

O'zbekiston Respublikasi
Sog'liqni saqlash vazirining
2025 yil "23" iyundagi
180-sonli buyrug'iga
ilova

**O'ZBEKISTON SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
BOLALAR GEMATOLOGIYASI, ONKOLOGIYASI VA IMMUNOLOGIYASI
ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI**

**"BOLALARDA O'TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA"
NOSOLOGYASI BOYICHA MILLIY KLINIK
PROTOKOLLARI**

TOSHKENT – 2025



«TASDIQLAYMAN»

BOG'LATM direktori

D.Sh. Polatova

« _____ » 2025 yil

**"BOLALARDA O'TKIR LIMFOBLASTIK
LEYKEMIYA"
NOSOLOGYASI BOYICHA MILLIY KLINIK
PROTOKOLLARI**

TOSHKENT – 2025

"BOLALARDA O'TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA" NOSOLOGYASI BOYICHA TASHXISLASH VA DAVOLASH MILLIY KLINIK PROTOKOLI

TOSHKENT – 2025

I KIRISH QISMI

Milly klinik protokoli Otkir lymphoblastic leukemia bilan origan bolalarga tibby yordam

1. Otkir limfoblastlar leukozlar – bu T-yoki V-huzhaira o'tmishdoshlari mutatsiyalari natijasida paydo bo'ladigan qo'n tiziming klonal kasalliklarning heterogene guruhidir.

Bu milliy clinics protokollari НКТ-11 A82, A82.0, A82.1, A82.9 bo'yicha ashkhisi qo'yilgan bemorlar uchun ishlab chikilgan bwlib, DPM (turli darazadagi gematolog shifoxonalari) ha foidalanish uchun mu.

- **Protokol kodi:** МКВ-10 kodi: С 91.0 O'tkir limfoblast leykemiya

1. Xalkaro tasnifi - НКТ-10/11 kodi

ХКТ-10		ХКТ-11	
Код	Номи	Код	Номи
С91.0	Ўткир лимфобластли лейкоз	2A70	В-лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
С91.5	Катталар Т-хужайрали лейкози	2A71	Т-лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
С91.7	Бошқа аниқланган лимфоид лейкоз	2A7Z	Аниқланмаган лимфоид хужайралардан келиб чиққан осимталар
С91.8	Беркитт типдаги етилган В-хужайрали лейкоз		
С91.9	Лимфоид лейкоз, аниқланмаган		
С83.5	Лимфобластли (диффуз) лимфома		
https://mkb-10.com/index.php?pid=1504		https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553	

- **Milliy klinik protokol va standartlarni ishlab chiqilgan sana:** 2025 yil va qayta ko'rib chiqishning ehtimoliy sanasi: 2027 yil;

- **Milliy klinik protokol va standartlarni ishlab chiqish uchun mas'ul bo'lgan tashkilot:** Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi;

- **Asosiy mualliflar ro'yxati, qo'shimcha mualliflar jamoasi (to'liq ismi, ish joyi, unvoni / lavozimi):**

- **Asosiy mualliflar ro'yxati:** qo'shimcha mualliflar jamoasi (to'liq ismi, ish joyi, unvoni/lavozimi): **Polatova D.Sh.** – tibbiyot fanlari doktori, professor, Bolalar gematologiyasi, Onkologiya va klinik Immunologiya markazi direktori (BGOvaKIM)

Maxamadaliyeva G.Z., -O'zbekiston Respublikasi Bosh gematologi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya markazi (RIIAGM) transplantatsiya bo'limi boshlig'i; Toshkent

Berger I.V. -tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya markazi (RIIAGM) Bosh shifokori o'rinbosari, Toshkent

Ibragimova S.Z. - tibbiyot fanlari doktori bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 1-onkogematologiya bo'limi boshlig'i (BGOvaKIM)

Yerimbetova I.O. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi (BGOvaKIM) 3-onkogematologiya bo'limi boshlig'i

Aripova N. B. - bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 2-onkogematologiya bo'limi boshlig'i (BGOvaKIM)

Babaxanova N.N. -tibbiyot fanlari nomzodi, bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 1-onkogematologiya bo'limi gematologi (BGOvaKIM).

Rizaeva F.A. -tibbiyot fanlari nomzodi, bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 1-onkogematologiya bo'limi gematologi (BGOvaKIM)

Nigmatov X.K. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 3-onkogematologiya bo'limi gematologi (BGOvaKIM)

Nurumbetov Sh.M. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi 1-onkogematologiya bo'limi gematologi (BGOvaKIM)

Abdullaev M.M. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi 2-onkogematologiya bo'limi gematologi (BGOvaKIM)

Yakubova A.K. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi (BGOvaKIM) kunduzgi bo'lim boshlig'i

Abduraxmanova N.N. -bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi (BGOvaKIM) shifokor-transfuziologi

Mamatqulova D.F. - tibbiyot fanlari nomzodi. bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi (BGOvaKIM) konsultativ poliklinikasi gematologi.

Kilicheva G. H. -tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya markazi (RIIAGM) markazining fizioterapevti

Inoyatov H.P. -tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi Gematologiya va transfuziologiya kafedrasida dotsenti

Sadiev Z.R. -bolalar gematologi, Samarqand viloyati bosh mutaxassisi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazi onkogematologiya bo'limi boshlig'i

Raxmatova N.N. -bolalar gematologi, Buxoro viloyati bosh mutaxassisi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazi onkogematologiya bo'limi boshlig'i

Igamberdieva M.Z. -bolalar gematologi, Andijon viloyati bosh mutaxassisi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazi onkogematologiya bo'limi boshlig'i;

Mirzaeva D.F. - tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, nevrologiya kafedrasida asistenti

Matyakubova X.B. -shifokor nevrapatolog bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va klinik immunologiyasi markazi (BGOvaKIM) maslahat poliklinikasi.

Eshonqulov Sh.B.-Toshkent davlat stomatologiya instituti. Xirurg stomatologiya va dental implantologiya kafedrasi assistenti

- **Takrizchilar:**

Maxmudova A. D.-tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya markazi (RIIAGM) ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari, Toshkent

Kiselev F.I.- tibbiyot fanlari doktori, Respublika bolalar immunologiyasi ilmiy-amaliy markazi ilmiy bo'limi klinik tadqiqot laboratoriyasi mudiri. Minsk, Belarus Respublikasi.

- Sana 30/05/2025 5-sonli ilmiy Kengash muhokamasi bayonnomasi

- **Protokol foydalanuvchilari:** gematologlar, terapevtlar, pediatrlar, umumiy amaliyot shifokorlari, shoshilinch shifokorlar, jarrohlr, stomatologlar, urologlar, neyroxirurglar, ortoped-travmatologlar, qon tomir jarrohlari, transfuziologlar, hamshiralar va tor mutaxassislar.

Agar bemorda klinik belgilar mavjud bo'lsa, har qanday tor mutaxassislik shifokori bemorni gematologga yuborishi shart. Har qanday uzoq muddatli qon ketish bilan, uning lokalizatsiyasidan qat'i nazar (kindikdan va yangi tug'ilgan chaqaloqlardagi kefalogematomalar bilan, tish olib tashlash va kattalardagi jarrohlik aralashuvlar bilan va hokazo.), oyoq og'rig'i, 10 kundan ortiq isitma, zaiflik, jigar, talok va periferik limfa tugunlari kattalishi, o'tkir leykemiya shubha bo'lganda gemogramma, mielogramma va boshqa ko'rsatkichlarni tekshirish orqali tashxis qo'yish kerak.

- **Bemorlarning toifasi:** o'tkir limfoblast leykemiya bilan og'rigan bemor bolalar.

- Mazkur klinik protokol va standartlar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazir o'rinbosari Basitxanova E.E, Tibbiy sug'urta boshqarmasi boshlig'i Sh. Almadanov, klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi boshlig'i Sh.R. Nurimova boshchiligida, Klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi bosh mutaxassisi G.Djumayeva, yetakchi mutaxassisi N.Raximova tomonidan tashkiliy va uslubiy ko'magi asosida ishlab chiqilgan.

-

Dalillarning isbotlanganlik darajasini baholash shkalasi
(tashxislar aralashuvlari uchun)

Dalillarning isbotlanganlik darajasini	
1	Referens usuli bilan nazorat qilinadigan tadqiqotlarning tizimli sharhlari yoki alohida meta-tahlilni qo'llash bilan o'tkaziladigan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarning tizimli sharhi
2	Referens usuli bilan nazorat qilinadigan alohida tadqiqotlar yoki alohida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar va meta-tahlilni qo'llash bilan o'tkaziladigan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlardan tashqari har qanday dizayndagi tadqiqotlarning tizimli sharhlari

3	Referens usuli bilan ketma-ket nazoratisiz o'tkaziladigan tadqiqotlar yoki o'rganilayotgan usuldan mustaqil bo'lmagan referens usuli bilan tadqiqotlar yoki randomizatsiyalanmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan kogort tadqiqotlar
4	Qiyosiy bo'lmagan tadqiqotlar, klinik holat tavsifi
5	Faqat harakat mexanizmini asoslash yoki ekspert xulosasi mavjud

**Dalillarning isbotlanganlik darajasini baholash shkalasi
(profilaktika, davolash va reabilitatsion tadbirlar uchun)**

Dalillarning isbotlanganlik darajasini	
1	Meta-tahlilni qo'llash bilan o'tkaziladigan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarning tizimli sharhi
2	Alohida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar va meta-tahlilni qo'llash bilan o'tkaziladigan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlardan tashqari har qanday dizayndagi tadqiqotlarning tizimli sharhlari
3	Randomizatsiyalanmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan kogort tadqiqotlar
4	Qiyosiy bo'lmagan tadqiqotlar, klinik hodisa yoki hodisalar qatori tavsifi, "hodisa-nazorat" tadqiqoti
5	Faqat aralashish harakati mexanizmini asoslash (klinikadan oldin) yoki ekspert xulosasi mavjud

Tavsiyalarning ishonchlilik darajasini baholash shkalasi

Tavsiyalarning ishonchlilik darajasi	
A	Kuchli tavsiya (barcha ko'rib chiqilgan samaradorlik mezonlari (natijalari) muhim, barcha tadqiqotlar yuqori yoki qoniqarli uslubiy sifatga ega, ularning qiziqtirgan natijalari bo'yicha xulosalari muvofiqlashtirilgandir)
B	Shartli tavsiya (ko'rib chiqilgan samaradorlik mezonlarining (natijalar) hammasi ham muhim emas, tadqiqotlarning hammasi ham yuqori yoki qoniqarli uslubiy sifatga ega emas va/yoki ularning qiziqtirgan natijalari bo'yicha xulosalari muvofiqlashtirilmagan)
C	Zaif tavsiya (tegishli darajadagi sifatli dalillarning yetishmasligi (ko'rib chiqilgan barcha samaradorlik mezonlari (natijalari) ahamiyatsiz, barcha tadqiqotlar past uslubiy sifatga ega va ularning qiziqtirgan natijalari bo'yicha xulosalari muvofiqlashtirilmagan)

Dalillar darajasi shkalasi, dalillarga asoslangan tibbiyot asosida

Tavsiya sinflari: dalillarning ishonchlilik darajasi

1-sinf-diagnostika usuli yoki terapevtik ta'sirning foydasi va samaradorligi isbotlangan va/yoki umuman tan olingan.

2-sinf-davolanishning foydasi/samaradorligi to'g'risida qarama-qarshi dalillar va/yoki fikrlarning nomuvofiqligi.

3-sinf - davolanishning foydasi/samaradorligi haqida mavjud dalillar

4-sinf - foyda/samaradorlik kamroq ishonarli.

