4 кунда тез ривожланади. Лекин синдром 7-кунгача, кечроқ бошланган ҳолатлар ҳам бор. ЎЛСнинг ривожланиш хавфи даражаси ўсимтанинг дастлабки массасига, КТ бошланиши арафасида беморнинг ҳолатига ва метаболizmнинг индивидуал хусусиятларига боғлиқ. ЎЛСни олдини олишнинг энг муҳим чора-тадбирларига оқилона гидратация, сийдик ишқорлашуви, гиперурикемиядан оғохлантириш ва тузатиш, ҳамда экстролитик бузилишларга қарши курашиш киради. Стандарт оғирлик 3000 мл/м² ни, 10 кг вазнгача бўлган болаларда эса – суткасига 200 мл/кг суюқликни ташкил этади. Инфузиялар учун базавий эритма 1:1 нисбатда 5% глюкоза ва 0,9% NaCl дан иборат. Дастлабки инфузия – калийсиз амалга оширилади. Бироқ, кейинчалик биокимёвий таҳлилларга мувофиқ электролитлар коррекцияси ўтказилиши лозим. Юқори диурез – 100–250 мл/м²/ч-ни юзага келтириш ва ушлаб туриш муҳим чора-тадбир саналади.

Кислота (шўр) муҳитда сийдик кислотаси жуда секин эришини ҳисобга олиб, сийдикнинг нейтрал ёки енгил ишқорли рН ни ушлаб туриш зарур: литр инфузия учун 60 ммоль NaHCO₃ (60 мл 7,5% сода эритмаси ёки 100–120 мл 4% сода эритмаси) доимий инфузия (ёки 100–200 ммоль/м²/сут параллель инфузия)га қўшилади. Сийдик рНсига мос NaHCO₃ керакли ҳажми тартибга солиниши лозим. Барча беморларга терапиянинг илк кунларида (5–8 кунлари) 10 мг/кг/сут дозада 2–3 мартаба (max – 500 мг/сут) аллопуринол қабул қилиш ёзилади. Лейкемик хужайралар массаси ҳаддан ортиқ бўлса ва/ёки аъзолар катталашиши кузатилса, глюкокортикостероидларнинг биринчи дозаси ЎЛСни олдини олиш учун суткалик дозадан 1/10 – 1/6 ни ташкил этиши зарур.

IV. ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКА ЁКИ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАРАЖАСИНИ

КЎРСАТУВЧИ ДИАГНОСТИКА ЧОРА-ТАДБИРЛАРИ:

ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда безгак ёки бошқа инфекция белгилари пайдо бўлганда, кечиктирмай дарҳол эмпирик антибактериал терапияни бошлаш тавсия этилади

Нейтропения (нейтрофиллар < 500/мкл) билан оғриган беморда безгак деб базавий тана ҳароратининг бир марталик > 38,5°Сга кўтарилиши ёки кўп марталик (суткасига 3-4 марта) 38°Сгача кўтарилишига айтилади. Инфекцияси бор беморлар вафот этиши хавфи юқорилигини инобатга олган ҳолда, нейтропения билан

касаланган бемордаги миелосупрессив ПКТ мобайнида ривожланган безгак инфекция борлигидан далолат бериб, дархол эмпирик антибактериал терапияни бошлашни ҳамда инфекция характерини аниқлаш мақсадида аниқ текширувни амалга оширишни талаб қилади. Антибиотикларнинг бошланғич комбинациясини танлашда мазкур клиникадаги бошқа беморларда кўп маротаба ўтказилган бактериологик натижаларини ҳам ҳисобга олиш зарур: жорий нейтропения давомийлиги, аввал ўтказиладиган КТ, беморнинг инфекцион анамнези, аввал қабул қилинган антибиотиклар курслари ва уларнинг самарадорлиги, клиник симптоматика мавжудлиги.

Бошланғич антибактериал терапиянинг самарадорлиги унинг етарли эканлигини белгилаш мақсадида одатда 24-36 соат ўтганидан сўнг баҳоланади, бироқ гемодинамика барқарорлиги ва интоксикация даражаси, ҳамда янги инфекция пайдо бўлиши эҳтимолини баҳолаш учун 8-12 соат оралиқда беморни такроран батафсил кўриқдан доимо ўтказиб туриш муҳим. Антибактериал терапия нейтропения буткул йўқотилгунга қадар давом этади. ЎЛЛ билан касаланган 18 ёшгача бўлган беморларда гранулоцитар ва колониялар вужудга келишини қўзғатувчи фактор (Г-КСФ)ни фақатгина оғир, ҳаётга хавф туғдирувчи инфекциялар ривожлангандагина қўллаш тавсия

1) Асосий диагностик тадбирлар:

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда ташхис верификацияси учун суяк илиги препарати цитокимёвий текширувини, бласт хужайраларнинг чизикли алоқадорлигини аниқлаш, прогностик хавф остидаги гуруҳлар ва терапия тактикаларини белгилаш учун суяк илигидаги гемапоэтик ўтмишдош хужайраларни иммунофенотиплаш, бир жуфт хромосомаларининг цитогенетик тадқиқоти (кариотип) ва молекуляр-генетик текшируви (FISH-услуги)ни, МАТ шикастланиши юз берган – юз бермаганлигини аниқлаш, олдиндан хавф остидаги гуруҳларни белгилаш ва терапия тактикаларини танлаш учун орқа мия пункциясини амалга ошириш ҳамда кейинчалик орқа мия суюқлиги таркибида оқсил, глюкоза даражаларини текшириш, орқа мия суюқлигини микроскопда таҳлил қилиш, ҳисобловчи камерада хужайраларни ҳисоблаш (цитозни аниқлаш) ва орқа мия суюқлигидаги хужайраларнинг цитологик текширувини ўтказиш тавсия этилади ўтказиш тавсия *этилади*

2) ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда дастлабки қабул пайтида ва ХТ (химиотерапия – кимёвий терапия) ўтказилиши вақтида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва беморнинг умумий ҳолатини, алоҳида аъзо ва тизимлар ҳолатини баҳолаш мақсадида биокимёвий умумтерапевтик (карбамид, креатинин, умумий оқсил, билирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) қон таҳлилини ўтказиш тавсия қилинади, қон компонентлари билан алмаштирувчи (ўрнини босувчи) терапияни ўтказиш учун АВ0 тизимида кўра қоннинг асосий гуруҳларини аниқлаш, Резус (резус-фактор) тизимининг D антигенини аниқлаш, С, с, Е, е, Сw, К, k антигенлари бўйича фенотипни аниқлаш ҳамда антиэритроцитар антитаначаларни, кўкрак қафаси аъзоларининг олд ва ўнг ёнидаги проекцияларидан мўлжалланган рентгенографияни умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзоларининг олд томонида ўсимта массаси аниқланганда, ўсимта билан шикастланишнинг аниқ ўлчамини баҳолаш ва кейинчалик индукция терапияси тугаши билан ўсимтанинг қолдиқ ўлчамини қайта текшириш ҳамда терапиянинг тактикасини ишлаб чиқиш учун кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографиясини, касалликнинг тарқалишини аниқлаш, беморнинг, хусусан алоҳида аъзо ва тизимларнинг ҳолатини баҳолаш учун қорин бўшлиғи аъзолари (комплекс равишда), қоринорқа соҳаси ва кичик тос аъзолари (комплекс равишда)да ультратовушли текширув (УТТ)ни, МНС дастлабки шикастланиши мавжуд / мавжуд

эмаслигини аниқлаш мақсадида бош мия КТ ёки бош мия МРТни, эҳтимолий кардиологий асоратларни аниқлаш учун электрокардиограммани ўтказиш, шунингдек, электрокардиографик маълумотлар ва эхокардиография (Эхо-КГ) натижаларини кўриб чиқиш, касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва терапиянинг тактикасини танлаб олиш учун дастлабки шифокор-невролог қабули (кўриги, консультацияси), дастлабки шифокор-офтальмолог қабули (кўриги, консультацияси) тавсия этилади, беморлар, шунингдек, уларнинг опа-ука, ака-сингил, от-оналарида ГТХТ ўтказиш учун потенциал донорни топиш мақсадида НЛА-антигенларини аниқлаш тавсия этилади

V. ДАРАЖАСИНИ КЎРСАТГАН ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКА ЁКИ

РЕАБИЛИТАЦИЯСИ ТАКТИКАСИ:

1) Далилар даражасини кўрсатувчи асосий профилактика ёки реабилитация

тадбирлари:

ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган юқори хавф гуруҳидаги беморларда, агар стандарт юқори дозали кимёвий терапия дозаларига нисбатан рефрактерлик (организм сезмаслиги) кузатилса, юқори дозали КТнинг блоклари билан антинуклеозидлар гуруҳига мансуб препаратлар – клофарабин/неларабинли 2- терапияни қўллаш тавсия этилади

Мазкур беморлар гуруҳига аллоген ГТХТни ўтказиш орқали терапияни кейинчалик кучайтириш талаб этилади. ГТХТнинг муваффақиятли амалга оширилиши шarti – трансплантациядан аввал КМҚ-манфий ремиссия саналади, бироқ, бу кўп ҳолларда “стандарт” терапияга нисбатан касалликнинг жавоб қайтармаслиги ва янги фаол кимёвий препаратларнинг етишмаслиги сабабли мураккаб вазифа ҳисобланади. Кейинги халқаро тадқиқотларга кўра, резистентликни енгиб ўтиш ва КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида кейинчалик ГТХТни ўтказиш орқали нуклеозидларга аналог ҳисобланувчи гуруҳга мансуб янги препаратлар – клофарабин (ВЎ-ЎЛЛ ва Т-ЎЛЛ баъзи гуруҳлари учун) ҳамда неларабинларни (Т-ЎЛЛ учун) қўллаш самарали экани кўрсатилган. Клофарабин – ўз ўтмишдошлари бўлмиш флударабин ва кладрибинларнинг барча афзалликларини ўзида жамлаб, яратилган 2-авлод пурин нуклеозид аналоги. Унинг таъсир қилиш механизми бирлашган бўлиб, ДНК синтези ферментларини ингибиция (тўхтатиш, секинлатиш) ҳамда проапоптотик оқсил ва С цитохромасини ажратиб, митохондрияга бевосита таъсир қилишга асосланган. Неларабин – дезоксигуанозин аналоги препарати бўлиб, аденозиндезаминаза билан ага-G-да деметиллашади ҳамда дезоксигуанозинкиназа ва дезоксицитидинкиназа билан 5’– монофосфатда фосфориллашади, кейинчалик эса 5’– трифосфат, ага-GTP-га айланади. Лейкемий бласт хужайралардаги ага-GTP аккумуляцияси ДНК синтези ингибициясига ва хужайраларнинг нобуд бўлишига олиб келади. “Стандарт” юқори дозали терапиядан сўнг ремиссияга эриша олмаган юқори хавф гуруҳидаги беморларга (ЎЛЛнинг иммунологик вариантыга қараб) клофарабинни максимал дозаларда ёки неларабинни бошқа кимёвий препаратлар билан бирлаштирган ҳолда 2-терапия сифатида КТнинг юқори дозали блоклари таркибида қўллаш тавсия этилади.

Юқори дозали КТ ўтказилгандан сўнг КМҚ-нинг юқори даражаси қайд этилган юқори хавф гуруҳидаги ВЎ-ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида ва келгусида ГЎХТни ўтказиш билан блинатумомабни қўллаш тавсия этилади

ГЎХТни ўтказишдан аввал КМҚ-манфий ремиссия қайд этилиши зарур. Юқори хавф гуруҳидаги рефрактер беморлар учун бундай ремиссияга эришиш касалликнинг

дастлабки босқичларида нотўғри даволаш ва янги фаол кимёвий препаратларнинг етишмаслиги сабабли мураккаб вазифа ҳисобланади.

Сўнги вақтларда ЎЛЛни даволашда иммунотерапевтик усулларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шундай усуллардан бири эффектор Т-хужайраларни ўсимтага қарши ҳаракатга келтирувчи биспецифик антитаналар (BiTE АТ)ни қўллашдир. Шундай BiTE АТлардан бири блинатумомаб – BiTE АТ анти-CD19/CD3 ҳисобланади. Ушбу бир занжирли АТнинг бир томони лейкомик хужайраларда экспрессияланувчи CD19-антигени билан бирлашади, бошқа томони эса – беморнинг ўзининг Т-лимфоцитлари CD3-антигени билан бирлашади. Шундай қилиб, блинатумомаб қўзғатилмаган Т-хужайраларни ҳаракатга келтириб, уларни

В-лимфобластларининг CD19+га қарши тўғридан-тўғри цитотоксикликка мажбур қилади. Болалардаги ЎЛЛнинг энг кўп учрайдиган варианты В-хужайралар ўтмишдошлари ўсимтаси ҳисобланади. Фарқланишнинг тўхтаб қолиши В-хужайраларнинг ҳар қандай ривожланиш босқичида содир бўлиши мумкин. Бироқ, етилишнинг ҳам дастлабки, ҳам кейинги босқичларида улар CD19ни экспрессия қилиб, блинатумомаб учун нишон бўлади. В-ЎЛЛ билан касалланган КМҚ-нинг юқори даражаси қайд этилган беморларга юқори дозаларда КТ ўтказилгандан сўнг КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида блинатумомабни қўллаш, кейин эса ГЎХТ ўтказиш тавсия этилади. Блинатумомаб 45 кг вазнча бўлган болаларга 24 соат давомида узлуксиз инфузия сифатида 8- кунгача 5 мкг/м²/сут дозада, кейин эса 28-кунгача 15 мкг/м²/сут дозаларда қабул қилинади. Вазни 45 кгдан ошиқ болаларга эса – мос равишда 9 мкг/сут ва 28 мкг/сут.

2) Интенсив терапия даврида ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда марказий вена катетерини ўрнатиш, терапиянинг илк кунларида (хафталарида) ўсимта лизиси синдроми (ЎЛС)ни олдини олишга қаратилган терапевтик чора-тадбирларни аниқ ўтказиш, бутун даволаниш мобайнида ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] билан пневмоцистик пневмонияни универсал профилактикаси (олдини олиш) тавсия этилади

VI. ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ ЧОРА-ТАДБИРЛАРИНИНГ

САМАРАДОРЛИГИ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Барча ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда гемоглобин миқдори 70 г/л-дан тушиб кетса, эритромаасса трансфузияси тавсия этилади

Пневмония ва нафас олиш етишмаслигидан ташқари барча ҳолатларда эритромаасса трансфузиясини гемоглобин 70 г/л-дан паст бўлганда, гематокрит эса 0,3 дан кам бўлганда ёки анемия синдромининг клиник симптомлари (дардчил серуйкулик, тахикардия, нафас қисилиши) мавжуд бўлганда амалга оширилиши лозим. Қўйиладиган эритромаасса дозаси 10 мл/кг-ни ташкил этади. Инфекция ривожланганда, эритромаасса трансфузияси гемоглобин миқдори 100 г/л-дан тушиб кетганда амалга оширилади.

Барча 18 ёшгача бўлган ЎЛЛ билан касалланган беморларда тромбоцитлар миқдори 15 –20×10⁹/л-дан тушиб кетганда, тромбоконтрат трансфузияси тавсия этилади

Тромбоцитлар трансфузияси дастурий даволаниш пайтида ҳеч қандай ёмон асоратлар бўлмаса тромбоцитлар даражаси 15 000 – 20 000/мм³ дан тушиб кетганда амалга оширилади. Қўйиладиган тромбоцитлар миқдори 10 кг вазнга 1 дозани ташкил қилади (1,5 м 2 тана сирт майдонига 4-6 доза), бунда тромбомассанинг 1 дозасида 0,5–0,7×10¹¹ миқдорда тромбоцитлар бўлиши лозим. Инвазив манипуляциялар ўтказиш зарурати туғилганда, тромбомасса фақатгина тромбоцитлар 40 000 – 50 000 минг/мклдан тушиб

кетганда қўйилади. Ҳозирги кунда қоида бўйича аферез йўли билан махсус сепаратор-ускуналар ёрдамида битта донордан олинган тромбоцитларни қўллаш керак.

ТЕРАПИЯГА ЖАВОБ БЕРИШТ МЕЗОНЛАРИ:

- терапия самарадорлиги кўрсаткичларига эришиш.

**“БОЛАЛАРДА УТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ПАЛЛИАТИВ ДАВОСИ
БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

ПАЛЛИАТИВ ЁРДАМ УСУЛЛАРИ, ЁНДАШУВЛАРИ ВА ПРОЦЕДУРАЛАРИ:**Дори дармонсиз даволаш:****Беморнинг аҳволи оғирлиги бўйича режимлар:**

- I-каттиқ тўшак;
- II-тўшак;
- III-палата (ярим ётоқ);
- IV-бепул (умумий).

Диет: 11-жадвал, 1б-жадвал, 5P-жадвал (аччик, ёғли, қовурилган идишлар бундан мустасно, шу билан бирга, ёшга боғлиқ меъёрларга нисбатан бир ярим оксилли юқори калорияли парҳез, бойитилган, минералларга бой; глюкокортикоидларни буюрганда, парҳез кўплаб калий ва кальций тузларини ўз ичига олган маҳсулотлар билан бойитилган.

3) Дори-дармонларни даволаш:**4) Анорексия/кахексия учун паллиатив ёрдам**

5) Гастростаз ва ерта тўйинганлик учун-прокинетика: метоклопрамид оғиз орқали, и/м ёки ИВ (туғилишдан 12 ёшгача бўлган болалар учун кунига 2-3 марта 0,1 мг/кг; 12 ёшдан ошган болалар учун тана вазни 60 кг гача, кунига 5 мг*3 марта; болалар учун 12 ёшдан катта, тана вазни 60 кг дан ортиқ, кунига 10 мг*3 марта).

6) Прекахексия ёки кахексия билан анорексия учун-кунига 5-15 мг метилпреднизолон ёки кунига 2-4 мг дексаметазон, 5-7 кунлик оғиз орқали.

7) "Паллиатив беморларда" enteral овқатланиш.

8) Болалардаги асосий энергия талаби ёшга боғлиқ: 0-6 ой. Кунига 115 ккал / кг, 7-12 ойдан. 105 ккал/кг/кун, 1-3 ёшдан 100 ккал/кг/кун, 4-10 ёшдан 85 ккал/кг/кун, 11-14 ёшдан 60 ккал/кг/кун ўғил болалар учун ва 48-50 ккал/кг/кун қизлар учун, 15-18 ёш 42 ккал/кг/кун (ўғил болалар учун), Кунига 38 ккал/кг (қизлар учун), оксилларга "normal" еҳтиёж 0,6-1,5 г/кг/кун, ёғларга бўлган еҳтиёж 2-4 г/кг/кун (умумий ранг беришнинг 35-50%), углеводларга бўлган еҳтиёж 2-7 г/кг/кун (умумий калория миқдорининг 40-60%). Рационни ҳисоблаш шифокор томонидан амалга оширилади.

Ётоқ яралари, парчаланадиган ташқи ўсмалар учун паллиатив ёрдам.

Сабаблари: ҳаракацизлик, метаболизмнинг катаболик йўналиши, терининг мацерация ва яраларга нисбатан заифлиги.

Ётоқ яраларининг олдини олиш:

маҳсус матраслар;

ётган беморни ҳаракатлантириш учун ускуналар ва мосламалар (лифтлар ёки маҳсус камарлар);

тери шикастланишининг олдини олиш (кийимни еҳтиёткорлик билан олиб ташланг ва ҳоказо);

Сабабларни чақирувчи омилларни йўқ қилиш (стероидларни камайтириш ёки олиб ташлаш, овқатланишни оптималлаштириш);

кийиниш пайтида оғриқ синдромининг олдини олиш;

болага мос келадиган косметик бандажлар, бандажни қўллаш ва олиб ташлаш вақтини ҳужжатлаштириш.

Ёмон ҳидли хавфли ўсмаларнинг парчаланиши билан-ҳидни йўқотиш учун маҳаллий фаол углерод, нажас ва сийдик йўллари, метронидазол маҳаллий, асал ва шакар маҳаллий; хона учун - ҳаво спрейи, ароматик ёғлар.

Паллиатив даволанишнинг хусусиятлари:

Бандаж/ямоқни алмаштиришда оғриқ-тез таъсир қилувчи аналгезиклар (гиёҳванд бўлмаган ёки гиёҳванд моддалар), маҳаллий оғриқсизлантирувчи воситалар; оғриқ доимо мавжуд – аналгезикларни мунтазам равишда қабул қилиш.

Алгоритм:

1-қадам: ётоқ яралари ва ишқаланишнинг олдини олиш;

2-қадам: қизариш/масерация пайтида-руҳ ёки кино ямоқлари бўлган малҳамлар;

3-қадам: терининг яраси бўлса-гидроколлоид ямалар;

4-қадам: инфекция билан-гидрогеллар/пасталар, таъсирланган ёки ўлаётган тўқималарни олиб ташланг; селүлит ёки йирингли инфекция билан-сезгирликни аниқлайдиган оғиз антибиотиклари; 5-қадам :катта яра бўшлиқлари билан-гиёҳванд бўлмаган гуруҳларнинг аналгезиклари ёки тўлдириш учун кўпикли бандажлар;

6-қадам: ёмон ҳидли парчаланадиган хавфли ўсмалар учун-ўсманинг катталиги ва ташқи кўринишига таъсир қилиш (қирраларни олиб ташлаш, жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш, радиотерапия, кимётерапия); алгинатлар ёки фаол углерод кўпикли бандажлар; тўлиқ окклюзион бандажлар, метронидазол маҳаллий ва ички ёки ИВ.

7-қадам: қон кетадиган яра – эпинефрин 1:1000 еритмаси маҳаллий; радиотерапия; натрий хлорид изотоник еритмасига қўшилмаган ва намланган бандажлардан фойдаланиш.

Оғриқ синдроми учун паллиатив ёрдам

Оғриқни бошқариш тамойиллари-асосий сабабни даволаш, оғриқ турини аниқлаш (носисептив, нейропатик), оғриқни даволашнинг фармакологик ва фармакологик бўлмаган усулларидан фойдаланиш, болада психосоциал стрессни ҳисобга олиш; оғриқ ҳолатини ва даволанишга жавобни динамикада мунтазам равишда баҳолаш.

Оғриқни даволашнинг фармакологик бўлмаган усуллари:

чалғитувчи усуллар (иссиқлик, совуқ, тегиниш / массаж), транскутан электр нерв стимуляцияси, акупунктур, тебраниш, ароматерапия;

психологик усуллар (чалғитиш, тасвирни жойлаштириш психотехникаси, гевҳеме, когнитив-хулқ-атвор терапияси, мусиқий терапия, гипноз).

Фармакологик усуллар:

Гиёҳванд бўлмаган ва гиёҳванд аналгезиклар:

Фойдаланиш тамойиллари: "оғиз орқали" - иложи бўлса, оғиз орқали, "соат бўйича" - касал бўлишдан олдин мунтазам равишда жадвалга мувофиқ (препаратнинг таъсир қилиш муддатини ҳисобга олган ҳолда); "болага individual ёндашув" - маълум бир боланинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда беҳушлик; "юқорига қараб" - гиёҳвандликдан гиёҳванд аналгезикларга, кейин – оғриқни камайитиришдан олдин опиат дозасини ошириш.

Ёш дозаларида ёрдамчи аналгезиклар (гиёҳванд бўлмаган ва гиёҳванд аналгезикларга қўшимча равишда): асаб илдизлари ва орқа мия сиқилишида кортикостероидлар (дексаметазон, преднизон); асаб шикастланиши билан боғлиқ оғриқлар учун антидепрессантлар (амитриптилин); антиэпилептик дорилар (gabapentin, карбамазепин – фавкуллода ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар) турли хил нейропатик оғриқлар учун; кучланиш ёки санчиқ билан боғлиқ виссерал оғриқлар учун антиспазмолитиклар (гиоссин); мушакларнинг спазмлари учун мушак релаксантлари

Саратон патологияси бўлган болаларда паллиатив ёрдамда оғриқни йўқотиш алгоритми:

1-қадам :гиёхванд бўлмаган аналгетиклар (парацетамол, ibuprofen, +/-ёрдамчи аналгетиклар;

2-қадам: заиф гиёхванд аналгетиклари (tramadol) + гиёхванд бўлмаган аналгетиклар (парацетамол, ibuprofen,) + / - ёрдамчи аналгетиклар;

Қадам рақами 3. кучли гиёхвандлик аналгетиклари (морфин ёки фентанил) +/- гиёхванд бўлмаган аналгетиклар (парацетамол, ibuprofen, +/- ёрдамчи аналгетиклар.

Гиёхванд бўлмаган аналгетиклар

Парацетамол ичига (асетаминофен), тўйинганлик дозаси 20 мг/кг бир марта, сўнгра ҳар 4-6 соатда 10-15 мг/кг қоллаб қувватлаш дозаси; ректал равишда тўйинганлик дозаси 30 мг/кг бир марта, сўнгра ҳар 4-6 соатда мг/кг парваришлаш дозаси; жигар ва буйрак етишмовчилигида дозани камайтириш ва интервални 8 соатгача ошириш керак. 1 дан 29 кунгача бўлган болаларда ҳар 6-8 соатда 5-10 мг/кг; кунига максимал 4 доз; 30 кундан 3 ойгача бўлган болалар. ҳар 4-6 соатда 10 мг/кг, кунига максимал 4 доз. 3-12 ойлик болалар. ва 1-12 ёшдан бошлаб ҳар 4-6 соатда 10-15 мг / кг, кунига максимал 4 доз, битта дозада 1 г дан ошмайди.

Ibuprofen оғиз орқали ҳар 6-8 соатда 5-10 мг / кг; максимал суткалик доза 40 мг / кг.

Заиф гиёхванд аналгетиклари

Tramadol 5-12 ёшдаги болалар учун ҳар 4-6 соатда 1-2 мг/кг (максимал бошланғич дозаси кунига 50 мг*4 марта), агар керак бўлса, ҳар 4 соатда 3 мг/кг (ёки 100 мг) максимал дозага оширинг; 12-18 ёшдаги болалар учун бошланғич дозаси 50 мг / кг ни ташкил қилади. мг ҳар 4-6 соатда, агар керак бўлса, кунига 400 мг гача оширинг.

Кучли гиёхвандлик аналгетиклари

Морфин-Ркда рўйхатдан ўтгандан сўнг: 1-12 ойлигида оғиз орқали дастлабки ўртача терапевтик дозалар. ҳар 4 соатда 0,08-0,2 мг/кг; 12 ойдан катта. оғиз орқали ҳар 4 соатда 0,2-0,4 мг / кг (янги туғилган чақалоқларда ёки буйрак/жигар етишмовчилигида ҳар 6-8 соатда буюрилиши мумкин); оғиз орқали бошқаларга ўтказишда-еквианалгетик дозалар қоидаларидан фойдаланинг (п/к учун морфин дозаси оғиз орқали қабул қилинган дозадан 2 баравар кам; доза морфин оғиз орқали қабул қилинган морфин дозасидан 3 баравар кам).

Морфин "талабга биноан" емас, балки "соат бўйича" тайинланг: қисқа таъсирли морфин – ҳар 4-6 соатда, узоқ муддатли морфин-ҳар 8-12 соатда.

Қисқа таъсирли морфин-Ркда рўйхатдан ўтгандан кейин: бошланғич дозалар: 1-3 ойлигида оғиз орқали ёки ректал. ҳар 4 соатда 50 мкг/кг, 3-6 ойлигида. ҳар 4 соатда 100 мкг, 6 ойдан бошлаб-12 ёшда, ҳар 4 соатда 200 мг/кг, 12-18 ёшда, ҳар 4 соатда 5-10 мг; тери ости bolus ёки реактив (камида 5 дақиқа давомида) 1 ойгача. ҳар 6 соатда 25 мкг / кг, 1-6 ойлигида. ҳар 6 соатда 100 мкг/кг, 6 ойликдан бошлаб-12 ёш, ҳар 4 соатда 100 мкг / кг (максимал бир марталик бошланғич дозаси 2,5 мг), 12-18 ёшдаги болалар учун ҳар 4 соатда 2,5-5 мг (максимал суткалик дозаси кунига 20 мг); узоқ муддатли тери ости ёки ИВ инфузия тезлиги билан: 1 ойгача. 1-6 ойлигида соатига 5 мкг / кг. 6 ойликдан бошлаб соатига 10 мкг/кг.-18 йил, соатига 20 мкг/кг (24 соат ичида максимал 20 мг); бир марталик ва суткалик дозани ошириш: 1-variant-мунтазам қабул қилиш учун морфиннинг бир марталик дозасини олдинги дозанинг 30-50% га ошириш; 2-variant-охирги 24 соат ичида морфиннинг барча дозаларини йиғиш ва олинган миқдорни 6 га бўлиш, ушбу рақам учун ҳар 4 соатда қабул қилинган ҳар бир мунтазам дозани, шунингдек, доимий дозалар кўпайганлиги сабабли, оғриқни йўқотиш учун дозани ошириш керак.