5-sinf – davolash foydali/samarali emasligi va ba'zi hollarda zararli bo'lishi mumkinligi haqida mavjud dalillar yoki umumiy fikr

Mundarija

“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA” NOZOLOGIYASI BO’YICHA DIAGNOSTIKA VA DAVOLASH MILLIY KLINIK PROTOKOLI.....	5
“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA” NOZOLOGIYASI BO’YICHA TIBBIY ARALASHUVLARNING MILLIY KLINIK PROTOKOLI.....	43
“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA” NOZOLOGIYASINING OLDINI OLISH VA REABILITATSIYA QILISH BO’YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLI.....	56
“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA” NOZOLOGIYASI BO’YICHA PALLIATIV TIBBIY YORDAM MILLIY KLINIK PROTOKOLI.....	61

- Protokolda ishlatiladigan qisqartmalar:

QB-qon bosimi
ALT-Alat-alanin aminotransferaza
AST-Asat-aspartat aminotransferaza
IIT-immunitet tolerantligini induktsiyasi
GO'HT-gemopoetik o'zak xujayralar transplantatsiyasi
KT-kompyuter tomografiyasi
UKT - umumiy qon testi
UST - umumiy siydik tahlili
PZR-polemeraza zanjiri reaksiyasi
EChT-eritrotsitlar cho'kish tezligi
UTT-ultratovush tekshiruvi
FGDS-fibrogastroduodenoskopiya
BH-nafas olish tezligi
YuU-yurak urishi
EKG-elektrokardiografiyasi
Exo-kardiografiya
YaMRT –yadroli-magnit rezonans tomografiya

2. Asosiy qism

1. Kirish: o'tkir limfoblastik leykemiya (O'LL) -bu gematopoez tizimining xavfli kasalligi bo'lib, limfoid differentsiatsiya liniyalarining gematopoetik progenitor hujayralaridan o'simta klonining nazoratsiz ko'payishi bilan tavsiflanadi, bu suyak iligining boshqa yadro hujayrali elementlarining kamida 25% ni tashkil qiladi, bu turli organlar va suyak iligi jarayonida ishtirok etishi mumkin. Tizimlar (har qanday lokalizatsiyaning limfoid to'qimasi) va uning tabiiy yo'nalishi muqarrar ravishda halokatli natijaga olib keladi. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, barchaning patogenezini gematopoetik ildiz hujayrasining mutatsiyasiga asoslangan bo'lib, bu hujayralarning normal differentsiatsiyasi qobiliyatini yo'qotishiga va proliferatsiya va apoptoz jarayonlarida buzilishlarga olib keladi.

Salomatlikni yaxshilash va hayot sifatini yaxshilashning asosiy jihatlari:

- Dasturiy polikimyoterapiya o'tkazish;
- Uzoq muddatli qo'llab-quvvatlovchi kimyoterapiya;
- Yordamchi terapiya o'tkazish;
- Terapiyadan keyingi asoratlarni davolash, shu jumladan:
 - neyropatiyaning oqibatlari, xotirani yo'qotish;
 - Qon hosilalari orqali yuqadigan va uzoq muddatli davolanishni talab qiladigan virusli infeksiya(lar).
- Ushbu terapiya maqsadlariga erishish uchun keng qamrovli tibbiy yordam ko'rsatadigan sog'liqni saqlash mutaxassislar jamoasi bo'ladi.
- Ta'rifi: O'tkir limfoblastik leykemiya (O'LL)- gemopoetik tizimning xavfli kasalligi bo'lib, limfoid differentsirovkasi chizig'ining gemopoetik prekursorlari – xujayralardan o'simta klonining paydo bo'lishidan iborat
- Ph-musbat O'LL (Ph+O'LL) – O'LL translokatsiya (9;22)(q34;q11) va BCR-ABL1 ximerik genining shakllanishi bilan.

- BCR-ABL1 O'LLga o'xshash O'LL ning kichik guruxi bo'lib, u translokatsiyasi ega bulmaydi (9;22)(q34;q11), lekin gen ekspression profili BCR-ABL1- musbat O'LL ga o'xshash bo'lib, ABL1 va JAK2 faolashuvini ko'rsatadi(tirikinaza signal yo'llari). CRLF2, ABL1, JAK2, IKZF1, EPOR, PDGFRB va boshqalarni qayta tashkil etish qayd etilgan.
- YeTR-barchasi erta T-hujayra prekursorlaridan (early T-cell precursor ALL), xarakterli immunofenotipga ega (CD3 hujayra ichidagi, past (75% dan kam) CD5 ifodasi, CD1a va CD8 ifodasining yetishmasligi, miyeloid antijenlardan kamida bittasining ifodasi yoki progenitor hujayra antigenlari (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).
- To'lik remissiya- kasallikning klinik kurinishining yukligida, suyak ko'migida 5% blast bo'lib, boshqa qon xosil qiluvchi bo'g'inlarning normal nisbati va ekstramedulyar ko'rinishning yuqligi.
- Molekulyar remissiya- suyak iligida o'tkir leykozning dastlabki aniqlangan hech qanday molekulyar belgilari sezilmaganda to'liq klinik-gematologik remissiyani anglatadi.
 - Retsidiv-o'simta hujayralarini sitologik usullar bilan aniqlashning imkoni bo'lmagan davrdan keyin leykemiya bilan bog'liq immunofenotipli morfologik aniqlanadigan blast hujayralarining paydo bo'lishini anglatadi.
 - Suyak iligi retsidivi – bu suyak iligida bir vaqtda remissiyaning konstatatsiyasidan so'ng MNSning zararlanishsiz va/yoki boshqa ekstromedulyar shikastlanishlarsiz 25% va undan ko'proq o'simta limfoblastlar borligini aniqlash.
 - MNS-retsidivi (neyroretsidiv) – sitologik tekshiruv paytida likvor (miya suyuqligi)da limfoblastlarning paydo bo'lishi, shuningdek boshqa kasalliklar va shikastlanishlar bilan bog'liq bo'lmagan nevrologik simptomatika (alamatlar). Agar KT / MRTda miya ichki shakllanishi bo'lsa hamda likvor (miya suyuqligi), qon va suyak iligida blast hujayralari bo'lmasa, MNSning izolyatsiyalangan retsidivini tashxislash uchun gistologik tasdiq yoki miyaning bitta fotonli emissiyasi KTni olish kerak. Suyak iligida o'simta blast hujayralar soni 5% kam bo'lishi kerak. Testikulyar retsidiv – bir yoki ikki tomonlama og'riqsiz moyak paydo bo'lib, suyak iligida ≤5% o'simta limfoblastlari borligida pal'patsiya paytida uning zichligi sezilarli darajada oshganida, bunda markaziy asab tizimi shikastlanmaydi, izolyatsiyalangan moyakning retsidivi aniqlanadi va gistologik tasdiqni talab qiladi.
 - Birlashtirilgan retsidivlar- har xil lokalizatsiyadagi ikki yoki undan ortiq shikastlanishlarning kombinatsiyasi (birikmasi). Birlashtirilgan retsidivlar deb suyak iligining 5% va undan ko'proq o'simta limfoblastlar bilan shikastlanganligiga aytiladi.
 - Kechikkan retsidiv– bu parvarishlash terapiyasi tugaganidan so'ng olti oy yoki undan ko'p vaqt o'tgach paydo bo'ladigan retsidiv.
 - Erta retsidiv – parvarishlash terapiyasi tugaganidan so'ng olti oy o'tmasidan avval paydo bo'ladigan, biroq terapiya boshlanishidan boshlab 18 oy o'tganidan keyin qayd etiladigan retsidiv.
 - Juda erta (o'ta erta) retsidiv – terapiya boshlanganidan keyin 18 oy ichida rivojlanadigan retsidiv.
 - Molekulyar retsidiv–bu klinik va gematologik remissiyaning davom etishi fonida ikki marta takroriy (qisqa vaqt oralig'ida o'tkazilgan) tahlilda o'tkir leykozning dastlab aniqlangan molekulyar marker (belgi)larining paydo bo'lishi.
 - Kasallikning minimal qoldig'i (KMQ; minimal residual disease – MRD) – remissiya holatidagi bemorda doimiy morfologik usullar bilan aniqlanmaydigan, biroq yuqori sezgir

laboratoriya texnologiyalari (real vaqtda PZR va / yoki ko'p rangli sitometriya) yordamida aniqlanadigan leykemik hujayralarning qoldiqlari mavjudligi.

- Voqeasiz omon qolish (event-free survival – EFS) – davolash boshlangan kundan boshlab har qanday "salbiy" hodisagacha yoki bemorning oxirgi marta ko'ringan kunigacha hisoblanadi. "Salbiy" hodisa deganda, retsiv, har qanday sabab bilan o'lim, ikkinchi o'simtaning rivojlanishi yoki refrakterlik (terapiya bayonnomasida belgilangan vaqt ichida to'liq remissiyaning yo'qligi) tushuniladi.
- Umumiy omon qolish (overall survival – OS) – davolash boshlangan kundan boshlab bemorning har qanday sababga ko'ra vafot etishigacha hisoblanadi. Taqdiri noma'lum bemorlar tirik ekanliklari ma'lum bo'lgan paytda tekshiriladi.
- Induktsiya – bu boshlang'ich davolanish davri, induktsiya davri deyiladi – uning maqsadi o'simta massasini eng tez va sezilarli darajada kamaytirish va to'liq remissiyaga erishishdir.
- Konsolidatsiya – o'simtaga qarshi erishilgan ta'sir kuchini mustahkamlashga qaratilgan terapiyaning ikkinchi bosqichi. Bu davrning maqsadi induktsiyadan keyin qolgan leykemik hujayralar sonini iloji boricha kamaytirishdan iborat.
- Parvarishlash terapiyasi (mustahkamlovchi terapiya) – bu kichik dozalarda davomiy sitostatik terapiya bo'lib, ehtimoliy qolib ketgan o'simta klonining qoldig'ini parchalash va yo'q qilishga qaratilgan.

1.Klinik klassifikatsiya:

Bolalarda o'tkir limfoblast leykoz klassifikatsiyasi.

Kasalliklar va ular bilan bog'liq sog'liq muammolarining xalqaro statistik tasnifi bo'yicha O'LL kodlash xususiyatlari.

S91.0 – o'tkir limfoblast leykoz.

- Morfologik klassifikatsiya O'LL (FAB-klassifikatsiya) [1,2,3]:
 - L1 – mikrolimfoblast variant bo'lib, limfoblastlarning kichik o'lchami bilan, kichik, yaxshi ko'rinmaydigan nukleolalarga ega yoki umuman ularsiz yadroning ko'proq to'g'ri shakli bilan (ba'zan parchalangan bo'lishi mumkin) ajralib turadi; yuqori (20-25% O'LLdan ko'p bo'lmagan) yadro-plazmatik nisbat bilan xarakterlanadi.
 - L2 – ko'proq o'zgaruvchan. Ko'pincha limfoblastlar diametri katta; ularning yadrosi tartibsiz shaklda (parchalangan bo'lishi mumkin); nukleollar (odatda bir nechta) yorug'lik mikroskopida aniq ko'rinadi; tussiz sitoplazma, o'rtacha miqdorda (O'LLning barcha shakllari orasida 70% hollarda).
 - L3 – O'LL holatlarining 5% dan kamrog'i. Limfoblastlar katta, Berkit limfomasiga o'xshash; ularning yadrolari muntazam shaklda (aylana yoki oval shaklida); katta aniq nukleolalar (bir yoki bir nechta); yetarli miqdordagi sitoplazmaning bazofiliya va vakuolizatsiyasi aniq ko'rinadi.
- JSSTga ko'ra, bolalardagi o'tkir limfoblast leykozning tasnifi umume'tirof etilgan bo'lib, barcha uchun barobar[2,7–10]:
 - V-hujayra o'tmishdoshlaridan kelib chiquvchi O'LL (V- O'LL)
 - Hech qanday o'ziga xos xususiyatlarsiz (NOS – not otherwise specified)
 - Sitogenetik kichik guruhlar
 - t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1, Ph+-ALL
 - t(v;11q23); perestroyka KMT2A (avval MLL)
 - t(12;21)(p13;q22.1), ETV6-RUNX1 (avval TEL-AML)
 - giperdiploidiya bilan
 - gipodiploidiya bilan
 - t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3
 - t(1;19)(q23;p13.3), TCF3-PBX1

«shartli/dastlabki» kichik guruhlar (provisional entity)
BCR-ABL1-ga o'xshash–
iAMP21

T-hujayra o'tmishdoshlaridan kelib chiquvchi O'LL (T-O'LL)
«shartli/dastlabki» kichik guruh (provisional entity)
O'LL erta T-hujayra o'tmishdoshlaridan kelib chiquvchi O'LL (ETP- ALL)

An'anaviy tarzda, O'LL V-hujayra o'tmishdoshlaridan kelib chiquvchi O'LL (V-O'LL) i T-ziqli O'LL (T-O'LL)ga ajratiladi.

JSST tasnifining oxirgi ko'rib chiqilishida (2016 yilda) V-O'LLdan ajrab chiqadigan sitogenetik kichik guruhlar orasidan ikkita yangi kichik guruhlar qo'shilgan: BCR-ABL1-ga o'xshash (yoki Ph-o'xshash O'LL) va iAMP21 bilan bo'lgan V-O'LL (21-xromosomaning xromosoma-ichki amplifikatsiyasi).

T-O'LL orasidan alohida genetik kichik guruhlar ajralib chiqmaydi, lekin, kasallikning prognoziga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan TAL1, TLX1, TLX3, LMO1, LMO2 va boshqa genlarning rearanjerovkasi kabi ko'p uchraydigan mutatsiyalar, hamda NOTCH1, FBXW7, PTEN genlaridagi mutatsiyalar tavsiflanadi. JSST tasnifining so'nggi versiyasiga ko'ra, T-O'LL orasida o'ziga xos immunofenotipga ega bo'lgan erta T-hujayralar o'tmishdoshlaridan kelib chiqqan O'LL alohida ajralib turadi (early T-cell precursor ALL, ETO'-O'LL).

Farqlanmaydigan O'LL (differentsiyalanmaydigan O'LL) O'LLning geterogen guruhini tashkil qiladi. Mazkur variantda blast hujayralar o'tkir leykozning limfoid va miyeloid antigenlariga xos bo'lgan musbat sitokimyoviy reaksiyalarni paydo qilmaydi. Ular differentsirovkaning u yoki bu chizig'iga a'zolicini belgilab beruvchi o'ziga xos ko'p-klonli antitanachalar bilan reaksiyaga kirishmaydi, TdT-musbat va TdT-negativ bo'lishi mumkin, sitoplazmatik immunoglobulinni ifoda (ekspressiya) qilmaydi (Ig).

II.TASHXISOTNING USULLARI,MEZONLARI VA BAJARISH AMALLARI

Tashxis/ xolat mezonlar:

O'tkir limfoblast leykoz (O'LL) hujayralardan, ya'ni limfoid farqlanish (differentsirovka) chiziqlarining qon ishlab chiqaruvchi o'tmishdoshlaridan o'simta klonining suyak iligidagi boshqa yadro hujayralari elementlarining 25% kam bo'lmagan miqdorini tashkil qilib, nazoratsiz ko'payishi hamda ushbu jarayonga turli a'zo va tizimlarning (har qanday lokalizatsiyadagi limfoid to'qima) jalb etilishi mumkinligi bilan tavsiflanadigan, shunigdek, tabiiy ravishda muqarrar o'limga olib keluvchi qon ishlab chiqarish tizimining xatarli kasalligi hisoblanadi. Blast hujayralari immunofenotipi aniqlanishiga ko'ra, sitometriya yordamida limfoblastlarning chiziqli aloqadorligi belgilanadi (T-O'LL, V-O'LL). Molekulyar-genetik tadqiqotlar asosida sitogenetik kichik guruhlar aniqlanadi.

- Shikoyatlar va anamnez

O'LLga shubha qilingan barcha 18 yoshga to'lmagan bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlardan ularning gematolog / onkologga har tashrifida qon va qon ishlab chiqarish a'zolari kasalliklariga oid anamnez va shikoyatlarini yig'ib olish tavsiya etiladi. Bu bemorning holatini baholashga hamda davolash taktikasini aniqlashda ta'sir qilishi mumkin bo'lgan omillarni aniqlashga yordam beradi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Shilliq qavatlar (burun, milklar, oshqozon-ichak v.b.)dan qon ketishi, terida gemorragik sindrom, rangi o'chganlik. Blast hujayralarining limfa tugunlari va parenximal a'zolarga tarqalishi limfadenopatiyaga, qorin og'rig'i bilan namoyon bo'luvchi jigar va taloqning kattalashishiga,

bo'g'ilish sindromining rivojlanishi bilan umurtqa va ko'krak qafasi oralig'i kengayishiga, o'g'il bolalarda moyaklarning kattalashishi olib keladi.

O'LL yuqori bosqichining klinik belgilari beshta asosiy sindromlardan iborat:

- giperplastik (limfa tugunlari, jigar va taloqning barqaror va og'riqsiz kattalashuvi (30-50%). 4 dan 1 bemorda bodomsimon bezlar, adenoidlar, qorin bo'shlig'i limfa tugunlari va umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i limfa tugunlari bo'g'ilish sindromlari bilan kattalashishi kuzatiladi. Jumladan, birlamchi O'LLda 5-30% hollarda o'g'il bolalarda moyaklarning dastlabki kattalashuvi kuzatiladi. Terida qizg'ish-ko'kish rangdagi toshmalar ko'rinishida leykoz infiltratlari (leykemidlar) paydo bo'ladi. Leykemik infiltratsiya natijasida buyraklar sezilarli darajada kattalashishi mumkin, kamdan-kam hollarda endokard va epikard yo'llarining berkilishida miokard infiltratsiyasi va yiringli perikardit paydo bo'lishi mumkin. Timus yoki umurtqa va ko'krak qafasi oralig'i kattalashishi T-hujayrali O'LLga xos bo'lib, o'pka to'qimalarining leykemik infiltratsiyasi ro'y berishi yoki ularga qon ketishi mumkin;
- gemorragik (teri va shilliq pardalarda aniq va kichik dog'lar paydo bo'lishidan tortib, burun, bachadon, oshqozon-ichak, buyrak va boshqa a'zolaridan (ko'p) qon ketishiga va miya qon aylanishining o'tkir buzilishigacha qadar);
- anemik (holsizlik, lanjlik, bosh og'rig'i, teri qatlamlari rangining o'chishi, ishtaha yo'qolishi);
- intoksikatsion;
- infeksiyon (yuqumli) asoratlar (o'tkir leykoz bilan kasallangan 80-85% bemorlarda kuzatiladi). Bakteriyalardan kelib chiquvchi infeksiyon asoratlar 70- 80%ni tashkil qiladi (jumladan, pnevmoniya, sepsis, yiringlar), virus (4-12%) va zamburug' (18-20%) genezidan kelib chiquvchi og'ir infeksiyon asoratlar. Chuqur neytropeniya bilan azob chekuvchi bolalarda aniqlangan bezgak infeksiya borligidan dalolat beradi).
- og'riqli sindrom (ossalgiya i artralgiyalar, qorin sohasidagi og'riqlar). Suyak pardasi va bo'g'im pardasi leykemik infiltratsiyasi, suyaklar infarktlari va suyak iligi hajmining shishli kattalashuvi og'riqlar paydo bo'lishiga olib keladi.

Anamnez:

O'LL uchun anamnez olish hozirda yoki avval terapiya amalga oshirilganligi, hamroh kasalliklar va surunkali patologiya mavjudligi, bemor qarindoshlarida saraton kasalligi bor-yo'qligi borasida to'liq ma'lumotlar yig'ishni nazarda tutadi. Oilaning epidemiologik anamnezini aniqlash majburiydir: bunga yashash sharoitlari, atrof-muhitning sanitariya-gigiyenik darajasi, yaqin qarindoshlarida surunkali yuqumli kasalliklar mavjudligi to'g'risida ma'lumotlar kiradi. Bemorning qayerdan kelganini aniqlash juda muhim: uydan yoki boshqa tibbiy muassasalardan. Agarda bemor yaqinda boshqa shifoxonalarda davolangan bo'lsa, terapiyaning barcha tafsilotlarini, xususan, infeksiyaga qarshi terapiyani, shuningdek, kateterizatsiya, narkoz, intubatsiya, o'pkalarni sun'iy ventilyatsiyalash kabi har xil davolovchi-diaagnostik manipulyatsiyalar bor-yo'qligini aniqlash juda zarur.

-Kasallikning klinik kechishi, ushbu nozologiya bo'yicha bemorlarning ob'ektiv fizikal:

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda ularning dastlabki va qayta tashrifida kasallikning tarqalishini aniqlash va bemorning holatini, shu jumladan alohida a'zolar va tizimlar holatini baholash maqsadida vizual terapevtik ko'rik, terapevtik pal'patsiya (paypaslash) va terapevtik auskulyatsiya o'tkazish tavsiya etiladi

Kommentariya: Umumiy ko'rik bemorning umumiy jismoniy holati, bo'yi va tana vazni, hamda barcha a'zo va tizimlarning holati, shuningdek, nevrologik holatini batafsil baholashni nazarda tutadi. Alohida e'tiborni asosiy kasallik ko'rinishlarini qayd etib borishga (kattalashgan limfa tolalarining barcha guruhlarini tavsifi (o'lchamlari bilan), jigar va taloq o'lchami – santimetrda qovurg'a yoyining pastki chetidan o'rta klavikulyar chiziq bo'ylab, o'g'il bolalarda moyaklarning o'lchami, terida leykemidlar bor-yo'qligi) va infeksiyani paydo qilishi mumkin bo'lgan omillarni aniqlashga qaratish lozim.

- Tekshiruvlar ro'yxati

Ambulatoriya sharoitida amalga oshiriladigan asosiy (majburiy) diaagnostik tekshiruv:

- umumiy qon tahlili (surtmada leykoformulani, trombositlarni hisoblash);
 - miyelogramma.
- 2.4. Ambulatoriya sharoitida amalga oshiriladigan qo‘shimcha diagnostik tekshiruvlar:
- umumiy peshob (siydik) tahlili;
 - koagulogramma;
 - qon guruhi va rezus faktor;
 - biokimyoviy qon tahlili (umumiy oqsil, albumin, umumiy bilirubin, to‘g‘ri bilirubin, kreatinin, karbamid (mochevina), ALaT (alaninaminotransferaza), ASaT (aspartaminotransferaza), glyukoza, LDG (laktatdehidrogenaza), S-reaktiv oqsil, ishqorli fosfotaza);
 - Virusli gepatitlar markerlariga IFT (immunoferment tahlil);
 - OIVga IFT;
 - Gerpes guruhi viruslariga IFT;
 - EKG;
 - qorin bo‘shlig‘i a‘zolari UTT (jigar, taloq, oshqozon osti bezi, o‘t pufagi, limfatik tolalar, buyraklar), ayollarda – kichik tos UTT;
 - ko‘krak qafasi a‘zolari rentgenografiyasi.

2.5 Tashhis, prognostik omillar va bemorning umumiy holatini aniqlash uchun statsionar sharoitda amalga oshiriladigan laborator tekshiruvlar:

- umumiy qon tahlili (surtmada leykoformulani, trombositlarni hisoblash);
- miyelogramma;
- blast hujayralarning sitokimyoviy tekshiruvi (MPO (miyeloperoksidaza), glikogen, alfa-NE, qora sudan);
- oqim sitofluorimetriya uslubi yordamida “o‘tkir leykozlar uchun immunofenotiplash paneli”;
- standart sitogenetik tekshiruv;
- FISH uslubi yordamida tekshiruv va molekulyar-genetik tekshiruv;
- HLA – tiplash;
- umumiy peshob (siydik) tahlili;
- qon guruhi va rezus faktor;
- koagulogramma;
- qon plazmasida antitrombin III ni aniqlash;
- qon plazmasida D – dimerlar darajasini miqdoriy aniqlash;
- biokimyoviy qon tahlili (oqsil, albumin, ALaT, ASaT, bilirubin, ishqoriy fosfataza, GGTP (gamma-glyutamyltranspeptidaza), kreatinin, karbamid (mochevina), siydik kislotasi, elektrolitlar, LDG, glyukoza, S-reaktiv oqsil, immunoglobulin G, A, M);
- Reberg probasi;
- virusli gepatitga IFT;
- OIVga IFT.

Tashxis verifikatsiyasi suyak iligi va periferik qon surtmasi sitologik va sitokimyoviy tekshiruvi, suyak iligi hujayralarining rangdor oqim sitometriyasi, o‘simta limfoblastlarining sitogenetik va molekulyar-genetik tahlili yordamida o‘tkaziladi. Diagnostika davri 2 sutkadan oshmasligi lozim (tsitogenetik va molekulyar-biologik tekshiruvlar bundan mustasno).