Узоқ муддатли (узоқ муддатли) морфин (ёки секин ажралиб чиқадиган морфин): суткалик доза оғиз орқали тез таъсир қилувчи морфиннинг кунлик дозасига тенг; узоқ муддатли таъсир қилувчи морфиннинг бир марталик дозаси унинг суткалик дозасининг ярмига тенг, тез таъсир қилувчи морфиндан фойдаланиш учун оғриқни йўқотиш учун. Оғриқни тўхтатиш учун морфинни ҳисоблаш: агар мунтазам равишда

қабул қилинганда оғрик "соат бүйича" бўялган морфин дозалари орасида пайдо бўлса, оғрикни тўхтатиш учун морфин дозасини беринг; оғрикни тўхтатиш учун доз ҳар 4 соатда қўлланиладиган бир марталик дозанинг 50-100% ни ташкил қилади ёки қабул қилинган морфиннинг кунлик умумий дозасининг 1/6 қисми сифатида ҳисобланади. ҳозирги вақтда; оғрикни йўқотиш учун дозани 15-30 дақиқадан олдин бериш керак препаратни олдинги қабул қилишдан.

Морфинни бекор қилиш: препаратни аста-секин ҳар 3 кунда 1/3 га бекор қилиш.

Фентанил: оғрик қолдирувчи таъсирга еришилгунга қадар фентанил дозасини оширинг.

Қисқа (тез) таъсир қилувчи фентанил:

Бошланғич битта доз:

трансмукозал равишда 2 ёшдан 18 ёшгача ва тана вазни 10 кг дан 15 мкг/кг гача (агар керак бўлса, максимал дозаси 400 мкг гача оширинг);

интраназал равишда 2-18 ёшда, 1-2 мкг / кг (максимал бошланғич дозаси 50 мкг); 1 ёшгача бўлган ИВ (3-5 дақиқада секин), ҳар 2-4 соатда 1-2 мкг/кг; 1 ёшдан кейин болалар, ҳар 30-60 дақиқада 1-2 мкг/кг; в/в (3-5 дақиқада секин); 1 ёшгача бўлган узок муддатли инфузия - 1-2 мкг/кг (3-5 дақиқада) реактивнинг бошланғич дозасидан бошланг, сўнгра соатига 0,5-1 мкг/кг тезликда титрланг; 1 ёшдан кейин-1-2 мкг/кг реактивнинг бошланғич дозасини бошланг (3-5 дақиқада), кейин соатига 1 мкг/кг тезликда титрланг.

Узок муддатли фентанил (пластирда):

пластирнинг" ҳажми " (ёки дозаси) оғиз морфинининг кунлик эквивалентлик дозаси асосида ҳисобланади: пластларнинг дозасини ҳисоблаш учун оғиз орқали олинган морфин дозасини 3 га бўлиш керак;

пластирни ёпиштиргандан сўнг, оғрикни йўқотиш учун тахминан 12-24 соат керак бўлади;

пластирни биринчи марта 12-24 соат давомида ёпиштиргандан сўнг. аналгетикларни киритиш давом етмоқда (масалан, морфин ҳар 4 соатда);

оғрик қолдирувчи таъсирга еришилгунга қадар фентанил дозаси оширилади

Ёрдамчи аналгетиклар

Амитриптилин оғиз орқали 2 ёшдан 12 ёшгача кечаси 0,2-0,5 мг/кг (максимал 25 мг) (агар керак бўлса, дозани кунига 2 марта 1 мг/кг*га ошириш мумкин), 12-18 ёшда оғиз орқали кечаси 10-25 мг (агар керак бўлса, максимал 75 мг гача ошириш мумкин).

Карбамазепин 2-3 дозада кунига 5-20 мг/кг оғиз орқали қабул қилинади, ножўя таъсирлардан сақланиш учун дозани аста-секин оширинг (фавкулдда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар).

Gabapentin оғиз орқали, 2-12 ёшда: 1 кун 10 мг/кг бир марта, 2 кун 10 мг/кг*кунига 2 марта, 3 кун 10 мг / кг*кунига 3 марта, парваришлаш дозаси 10-20 мг/кг*кунига 3 марта; 12-18 ёшда йиллар: 1-кун 300 мг*кунига 1 марта, 2-кун 300 мг*кунига 2 марта, 3-кун 300 мг*кунига 3 марта, максимал доз 800 мг*кунига 3 марта. Бекор қилиш 7-14 кун давомида аста-секин амалга оширилади, руҳий касаллик тарихи бўлган болаларда қўлланилмайди.

Diazepam (оғиз орқали, трансбуккал, п / к, ректал) 1-6 ёшда, 2-3 дозада кунига 1 мг; 6-14 ёшда, 2-3 дозада кунига 2-10 мг. Оғрик билан боғлиқ ташвиш ва кўрқув учун ишлатилади.

Гиоссина бутилбромиди 1 ойдан бошлаб. 2 ёшгача-ҳар 8 соатда 0,5 мг/кг оғиз орқали; 2-5 ёшда, ҳар 8 соатда 5 мг оғиз орқали, 6-12 ёшдаги болалар, ҳар 8 соатда 10 мг оғиз орқали.

Преднизон кунига 1-2 мг/кг ўртача нейропатик оғрик, суяк оғриғи билан.

Кучли нейропатик оғриклар учун дексаметазон.

Кетамин: 1 ойлик болалар учун оғиз орқали ёки sublingual.-12 ёшда бошланғич дозаси ҳар 6-8 соатда 150 мкг/кг ёки "талабга биноан", самарасиз бўлса, битта дозани

аста-секин оширинг (максимал 50 мг); п/к ёки в/и 1 ойдан катта болаларга узок муддатли инфузия. - бошланғич дозаси соатига 40 мкг / кг ни ташкил қилади, оғриқни йўқотишгача аста-секин оширилади (соатига максимал 100 мкг/кг).

Хаётнинг охирида оғриқ (касалликнинг охириги босқичида):

Онг бузилишининг ривожланиши билан, оғиз орқали дори – дармонларни қабул қилиш қобилиятининг пасайиши, оғиз аналжезикларидан воз кечиш-оғриқни йўқотишнинг муқобил усуллари (трансбуккал, ректал, в/и, назогастрик найча орқали, transdermal ямалар ва тери ости), аналжезикларни юбориш учун портатив шприц насослари, седатив ва антиеметик тери остига; фентанил patch.

Орқа мияни сиқиш учун паллиатив ёрдам:

Сабаблари: интрамедуллар метастазлар, интрадурал метастазлар, екстрадурал сиқилиш (vertebra танасига метастазлар, умуртқа поғонаси кулаши, қон таъминоти бузилиши).

Паллиатив даволаш алгоритми:

1-қадам: дексаметазон (12 ёшгача кунига 1-2 мг/кг, дозани аста – секин парваришлаш дозасига камайтириш; 12-18 ёшда-кунига 4 marta 16 мг, дозани парваришлаш дозасига аста-секин камайтириш билан).

2-қадам: оғриқни бошқариш "оғриқ синдроми учун Паллиатив ёрдам"бандини назорат қилиш.

Судороглар учун паллиатив ёрдам:

Конвулсияларни бошқариш алгоритми:

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

2-қадам: агар конвулсив хужум 5 дақиқа ичида ўтмас-диазепамни ректал (микроклистердаги еритма) ёки трансбуккал равишда 0,5 мг/кг карбамазепин дозасида юбориш (фавқулудда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар). 5 ёшгача бўлган болалар учун бошланғич дозаси кунига 20-60 мг, ҳар икки кунда 20-60 мг, 5 ёшдан бошлаб бошланғич дозаси кунига 100 мг, сўнгра ҳафтасига 100 мг га оширилади. Қўллаб-қувватловчи доз 2-3 дозада кунига 10-20 мг/кг тана вазнига тўғри келади. 5 ёшгача бўлган аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суяқ оғиз дозалаш шаклларида фойдаланиш керак (фавқулудда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар).

3-қадам: агар 5 дақиқа ичида конвулсив хужум тўхтатилмас, 2-босқични такрорланг.

4-қадам: агар 5 дақиқа ичида тутилиш тўхтамаган бўлса-тез ёрдам чакиринг (агар бола уйда бўлса), кўрсатмаларга мувофиқ 0,5 мг/кг дозада diazepam п/к.

5-қадам: агар конвулсиялар 30 дақиқадан кўпроқ вақт давомида тўхтатилмас. - стационар шароитда epileptik ҳолатни даволаш.

Касалликнинг сўнгги босқичида крамплар учун паллиатив ёрдам:

Конвулсияларни бошқариш алгоритми:

1-қадам: карбамазепин - 5 ёшгача бошланғич дозаси кунига 20-60 мг ни ташкил қилади

Ҳар икки кунда 20-60 мг, 5 ёшдан бошлаб бошланғич дозаси кунига 100 мг ни ташкил қилади, сўнгра ҳафтасига 100 мг га оширилади. Болалар учун парваришлаш дозаси 2-3 дозада кунига 10-20 мг/кг тана вазнига тенг. 5 ёшгача аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суяқ оғиз дозалаш шаклларида фойдаланиш керак (фавқулудда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар).

2-қадам: фенобарбитал ИВ yoshi 0-18 ёш 20 мг / кг (максимал 1 г) бир marta ёки юк дозаси шаклида, лекин 1 мг/кг/мин дан тез емас; узок муддатли ИВ ёки тери ости инфузиони yoshi 1 ойдан кам. Кунига 2,5-5 мг/кг, 1 ойликдан бошлаб. 18 ёшгача кунига 5-10 мг / кг (максимал 1 г).

Кўнгил айниши/қайт қилиш учун паллиатив ёрдам:

Агар керак бўлса, иккита қусишга қарши дори – дармонларни тайинлаш уларнинг мувофиқлигини баҳолашдир.

Симпатик асаб тизимига таъсир қилиш учун:

Метоклопрамид ичкарига, и/м ёки и/в секин ёки титрлаш, максимал суткалик доза 500 мкг/кг; 1 ойгача бўлган болалар учун доз. кунига 3-4 марта 100 мкг/кг (фақат ичкарида ёки ичкарида), 1 ойдан бошлаб.-1 ёш (тана вазни 10 кг гача) 100 мкг/кг (максимал 1 мг битта доз) кунига 2 марта, 1-3 ёшда (вазни 10-14 кг) кунига 2-3 марта 1 мг; 3-5 ёшда (тана вазни 15-19 кг) 2 мг 2-3 марта кунига 5-9 ёш (тана вазни 20-29 кг), кунига 2,5 мг*3 марта; 9-15 ёшдаги болалар (тана вазни 30-60 кг), кунига 5 мг*3 марта; 15-18 ёшдаги болалар (вазни 60 кг дан ортик), 10 мг*3 марта кунига.

Хеморесептор Trigger зонасига таъсир қилиш учун medulla облонгата, вагус нерви:

Ondansetron ичкарида, 1-12 ёшда, кунига 2-3 марта 4 мг, 12-18 ёшда, кунига 2-3 марта 8 мг, титрлашда (20 дақиқадан кўпроқ) ёки реактивда (5 дақиқадан кўпроқ) 1-12 ёшда, 5 мг/м² (максимал битта доз 8 мг) кунига 2-3 марта, 12-18 ёшда, кунига 2-3 марта 8 мг, лаксатифлар билан биргаликда буюриш тавсия этилади (ич қотишига ёрдам беради). Ўртача кўнгил айниш/гигжалар учун 1-18 ёшдаги доз кунига 2-3 марта 0,1-0,15 мг / кг ни ташкил қилади.

Дексаметазон оғиз орқали ёки қисқа курсларда, 1 ёшдан кичик, кунига 250 мкг*3 марта, самарасизлиги билан кунига 1 мг*3 марта, 1-5 ёшдан бошлаб бошланғич дозаси кунига 1 мг*3 марта, кунига 2 мг*3 марта оширилиши мумкин, 6-12 ёшда, бошланғич дозаси кунига 2 мг*3 марта, кунига 4 мг*3 марта, 12 ёшдан катта, кунига 4 мг*3 марта оширилиши мумкин

Хеморесептор Trigger зонасига таъсир қилиш учун:

Ичкарида haloperidol, 12-18 ёшда, кечаси 1,5 мг дан, агар керак бўлса, кунига 2 марта 1,5 мг*2 гача (кунига максимал 5 мг*2 марта), давом етган тери ости ёки ИВ инфузион 1 ойликдан бошлаб.-12 ёшда бошланғич дозаси кунига 25 мкг/кг (максимал бошланғич дозаси кунига 1,5 мг), дозани кунига максимал 85 мкг/кг гача ошириш мумкин, 12-18 ёшда бошланғич дозаси кунига 1,5 мг, кунига 5 мг гача ошириш мумкин.

Қон кетиш учун паллиатив ёрдам:

Паллиатив парваришнинг хусусиятлари: ота – оналар билан тушунтириш ва психологик ишлар; қоронғи сочиқлар ва салфеткалар; тиш гўштидан қон кетганда-тишларни тозалаш учун юмшоқ чўтка, антибактериал оғиз ювиш воситалари.

Паллиатив даволанишнинг хусусиятлари: қон кетишининг олдини олиш – ҳайз кўрган қизда – оғиз контрацептивлари, қон ивиши бузилган жигар дисфункцияси билан – оғиз орқали К витамини препаратлари, тромбоцитлар даражаси паст бўлса-тромбоцитларни қуйиш.

Маҳаллий гемостатик даволаш: епинефринни қўллаш 1: 1000 (докани намланг ва ярага ёки қон кетадиган шиллиқ қаватга қўлланг); гемостатик қоламалар (губкалар, поликапрон) тўғридан – тўғри қон кетиш жойига қўлланг; тизимли гемостатик даволаш: етамзилат кунига 10-15 мг/кг дан, фойдаланиш частотаси кунига 3 марта тенг дозаларда. Ташқи томондан қўлланилганда, етамзилат билан намланган стерил tampon (инъекция учун еритма шаклида) ярага қўлланилади.

К витамини-1 ойликдан бошлаб. 12 ёшгача кунига 300 мкг/кг, 12 ёшдан катта 1 мг (оғиз орқали ёки parenteral).

Карбамазепин - 5 ёшгача бошланғич дозаси кунига 20-60 мг ни ташкил қилади, ҳар икки кунда 20-60 мг га кўтарилади, 5 ёшдан бошлаб бошланғич дозаси кунига 100 мг ни ташкил қилади, сўнгра ҳафтасига 100 мг га оширилади. Қўллаб-қувватловчи доз 2-3 дозада кунига 10-20 мг/кг тана вазнига тўғри келади. 5 ёшгача аниқ дозалашни таъминлаш учун карбамазепиннинг суяқ оғиз дозалаш шакллари билан фойдаланиш керак (фавқулодда ҳолатларда 6 ёшгача бўлган болалар).

Қўшимча дорилар рўйхати

- Қўшимча дорилар рўйхати
- Antitumor дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дорилар:

- ondansetron, 8 мг/4 мл инъекция учун еритма, 8 мг таблеткалар;
- трописетрон, 5 мг/5 мл инъекция учун еритма, 5 мг капсулалар;
- 5% 1 мл учун tramadol, оғиз орқали қабул қилиш учун tramadol таблеткаси 50 мг;
- 0,3 мг/мл инъекция учун филграстим еритмаси, рўйхатдан ўтган;
- дексаметазон кўз томчилари.
- Антибактериал воситалар:
- азитромицин, таблетка / капсула, 500 мг; v/i инфузиялар учун еритма тайёрлаш учун музлатилган қуритилган кукун, 500 мг;
- амикасин, инъекция учун кукун, 500 мг/2 мл ёки инъекция учун еритма тайёрлаш учун кукун, 0,5 г;
- амоксициллин / клавулан кислотаси, плёнка билан қопланган таблетка, 1000 мг; 600 мг в/и ва в/и юбориш учун еритма тайёрлаш учун кукун;
- ванкомицин, 500 мг в/и юбориш учун еритма тайёрлаш учун кукун/лиёфилизат;
- гентамицин, инъекция учун еритма 80 мг/2мл 2мл;
- имипинем, инфузион еритма тайёрлаш учун силастатин кукун, 500 мг / 500 мг;
- левофлоксацин, 500 мг/100 мл инфузия еритмаси; 500 мг таблетка;
- сипрофлоксацин, 100 мг/10 мл в/и юбориш учун еритма.
- linezolid, 2 мг/мл инфузия учун еритма;
- меропенем, 500 мг, 1000 мг инъекция учун еритма тайёрлаш учун лиёфилизат / кукун;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг; 200 мг/100 мл инфузион еритма;
- пиперациллин, 4,5 г инъекция учун еритма тайёрлаш учун тазобактам кукун;
- тикарсиллин/клавулан кислотаси, 3000 мг / 200 мг инфузион еритма тайёрлаш учун музлатилган қуритилган кукун;
- сефепим, инъекция учун еритма тайёрлаш учун кукун 500 мг, 1000 мг;
- сефоперазон + сулбактам, инъекция учун еритма тайёрлаш учун кукун 2:
- сипрофлоксацин, 200 мг/100 мл инфузион еритма, 100 мл; 500 мг;
- еритромицин, 250 мг таблетка.
- ертапенем лиёфилизати, инъекция ва инъекция учун еритма тайёрлаш учун 1 г
- сефтриаксон, 250 мг инъекция учун инъекция еритмасини тайёрлаш учун лиёфилизацияланган кукун;
- нетилмицин, инъекция учун еритма 50 мг, в/и юбориш учун 2 мл;
- Сефтазидим, 1000 мг инъекция учун инъекция еритмасини тайёрлаш учун кукун;
- метронидазол, 100 мл – 500 мг в/и инфузиялари учун еритма, 25 0 мг таблеткалар;
- Antifungal дорилар:
- амфотерицин Б, инъекция учун еритма тайёрлаш учун лиёфилизацияланган кукун, 50 мг/shisha;
- вориконазол, 200 мг/shisha инфузион еритма тайёрлаш учун кукун; таблетка, 50 мг; Итраконазол, 100 мг капсулалар;
- каспофунгин, 50 мг инфузион еритма тайёрлаш учун лиёфилизат;
- икафунгин, 50 мг инъекция учун еритма тайёрлаш учун музлатилган қуритилган кукун;
- флуконазол, 150 мг капсула/таблетка; 200 мг/100 мл инфузион еритма;
- посаконазол, оғиз орқали юбориш учун еритма.
- Antiviral дорилар:
- Асусловир, ташқи фойдаланиш учун крем 5%-5,0; планшет 200 мг; инфузион еритма тайёрлаш учун кукун, 250 мг;
- ганцикловир, 500 мг инфузион еритма тайёрлаш учун лиёфилизат;
- оселтамивир, 12 мг/мл оғиз суспензиясини тайёрлаш учун кукун
- Пневмокистоз учун ишлатиладиган дорилар:

- сулфаметоксазол / триметоприм, инфузия еритмасини тайёрлаш учун концентрат (80 мг+16 мг) / мл, 5 мл; 480 мг таблетка;
- Қўшимча иммуносупрессив дорилар:
- дексаметазон, инъекция учун еритма 4 мг / мл 1 мл;
- преднизон, инъекция учун еритма 30 мг / мл 1 мл; таблетка, 5 мг;
- инсон Игг иммуноглобулини, вена ичига юбориш учун еритма 10% 2 г / 20мл ва 5 г / 50мл;
- Сув, электролитлар ва кислота-асос мувозанати, parenteral овқатланиш бузилишларини тузатиш учун ишлатиладиган еритмалар:
- albumin, инфузиялар учун еритма 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл;
- инъекция учун сув, инъекция учун еритма 5 мл;
- декстроз, инфузиялар учун еритма 5% - 250 мл, 500 мл;
- декстроз, инъекция учун еритма 40% - 10 мл, 20 мл;
- калий хлорид, томир ичига юбориш учун еритма 40 мг/мл, 10 мл.
- калций глюконат, инъекция учун еритма 10%, 5 мл;
- калций хлорид, инъекция учун еритма 10% 5мл;
- магний сульфат, инъекция учун еритма 25% 5 мл;
- mannitol, инъекция учун еритма 15% -200,0;
- натрий хлорид, инфузиялар учун еритма 0,9% - 250 мл, 500 мл;
- натрий хлорид, калий хлорид, натрий 200 мл, 400 мл шишадаги инфузиялар учун сирка кислотаси еритмаси;
- натрий хлорид, калий хлорид, натрий асетат инфузиялар учун еритма 200 мл, 400 мл;
- натрий хлорид, калий хлорид, натрий бикарбонат 400 мл инфузия учун еритма;
- Л-аланин, л-аргинин, глицин, л-гистидин, л-изолөсин, Л-лейцин, л-лизин гидрохлориди, л-метионин, л-фенилаланин, Л-пролин, л-серин, л-треонин, л-триптофан, Л-тирозин, л-валин, натрий асетат трихидрат, натрий глицерофосфат пентигидрат, калий хлорид, магний хлорид гексагидрат, глюкоза, калций хлорид диҳидрат, зайтун ва соя ёғи ловия аралашмаси емулсия Д / Инфа.: уч камерали 2 литрли идишлар;
- гидроксиптил крахмал (пентакрамал), 6% 500 мл инфузия учун еритма;
- аминокислоталар комплекси, 80:20 нисбатда зайтун ва соя мойлари аралашмасини ўз ичига олган инфузион емулсия, электролитлар билан аминокислоталар еритмаси, декстроз еритмаси, умумий калория миқдори 1800 ккал 1500 мл уч қисмли идиш;
- нутрикомп * контейнерларда 500 мл.
- Қон ивиш тизимида таъсир қилувчи дорилар:
- гепарин, инъекция учун еритма 5000 ИУ / мл-5 мл, найчадаги жел 100000 у 50 г.
- гемостатик шимгич, ҳажми 7*5*1;
- гемостатик шимгич ерийди, ҳажми 8 * 3.
- Бошқа дорилар:
- оддий insulin, в/и юбориш учун еритма;
- алюминий гидроксиди + магний гидроксиди, оғиз орқали қабул қилиш учун;
- аскорбин кислотаси, в/и юбориш учун еритма 5% 2 мл;
- ipratropium бромид + фенотерол, нафас олиш учун еритма;
- пиридоксин, 50 мг в/и юбориш учун еритма;
- дексаметазон, кўз томчилари 0,1% 8 мл;
- асетазоламид, оғиз таблеткалари;
- диклофенак, оғиз орқали қабул қилиш учун 25 мг таблеткалар;
- етамзилат, оғиз таблеткалари;
- етамзилат, томир ичига юбориш учун 2 мл;
- cetirizine, оғиз орқали қабул қилиш учун сироп;

- каптоприл, 12,5 мг таблетка;
- фамотидин, в/и юбориш учун 10 мг;
- кетопрофен, инъекция учун еритма 100 мг/2 мл, оғиз орқали қабул қилиш учун 100 мг таблеткалар;
- лактулоза, 500 мл дан 667 г/л сироп;
- лидокаин, инъекция учун еритма, 2% 2 мл;
- метронидазол, стоматологик жел 20 г;
- омепразол, 20 мг капсула, 40 мг инъекция учун еритма тайёрлаш учун музлатилган қуритилган кукун;
- пантопрозол, оғиз орқали қабул қилиш учун 20 мг;
- асетоминофен, 200 мг оғиз таблеткаси;
- повидон-ёд, ташқи фойдаланиш учун еритма 1 л;
- salbutamol, nebulizer еритмаси 5 мг / мл-20 мл;
- спиронолактон, 100 мг капсула;
- хлоропирамин, таблеткалар;
- tramadol, инъекция учун еритма 100 мг/2 мл – рўйхатдан ўтгандан кейин;
- tramadol, 50 мг таблеткалар;
- фуросемид, инъекция учун еритма 1% 2 мл, планшетлар;
- хлорхексидин, 0,05% 100 мл еритма;
- хлоропирамин, инъекция учун еритма 20 мг / мл 1 мл;
- метоклопрамид, оғиз таблеткалари;
- allopurinol, 100 мг оғиз таблеткалари;
- 4% натрий бикарбонат, в/и юбориш учун еритма 200 мл;
- метамизол натрий, томир ичига юбориш учун 50% 1 мл;
- дифенхидрамин, томир ичига юбориш учун 10 мг/1 мл.
- Жарроҳлик: йўқ.
- Порт тизимини ўрнатиш
- Кўрсатмалар: Марказий томирга доимий кириш учун такрорий инфузион кимётерапия ўтказилганда. Марказий томирни доимий катетеризация қилишни талаб қилмайди (бу бир қатор асоратларга ега, шу жумладан пневмо-гемоторакс, артерия пункцияси, юқумли асоратлар ва бошқалар).
- Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар: жарроҳлик аралашуви учун умумий бўлган беҳушлик, порт тизимини ўрнатиш соҳасидаги юқумли жараёнлар.
- Ўтказиш усули: асептик шароитда умумий беҳушлик остида, операция майдонини қайта ишлагандан сўнг, Марказий томирга игна билан инъекция қилинади, сўнгра игнага ингичка металл ўтказгич киритилади, унга махсус катетер киритилади. Кичкина тери кесмаси амалга оширилади ва порт тери остига ўрнатилади, сўнгра порт ва томирга ўрнатилган катетер уланади. Кесиш бир нечта косметик тикувлар билан тикилган.
- Даволашнинг бошқа турлари: йўқ.
- Мутахассислар маслаҳати учун кўрсатмалар:
- психолог билан маслаҳатлашиш-қўллаб-қувватловчи терапия босқичида ва кўрсатмаларга мувофиқ;
- радиолог билан маслаҳатлашиш-радиация терапияси босқичида;
- невропатолог билан маслаҳатлашиш-агар сиз нейролеукозга, асаб тизимининг бошқа патологиясига шубҳа қилсангиз.
- Реанимация ва реанимация бўлимига ўтказиш учун кўрсатмалар:
- онгни зулм қилиш;
- ҳаётий функцияларнинг кескин бузилиши: онг ҳолатидан қатъи назар, гемодинамика, нафас олиш, ютиш;
- конвулсив синдром;
- ўткир ўсма лизиси синдромида ОБЕ ривожланиши;

- қайтарилмайдиган геморрагик синдром.
- Даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари:
- индуксия протоколдан кейин терапияга жавоб-миелограммадаги бластлар сони 5% дан кам;
- ўлим (индуксияда, ремиссияда);
- юқумли асоратлар сони;
- геморрагик асоратлар сони;
- қон қуйиш асоратлари сони;
- диагностика процедураларидан келиб чиқадиган асоратлар сони.
- Фақат битта гуруҳ вакилидан фойдаланиш ёки уларнинг комбинацияси мумкин
- Ушбу протокол барча тўлиқ дори-дармонларни тақдим етмайди, чунки агар бирга келадиган патология мавжуд бўлса, масалан, юқумли асоратлар бўлса, тегишли тавсияларда кўрсатилган дорилар буюрилади. Даволовчи шифокорнинг хоҳишига кўра ва тор мутахассисларнинг маслаҳати билан синдромли ёки симптоматик терапия буюрилиши мумкин.

О ўзбекистон Республикасида ро ўйхатдан о ўтказилмаган дори воситаларини клиник протоколга киритиш бепул тиббий ёрдамнинг қафолатланган микдори доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суг ўурта тизимида қоплаш учун асос бо ўлмайди.

Кейинги бошқарув – вазиятни яхшилаш учун беморлар педиатр, умумий амалиёт шифокори назорати остида уйга юборилади. Mobil паллиатив гуруҳ мавжуд бўлган жойларда беморни уйда муомала бўйича текшириш.

Самарадорлик кўрсаткичлари оғрик синдроми, қусиш, конвулсиялар, қон кетишини назорат қилишдир.

- **Ишлатилган адабиётлар рўйхати** (протокол матнидаги санаб ўтилган манбаларга ҳаволаларни талаб қилади).

1. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
2. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
3. Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. // Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г., Том IV– Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г.Румянцева, Е.В.Самочатовой. М, Медпрактика-М. 2004. P. 518–537.
4. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз // Педиатрия: национальное руководство в 2 т. М, ГЭОТАР-Медиа. 2009. P. 944–955.
5. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 16. P. 1541 – 1552.
6. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 2015. Vol. 62, № 1. P. 61–73.

7. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
8. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep. 2018. P. 275–288.
9. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH, 2017. Vol. 4, № 4. P. 147–149.
10. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p. Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
13. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
14. Новикова И.А. et al. Стандарт российско -белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей // Онкогематология. 2018. Vol. 13(1). P. 73–82.
15. Литвинов Д.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы // Доктор.Ру. 2015. Vol. 10(111). P. 30–37.
16. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
17. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // Current Opinion in Pediatrics. 2009. Vol. 21, № 1. P. 1–8.
18. Hunger S.P. et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // Pediatr. Blood Cancer. 2013. Vol. 60, № 2. P. 344–348.
19. Bürger B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 184–188.

20. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. 2009. 448 p.
21. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
22. Schultz K.R. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children’s Cancer Group (CCG) // *Blood*. 2007. Vol. 109, № 3. P. 926–935.
23. Gaynon P.S. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. // *Cancer*. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
24. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2018. Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
25. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 3. P. 295.
26. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Frontiers in Oncology*. Frontiers Research Foundation, 2014. Vol. 4 MAR.
27. Borowitz M.J. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children’s Oncology Group study // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
28. Conter V. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
29. Schrappe M. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
30. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // *Педиатрия*. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
31. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Опыт имизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // *Педиатрия*. 2009. Vol. 87(4). P. 19–28.

32. Sramkova L. et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 48, № 1. P. 93–100.
33. Shen Z. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 755.
34. Sanchez-Garcia J. et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 3. P. 396–402.
35. Balduzzi A. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // *Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
36. Schrauder A. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24, № 36. P. 5742–5749.
37. Ribera J.M. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 16–24.
38. Duval M. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
39. Румянцева Ю.В. et al. Профилактика нейролейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом: стратегия Москва -Берлин // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2009. Vol. 8 (2). P. 5–14.
40. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 142–146.
41. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // *Semin. Hematol*. 2013. Vol. 50, № 3. P. 185–196.