O‘LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo‘lgan barcha bemorlar hamda O‘LL aniqlangan barcha bemorlarda dastlabki qabul vaqtida va XT (kimyoterapiya) o‘tkazish paytida batafsil majburiy differentsiyalangan (farqlangan) leykotsitlar hisobi (leykotsitar formula) bilan umumiy (klinik) qon tahlilini olish tavsiya etiladi. Bu tashxisni verifikatsiya qilishga (aniqlashga), terapiyani nazorat qilishga, bemor bilan ishlash taktikalarini/usullarini ishlab chiqishga imkon beradi

Kommentariya: Umumiy qon tahlili ma'lumotlari yordamida trombositopeniya va anemiyaning ifodalanganligini belgilash, hamda qon komponentlari bilan almashtirish (o‘rnini bosish)

terapiyasini o'tkazish zarur/zarur emasligini aniqlash mumkin. Terapiya boshlanishidan oldin umumiy leykotsitlar miqdori va blast hujayralar bor-yo'qligi keyingi bosqichlarni belgilash (stadiyalash), xavf ostida bo'lgan guruhni aniqlash va oqilona terapiyani tayinlash uchun zarur. O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlardan tashxis verifikatsiyasi uchun suyak iligi sitologik preparatini punktsiya (davolash va diagnostika maqsadida maxsus igna suqish) yordamida olish, keyinchalik esa suyak iligi surtmasini sitologik tekshirish (miyelogramma) tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Suyak iligi punktatasida limfoid differentsirovka variantlaridan biri morfologik va sitokimyoviy jihatdan isbotlangan 25% ortiq leykemik hujayralar aniqlanganda O'LL tashxisi qo'yiladi. Suyak iligi 3-4 anatomik nuqtadan aspiratsiya qilinadi (so'rib olinadi). Punktsiyalar (tashish, igna suqish) uchun qovurg'a bilan qorin orasidagi suyak qanotlarining orqa va oldi qirralari olinadi.

FAB (Frantsiya-Amerika-Britaniya birlashgan guruhi)ga asosan, O'LLning morfologik tasnifi bo'yicha limfoblastlar yadro o'lchami, tuzilishi, aralashmalar va boshqa belgilarga ko'ra L1, L2 va L3 guruhlariga ajratiladi. Hozirgi kunda blast hujayralardagi yetilgan V-fenotipli va L3-morfologiyali o'tkir leykoz xodjkin bo'lmagan limfomalar guruhiga kiradi. Uning diagnostikasi va davolanishi tegishli klinik tavsiyalar asosida olib borilishi shart.

- O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda tashxis verifikatsiyasi uchun suyak iligi preparati sitokimyoviy tekshiruvini o'tkazish tavsiya qilinadi Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Leykemiyaning boshqa variantlari bilan differentsial diagnostika qilish uchun o'simta hujayralarining sitokimyoviy tekshiruvi muhim hisoblanadi. Blast hujayralardagi O'LLda nolimfoid o'tmishdosh hujayralarning hal qiluvchi markerlari hisoblanadigan miyeloperoksidaza va nospetsifik esterazaning faolligi yetishmaydi. Shuning uchun ham ushbu ikki sitokimyoviy reaksiyalarini – miyeloperoksidaza va nospetsifik esterazaga reaksiyani o'tkazish majburiy hisoblanadi.

- O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda tashxisni verifikatsiya qilish, blast hujayralarning chiziqli aloqadorligini aniqlash, prognostik xavf ostidagi guruhlar va terapiya taktikalarini belgilash uchun suyak iligidagi gemapoetik o'tmishdosh hujayralarni immunofenotiplash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Leykemik klonni aniq belgilash maqsadida o'tkaziladigan multiparametrik oqim sitometriyasi O'LL diagnostikasida markaziy o'rinni egallaydi va O'ML (o'tkir miyeloid leykoz) i MPAL (mixed-phenotype acute leukemia – aralash fenotipli o'tkir leykoz) bilan differentsial (farqlash) diagnostikani o'tkazishga imkon berib, O'LLning har qanday variantlarini diagnostika qilish, xavf ostidagi guruhlarni stratifikatsiyalash (ajratish) hamda keyinchalik KMQ (kasallikning minimal qoldig'i)ni aniqlash uchun juda zarur va majburiy usul hisoblanadi.

Hozirgi kunda O'LLning immunologik tasnifi uchun Leykozlarining immunologik tavsifi bo'yicha Yevropa guruhining tizimi (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) (o'zgartirishlari bilan) hamda JSST tasnifi ishlatiladi. Nafaqat V-, balki T-ziqli O'LL orasidan yana bir qancha variantlar ajralib chiqib, ular o'simta hujayralarining (BI-BIV va TI-TIV) "etilganligi" bilan farqlanadi. Bundan tashqari, O'LLning erta T-ziqli o'tmishdoshlaridan (ETO'-O'LL) kelib chiquvchi alohida guruhi ham mavjud.

O'simta hujayralari ustki qismidagi immunoglobulinning og'ir va/yoki yengil zanjirlarining ustki ekspressiyasi bilan kechuvchi VO'-O'LLning kamdan-kam uchraydigan holatlarida Berkitt limfomasi/leykozining boshqa alomatlari mavjud bo'lmaydi (FAB tasnifi bo'yicha L3 morfologiyasi, MYC genining reanjirovkasi / qayta tartibga kelishi, yuqori tezlikdagi proliferatsiya). Mazkur holatlarni rasman BIV-immunovariantiga kiritishadi, lekin O'LLning umume'tirof etilgan davolash mexanizmiga qo'shishadi. T-O'LL diagnostikasi uchun antigenlar

paneli albatta CD1a va T-hujayrali retseptorlarni (TCR) o'z ichiga olishi shart. Jadval 1.

- EGIL bo'yicha O'LLning immunofenotipik tasnifi, 1995 yil keyinchalik kiritilgan o'zgartirishlar hisobga olingan

V-ziqli O'LL	
CD19+ va/yoki CD79a+ va/yoki SD22cyt+ va T-OLL, OML, MPAL mezonlariga mos kelmaslik	
VI (Pro-V-O'LL)	CD10-iIg-Ig-
VII («Common»-O'LL)	CD10+iIg-Ig-
BIII (Pre-V-O'LL)	iIg+Ig-
BIV (V-O'LL)	Ig+

T-ziqli O'LL	
iCD3+ va MPAL mezonlariga mos kelmaslik	
TI (Pro-T-O'LL)	CD2- CD5- CD1a- CD3-TCR-
TII (Pre-T-O'LL)	CD1a-, CD2+ i/ili CD5+ i/ili CD8+
TIII (Kortikal T-O'LL)	CD1a+
TIV (Etilgan T-O'LL)	CD3++, CD1a-TCR+/-

Izoh: i – markerning ichki hujayra ekspressiyasi

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda tashxisni verifikatsiya qilish, blast hujayralarning chiziqli aloqadorligini aniqlash, prognostik xavf ostidagi guruhlar va terapiya taktikalarini belgilash uchun suyak iligining aspirati bir juft xromosomalarining sitogenetik tadqiqoti (kariotip) va molekulyar-genetik tekshiruvi (FISH-uslubini) o'tkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Leykemik hujayralarning sitogenetik tekshiruvi tipik rearanjerovkalar (qayta tartibga kelish)ning butun spektrini aniqlash uchun albatta kariotiplash, fluorestsent in situ gibrizatsiyasi (FISH) va TT-PZR uslublari yordamida tekshiruv o'tkazishni o'z ichiga olishi shart.

Hozirgi kunda quyidagi translokatsiyalar shubhasiz klinik ahamiyatga ega – t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1; t(4;11) (q21;q23) /KMT2A-AFF1 va t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, yuqori giperdiploidiya, gipoploid kariotip, 21-xromosomaning ichki-xromosoma amplifikatsiyasi (iAMP21). Biroq, JSSTning so'nggi qayta ko'rib chiqilishida VO'-O'LLda ma'lum bir prognostik ahamiyatga ega 9-ta sitogenetik kichik guruhlar ajralib chiqadi.

BCR-ABL1-ga o'xshash O'LLni ba'zi hollarda alohida terapevtik opsiyalar (mexanizmlar)ni talab etuvchi alohida kichik guruhga ajratilishini hisobga olsak, dastlab CRLF2, ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, PDGFRB va boshqa genlarning qayta tartiblanishini aniqlash, shuningdek IKZF1-plyus leykozlarining guruhini ajratish (ERG genidan tashqari CDKN2A, CDKN2B, PAX5 yoki PAR1 genlari bilan birgalikda IKZF1 geni deletsiyasini amalga oshirish (yo'q qilish)) maqsadga muvofiqdir.

Boshqa tasodifiy bo'lmagan qayta tartiblanishlarni (ayniqsa mul'timarkaziy klinik tadqiqotlar doirasida) aniqlash maqsadga muvofiq, biroq, terapevtik qarorlarni qabul qilish uchun ularning klinik ahamiyati noaniqligicha qolmoqda.

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda diagnostika davrida va terapiya jarayonida MAT shikastlanishi yuz bergan – yuz bermaganligini aniqlash, oldindan xavf ostidagi guruhlarini belgilash va terapiya taktikalarini tanlash uchun orqa miya punktsiyasini amalga oshirish hamda keyinchalik orqa miya suyuqligi tarkibida oqsil, glyukoza darajalarini tekshirish, orqa miya suyuqligini mikroskopda tahlil qilish, hisoblovchi kamerada hujayralarni hisoblash (tsitozni aniqlash) va orqa miya suyuqligidagi hujayralarning sitologik tekshiruvini o'tkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Markaziy asab tizimi shikastlanishi (neyroleykemiya) yuz bergan – yuz bermaganligini aniqlash, xavf ostidagi guruhlarini aniq belgilash va oqilona terapiyani tayinlash uchun likvor tahlili majburiydir. Likvor tahlili natijasida quyidagi variantlar ko‘rib chiqilishi mumkin:

- CNS1 – travmatik bo‘lmagan punktsiya (<10 eritrotsitlar/mkl), leykemik hujayralar mavjud emas.
- CNS2 – travmatik bo‘lmagan punktsiya, <10 leykotsitlar/mkl, leykemik hujayralar bor bo‘lishi mumkin.
- CNS3 – travmatik bo‘lmagan punktsiya, ≥ 10 leykotsitlar/mkl, sitosentrifugalashdan so‘ng leykemik hujayralar mavjud.
- TLP+ – leykemik hujayralar aralashmasiga ega travmatik punktsiya.
- TLP– – leykemik hujayralar aralashmasisiz travmatik punktsiya.

MATdagi periferik qon blast hujayralarining mexanik siljishi va shikastlanishi xavfini kamaytirish maqsadida, diagnostik lyumbal punktsiya faqatgina tajribali shifokor tomonidan umumiy anesteziya ostida o‘tkazilishi shart. MAT shikastlanganligining dastlabki aniq diagnostikasini faqatgina dastlabki likvorning sitopreparatini sitosentrifugada tayyorlash orqali amalga oshirish mumkin. Tabiiy tarzda likvor hujayralarining shisha ustiga cho‘kishi ko‘proq vaqtni talab qiladi, bu esa hujayralarning deformatsiyasiga, artefaktlar paydo bo‘lishiga va ma‘lumotlarning noto‘g‘ri talqin qilinishiga olib keladi.

Kimyoviy preparatlarni intratekal yuborish orqali davolovchi lyumbal punktsiyalarni amalga oshirish O‘LLni davolashda majburiy komponent hisoblanadi. Har gal lyumbal punktsiya o‘tkazilganda likvor albatta tahlil qilinadi.

- O‘LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo‘lgan barcha bemorlar hamda O‘LL aniqlangan barcha bemorlarda dastlabki qabul paytida va XT (ximioterapiya – kimyoviy terapiya) o‘tkazilishi vaqtida kasallikning tarqalishini aniqlash va bemorning umumiy holatini, alohida a‘zo va tizimlar holatini baholash maqsadida biokimyoviy umumterapevtik (karbamid, kreatinin, umumiy oqsil, bilirubin, glyukoza, LDG, amilaza, alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), natriy, kaliy, kaltsiy) qon tahlilini o‘tkazish tavsiya qilinadi
Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Biokimyoviy qon tahlili har xil a‘zo va tizimlarning holati to‘g‘risida kerakli ma‘lumotni beradi, bu esa toksik asoratlarning rivojlanishidan ogohlantirishda va kimyoviy terapiyaga “chiday olish imkoniyati”ni aniqlashda muhim o‘rin egallaydi..

- O‘LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo‘lgan barcha bemorlar hamda O‘LL aniqlangan barcha bemorlarda dastlabki qabul paytida va XT (ximioterapiya – kimyoviy terapiya) o‘tkazilishi vaqtida og‘ir gemorragik/trombotik asoratlarning rivojlanishi ehtimolini diagnostika qilish / aniqlash uchun koagulogramma (gemostaz tizimining tahminiy tahlili)ni o‘tkazish tavsiya etiladi
Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Gemostazning turli xil buzilish holatlari (nafaqat trombozlar, balki qon ketishi ham) O‘LLni davolash jarayonida yetarlicha ko‘p tarqalgan asoratlar sarasiga kiradi. Bu nafaqat asl kasallikning xususiyatlari, balki qo‘llaniluvchi kimyoviy preparatlar bilan ham bog‘liq. Shuning uchun terapiyadan oldin va terapiya paytida koagulogramma tekshiruvini o‘tkazish juda ham zarur.