42. Karachunskiy A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
43. Румянцева Ю.В. et al. Эффективность протокола ALL -MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Терапевтический архив*. 2010. Vol. 7. P. 11–20.
44. Karachunskiy A. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone - Long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2015. Vol. 29, № 9. P. 1955– 1958.
45. Möricke A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia*. 2010. Vol. 24, № 2. P. 265–284.
46. Фукс О.Ю. et al. Ранний ответ на терапию при использовании П ЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза // *Гематология и трансфузиология*. 2007. Vol. 52(6). P. 22–26.

47. Kumar K. et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia and Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 2. P. 256– 262.
48. Schrappe M. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2012. Vol. 366, № 15. P.1371–1381.
49. Richards S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. [Review][Erratum appears in *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1729 Note: Attarbarschi, A [corrected to Atta // *Pediatr. Blood Cancer*. Vol. 60, № 2. P. 185–195.
50. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 3. P. 257–268.
51. Pui C.H. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
52. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 2. P. 179–181.

53. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children's Oncology Group (COG) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 54. P. 788.
54. Schultz K.R. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.
55. Short N.J. et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2017. Vol. 30, № 3. P. 193–200.
56. Porkka K. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2008. Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
57. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 125, № 2. P. 194 – 204.
58. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 235–241.
59. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 4. P. 351–356.
60. Kotb A. et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // *Experimental Hematology*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 67. P. 1–Pui C.H. et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 8. P. 464–470.
61. Richards S. et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 1783–1788.

62. Shukla N. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, № 3. P. 431–435.
63. Miano M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53, № 9. P. 1693–1698. P.440-442.
64. Gossai N. et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant*. 2014. Vol. 49, №
66. Liu A.P. et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide // *Ann Hematol*. 2016. Vol. 95(3). P. 501–507.
67. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 27, № 1. P. 44–49.
68. Winter S.S. et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology group Study AALL0434 // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
69. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports*. Current Science Inc., 2018. Vol. 13, № 4. P. 265–274.
70. Zwaan C.M. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *Br. J. Haematol*. 2017. Vol. 179, № P. 284–293.
71. Dunsmore K.P. et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 30, № 22. P. 2753–2759.
72. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 12. P. 1057 – 1067.
73. Algeri M. et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 11, № 12. P. 945–956.

74. Von Stackelberg A. et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2016. Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.
75. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis // *Hematology. NLM (Medline)*, 2019. Vol. 24, № 1. P. 199–207.
76. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, №16. P. 2767–2778.
77. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
78. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. Vol. 33, № 1.
79. Schröder H. et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // *Dan. Med. Bull.* 2001. Vol. 48, №4. P. 275–277.
80. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology*, 2017. Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.
81. Hill F.G.H. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 124, № 1. P. 33–46.
82. Kelly M.J. et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.*, 2014. Vol. 89, № 10. P. 992–997.
83. Vora A. et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary

Therapy // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 9. P. 919–926.

84. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

Ташкилотлар

Россия трансфузиологлар ассоциацияси <http://www.transfusion.ru>

“ Клиник гемостазиология” илмий жамияти <http://www.hemostas.ru>

Россия ижтимоий ривожланиш Соғлиқни сақлаш вазирлигининг

Гематологик тадқиқот маркази <http://www.blood.ru>

Россия соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожланиш вазирлиги Д.Рогачёва номидаги болалар гематологияси, онкологияси ва иммунологияси федерал илмий клиник маркази <http://www.fnkc.ru>

Санкт-Петербург ФМБА гематология ва трансфузиология илмий тадқиқот институтиРоссия <http://www.bloodscience.ru>

Ташкилотлар

Россия трансфузиологлар ассоциацияси <http://www.transfusion.ru>

“ Клиник гемостазиология” илмий жамияти <http://www.hemostas.ru>

Россия ижтимоий ривожланиш Соғлиқни сақлаш вазирлигининг

Гематологик тадқиқот маркази <http://www.blood.ru>

Россия соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожланиш вазирлиги Д.Рогачёва номидаги болалар гематологияси, онкологияси ва иммунологияси федерал илмий клиник маркази <http://www.fnkc.ru>

Санкт-Петербург ФМБА гематология ва трансфузиология илмий тадқиқот институтиРоссия <http://www.bloodscience.ru>

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник протоколига қуйидаги ҳолларда киритишга рухсат берилади:

- – ни киритиш ўзига хос асосга эга бўлиши керак, яъни – препарати ушбу патологияни даволашда қўлланилишини исботлашнинг юқори даражасига эга (қайси бирини тавсифлайди);

- препарат ушбу касалликни даволашда рўйхатдаги мавжуд дорини таққослашда самаралироқ.

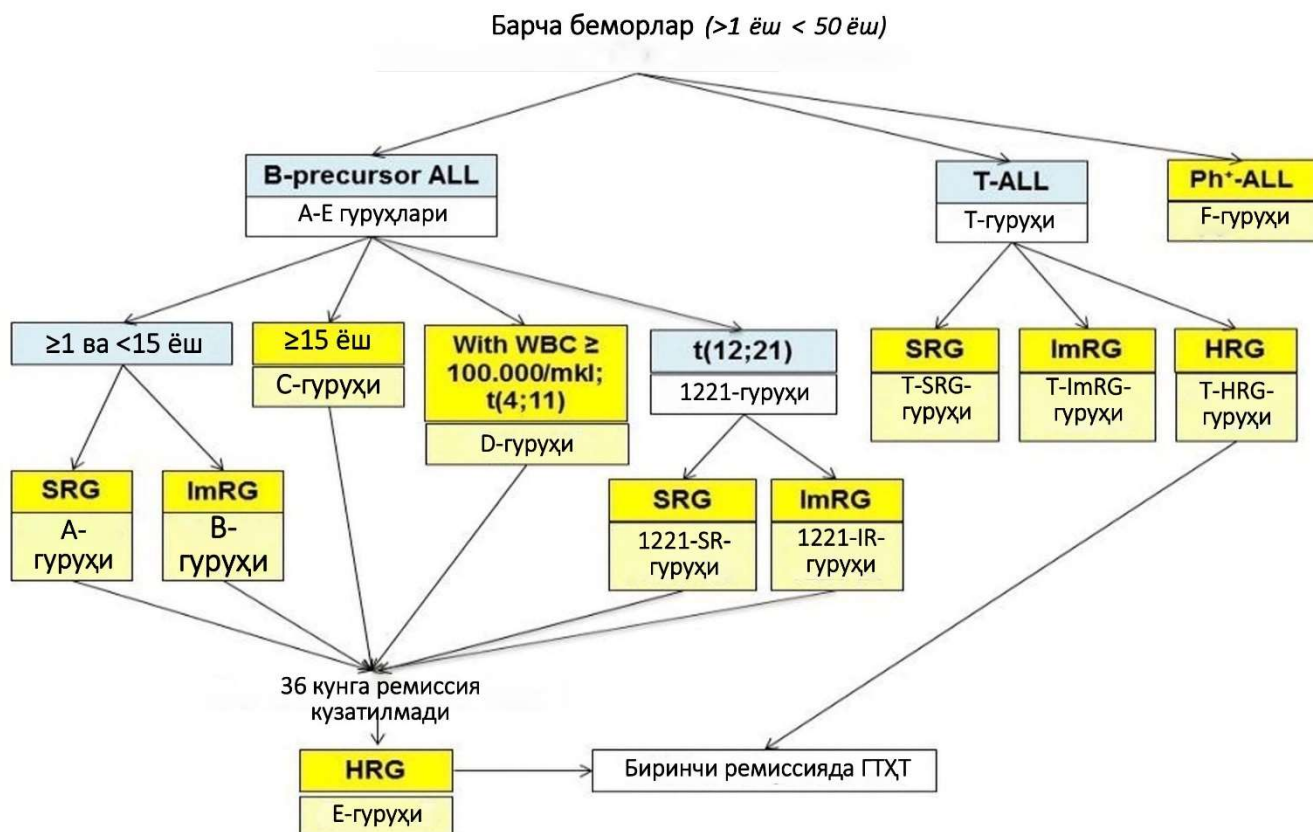
* - бу дорилар клиник протокол матнида (*) белгиланган ва Ўзбекистон Республикасида дори рўйхатга олинмаганлиги ҳақидаги маълумотлар кўрсатилган, орфан дорилар учун эса орфаннинг мақоми кўрсатилган.

ИЛОВА 1

**18 ёшгача бўлган ЎЛЛ билан касалланган беморларни даволаш
баённомалари**
ALL-MB 2015 Россия тадқиқот гуруҳи баённомаси бўйича
даволашнинг асосий қоидалари ва схемалари

АЛЛ-МБ 2015 тадқиқотида "хавф гуруҳи" ўрнига "терапевтик гуруҳ" атамаси ишлатилган. Терапевтик гуруҳ терапияни бошлашдан олдин аввалдан аниқланиб, генетик тадқиқот натижаларини олгандан кейин белгиланади. Терапиянинг 36 кунда (В-ўтмишдош ҳужайралар ЎЛЛ учун) ҳамда 15 ва 36 кунда (Т-ЎЛЛ учун) ҳар бир бемор такроран баҳоланади. Агар даволашга нисбатан ёмон жавоб қайд этилса, бемор юқори хавф остидаги гуруҳлардан бирига ўтказилади. Маълум бир терапевтик гуруҳ учун баённомани фақатгина барча дастлабки маълумотлари аниқ бўлган ва керакли текширувлардан ўтган беморларгагина қўллаш зарур. Агар қайсидир банд учун қандайдир маълумот (мисол учун, иммунофенотиплаш, дастлабки люмбал пункция амалга оширилмаган бўлса), бемор маълум бир терапевтик гуруҳга киритила олмайди, ва унинг учун терапевтик режа индивидуал тарзда тадқиқот раҳбари томонидан клиниканинг бошқа шифокорлар билан биргаликда ишлаб чиқилади.

ALL-MB 2015 тадқиқотларида терапевтик гуруҳларга ажратиш



Терапевтик гуруҳларга ажратиш мезонлари

Барча беморлар бошидан бласт ҳужайраларнинг иммунотипига қараб В-ўтмишдош ҳужайрали ЎЛЛ ва Т-ЎЛЛга ажратилади. Ph-мусбат ЎЛЛ (t(9;22); BCR-ABL1) билан касалланган беморлар алоҳида гуруҳ (F гуруҳ)га ажратилади.

В-ўтмишдош ҳужайрали ЎЛЛ билан касалланган беморлар қаторига қуйидагилар киради:

- Ҳар қандай ёшдаги ва бошқа белгилар бор-йўқлигидан қатъи назар **t(12;21)ли беморлар** алоҳида ажратилади. Қўшимча клиник аломатлар бор-йўқлигига қараб улар 2 гуруҳга бўлинади: «1221 -SR» гуруҳ («стандарт ҳавф» беморлари) ва «1221-IR» гуруҳ («оралиқ ҳавф» беморлари). «1221-SR» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $<30 \times 10^9/\text{л}$ ва қоражигар (талок) ўлчами <4 см, МАТ (марказий асаб тизими) ҳолати I/II. «1221-IR» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ ва/ёки қоражигар (талок) ўлчами ≥ 4 см ва/ёки МАТ ҳолати III (бир белгининг ўзи етарли).
- Ёшдан қатъи назар **D терапевтик гуруҳидаги** беморларда дастлабки лейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ («D1» гуруҳи) ва/ёки дастлабки лейкоцитоздан қатъи назар t(4;11) мавжудлиги («D2» гуруҳи). Бунда дастлабки

лейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ бўлган ва t(12;21)га эга беморлар «D1» гуруҳига киритилмайди.

- Бошқа беморлар ёшга қараб стратификация қилинади (ажратилади): 15 ёшдан кичик беморлар қўйидаги белгилар бор-йўқлигига қараб терапияни қабул қиладилар: «А» гуруҳи – «стандарт хавф» беморлари ва «В» гуруҳи – «оралиқ хавф» беморлари. «А» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $< 30 \times 10^9/\text{л}$ ва қоражигар (талоқ) ўлчами < 4 см, МАТ ҳолати I/II. «В» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ ва/ёки қоражигар (талоқ) ўлчами ≥ 4 см ва/ёки МАТ ҳолати III (бир белгининг ўзи етарли).
- 15 ёшдан катта беморлар алоҳида «С» терапевтик гуруҳига ажратилади.
- В-ўтмишдош хужайрали барча терапевтик гуруҳлар («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR»)даги беморлар терапиянинг 36 кунда ремиссия мавжуд бўлмаса юқори хавф гуруҳи («Е» гуруҳи)га ўтказилади.

T-ЎЛЛ билан касалланган беморлар ёшларидан қатъи назар 3-та терапевтик гуруҳлар (қуйи, ўрта ва юқори хавф гуруҳлар) га ажратилади. Стратификация бласт хужайралардаги CD1a ва T-хужайрали рецепторлар (TCR – T cell receptor) экспрессиясига ҳамда терапиянинг 8, 15 ва 36-кундаги натижаларга асосан амалга оширилади. Ҳар бир гуруҳ (« T-LR», «T-IR», «T-HR») учун ўз терапевтик қатори кўзда тутилган.

«T-LR» гуруҳи: «CD1a+, TCR+» дастлабки лейкоцитоз $< 500 \times 10^9/\text{л}$ ва терапиянинг 8- (< 1000 бласт хужайралари/мкл периферик қонда) ва 15- ($< 30\%$ суяк илигида) кунда яхши жавоб қайтариши шарти билан ҳамда терапиянинг 36- кунда ремиссияга эришилиши шарти билан. Агар терапиянинг 8- кунда периферик қон мклда ≥ 1000 бласт хужайралари бўлса, беморлар T-IR гуруҳига ўтказилади.

«T-IR» гуруҳи: «CD1a+, TCR+» ёки «CD1a-, TCR-» терапиянинг 15-кунда ($< 30\%$ суяк илигида) яхши жавоб қайтарлиши ва терапиянинг 36-кунда ремиссияга эришилиши шарти билан.

15- кунда ёмон натижа ($\geq 30\%$ суяк илигида) қайд этилса ёки терапиянинг 36-кунда ремиссияга эришилмаса, T-LR ва T-IR гуруҳи беморлари юқори хавф гуруҳи (T-HR) га ўтказилади.

Пациенты с вариантом экспрессии «CD1a-, TCR+» экспрессия тури бўлган беморлар бошидан T-HR гуруҳига киритилади.

Терапевтик режалар

«А», «В», «1221-SR», «1221-IR» гуруҳи беморлари индукция, учта консолидация ва мустаҳкамлаш терапиясини олади. «В» гуруҳидаги 10 ва ундан катта ёшдаги беморларда қўшимча 12 Гр дозада краниал нурлантириш ўтказилади. «1221 -SR» гуруҳидаги терапия «А» гуруҳидаги терапиядан, «1221-IR» гуруҳиники эса – «В» дан асосан фарқ қилмайди. Улар орасидаги яқона фарқ шундаки, «1221» гуруҳидаги беморлардан ҳеч бирига краниал нурлантириш амалга оширилмайди.