O‘LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo‘lgan barcha bemorlar hamda O‘LL aniqlangan barcha bemorlarda qon komponentlari bilan almashtiruvchi (o‘rmini bosuvchi) terapiyani o‘tkazish uchun AV0 tizimiga ko‘ra qonning asosiy guruhlarini aniqlash, Rezus (rezus-faktor) tizimining D antigenini aniqlash, S, s, E, e, Cw, K, k antigenlari bo‘yicha fenotipni aniqlash hamda antieritrotsitar antitanachalarni aniqlash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Davolanish mobaynida qon komponentlari transfuziyalari zarurligini inobatga olgan holda, barcha bemorlarning qon guruhi va rezus-faktorini aniqlab olish zarur.

2.6 Terapiya samaradorligini nazorat qilish uchun laborator tekshiruvlar.

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda induksiya bosqichida (terapiyaning 15-kunida va induksiya tugashida) bemorning kasallik bo'yicha (remissiya, rezistentlik) holatini verifikatsiya qilish va kelgusi terapiyaning taktikasini tanlash uchun punktsiya yordamida suyak iligining sitologik preparatini olish hamda keyinchalik suyak iligi surtmasining sitologik tahlilini (miyelogramma) o'tkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Kasallikning terapiyaga nisbatan erta javob qaytarishini baholash O'LLni davolashda hal qiluvchi davr sanaladi. Terapiyaga nisbatan yomon deb topilgan kasallikning ilk javobi salbiy prognoz omili hisoblanib, ko'p hollarda terapiyani o'zgartirishni (modifikatsiya qilishni) talab etadi. Induksiya bosqichi tugashi bilan remissiyaga erishmagan bemorlar yuqori xavf ostida turuvchi guruhga o'tkaziladi

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlardan induksiya terapiyasining 8-kunida kasallikning terapiyaga nisbatan ilk javobi (periferik qondagi blast hujayralarining kamayishi/o'zgarishligi)ni baholash va kelgusi terapiya taktikasini tanlash uchun batafsil umumiy (klinik) qon tahlili (leykotsitar formula – leykotsitlarning majburiy differentsiatsiya bo'yicha hisoblanishi bilan birgalikda) olinishi tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Kasallikning terapiyaga nisbatan erta javob qaytarishini baholash O'LLni davolashda hal qiluvchi davr sanaladi. Steroid «for-faza»ga nisbatan yomon deb topilgan javob salbiy prognoz omili hisoblanib, ko'p hollarda (terapiya bayonnomalari va leykemiyaning variantlariga qarab) terapiyani o'zgartirishni (modifikatsiya qilishni) talab qiladi.

Ph-musbat O'LL aniqlangan barcha 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda kelgusi terapiyaning taktikasini tanlash va uning samaradorligini nazorat qilish uchun (terapiyaning har bosqichi boshlanishidan avval va mustahkamlovchi terapiya bosqichi davrida 3 oyda bir marta va uning tugashidan so'ng) mRNK BCR-ABLp210 (miqdoriy) ekspressiyani aniqlash va mRNK BCR-ABLp190 (miqdoriy) dinamik holatdagi ekspressiyani aniqlash tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Ph-musbat O'LL bilan kasallangan bemorlarda BCR-ABL transkript titri monitoringi ushbu bemorlarni davolashning muhim sharti hisoblanadi, zero molekulyar remissiyaga erishmaslik/yo'qotish hollarida tirozinkinaz ingibitori (TKI) dozasini ko'paytirish/almashtirish talab etiladi.

KMQ monitoringi

Hozirgi kunda O'LLni davolashning samaradorligini monitoring qilish standarti bo'lib oqim sitometriyasi va/yoki molekulyar-biologik usullar yordamida olib boriluvchi hujayralarning o'simta populyatsiyasi qoldig'i monitoringi (KMQ monitoringi) xizmat qiladi. Keltirilgan usullar yuqori sezuvchanlikka ega bo'lib (10/4–6 normal gemopoetik hujayralarga 1 leykemik hujayra aniqlanadi), ular yordamida leykemik klonning taqdirini dinamik holatda kuzatib borish mumkin. Sitostatik ta'sirdan so'ng KMQ saqlanib qolishi O'LL bilan kasallangan bemorlarda terapevtik taktikani o'zgartirish zaruratidan darak beruvchi eng kuchli prognostik omil sanaladi.

- Prognozni belgilab beruvchi KMQ tadqiqoti nuqtalari nafaqat turli xil terapevtik bayonnomalarda, balki turli xil uslublarda ham farqlanadi. Bundan tashqari, hozirgi kunda Rossiyada ko'p hollarda bemorlarni xavf ostidagi guruhlarga ajratish uchun zarur bo'lgan KMQ natijalarini qo'llash ko'zda tutilmaydigan bayonnomalardan foydalaniladi.

Shuning uchun hozirgi vaqtda O'LL bilan kasallangan barcha bemorlarga KMQ monitoringini tavsiya qilishga hali erta. Biroq, terapevtik bayonnomalarning tatbiq qilinishida KMQ monitoringi asosiy stratifikatsiyalovchi (ajratuvchi) parametrlardan biri sifatida qo'llanilishi mumkin. Bundan tashqari, hozirgi kunda ham yuqori xavf ostida bo'lgan guruhga mansub bemorlarda gemopoetik tana

hujayralari transplantatsiyasi (GTHT)ni o'tkazish muddati va maqsadga muvofiqligi masalasini hal qilishda KMQ monitoringi juda zarurdir, chunki transplantatsiyadan oldin KMQ-negativ remissiya mavjudligi GTHT muvaffaqiyatli amalga oshirilishining zaruriy sharti hisoblanadi. Davolash taktikasini belgilashda KMQ natijalaridan foydalanishning majburiy sharti ma'lum terapevtik bayonnoma uchun mo'ljallangan maxsus laboratoriyalardan birida tekshiruvni amalga oshirishdir.

Yuqori xavf ostida bo'lgan guruhga mansub birlamchi-refrakterli O'LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda terapiyaning har bosqichidan so'ng gemopoetik tana hujayralari transplantatsiyasi (GTHT)ni o'tkazish muddati va maqsadga muvofiqligi masalasini hal qilish uchun KMQ monitoringi (gemoblastozlarda KMQ markerlarini aniqlash uchun biologik materialni immunofenotiplash)ni amalga oshirish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasi dalil- 5).

Kommentariya: Yuqori xavf ostida bo'lgan guruhga mansub bemorlarda GTHTni o'tkazish muddati va maqsadga muvofiqligi masalasini hal qilish uchun KMQ monitoringi juda zarur hisoblanadi, chunki transplantatsiyadan oldin KMQ-negativ remissiya mavjudligi GTHT muvaffaqiyatli amalga oshirilishining zaruriy sharti hisoblanadi. Terapiya mobaynida terapevtik qarorlarni qabul qilishda KMQ monitoringi uchun bir xil uslubdan foydalanish va bitta laboratoriyada tadqiqotlarni olib borish lozim. KMQ tahlili suyak iligining namunalarida olib boriladi.

KMQ monitoringi (gemoblastozlarda KMQ markerlarini aniqlash uchun biologik materialni immunofenotiplash) terapiya taktikasini belgilash va uning samaradorligini nazorat qilish maqsadida KMQ o'lchamiga qarab bemorlarni stratifikatsiyalashni ko'zda tutuvchi bayonnomalar asosida davolanuvchi O'LL bilan kasallangan 18 yoshga to'lmagan bemorlarda o'tkazilishi tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasi dalil- 5).

Kommentarii: Sitostatik ta'sirdan so'ng KMQni aniqlash O'LL bilan kasallangan bemorlarda kuchli prognostik omil hisoblanadi, shuning uchun u hozirgi kundagi ayrim mavjud bo'lgan davolash bayonnomalarida stratifikatsiyalovchi omil sifatida qo'llaniladi. KMQ o'lchamiga qarab, terapiya taktikasi aniq bayonnoma bilan belgilangan nazorat nuqtalariga o'zgaradi. Prognozni belgilab beruvchi KMQ tadqiqot nuqtalari turli xil davolash bayonnomalarida farqlanadi. Qo'llaniluvchi bayonnomaning nazorat nuqtalaridan holi bo'lgan bemorlarga KMQni o'lchash tavsiya etilmaydi.

Terapiya mobaynida terapevtik qarorlarni qabul qilishda KMQ monitoringi uchun bir xil uslubdan foydalanish va bitta laboratoriyada tadqiqotlarni olib borish lozim.

O'LLga shubha qilinayotgan yuqori xavf ostida turuvchi guruhga mansub bo'lgan barcha 18 yoshgacha bo'lgan bemorlar, shuningdek, ularning opa-uka, aka-singil, ot-onalarida GTHT o'tkazish uchun potentsial donorni topish maqsadida HLA-antigenlarini aniqlash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi C (dalillar darajasi dalil- 5).

Kommentarii: To'liq mos keluvchi qarindoshlik donori aniqlanganda, barcha yuqori xavf ostida turuvchi guruhga mansub bemorlarda 1- remissiya paytida GTHTni o'tkazish maqsadga muvofiq. Induktsiya terapiyasi o'tkazilganidan so'ng remissiyaga erisha olmagan bemorlarda har qanday turdagi allogen GTHTni (donor bor-yo'qligi va texnik imkoniyatlar yetarliligiga qarab) majburan o'tkazish lozim. Shuning uchun barcha bemorlar yuqori xavf ostidagi guruhga ajratilganidan keyin qo'lda HLA-tiplashni amalga oshirish va donorni izlashga kirishish lozim

2.7. Instrumental tekshiruvlar

Qorin bo'shlig'i va taloq (qorajigar) sohasida UTT: jigar va taloq o'lchamining kattalashishi.

Periferik va ichki qorin limfa tugunlari UTT – limfa tugunlari o'lchamining kattalashishi va ular tuzilishining o'zgarishi.

Ko'krak sohasi kompyuter tomografiyasi (KT): o'pka to'qimasining infiltrativ o'zgarishi, ko'krakichki limfa tugunlari o'lchamining kattalashishi, umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i a'zolari hajmining kengayishi.

EKG: yurak muskulida impulslar o'tkazilishining buzilishi.

ExoKG: yurak yetishmovchiligining alomati (haydash fraktsiyasi)

- O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda diagnostika davrida umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i a'zolari shikastlanishi yuz bergan –yuz bermaganligini aniqlash hamda terapiyaning taktikasini tanlash uchun ko'krak qafasi a'zolarining old va o'ng yonidagi proyeksiyalaridan mo'ljallangan rentgenografiyani amalga oshirish tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Old tomondan umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i a'zolarida o'simta massasi tashxisi rentgen tasviridagi ko'krak qafasining old va o'ng yoniga ko'ra qo'yiladi. O'simta massasi aniqlanganda, uning aniq o'lchamini baholash uchun qo'shimcha ko'krak qafasi a'zolari kompyuter tomografiyasini ham amalga oshirish zarur. Ko'krak qafasining old va o'ng yoni rentgen tasvirlari bir vaqtda va davolash boshlanishidan avval qilingan bo'lishi zarur.

- Old tomondan umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i a'zolarida o'simta massasi tashxisi rentgen tasviridagi ko'krak qafasining old va o'ng yoniga ko'ra qo'yiladi. O'simta massasi aniqlanganda, uning aniq o'lchamini baholash uchun qo'shimcha ko'krak qafasi a'zolari kompyuter tomografiyasini ham amalga oshirish zarur. Ko'krak qafasining old va o'ng yoni rentgen tasvirlari bir vaqtda va davolash boshlanishidan avval qilingan bo'lishi zarur.

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Rentgenografiya natijalariga ko'ra, umurtqa bilan ko'krak qafasi oralig'i a'zolarining old tomonida o'simta massasi aniqlanganda, o'simta massasining o'lchamini aniq baholash bilan birga, vizualizatsiyaning eng aniq uslublaridan foydalanish zarur. Bu keyinchalik terapiyaning samaradorligini baholash, remissiya holatini qayd etish yoki terapiyani o'zgartirish zarurati mavjudligini tasdiqlash uchun muhimdir.