«С» гуруҳидаги беморлар индукциядан сўнг 6 консолидацияларни умумий миқдори 36-та бўлган аспарагиназа, бироқ 5 000 ЕД дозада (шундай қилиб, аспарагиназа кумулятив дозаси ALL-MB 2002 ва ALL-MB 2008 тадқиқотларига кўра оралиқ хавф гуруҳидаги беморларга мос келади), ва мустаҳкамлаш терапиясини қабул қилишади. МАТ дастлабки шикастланмаган мазкур гуруҳдаги беморлар нурлантирилмайди.

«D1» гуруҳи беморлари индукция, уч консолидация, 12 гр дозада краниал нурлантириш ва мустаҳкамлаш терапиясини қабул қиладилар. Мазкур гуруҳдаги беморларга ПЭГ - аспарагиназа индукциянинг 5-суткасида (одатда ўсимталарнинг катта ўлчамдалигини инобатга олган ҳолда индукциянинг 3- кунда эмас). «D2» гуруҳидаги терапия «D1» гуруҳидаги терапияга ўхшаш, лекин реиндукцияга бортезомиб қўшилган.

«T-LR» ва «T-IR» гуруҳи беморлари индукция, 3 консолидация ва мустаҳкамлаш терапиясини қабул қиладилар. Мазкур гуруҳ беморларида МАТ дастлабки шикастланиши кузатилмаган тақдирда, нурлантириш ўтказилмайди. «T-IR» гуруҳи беморлари индукция терапиясининг қўшимча 2- фазасини оладилар (Protocol 1b).

«F» гуруҳи беморлари индукция, 3 консолидация, 12 гр дозада краниал нурлантириш ва мустаҳкамлаш терапиясини оладилар. Индукциянинг 15-кунидан бошлаб, бутун терапия (шу жумладан, мустаҳкамлаш терапияси) мобайнида ва терапия тугаганидан кейин камида 3 йил давомида, беморлар доимий тарзда 300 мг/м²/сут дозада иматинибни қабул қиладилар (агар молекуляр жавоб қайтарилиши назорати/мониторинги жараёнида иматиниб дозасини кўпайтиришга ёки препаратни тирозинкиназанинг бошқа ингибиторига алмаштиришга зарурат туғилмаса).

«А», «В», «С», «1221», «T-LR», «T-IR» гуруҳлари барча беморларида марказий асаб тизимининг дастлабки шикастланганлиги (МАТ III) қайд этилса, улар тегишли терапевтик гуруҳи учун мўлжалланган баённомага асосан даволанадилар ва уларда 12 гр дозада қўшимча краниал нурлантириш ўтказилади.

«Е» ва «T-IR» гуруҳи беморлари (юқори хавф гуруҳи беморлари) индукция тугашига «F1» ва «F2» паллиатив кимёвий терапия блокларинини

оладилар. Кейинчалик, ремиссия ҳолати ва бласт хужайраларининг иммунологик мансублилига қараб (-Т-ЎЛЛ/Т-ЎЛЛ эмас), интенсив кимёвий терапиянинг турли хил блокларига баъзи ҳолларда неларабин ёки клофарабин қўшилган экспериментал терапия ҳам ўтказилади. Баъзи ҳолларда «Е» гуруҳи беморларига анти -CD19 моноклонал биспецифик антитана ҳисобланган блинатумумаб препарати билан даволаш ҳам тавсия этилиши мумкин. «Е» ва «Т-НР» гуруҳи барча беморларига (юқори хавф беморлари) ремиссияга эришилгандан сўнг юқори хавфдаги кимёвий терапия доирасида иложи борича қисқа вақтда мажбурий тарзда албатта ҳар қандай турдаги аллоген Суяк илиги трансплантацияси ўтказилиши лозим (донорлар мавжудлиги ва техник имкониятларга қараб).

Шунинг учун ушбу гуруҳнинг барча беморларига НЛА-типлаш ва НЛА-ўхшаш донорни излашни бошлаш ишлари беморлар мазкур терапевтик гуруҳга ажратилганидан кейиноқ амалга оширилиши керак.

Терапия схемаси

Индукция

- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига 2 марта 12 соат оралиғи билан. 1-кундан 28-кунга қадар. Тўлиқ бир суткалик дозага ўсимтанинг дастлабки массасига қараб секин-аста эришилади. Терапиянинг 29-кунидан дексаметазон дозаси камайтириб борилади: 29 -31 кунлари – 3 мг/м², 32-34 кунлари – 1,5 мг/м², 35-36 кунлари – 0,75 мг/м²; кейинчалик дексаметазон бутунлай бекор қилинади.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² томир ичига терапиянинг 3-кунида томизилади (в/в капельно).
- Винкрестин – 1,5 мг/м² (максимал доза – 2 мг) 8, 15, 22, 29 ва 36-кунлари томир ичига қуйилади (в/в струйно).
- Даунорубицин – 45 мг/м² терапиянинг 8 ва 22-куни томир ичига томизилади. «А» ва «1221-SR» гуруҳлари беморлари учун 22-куни фақатгина 15-кун ҳолатига кўра илик суягида 10%дан кўпроқ бласт хужайралари аниқлансагина юборилади.
- Иматиниб – «F» гуруҳи беморларига индукциянинг 15-кунидан бошлаб 300 мг/м²/сут per os дозада. Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – бемор ёшига қараб даволанишнинг 0/1, 8, 15, 22, 29 ва 36-кунлари.

Ёшга қараб интратекал терапия учун мўлжалланган препаратлар дозалари:

Ёш	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
-----------	--------------------	------------------	--------------------

	(мг)	(мг)	(мг)
1 ёшдан кичик	6	20	4
1 ёшдан 2 ёшгача	8	30	6
2 ёшдан 3 ёшгача	10	40	8
3 ёшдан катта	12	50	10

Агар 36 кунга МРД жавоби ижобий бўлса Блинотумумаб(блинцито) дориси беморнинг вазнига қараб схема бўйича 2 курс қилинади.

Консолидация 1

- Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² 2 per os ҳар куни (7 -12-ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 12-17-ҳафта мобайнида
- Метотрексат – 30 мг/м² 2 мушаклар ичига ҳафтада 1 марта (7 -12- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 12-17-ҳафта мобайнида

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

- Аспарагиназа – мушаклар ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилгандан аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан кейин, (7-12- ҳафта; «Т-IR» гуруҳига – 12-17-ҳафта); «А», «С», «1221-SR» гуруҳлари учун – 5 000 Ед/м² дозада, «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» гуруҳлари учун – 10 000 Ед/м² дозада
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб 7-, 9-, 11- ва 13-ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – 12-, 14-, 16- ва 18-ҳафтада
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига икки марта 12 соат оралиғи билан 10 кун мобайнида, кейин 3 кун ичида тез бекор қилинади –13-14-ҳафталар; «Т-IR» гуруҳига – 18-19-ҳафта.
- Винкристин– 1,5 мг/м² 2 (максимал доза – 2 мг) 85-, 92- кунда (13-, 14-ҳафта) томир ичига қўйилади (в/в струйно); «Т-IR» гуруҳига – 124-, 131-кунда (18-, 19- ҳафта).
- Даунорубицин – 30 мг/м² 2 томир ичига томизилади (в/в капельно). Икки марта «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» гуруҳларига – 44- ва 65-кунда (7-, 10- ҳафталар), «Т-IR» гуруҳига – 79- ва 93- кунлари (12, 14-ҳафталар); ва бир марта «С» гуруҳига – 85 куни (13- ҳафта).
- Иматиниб – «F» гуруҳи беморлари 300 мг/м²/сут per os доимий равишда бутун консолидация давомида оладилар.
- Бортезомиб – «D2» гуруҳи беморлари 1,3 мг/м² 2 дозада болус тарзда (жуда ҳам тез) 3-5 сония ичида томир ичига қўйилиб, физиологик эритма билан катетер ёрдамида 85, 89, 92, 96- кунлари ювиб ташланади (13, 14-ҳафта).

Консолидация 2

- Меркаптопурин – кунига 50 мг/м² per os ҳар куни (15 -20- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 20-25- ҳафта.
- Метотрексат – 30 мг/м² мушаклар ичига ҳафтада бир марта (15-20-ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 20-25- ҳафта.

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

- Аспарагиназа – мушаклар ичига ҳафтада бир марта метотрексат юборилгандан сўнг аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан сўнг, (15-20- ҳафта ; «Т-IR» гуруҳига – 20 -25- ҳафта); «А», «С», «1221-SR» гуруҳлари учун – 5 000 Ед/м² дозада, «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» гуруҳлари учун – 10 000 Ед/м² дозада
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – 141- куни бир марта (21- ҳафта) «А», «(нур терапияси ўтказилиши режалаштирилган) В», «D1», «D2», «F», «1221-SR» гуруҳлари учун; «(нур терапияси ўтказилмайдиган) В», «1221 -IR», «С», «Т-LR» гуруҳлари учун 4 марта 15,17,19 ва 21- ҳафтасида; «Т-IR» гуруҳига – 20, 22, 24 ва 26- ҳафтада.
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига икки марта 12 соат оралиғи билан кейинчалик 3 кун ичида тез бекор қилинади – 21-22- ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – 26-27- ҳафтада.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 141, 148- куни (21, 22-ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 180, 187- куни (26, 27- ҳафта) томир ичига қуйилади
- Даунорубицин – 30 мг/м² томир ичига томизилади. Икки марта «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» гуруҳларига – 98 ва 121- куни (15, 18-ҳафталарда), «Т-IR» гуруҳига – 135 ва 156 куни (20, 23- ҳафталарда); ва бир марта «С» гуруҳига – 141- куни (21- ҳафтада).
- Иматиниб – «F» гуруҳи беморлари бутун консолидация давомида 300 мг/м²/сут per os дозада.
- Бортезомиб – «D2» гуруҳи беморларига 1,3 мг /м² дозада болюс тарзда (жуда ҳам тез) 3 -5 сония ичида томир ичига қуйилиб, сўнгра физиологик эритма билан катетер ёрдамида 141, 145, 148, 152- куни (21, 22- ҳафта) ювилади.

Консолидация 3

- Меркаптопурин – кунига 50 мг/м² per os ҳар куни (23 -28- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 28-33- ҳафта.
- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада 1 марта (23-28- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 28-33- ҳафта

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

- Аспарагиназа – мушак ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилганидан сўнг аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан сўнг, (23-28-

хафта; «Т-IR» гуруҳига – 28-33- ҳафта); «А», «С», «1221-SR» гуруҳлари учун – 5 000 Ед/м² дозада, «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» гуруҳлари учун – 10 000 Ед/м² дозада.

- Инtrateкал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – 1 марта 197 кун (29- ҳафтада) «А», «(нур терапияси) В», «D1», «D2», «F», «1221-SR» гуруҳлари учун; 4 марта «(нур терапияси кўзда тутилмаган) В», «1221 -IR», «С», «Т-LR» и «Т-IR» гуруҳлари учун 23, 25, 27 ва 29- ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – на 28, 30, 32 ва 34- ҳафтада.
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига 2 марта 12 соат оралиғи билан 10 кун мобайнида, кейин 3 кун ичида тез бекор қилинади – 29-30- ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – 34-35- ҳафта.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 197, 204 кун томир ичига қуйилади (29, 30- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 232, 239 кунига (34, 35- ҳафта).
- Даунорубицин – 30 мг/м² томир ичига томизилади. 1 марта «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» гуруҳлари учун – 163 кун (24- ҳафта); «С» ва «Т-IR» гуруҳларига – 197 кун (29- ҳафта).
- Иматиниб – «F» гуруҳи беморлари доимий равишда бутун консолидация давомида 300 мг/м²/сут дозада per os
- Бортезомиб – «D2» гуруҳи беморлари 1,3 мг/м² дозада болус тарзда (жуда ҳам тез) 3-5 секунд ичида томир ичига қуйилиб, физиологик эритма билан катетер ёрдамида 197, 201, 204, 208- кунлари (29, 30- ҳафта) ювилади.

Консолидация 4 (фақат «С» гуруҳи беморлари)

- Меркаптопурин – кунига 50 мг/м² per os ҳар кун (31-36- ҳафта)
- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада 1 марта (31-36- ҳафта)

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

- Аспарагиназа – мушак ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилгандан кейинок аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан кейин, (31-36- ҳафта); 5 000 Ед/м² дозада
- Инtrateкал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – бир марта 253- кун (37- ҳафта).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига 2 марта 12 соат оралиғи билан 10 кун мобайнида, кейин эса 3 кун ичида – 37-38- ҳафтада тез бекор қилинади.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 253, 260- кунлари (37, 38- ҳафта) томир ичига қуйилади.
- Даунорубицин – 30 мг/м² томир ичига томизилади. 1 марта 253- кун (37- ҳафта).

Консолидация 5 (фақат «С» гуруҳи беморлари).

- Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² per os ҳар кун (39-44- ҳафта).

- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада 1 марта (39-44- ҳафта).

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

- Аспарагиназа – мушак ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилгандан сўнг бир сутка (кун-у тун) ўтгандан (39-44- ҳафта); 5000 Ед/м² дозада
- Инtrateкал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – бир марта 309- куни (45- ҳафта).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os 2 марта 12 соат оралиғи билан 10 кун давомида кейин 3 кун ичида тез бекор қилинади – 45-46- ҳафталар.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 309, 316- кунлари (45, 46- ҳафта) томир ичига қўйилади.
- Даунорубицин – 30 мг/м² томир ичизга томизилади. Бир марта 309- куни (45- ҳафта).

Консолидация 6 (фақат «С» гуруҳи беморлари)

- Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² per os ҳар куни (47-52- ҳафта).
- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада 1 марта (47-52- ҳафта).

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

- Аспарагиназа – мушак ичига ҳафтада 1 марта раз метотрексат қабул қилинганидан сўнг аниқ бир сутка ўтгандан сўнг, (47-52- ҳафта); 5 000 Ед/м² дозада
- Инtrateкал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – бир марта 365- куни (53- ҳафта).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига икки марта 12 соат вақт оралиғи билан 10 кун мобайнида, кейин 3 кун ичида бекор қилинади – 53-54- ҳафталар
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 365, 372- куни (53, 54- ҳафта) томир ичига қўйилади.

Индукциянинг иккинчи фазаси (Ib баённома) (фақат «Т-IR» гуруҳи беморлари).

- Циклофосфамид– 1000 мг/м² дозада, 43 ва 71- куни 1 соатга томир ичига томизилади.
- Месна – 400 мг/м² циклофосфамид инфузиясидан олдин томир ичига, шунингдек, препарат юборилгандан сўнг 4 ва 8 соатга.
- Цитарабин – 75 мг/м²/сут дозада, томир ичига қўйилади, 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 ва 66, 67, 68, 69- кунлари (4 марталаб 4-кунлик блоклар бўйича).
- Меркаптопурин – 60 мг/м²/сут дозада, per os, 43-дан 71- кунга қадар (умумий 28 кун; 4 ҳафта)

- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб 52 ва 66- кун.