- O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda diagnostika davrida kasallikning tarqalishini aniqlash, bemorning, xususan alohida a'zo va tizimlarning holatini baholash uchun qorin bo'shlig'i a'zolari (kompleks ravishda), qorinorqa sohasi va kichik tos a'zolari (kompleks ravishda)da ultratovushli tekshiruv (UTT)ni amalga oshirish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: UTTni amalga oshirish qorin bo'shlig'i, tuxumdon, kichik tos a'zolarining infiltrlangan parenximatov a'zolari hamda limfa tugunlari o'lchamini va shikastlanganligini baholash, shuningdek, hamroh patologiya bor-yoqligini aniqlash uchun zarurdir.

- O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda tuxumdonlar biopsiyasi tavsiya qilinmaydi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Tuxumdonlarning dastlabki shikastlanganligi tashxisi klinik ma'lumotlar va UTT natijalariga asosan qo'yiladi. Birlamchi shikastlanishga shubha qilinganda tuxumdon biopsiyasi (tana qismining kesib olinishi) tavsiya etilmaydi. Tuxumdonlarning dastlabki shikastlanishi hech ham terapiyani tanlash va stratifikatsiya qilishga ta'sir ko'rsatmaydi; bir yoki ikki tomonlama orxiektomiya ko'zda tutilmagan.

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda diagnostika davrida MAT dastlabki shikastlanishi mavjud / mavjud emasligini aniqlash maqsadida bosh miya KT yoki bosh miya MRTni amalga oshirish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda O'LL aniqlangan barcha bemorlarda diagnostika davrida va davolanish jarayonida hamroh patologiya bor-yo'qligini hamda ehtimoliy kardiologiy asoratlarni aniqlash uchun elektrokardiogrammani o'tkazish, shuningdek, elektrokardiografik ma'lumotlar va exokardiografiya (Exo-KG) natijalarini ko'rib chiqish, tavsiflash va ularni talqin qilish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: O'LLni davolashda qo'llaniladigan antratsiklinlar guruhiga mansub preparatlarning yurakka zararini inobatga olgan holda, har safar ularni bemorlarga berishdan avval barcha bemorlarda EKG, Exo-KG tekshiruvlarini amalga oshirish tavsiya etiladi.

- Top mutaxassislar konsultatsiya uchun kўrsatmalar:

(maslaxat maqsadini ko'rsatuvchi profil mutaxassisi)

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

- rentgenendovaskulyar diagnostika i davolash shifokori – periferik kirish yo'lidan markaziy vena kateterini o'rnatish (PICC);
- gepatolog – virusli hepatit diagnostikasi va davolanishi paytida;
- ginekolog – homiladorlik, metrorragiya, menorragiya, birlashgan oral kontratseptivlarni tayinlashda konsulyatsiya;
- dermatovenerolog – teri sindromi;
- infeksionist – shubhali virusli infeksiyalar;
- kardiolog – boshqarib bo'lmaydigan AG (arterial gipertenziya/gipertoniya), surunkali yurak yetishmovchiligi, yurak ritmi va o'tkazuvchanligida buzilishlar;
- nevropatolog – miya qon aylanishining o'tkir buzilishi, meningit, entsefalit, neyroleykoz;
- neyroxirurg – miya qon aylanishining o'tkir buzilishi, dislokatsiya sindromi;
- nefrolog (efferentolog) – buyrak yetishmovchiligi;
- onkolog – tahminiy katta o'simtalar mavjudligi;
- otorinolaringolog – burun va o'rta quloq o'simta qo'ynidagi yallig'lanish kasalliklari diagnostikasi va davolanishi;
- oftalmolog – ko'rish qobiliyatidagi buzilishlar, ko'z va ko'z qismlarining yallig'lanishi kasalliklari;
- proktolog – anal yorig'i, paraproktit;
- psixiatr – psixozlar;
- psixolog – depressiya, anoreksiya va boshqalar;
- reanimatolog – og'ir sepsis, septik shokni davolash, differentsirovka va terminal holatlar sindromida og'ir o'pka shikastlanishi sindromi, markaziy vena kateterlarini o'rnatish.
- revmatolog – Svit sindromi;
- torakal xirurg – ekssudativ plevrit, pnevmotoraks, o'pkalar zigomikozi;
- transfuziolog – noto'g'ri antiglobulin testda, transfuziyalar samarasizligida, o'tkir massiv qon yo'qotishda transfuziya muhitini tanlash uchun;
- urolog – siydik yo'llari tizimidagi infeksiya va yallig'lanish kasalliklari;
- ftiziatr – tahminiy tuberkulyoz;
- jarroh – xirurgik asoratlari (infeksion, gemorragik);
- yuz-iyak jarrohi – tish-jag' tizimining infeksiya va shikastlanish kasalliklari.

Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentarii: Nevrolog ko'rigi neyroleykemiya belgilari (MAT shikastlanishi, fokusli simptomatika) bor-yo'qligini aniqlash uchun muhim. Oftalmolog ko'rigida leykemik

infiltratsiya, qon quyulishi holatlari bor-yo'qligini aniqlash uchun ko'z ostining majburiy tekshiruvini o'tkaziladi..

Qiyosiy tashxis

Differentsial tashxis qo'yidagi hollarda qo'llanilishi mumkin:

- Virusli etiologiyaga mansub infeksiyalar (infektsion mononukleoz, sitomegalovirus, Parvo B19, adenovirus, hamda bakterial toksoplazmoz)

- Suyak iligidagi neoplaziyalar (o'tkir miyeloblastik leykoz, limfomalar, miyelodisplazii)

- Suyak iligining metastatik shikastlanishi (neyroblastoma, rabdomiosarkoma, Yuing sarkomasi)

- Autoimmunn va revmatologik kasalliklar (aplastik anemiya, revmatoid artrit, tizimli qizil teri sili kasalligi)

- O'tkir miyeloblastik leykoz. Suyak iligining blastlar bilan (20%dan oshiq) infiltratsiyasi leykemiya mavjudligiga ishora qiladi. Immunogistokimyoviy tekshiruvlarni o'tkazish va suyak iligi hujayralarini immunofenotiplash kasallik turini aniqlashga yordam beradi.

- Miyelodisplastik sindromlar. Dispoeza belgilari, suyak iligidagi blastlarning keragidan ortiq ko'pligi, xromosomalar aberratsiyasi (buzilishi), jumladan qaytariluvchi (7 xromosomaning monosomiyasi, 5q-) MDSga xos. Blastlar miqdori 20%dan oshig'ini tashkil qilsa, immunogistokimyoviy tekshiruvlarni o'tkazish va suyak iligi hujayralarini immunofenotiplash kasallik turini aniqlashga yordam beradi.

- Aplastik anemiya – blastozlar yo'q bo'lganda, shuningdek, o'ziga xos klinik belgilar (pastbo'ylik, terida "sutli qahva" rangidek dog'lar, skelet va buyraklar anomaliyalari) mavjud bo'lmaganda va xromosoma sinuvchanligi test orqali tasdiqlanmagan bo'lsa, chiqarib tashlanadi. Ba'zi hollarda klinik tasvirlar namoyon bo'lmasligi mumkin. Kasallik asosan 3-14 yoshda aniqlanadi, lekin ayrim hollarda 40 yoshdan keyin ham aniqlanishi mumkin.

- Katta granulyatsiyalangan leykotsitlar leykozi, Xodjkin limfomasi, miyelofibrozi Xodjkin bo'lmagan limfomalar oqim sitometriyasi ma'lumotlari (ayniqsa, bu yirik granulyar leykotsitlar leykozi va tukli hujayrali leykemiya uchun muhim) va suyak iligining gistologik va immunogistokimyoviy tekshiruvini (limfotsitlarning fokal yoki diffuz proliferatsiyasi va/yoki miyelofibrozi belgilarini aniqlaydi) asosida chiqarib tashlanadi.

- Megaloblastik anemiyalar. Asosiy diagnostika uslubi vitamin B12 va foliy kislotasi darajasini baholashdir. Megaloblastik anemiyalarga xos bo'lgan qo'shimcha belgilarga miyelogrammaga ko'ra eritrotsitlarda gemoglobinning o'rtacha miqdorining oshib ketishi, eritrotsitlarning o'rtacha hajmi oshib ketishi, qon ishlab chiqarishning megaloblastik turi va blastoz yetishmasligi kiradi.

I. Ambulator sharoitida davolash taktikasi:

Davolashning asosiy maqsadi:

Remissiyani saqlab qolish uchun parvarishlash kimyoterapiyasini o'tqazish.

Davolashning maqsadi:

Adekvat retsidivga qarshi kimyoterapiya o'tqazish uchun leykotsitlar va granulotsitlar darajasini kuzatish;

Pnevmonsistik pnevmoniyaning oldini olish;

Og'iz bo'shlig'ining salomatligiga e'tibor berish ;

Qon xosilalari orqali yuqadigan virusli infeksiyalarni nazorat qilish; bakterial va zamburug'li infeksiyalarini nazorat qilish;

Psixologik salomatlikka e'tibor.

1) Nomedikamentoz davo:

Rejim: umumiy ximoya, shikastlanishlar, infeksiyalar, charchab qolmaslik.

общеохранительный, избегать травм, инфекций, переутомления.

Nomedikamentoz davo – Tartib va parhez bemor holatining og'irligiga bog'liq.

• Tartib – yotoq.

• Parhez – Stol №11, stol №1B, stol №5P (oqsilga boy achchiq, yog'li, qovurilgan ovqatlar man etiladi).

- izolyatsiya qilingan (boks) palatalardagi bemorlar: Talablar: laminar havo oqimi; yuqumli kasallarni manfiy bosimga ega palatalarga izolyatsiya qilish; shaxsiy gigiyena va qo'llarni to'g'ri tozalash ("JSSTning tibbiy-sanitariya yordamda qo'llar gigiyenasi bo'yicha qo'llanmasi"ga asosan, Jeneva, 2006 g.);
- agranulotsitozda og'iz bo'shlig'ini porolon cho'tkalar bilan tozalash, antiseptik bilan chayish;
- Parhez: kam bakterial ovqatlar, ko'p ovqatlanish – yosh bo'yicha normaga nisbatan oqsil miqdorining bir yarim baravarini tashkil etuvchi, vitamin va minerallarga boy yuqori kaloriyali parhez. 1 Turli xil ovqatlanish buzilishi bo'lgan bolalar uchun ovqatga har xil shifobaxsh aralashmalarni qo'shish.
- Markaziy vena kateterini (teflondan) o'rnatish orqali vena yo'lini ta'minlash. Kateterni chiziq bo'ylab o'zgartirish taqiqlanadi. Polietilendan bo'lgan kateterlarni yuqori trombogenlik va infektsiya rivojlanishi xavfi borligi sababli qo'llash taqiqlanadi. Markaziy kateterni faqat o'qimishli tibbiyot xodimi kuzatib tura oladi va parvarishlaydi

Medikamentoz davolash

O'LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda antimetabolitlar bilan ushlab turuvchi (mustahkamlovchi) terapiyani albatta o'tkazish tavsiya etiladi
Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil- 1).

Kommentarii: Mustahkamlovchi terapiya umumiy terapiyaning davomiyligiga erishgunga qadar – 2 yil davom etadi. Mazkur terapiya har kuni peroral tarzda merkaptopurinni qabul qilishdan va har kunlik metotreksatni yuborishdan iborat. Mustahkamlovchi terapiyani oqilona o'tkazishning majburiy sharti leykotsitlar miqdoriga qarab merkaptopurin va metotreksatning dozasini o'z vaqtida belgilab olishdir. Ushbu vazifa, birinchi navbatda, leykotsitlarning barqaror ravishda 2000 dan 3000/mkl-gacha bo'lgan darajada bo'lishi uchun muhim. Aplaziya rivojlanishi va leykotsitlarning 3000–3500/mkl-dan oshib ketishiga yo'l qo'ymaslik zarur.

Moskva–Berlin bayonnomalarida mustahkamlovchi terapiyaning har 6 haftasida reinduktsiyalar (deksametazon + vinkristin)ni ham amalga oshirish ko'zda tutiladi. Ilk 3-ta reinduktsiyada kimyoviy preparatlar intratekal tarzda yuboriladi. Kranial nurlantirish amalga oshirilgan bemorlarga faqat 2-ta preparat yuboriladi – metotreksat yuborilmaydi. O'LL bilan kasallangan bemorlarga nisbatan maxsus profilaktik chora-tadbirlar hali ishlab chiqilmagan.

- O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to'lmagan bemorlar uchun gematolog/pediatorning dispanser kuzatuvini/tekshiruvini o'tkazish tavsiya etiladi
Tavsiyalarning ishonch darajasiC (dalillar darajasti dalil- 5).

Kommentariya: Mustahkamlash terapiyasini boshlashdan oldin to'liq remissiya mavjud bo'lganda, bemor yashash joyi bo'yicha pediatr (gematolog)ga yuboriladi. Mustahkamlash terapiyasi bemorga yashash joyi bo'yicha ko'rsatiladi. Mahalliy pediatr (gematolog) avval davolagan muassasa mutaxassislar tomonidan berilgan tavsiyalarga amal qiladi. Keyingi dispanser kuzatuvini tuman pediatri va gematologlari boshqa mutaxassislar bilan yaqin aloqada olib boradilar (ko'rsatmalarga ko'ra). Kasallikning rivojlanishini, boshqa lokalizatsiyada o'simtaning rivojlanishi ehtimolini o'z vaqtida aniqlash dispanser kuzatuvining asosiy komponenti hisoblanadi.

3. Bemorni keyingi bosqichlarda olib borish

Laboratoriya va instrumental tadqiqotlar hamda mutaxassis ko'riklarining davriyligi::

1. Umumiy klinik qon tahlili (leykotsitar formulani hisoblash majburiy) mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar haftada bir marta olinadi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so'ng esa – oyda bir marta.
2. Tashxislash paytida aniqlangan barcha pozitsiyalarni mujassam qilgan biokimyoviy qon tahlili mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar – 3 oyda bir marta, mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so'ng esa – 6 oyda bir marta olinadi.
3. Suyak iligi punktsiyasi va lyumbal punktsiya faqat kasallikning retsidivi rivojlanishiga gumon qilingandagina amalga oshiriladi.

4.Qorin bo'shlig'i, kichik tos a'zolari va qorin orqa hududi UTTsi mustahkamlash terapiyasi tugaguniga qadar 3 oyda bir marta amalga oshiriladi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so'ng esa – 6 oyda bir marta.

5.Davolagan gematolog mustahkamlash terapiyasi boshlanganidan so'ng va bemorni yashash joyi bo'yicha pediatr (gematolog)ga topshirganidan so'ng, bemorni mustahkamlash terapiyasi tugaguniga qadar 3 oyda 1 marta ko'rikdan o'tkazadi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so'ng esa hamda kasallik retsidivi rivojlanishi gumon qilinganda – 6 oyda bir marta.

6.Bemor yashash joyi bo'yicha pediatr (gematolog)ga topshirilganda, bir-biriga yaqin fanlar mutaxassislarining rejayiviy tekshiruviga zarrat yo'q. 7.Agar bemorning qaysidir a'zolar tizimida terapiya jarayonida vujudga kelgan va yondosh mutaxassislar aralashuvini talab qiluvchi patologiya mavjud bo'lsa, nazorat tekshiruvlari davriyligi o'sha o'xshash fan mutaxassisining o'zi tomonidan individual tarzda o'rnatiladi va belgilanadi.

O'zbekiston respublikasida ro'yxatdan o'tmagan dori vositalarining klinik bayonnomaga kiritilishi bepul tibbiy yordamning kafolatlangan xajmi doirasida va majburiy ijtimoiy tibbiy sug'urta tizimida xarajatlarni qoplash uchun asos bo'lmaydi.

Jadval-1

Qo'llab-quvvatlovchi terapiya vaqtida asosiy dori vositalarning ro'yxati (100 % ishlatish kafolati bilan)

Farmakoterapevtik gurux	Dori vositalarining XPN	Qo'llash usuli	Tavsiyalarning ishonch darajasi
Sitostatik preparatlar	Merkaptopurin	ichishga	Tavsiyalarning ishonch darajasi A (dalillar darajasti dalil- 1).
	Metotreksat	Muskul orasiga	
	Vinkristin	Vena ichiga	
Glyukokortikoste			
roidlar	Deksameazon	ichishga	
Target preparatlar	Imatinib	ichishga	
	Nilotinib	ichishga	

Jadval-2

Qo'shimcha dori vositalarining ro'yxati (100 % kamroq ishlatish extimoli)

Farmakoterapevtik gurux	Dori vositalarining XPN	Qo'llash usuli	Tavsiyalarning ishonch darajasi
Gemostatiklar	Traneksa kislotasi		
Etamzilat	v/i, tab		
Antifibrinolitiklar	Ye-aminokapron		
kislotasi 5%, 100ml	v/i		
Antibakterial vositalar	Penitsilinlar		
Makrolidlar			
Sulfanilamidlar			

Ftorxinolonlar	v/i, tab	
Antiseptiklar	xlorgeksidin 0,05;	Antiseptiklar

Izoh: Guruxning bitta vakili yoki ularning kombinatsiyasidan foydalanish mumkin. Ushbu protokol barcha keng qamrovli dorig‘darmonlarni taqdim etmaydi, chunki birga keladigan patologiya, masalan, yuqumli asoratlarning mavjud bo‘lganda, tegishli tavsiyalarga ko‘rsatilgan dorilar buyuriladi. Davolovchi shifokorning ixtiyoriga ko‘ra va mutaxassislar bilan maslaxatlashgan xolda sindromli yoki simptomatik terapiya buyurilishi mumkin.

V. TIBBIY YORDAM TURLARINI XISOBGA OLGAN XOLATDA GOSPITALIZATSIYA UCHUN KO‘RSATMALAR:

1) Statsionar sharoitida (reja asosida) gospitalizatsiya qilish uchun ko‘rsatmalar:

1. Ilk marotaba diagnostik bosqichini amalga oshirish uchun qonda xavfli kasallik gumon qilinganda
2. Terapiyaning keyingi bosqichini (mustahkamlovchi terapiyadan tashqari) amalga oshirishga zarurat tug‘ilganda

2) Shoshilinch kasalxonaga yotqizish uchun ko‘rsatma: [2]

1. Ilk marotaba diagnostik bosqichini amalga oshirish uchun qonda xavfli kasallik gumon qilinganda.

2. Bemorning axvolining xar qanday yomonlashuvi, shifoxona sharoitida shoshilinch davolanishni talab qiluvchi asoratlarning rivojlanishi.

3. Kasallikning qaytalanishiga shubxa qilish /ikkinchi o‘simtaning rivojlanishi

3) Bemorni tibbiy tashkilotdan chiqarish uchun ko‘rsatmalar

1. yuqumli va toksik asoratlarning, kasalxonada davolanishni talab qiluvchi tizimli buzilishlar bo‘lmasa, terapiya bosqichini yakunlash.

2. Klinik va gematologik remissiyani saqlab qolgan xolda intensiv terapiyani tugashi.

3. Agar bemor davolab bo‘lmas deb topilgan bo‘lsa, yashash joyidagi tibbiy tashkilotga keyingi paliativ tibbiy yordam ko‘rsatish uchun

VI. Statsionar sharoitida davolash taktikasi:

Bolalarda O‘LLni davolash maqsad va usullari:

- leykemik klon eradikatsiyasi;
- normal qon ishlab chiqarishni tiklash;
- hech qanday asoratlarsiz uzoq vaqtga omon qolishga erishish.

Tanlangan davolash bayonnomasiga asosan, O‘LLni davolash sitostatik preparatlarni qabul qilish davomiyligi, vaqti va dozalariga muvofiq og‘iz, vena tomiri va mushaklar orqali hamda intratekal tarzda yuborish yordamida amalga oshiriladi. Bundan tashqari, bayonnomada ko‘zda tutilgan ba’zi bemorlarda markaziy asab tizimini nurlantirish amaliyoti ham o‘tkaziladi. Terapiya iloji boricha ertaroq boshlanishi lozim, biroq terapiyani boshlash uchun tashxis aniq qo‘yilgan va kasallik hajmi aniq belgilanganiga ishonch hosil qilingan bo‘lishi kerak. Samarali davolanishni amalga oshirish uchun oqilona tanlangan hamroh va o‘rnini bosuvchi terapiya zarur.

• O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlarni davolanishni sezilarli samaradorlikka ega terapevtik bayonnomalar asosida kombinatsiyalangan (birlashgan) sitostatik davolash yordamida olib borish qat’iy ravishda tavsiya etiladi

• Moskva–Berlin guruhi bayonnomalari (ALL-MB-2008 yoki ALL-MB-2015)

Tavsiyalarning ishonch darajasi V (dalillar darajasi dalil- 2).

Kommentariya: Davolash faqat maxsus ishlab chiqilgan kimyoterapiya dorilarining dozalari va kombinatsiyasini, qabul qilish vaqtini, tekshiruv tafsilotlarini hamda sitostatik va hamroh terapiyani amalga oshirish taktikasini batafsil tartibga soluvchi terapevtik bayonnomalardan biriga muvofiq tarzda amalga oshirilishi kerak. Kimyoterapiya dorilarining dozalari, qo‘llanilish vaqti va davomiyligi tanlangan terapevtik bayonnomaga qat’iy mos bo‘lishi kerak. Dori-darmonlarni almashtirish, o‘tkazib yuborish, dori dozasi, davomiyligi yoki ketma-ketligini o‘zgartirishga yo‘l

qo'yilmaydi. Davolashni boshlashdan oldin, bemorlar xavf guruhlariga – kasallikning qaytalanish xavfi past va yuqori bo'lgan bemorlarning kichik guruhlariga bo'linadi, bu esa tashxis paytida aniqlangan prognostik omillar asosida amalga oshiriladi. [1–6,16–18,30].

Turli xil terapevtik bayonnomalar xavf guruhlarini aniqlash uchun biroz farqlanuvchi mezonlarga ega, unga ko'ra bemorlar turli xil davolash variantlarini qabul qilishadi, lekin bemorlar asosan uchta xavf guruhiga bo'linadi: standart, o'rta va yuqori.

O'LLni zamonaviy davolash bir qancha asosiy fazalardan iborat: 4-6 hafta mobaynida yuboriluvchi 4 va undan ko'proq agent yordamida remissiya induktsiyasi, remissiya konsolidatsiyasi («birlashuvi») va asosan 2-3 yil davomida antimetabolitlar bilan mustahkamlovchi (ushlab turuvchi) terapiya.

Jadval 3.

O'LLni davolash fazalari va qo'llaniluvchi kimyoviy preparatlar

Terapiya fazasi	Kimyoviy preparatlar to'plami
Induktsion terapiya	Prednizolon, yoki deksametazon, vinkristin, daunorubitsin, L-asparaginaza/PEG-asparaginaza
Birlashtirish terapiyasi	Siklofosfamid, sitarabin, merkaptopurin. Merkaptopurin, metotreksat, L-sparaginaza/PEG-asparaginaza
Reinduktsion terapiya	Deksametazon, L-asparaginaza, doksorubitsin, vinkristin, sitarabin, siklofosfamid
Mustahkamlovchi terapiya	Merkaptopurin, metotreksat

Kamida 4 komponentli induktsiya terapiyasidan foydalanganda terapiya samaradorligini oshirish uchun ishonchli dalillar mavjud (glyukokortikosteroid, vinkristin, antratsiklinlar va L-asparaginaza/PEG-asparaginaza).

O'LL bilan kasallangan bemorlarda remissiya induktsiyasi statsionar sharoitda amalga oshirilishi shart. O'LL bilan kasallangan bemorni davolashda ortga surib bo'lmaydigan intensiv terapiyani taqozo qiluvchi og'ir asoratlar rivojlanishiga ham tayyor turish lozim. Terapiyaning samaradorligini baholash 8, 15-kunlarda va induktsiya tugashi – 36- kunda amalga oshiriladi. 8-kunda sitoreduktiv profazadan so'ng periferik qondagi blast hujayralar miqdori baholanadi. 15-kunda esa – suyak iligidagi blast hujayralar miqdori. Induktsiya terapiyasi so'ngida remissiyaga erishilganlik – suyak iligidagi blast hujayralar miqdori, ekstramedullyar o'choq borligi/saqlanib qolganligi baholanadi. Likvor har lyumbal punktsiya o'tkazilganda baholanadi. Induktsiya terapiyasidan so'ng remissiyaga erisha olmagan bemorlar yuqori xavf ostidagi guruhga kiritiladi. [1–6,17,23,48].