Юқори хавф гуруҳлари беморлари терапияси («Е» ва «Т-НН»

гуруҳлари)

Блок F1-F2

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, рет/ос ёки томир ичига 3 марта; 1 – 5; 11 – 15- кунлар.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) томир ичига қуйилади; 1, 6 ва 11- кун.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² томир ичига 1- кунда 24 соатда. Умумий дозадан 1/10, оғир доза сифатида томир ичига 30 дақиқада томизилади. Умумий дозадан 9/10 узоқ томир ички инфузияси сифатида 23,5 соатда.
- Кальций фолинати – 15 мг/м² томир ичига 42, 48 ва 54 –чи метотрексат инфузияси соатида

Лейковорин дозасини ва микдорини кўпайтириш қондаги

метотрексат концентрациясига боғлиқ.

- Цитарабин – 2 000 мг/м² 2 томир ичига 3 -соатлик инфузия сифатида 11- ва 12- кунлари. 4 марта 12 соат оралиғи билан.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 4 ва 14- кунлар.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1 ва 15- кунлар.

НН-1 Блоки

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, рет/ос ёки томир ичига 3 марта; 1 – 5- кунлар.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) томир ичига қуйилади; 1 ва 6- кунлар.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² 24 соатга 1- куни қуйилади.
- Умумий дозадан 1/10, оғир доза сифатида 30 дақиқада томир ичига қуйилади, умумий дозадан 9/10 узоқ томирички инфузия сифатида 23,5 соатда.
- Кальций фолинати – 15 мг/м² метотрексат инфузиясининг 42, 48 ва 54- соатларида

Лейковорин дозасини ва микдорини кўпайтириш қондаги

метотрексат концентрациясига боғлиқ.

- Циклофосфамид – 200 мг/м² 1 соатда томир ичига томизилади; 2– 4- кунлар. 5 марта 12 соат оралиғи билан.
- Месна – 70 мг/м² циклофосфан инфузиясидан олдин томир ичига, ҳамда препарат юборилгандан кейин 4 ва 8 соатда.

- Цитарабин – 2 000 мг/м² 3-соатлик инфузия сифатида 5- куни. 2 марта 12 соат оралиғи билан.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 6- куни.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1- куни.

HR-2 Блоки

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os ёкт томир ичига 3 марта; 1, 5- кунлар.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² томир ичига 24 соатда 1-куни.
- Умумий дозадан 1/10, оғир доза 30 дақиқада умумий дозадан 9/10 узок томирички инфузия сифатида 23,5 соатда томир ичига томизилади.
- Кальций фолинат – 15 мг/м² томир ичига метотрексат инфузиясининг 42, 48 ва 54-соатида.

Лейковорин дозасини ва миқдорини кўпайтириш қондаги метотрексат концентрациясига боғлиқ.

- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 6- куни.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1-куни.
- Виндезин – 3 мг/м² (максимал бир марталик доза 5 мг) томир ичига 1 ва 6-кунлар.
- Ифосфамид – 800 мг/м², томир ичига 1 соат давомида, 2, 4- кунлар. 5 марта 12 соат оралиғи билан.
- Месна – 400 мг/м² томир ичига ифосфамид инфузиясидан олдин, ҳамда препарат юборилгандан сўнг 4 ва 8 соатда.
- Даунорубицин – 30 мг/м², 24 соатда томир ичига томизилади, 5- куни.

HR-5 Блоки

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os ёкитомир ичига 3 марта; 1, 3- кунлар.
- Клофарабин – 52 мг/м² (30 ёшдан кичик беморларга) томир ичига 2 соатда томизилади, 1, 5-кунлар
- Циклофосфамид – 300 мг/м² 1 соатда томир ичига томизилади; 1, 5- кунлар. 5 марта 24 соат оралиғи билан.
- Месна – 100 мг/м² томир ичига циклофосфан инфузиясидан олдин, ҳамда препарат юборилганидан сўнг 4 ва 8 соатда.
- Этопозид – 100 мг/м² 2, 3, 5-кунлар, 2 соатда томир ичига томизилади. 3 марта 24 соат оралиғи билан.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1-куни.

HR-6 Блоки

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os ёки томир ичига 3 марта; 1, 5-кунлар.
- Неларабин – 1 400 мг/м² томир ичига 1 соатда; 1, 3, 5-кунлар.
- Цитарабин – 300 мг/м² томир ичига 3 марта, 3, 5-кунлар. 6 марта 12 соат оралиғи билан.
- Циклофосфамид – 200 мг/м² томир ичига 1 соатда томизилади; 1 – 5-кунлар. 5 марта 24 соат оралиғи билан.
- Месна – 70 мг/м² томир ичига циклофосфан инфузиясидан олдин, ҳамда 4 ва 8 соатда препарат юборилганидан сўнг.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 6- куни.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 6-куни.

HR-7 Блоки

- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут, per/os ёки икки марта томир ичига; 1 – 5-куни.
- Клофарабин – 52 мг/м² (30 ёшдан кичик беморларга) томир ичига 2 соатда томизилади, 1-5- куни.
- Цитарабин – 1000 мг/м² томир ичига 3 соатлик инфузия сифатида, 1-5-кунлари. 5 марта 24 соат оралиғи билан.
- Идарубицин – 8 мг/м², 6 соатда томир ичига томизилади, 3-5- кунлари

Краниал нурлантириш

Нур терапияси 10-15 яшар «В» терапевтик гуруҳи беморларида, «D» ва «F» терапевтик гуруҳларининг 3 ёшдан катта барча беморларида ўтказилади. Барча терапевтик гуруҳлари учун нурлантириш дозаси бир хил бўлиб, 12 Гр ни ташкил этади.

Нур терапияси айрим мезонлар бўйича бошқа гуруҳга мансуб бўлсада, бироқ МАТ дастлабки шикастланиши бўлган (МАТ ҳолати III) барча беморларда ўтказилади. Нурлантириш дозаси 1 ёшдан 3 ёшгача беморлар учун 8 Гр, 3 ёшдан катта беморларга – 12 Гр.

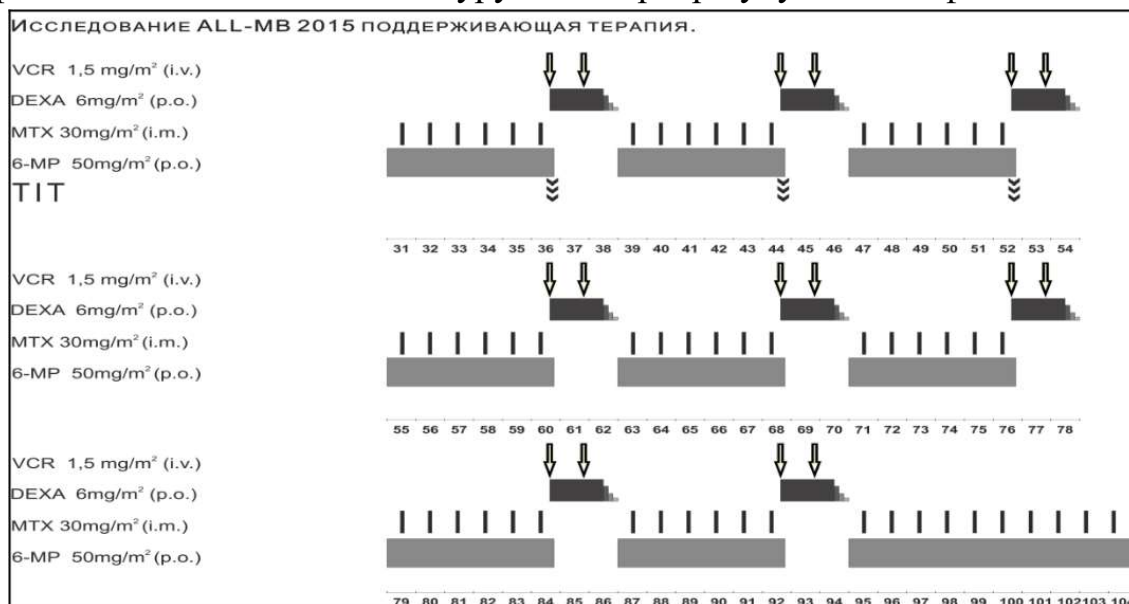
Нурлантириш даврида 2 марта интратекал тарзда препаратлар юборилади (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ҳафтада бир марта.

Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² per os ҳар куни бутун краниал нурлантириш давомида. 6-МП дозаси қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

Мустаҳкамлаш терапияси

Мустаҳкамлаш терапияси «А», «В», «D 1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR» терапевтик гуруҳи беморлари учун баённоманинг 31-

ҳафтасида бошланади. «С» гуруҳи беморлари учун терапиянинг 55-ҳафтасида бошланади. «Т-IR» гуруҳи беморлари учун – 36-ҳафтада.



Қўллаб-қувватловчи терапия даволашнинг умумий давомийлиги – 2 йилгача давом этиб, 6 та Меркаптопурин+Метотрексат ҳафталик курсларидан ташкил топган, ундан кейин 2 ҳафталик «Дексаметазон+Винкрестин» реиндукция даври келади, 1 марта интратекал тарзда 3 та препарат (метотрексат, цитарабин, преднизолон) юборилади. Интратекал терапия фақат терапиянинг 1-йилида ўтказилади.

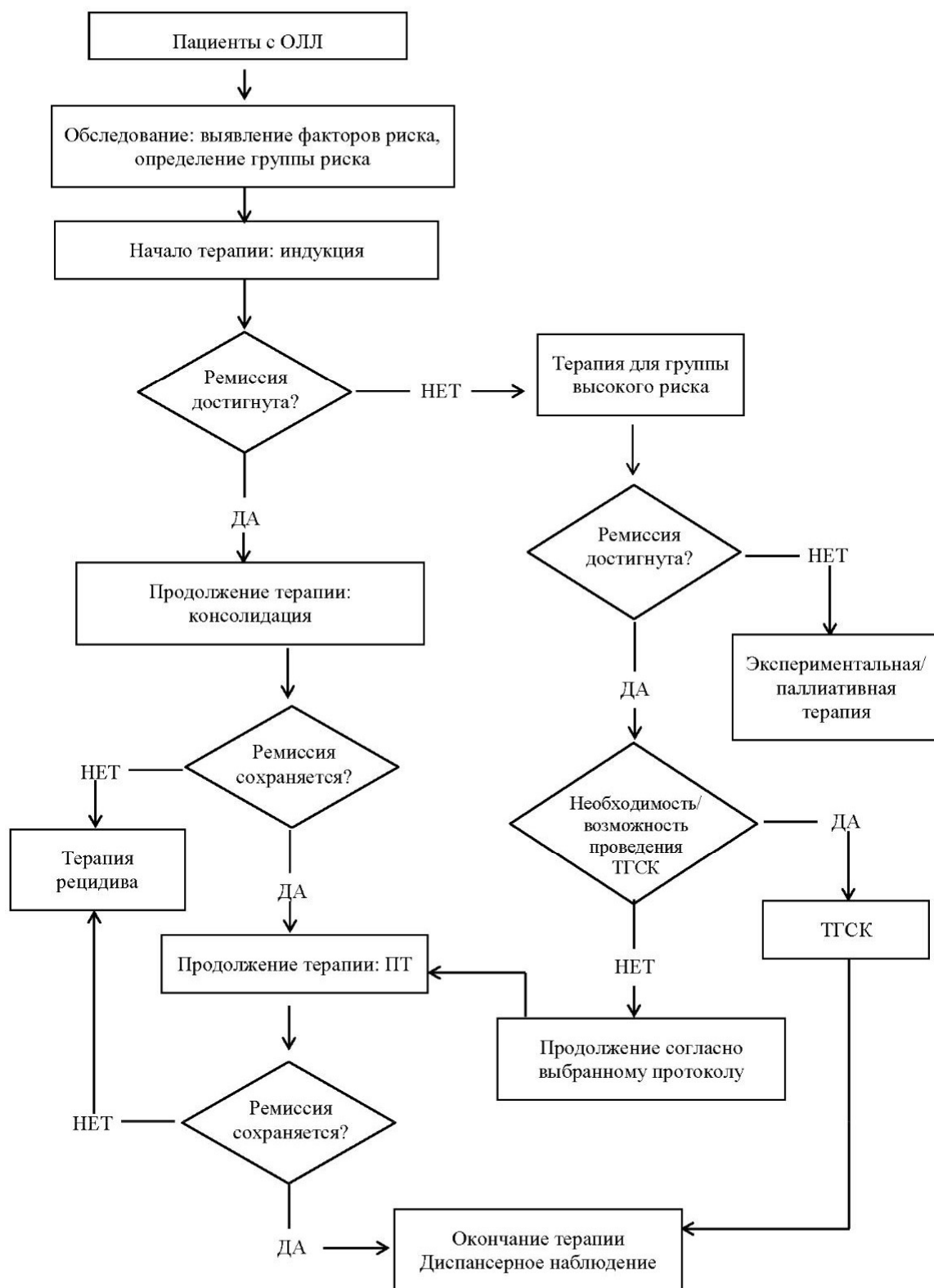
- Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² per os ҳар куни.
- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада бир марта.

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга ҳам тўғриланади.

- Дексаметазон – per os ҳар куни 10 кун давомида, кейин 3 кун ичида тез бекор қилинади. Препаратнинг бир суткалик дозаси икки марталикка ажратилиб, 12 соат оралиғидан ярим дозадан қабул қилинади.
- Винкрестин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) ҳафтада 1 марта (реиндукциянинг 1- ва 8- кунлари) томир ичига қуйилади.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб 37, 45 ва 53-ҳафтада (биринчи винкрестин билан ҳар реиндукцияда). Кейин интратекал терапия ўтказилмайди. Нур терапиясидан кейинги интратекал терапия икки препарат (цитарабин, преднизолон) билан ўтказилади.

ИЛОВА 2. Беморларни олиб бориш алгоритми

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)



ИЛОВА 3. Ота-оналар учун маълумот

Лейкоз ёки лейкомия – суяк илиги касаллиги бўлиб, халқ тилида “оқкон касаллиги” деб ҳам аталади. Лейкемияда табиий қон ишлаб чиқариш

бузилади: бунда ноодатий етилмаган қон ҳужайраларининг – лейкоцитларнинг ўтмишдошлари ортиқча миқдорда ишлаб чиқарилади. Ушбу бласт ҳужайралари суяк илигида тўпланиб ва кўпайиб, табиий қон ҳужайраларининг ишлаб чиқарилиши ва ишлашига тўсқинлик қилиб, касалликнинг асосий белгиларини келтириб чиқаради. Бундан ташқари, бу ўсимта ҳужайралари лимфа тугунларида, жигарда, талокда, марказий асаб тизимида ва бошқа аъзоларда тўпланиб, муайян белгиларни/симптомларни келтириб чиқариши ҳам мумкин.

Ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) – болалар ва ўсмирлардаги лейкознинг энг кенг тарқалган тури бўлиб, у болалардаги (100 мингта боладан йилига 3-4-тасида) қон ишлаб чиқариш тизимининг барча ўсимтавий касалликларининг 75-80% ташкил қилади. Одатда ЎЛЛ 14 ёшгача пайдо бўлади; болаларда ЎЛЛ билан касалланиш чўққиси 2-5 ёшларга тўғри келади. Ўғил болаларда бу касаллик қизларга нисбатан кўпроқ учрайди. «Ўткир» тушунчаси сурункали лейкоздан фарқли ўлароқ касалликнинг тез ривожланишига ишора қилади. «Лимфобласт» тушунчаси касалликнинг асосини ташкил этадиган етилмаган ҳужайралар – лимфобластлар, яъни лимфоцитларнинг ўтмишдолари эканлигини англатади.

ЎЛЛ ҳар хил белгилар билан тавсифланади ва ҳар хил беморларда турлича кечиши мумкин. Кўзга ташланадиган белгиларнинг аксарияти қон ишлаб чиқаришнинг жиддий бузилишлари билан боғлиқ. Одатда анемия ва ўсимтавий интоксикациянинг намоён бўлиши қуйидаги белгилар билан тавсифланади: заифлик/ҳолсизлик, рангпарлик, иштаҳанинг йўқолиши, вазн йўқотиш, тез-тез юрак уриши (тахикардия). Тромбоцитлар етишмаслиги тери ва шиллиқ пардаларда кичик қон кетишлар, милклардан қон кетиши, бурун ва ичакдан қон кетиш, кўкариш, қонталаш жойлар билан намоён бўлади. Бласт ҳужайралари тўпланиши туфайли лимфа тугунлари – хусусан, бўйин, қўлтиқ ости ва чов лимфа тугунлари тез-тез катталашади. Кўпинча жигар ва талок ҳам катталашади. Тўлиқ лейкоцитларнинг етишмаслиги иммунитетнинг пасайишига ва кўпинча юқори иситма билан инфекциялар ривожланишига олиб келади.

Лейкемик ҳужайралар бутун танага тарқалиб, нафақат қон таркибидаги ўзгаришларга олиб келади. Лейкемик ҳужайралар суяк бўшлиқлари ва суяк илигини тўлдиргани сабабли суяклар ва бўғимларда оғриқлар ҳам пайдо бўлиб, баъзида патологик (яъни касаллик натижасида) суяк синиши вужудга келиши мумкин. Ўсимта ҳужайралари жигарда, талокда ва лимфа тугунларида тўпланиши мумкин, қоринда оғриқ пайдо бўлиши мумкин. Баъзида ЎЛЛ бошқа аъзоларда ҳам: кўзлар, буйраклар, ўғил болаларда моятлар ва қизларда тухумдонларда ҳам ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин, ўғил болаларда жинсий шикастланишлар кўпроқ учрайди. Кўп ҳолларда марказий асаб тизимининг шикастланиши – нейролейкемия ҳам кузатилади.

Кузатилган барча белгилар бошқа касалликлар билан боғлиқ бўлиб, ЎЛЛга

хос бўлмаслиги мумкинлиги сабабли, даволашни бошлашдан олдин шошилиш тарзда касалхонада амалга ошириладиган лаборатория диагностикаси зарур бўлади.

ЎЛЛда қоннинг одатдаги клиник таҳлилида ўзгаришлар бўлади: қизил қон таначалари ва тромбоцитлар даражаси пасайиши, бласт ҳужайралари пайдо бўлиши ва лейкоцитлар сони кўпайиши мумкин. Аммо охириги ташхис учун суяк илиги ҳужайраларидан намуна олиш талаб этилади, бунинг учун суяк илиги тешилиши (пункция қилиниши) керак.

Морфологик текширувда ўткир лимфобласт лейкоз ташхиси суяк илигида бласт ҳужайраларининг 25% дан кўпроғи топилганда қўйилади. Аммо барибир аниқроқ тадқиқотлар ўтказилиши талаб этилади: цитокимёвий (ҳужайраларни бўйаш, бу уларнинг табиатини аниқроқ аниқлаш имконини беради), цитогенетик (лейкемик ҳужайралардаги хромосомалар тузилишини ўрганиш) текширувлар, иммунофенотиплаш (ҳужайра юзасида оксил молекулаларини ўрганиш). Гап шундаки, нафақат ЎЛЛ ташхисини қўйиш, балки ЎЛЛнинг ўзига хос вариантини аниқлаш ҳам муҳим. Бу терапияни режалаштиришнинг муҳим шарти ҳисобланади.

Лейкоз ташхиси қўйилгач, терапияни режалаштириш жараёнида суяк илигидан бошқа яна қанча аъзолар иштирок этганини аниқлаш керак. Аниқроқ маълумотлар ултратовуш ва рентген текшируви, магнит-резонанс томография ва компьютер томографияси каби диагностика усуллари ёрдамида олинади. ЎЛЛ ташхиси пайтида марказий асаб тизимининг ҳолати ҳам текширилади. Орқа мия суюқлиги (ликвор)нинг таҳлили беморда марказий асаб тизимининг шикастланиши – нейролейкемия бор-йўқлигини аниқлаш имконини беради. Таҳлил қилиш учун ликвор намунаси орқа мия каналининг пункцияси (люмбал пункция) ёрдамида олинади.

Даволашдан олдин (ва даволаш жараёнида) боланинг юрак фаолияти ва юрак уриши текширилади (электрокардиограмма – ЭКГ ва эхокардиограмма – ЭхоКГ ёрдамида).

Кенг қамровли лаборатория тадқиқотлари боланинг ҳолатини объектив баҳолашга ва метаболик касалликлар ёки ҳар қандай аъзолар функцияларини аниқлашга ёрдам беради. Даволаш пайтида мазкур ўзгаришлар албатта ҳисобга олиниши керак. Зарур бўлиб қолиши мумкин бўлган қон қуйиш учун беморнинг қон гуруҳи ҳам аниқланади.

Кимётерапия ЎЛЛни даволашда марказий ўринни эгаллайди. Баъзи беморларда марказий асаб тизимида қўшимча тарзда нур терапияси ва / ёки илдиз ҳужайралари трансплантацияси ўтказилади. Терапиянинг мақсади барча аъзолардаги лейкемик ҳужайраларни иложи борича бутунлай йўқ қилишдир. Кимётерапиянинг интенсивлиги ва давомийлиги, нур терапияси ва трансплантацияга бўлган эҳтиёж ва прогноз лейкокемия тури, турли омиллар ва касалликнинг терапияга нисбатан қайтарилган жавобига

боғлиқ.

Кимётерапия – бу хужайралар бўлинишини блоклайдиган ёки ўсимта хужайраларини ўлдирадиган дорилар (цитостатиклар) билан даволаш. Даволаш ишлари кўпроқ самара бериши учун турли хил дорилар комбинацияси қўлланилади.

Ҳозирги ЎЛЛни замонавий даволаш усуллари беморларни хавф гуруҳларига ажратишдан иборат. Айнан терапевтик гуруҳларга ажратиш келгусида касалликни прогнозлаш ва режа асосида беморларни даволашга имкон яратади. Мазкур гуруҳлар оддий (стандарт), юқори хавф ва шунга ўхшаш хавф даражаларига кўра тузилади. У ёки бу гуруҳга беморни кўшишда кўп омилларга эътибор қаратилади. Ўз ўрнида, юқори хавф гуруҳидаги беморлар (яъни бошланғич прогнози ёмонроқ бўлганлар) кўпроқ интенсив терапия оладилар, қуйи хавф (хавфи пастроқ) гуруҳида эса камроқ интенсив терапия қўлланилиши мумкин, бу эса кераксиз захарланиш ва оғир асоратлардан сақланишга ёрдам беради.

Қоидага асосан, ЎЛЛ терапияси 3-та босқичдан иборат:

Ремиссия индукцияси – бу интенсив кимётерапиянинг бошланғич босқичи бўлиб, унинг мақсади қисқа вақт ичида иложи бориша кўпроқ лейкоз хужайраларини ўлдиришдан ва ремиссияга эришишдан иборат. Бу босқич тахминан 6-7 ҳафтани ўз ичига олади. Ремиссия деганда суяк илигида 5% кам бласт хужайралари борлиги ва қонда уларнинг умуман йўқ бўлиб, табиий қон ишлаб чиқариш тизими тикланганлигини англатади. Мазкур босқичда турли хил ўсимтага қарши препаратлар қўлланилади. Индукция 95% кўпроқ болаларда ремиссияга эришишга ёрдам беради. Ремиссия консолидацияси (маҳкамлаш/ушлаб қолиш) касаллик рецидивдан сақланиш мақсадида қолиб кетган нотабиий хужайраларни йўқ қилишга қаратилган. Ушбу босқичнинг умумий давомийлиги бир неча ойларни ташкил этиб, даволашнинг аниқ бир баённомасига чамбарчас боғлиқ.

Бундан ташқари, реиндукция тушунчаси ҳам мавжуд: бу индукция пайтида ўтказиладигандек покимётерапиянинг ремиссияга эришилгандан сўнг вақти-вақти билан такрорланиб турадиган циклларини билдиради. Реиндукция лейкомик хужайраларнинг миқдорини кўшимча тарзда камайтиришга ёрдам бериб, ремиссиянинг “ишончлилигини” оширишга ёрдам беради.

Мустаҳкамлаш терапияси ремиссияни сақлаб қолиш, яъни индукция ва консолидация босқичларидан сўнг рецидив хавфини кўшимча тарзда камайтириш учун амалга оширилади. Мазкур босқичда кимёвий препаратларнинг унча юқори бўлмаган дозалари тайинланади. Бунинг хусусияти шундаки, терапия узоқ вақт мобайнида (даволаниш бошланганидан бошлаб 2 йил) ва узлуксиз амалга оширилади.

Индукция ва консолидация босқичларида кимёвий терапевтик препаратлар асосан стационар шароитда томир ичига ва мушак ичига юборилади.

Мустаҳкамлаш терапияси унчалик интенсив бўлмаган даволаш босқичи бўлиб, бунда шифохонада бўлиш талаб этилмайди (реиндукция даври бундан мустасно).

Санаб ўтилган босқичларда нейрорлейкемияни даволаш ва олдини олиш учун кимёвий препаратлар интратекал тарзда, яъни орқа мия каналига люмбал пункциялар орқали юборилади. Баъзан дорилар бош мия қоринчаси (бош миядаги алоҳида бўшлиқ)га бош терисининг тагига ўрнатиладиган Оммайя махсус резервуари орқали юборилади. Баъзи беморларда мияни нурлантириш амалиёти – краниал нурлантириш ҳам ўтказилади. ЎЛЛни даволаш давомида қариндош ёки қариндош бўлмаган донордан суяк илигини трансплантация қилиш ҳам қўлланилиши мумкин. Агар даволаш режасига кўра трансплантация ўтказиш кўзда тутилган бўлса, унда бу амалиёт ремиссияга эришилгандан сўнггина амалга оширилади. Одатда трансплантация юқори хавф мавжуд бўлгандагина тайинланади, чунки ЎЛЛ стандарт терапиянинг самараси кўп ҳолларда, айниқса болаларда, кўпроқ.

Афсуски, барча санаб ўтилган чора-тадбирларга қарамасдан, баъзида ЎЛЛ рецидивлари ҳам – суяк илиги рецидиви, экстрамедулляр рецидив (яъни суяк илигидан ташқарида, мисол учун, марказий асаб тизими ёки моят/тухумдонларнинг шикастланиши) ёки бирлашган рецидив юзага келади. Бундай ҳолларда рецидивга қарши терапия ўтказилади. ЎЛЛ кимёвий терапияси юқори самара берсада, кўп ҳолларда жуда оғир кечилади ва кўшимча жиддий таъсирларга ҳам эга. Шундай қилиб, даволаниш мобайнида қон ишлаб чиқариш бузилиб, беморда анемияга қарши кураш учун жуда паст даражада эритроцитлар ва тромбоцитлар бўлгани сабабли қон кетишини олдини олиш учун донор қонининг компонентлари – тромбоцитлари қуйилиши керак бўлади. Донор лейкоцитлари (гранулоцитлари) жуда камдан-кам ҳолларда, оғир инфекцион ҳолатларда қўлланилади.

Кимётерапиянинг кўшимча таъсирларига кўнгил айланиши, қайд қилиш, соч тўкилиши киради. Ҳар бир цитостатик кўшимча таъсирга эга. Кўп ҳолларда улар вақтинчалик бўлади, лекин баъзан даволанишнинг бутун курсини қамраб олади.

Кимётерапияда жиддий муаммони алергик реакциялардан тортиб, ҳаётга таҳдид солувчи ҳолат – шишлар, нафас олишнинг қийинлашиши, кучли қичималар ва бошқалар билан ажралиб турувчи анафилактик шок ташкил этади. Шундай қилиб, нисбатан тез-тез аспарагиназага алергия кузатилгани сабабли ушбу препаратнинг аналогларини қўллашга эҳтиёж пайдо бўлади.

Лейкемиянинг ўзи ҳам, уни даволашда қўлланиладиган кимётерапия ҳам организмнинг турли инфекцияларга чидамлилигини кескин камайтиришига қарамасдан, даволаниш вақтида беморларга сурункали ва юқумли (инфекцион) асоратларнинг олдини олиш ва даволаш учун самарали

антибактериал ва замбуруғларга қарши препаратлар керак бўлади.

ЎЛЛни интенсив даволашда беморнинг турмуш тарзи жиддий чекланади. Махсус парҳез ва қатъий гигиена талабларига риоя қилиш керак. Инфекцияларни олдини олиш учун ташқи дунё билан алоқа чекланади. Тромбоцитлар сонининг жуда пастлиги сабабли, ҳар қандай жароҳат етишидан ҳимоя қилиниш зарур, хатто милқдан қон кетишини олдини олиш учун тиш чўткасидан фойдаланиш ҳам тақиқланади. Ремиссияга эришилгандан сўнг, бу жиддий чекловлар аста-секин камаяди. Шифокорлар ва ҳамширалар ҳар бир беморга даволанишнинг тегишли босқичида нима мумкин ва нималар тақиқланишини айтиб ўтишади.

Агар ЎЛЛ даволанмаса, бир неча ойлар ёки ҳафталар ичида беморнинг ўлимига олиб келади. Аммо, замонавий даволаш баённомалардан фойдаланилса, ЎЛЛда жуда яхши натижалар кўринади: болаларнинг 80% га яқини тузалиши мумкин (баъзи манбаларда, масалан, 85% гача болалар шифо топиши қайд этилган).