Induktsiya terapiyasi so'ngida remissiyaga erishgan bemorlar tanlangan terapevtik bayonnomaga qarab konsolidatsiya (birlashtiruvchi) terapiyani qabul qilishadi. Konsolidatsiya terapiyasi asoratlar bo'lmagan taqdirda bir kun statsionar sharoitda amalga oshirilishi mumkin. Agar bayonnomada metotreksatning yuqori dozalarini qo'llash ko'zda tutilgan bo'lsa, unda terapiya doimiy statsionar sharoitida o'tkazilib, metotreksat kontsentratsiyasi monitoringi amalga oshirilishi zarur. Konsolidatsiya terapiyasi qoidaga ko'ra bir qancha fazadan iborat (MV bayonnomalari: S1, S2, S3 fazalari). Har bosqich boshlanishi oldidan umumiy qon tahlili, biokimyoviy qon tahlilini albatta tekshirish zarur. Dori-darmonlar dozasi belgilash uchun konsolidatsiya terapiyasining har bosqichi boshlanishi oldidan tananing sirt maydoni qaytadan hisoblab chiqilishi zarur. Konsolidatsiyaning individual bosqichlarini boshlash shartlari har bir terapevtik bayonnomada belgilangan bo'lib, biroz farq qilishi mumkin. Klinik va gematologik remissiyaning saqlab qolinishi, infeksiya belgilarining yo'qligi va periferik qonda sitopeniyaning yo'qligi juda zarur.

- O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to'lmagan bemorlarda neyroleykemiyaning oldini olish va davolashga qaratilgan komponentlarni albatta qo'llash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil- 1).

Kommentariya: O‘LLni davolashda neyroleykemiyaning oldini olish va davolash muhim komponent sanaladi. Neyroleykemiyaning oldini olish va davolash asosiy uslublariga kimyoviy preparatlar (metotreksat, sitarabin, prednizolon)ni intratekal tarzda yosh dozirovkasiga muvofiq yuborish va davolash boshlanishining ilk kunlarida kranial (bosh suyagiga oid) nurlantirishni amalga oshirish kiradi. Kranial nurlantirish bevosita va uzoq muddatga qo‘shimcha ta’sirlarga ega bo‘lgani sababli, undan hozirgi bayonnomalarga ko‘ra faqat ayrim aniq belgilangan o‘rta/yuqori xavf ostida turuvchi kichik guruhlariga mansub bemorlarda foydalaniladi.

Ph⁺-O‘LL (Filadelfiya xromosomasiga ega O‘LL – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) bilan kasallangan 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda standart terapiyaga qo‘shimcha ravishda tirazinkinaz ingibitori (TKI)ni qo‘llash tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil-1). Kommentariya: Alohida terapevtik guruhni odatda induksiya terapiyasiga yomon javob qaytarilishi va retsidivlarning yuqori tezligi bilan bog‘liq bo‘lgan yomon prognoz bilan ajralib turuvchi Ph-musbat O‘LL (t(9;22) yoki BCR/ABLga ega) bilan kasallangan bemorlar tashkil etadi. Yaqin vaqtgacha bunday bemorlar uchun, agar remissiyaga erishilgan bo‘lsa, yuqori dozalarda amalga oshiriluvchi intensiv kimyoviy terapiya, keyinchalik esa GTHTni o‘tkazish standart terapiya hisoblanar edi. Endi esa, hozirgi kunda o‘tkazilgan TKIning kimyoviy terapiya fonida qo‘llanilishining yuqori samaradorligini qayd etuvchi xalqaro tadqiqotlar natijalarini inobatga olgan holda, ushbu guruhdagi bemorlar induksiya terapiyasining 15-kunida har kuni 300 mg/m² dozada imatinibni qabul qilishlari tavsiya etiladi. GTHTni endi birinchi remissiyadagi bemorlarda qo‘llash umuman tavsiya etilmaydi, lekin kasallik retsidivi rivojlanganda va refrakter (ta’sir qilmaydigan) bemorlar uchun terapevtik opsiya sifatida saqlanib qolgan. Refrakterlik paytida imatinib dozasi ikkiga ko‘paytirish mumkin (600 mg/m²/sut). Agar bemor organizmi doza ko‘payganiga ham javob qaytarmasa, 2-avlod TKI terapiyasi (dazatinib, nilotinib)ga o‘tish tavsiya qilinadi. Bundan tashqari, remissiyaga erishilganiga qaramasdan, imatinibni organizm qabul qilmasligi va ABL1 genida mutatsiyalar borligi ham, 2-avlod TKI terapiyasi (dazatinib)ga o‘tish uchun ham asos bo‘ladi. Ispolʻzovaniye #dazatiniba** v pervoy linii terapii rekomenduyetsya v sluchaye nalichiya initsialnogo porajeniya SNS, t.k. on yavlyaetsya yedinstvennym ITK, xorocho pronikayushim SNS [55,56].

Terapiyaning birinchi bosqichida dazatinibni MATning dastlabki shikastlanishi mavjud bo‘lgan taqdirda qo‘llash tavsiya etiladi, chunki u markaziy asab tizimiga oson o‘tuvchi yagona TKI hisoblanadi. Bugungi kunga kelib, TKI terapiyasining davomiyligi bo‘yicha standart tavsiyalar yo‘q. Ammo, mavjud ma’lumotlar bizga kimyoterapiya tugaganidan keyin kamida 3 yil davomida Ph-musbat O‘LL bo‘lgan bemorlarda TKI monoterapiyasini davom ettirishni tavsiya qilish imkonini beradi.

BCR-ABL1-ga o‘xshash O‘LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda terapiyaning ilk kunlarda organizm yomon javob qaytarsa va ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R genlarida mutatsiyalar mavjud bo‘lsa, standart terapiyaga qo‘shimcha tarzda TKIning qo‘llash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil-1).

Kommentariya: Genlar ekspressiyasi bilan bo‘lgan leykemiyaning Ph⁺-O‘LLga o‘xshash varianti – BCR-ABL1-ga o‘xshash (ammo, BCR-ABL1 kimerik geni aniqlanmasa) O‘LL bilan kasallangan bemorlar alohida terapevtik guruhni tashkil etadi. Mazkur kichik guruhga yomon prognoz, retsidivlar va refrakterlik rivojlanishining yuqori xavfi, klinik ko‘rinishlarning xilma-xilligi, har xil signal yo‘naltiruvchi faollashtiruvchi mutatsiyalarning turlichaligi xosdir. O‘LLning ushbu variantiga xos bo‘lgan barcha genetik o‘zgarishlar bir qancha kichik guruhlariga bo‘linadi: CRLF2 qayta tartiblanishi, ABL sinfga mansub genlarning qayta tartiblanishi, JAK2 va EPOR qayta tartiblanishi, JAK-STAT yoki MAPK signal yo‘llarini faollashtiruvchi mutatsiyalar, boshqa kam uchraydigan kinazalardagi buzilishlar.

Murakkab genetik tasvirga qaramasdan, hozirgi kundagi klinik tadqiqotlar ko‘p hollarda target (mo‘ljalli) terapiyasining nishoni bo‘lmish BCR-ABL1-ga o‘xshash O‘LL borligiga ishora qilmoqda. Bir qancha tadqiqotlarda shunday bemorlarda kimyoviy terapiya bilan birlashgan TKIning samaradorligi namoyon bo‘lgan. ABL1, ABL2, PDGFRB va CSF1Rlarning barcha defektlarida tirozinkinaz ingibitorlari (imatinib yoki dazatinib)ga nisbatan sezuvchanlik ko‘ringan.

JAK-STAT yoʻlini faollashtiruvchi JAK2/EPOR va boshqalarning qayta tartiblanishi JAK2 (ruxsolitinib)ga nisbatan sezuvchan boʻlishi mumkin. Nesmotrya na slojnyuyu geneticheskuyu kartinu, imeyushiyesya na segodnyashniy denʼ dannyye klinicheskix issledovaniy govoryat o nalichii v bolʼshinstve sluchayev BCR-ABL1-podobnogo OLL, misheni dlya targetnoy terapii. V neskolʼkix issledovaniyax byla pokazana effektivnostʼ u takix patsiyentov ITK v kombinatsii s ximioterapiyey. Pri vsekh defektax ABL1, ABL2, PDGFRB i CSF1R pokazana chuvstvitelnostʼ k inhibitoram tirozinkinaz (imatinib** ili #dazatinib**).

JAK-STAT yoʻlini faollashtiruvchi JAK2/EPOR va boshqalarning qayta tartiblanishi JAK2 (ruxsolitinib)ga nisbatan sezuvchan boʻlishi mumkin.

- OʻLL bilan kasallangan 18 yoshgacha boʻlgan barcha bemorlarda antimetabolitlar bilan ushlab turuvchi (mustahkamlovchi) terapiyani albatta oʻtkazish tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil-1).

Kommentarii: Mustahkamlovchi terapiya umumiy terapiyaning davomiyligiga erishgunga qadar – 2 yil davom etadi. Mazkur terapiya har kuni peroral tarzda merkaptopurinni qabul qilishdan va har kunlik metotreksatni yuborishdan iborat. Mustahkamlovchi terapiyani oqilona oʻtkazishning majburiy sharti leykotsitlar miqdoriga qarab merkaptopurin va metotreksatning dozasi oʻz vaqtida belgilab olishdir. Ushbu vazifa, birinchi navbatda, leykotsitlarning barqaror ravishda 2000 dan 3000/mkl-gacha boʻlgan darajada boʻlishi uchun muhim. Aplaziya rivojlanishi va leykotsitlarning 3000–3500/mkl-dan oshib ketishiga yoʻl qoʻymaslik zarur.

Moskva–Berlin bayonnomalarida mustahkamlovchi terapiyaning har 6 haftasida reinduksiya (deksametazon + vinkristin)ni ham amalga oshirish koʻzda tutiladi. Ilk 3-ta reinduksiyada kimyoviy preparatlar intratekal tarzda yuboriladi. Kranial nurlantirish amalga oshirilgan bemorlarga faqat 2-ta preparat yuboriladi – metotreksat yuborilmaydi.

- Induksiya terapiyasidan keyin remissiyaga erisha olmagan (yuqori xavf guruhiga mansub) OʻLL bilan kasallangan barcha 18 yoshga toʻlmagan bemorlarda intensiv yuqori dozalarda PKT (polikimyoviy terapiya) oʻtkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil-1).

Kommentarii: Yuqori xavfli guruhga mansub bemorlar, induksiya terapiyasi tugagandan soʻng, intensiv PKT kurslari - "blokklar" hisoblangan ketma-ket yuqori dozali intensiv PKTni oladilar. Koʻrsatkichlar mavjudligiga, mos keladigan donorga va klinik hamda gematologik remissiya yutuqlariga qarab, bemorlarda GTHT imkon qadar erta amalga oshiriladi.

Yuqori xavfli guruhiga mansub bemorlar uchun terapiya faqat doimiy (24 soat) statsionar sharoitida amalga oshiriladi. Har bir yuqori dozali kimyoterapiya boshlanishidan oldin umumiy qon tekshiruvi, biokimyoviy qon tekshiruvi, buyrak faoliyati tekshiruvi (endogen kreatinin klirensi) va EKGni amalga oshirish kerak. Dori dozalarini hisoblash uchun tananing sirt maydoni har bir blok boshlanishidan oldin qayta hisoblab chiqiladi. Har bir kimyoterapiya blokini boshlashdan oldin remissiya holati baholanadi. Terapiya iloji boricha tezroq boshlanishi kerak, bu birinchi uchta terapevtik element uchun ayniqsa muhimdir. Elementlar orasidagi vaqt oraligʻi aplaziyadan chiqish, bemorning umumiy holati va obʼektiv qayd etilgan organik (aʼzoviy) toksikligi bilan belgilanadi.

Ketma-ket ikkita terapevtik elementning boshlanishi orasidagi minimal oraligʻ 21 kunni tashkil etadi. Dozani kamaytirish nazarda tutilmagan. Zarurat tugʻilgan taqdirda, maʼlum bir dori vositasini kiritish vaqti oʻzgartiriladi yoki bekor qilinadi. Terapevtik element uzilib qolmasligi shart. Patsiyentam mladshe 18 let s OLL grupy vysokogo riska, refrakternym k standartnym kursam vysokodoznoy XT, rekomenduyetsya ispolʼzovaniye v sostave blokov vysokodoznoy XT v kachestve terapii 2-y linii novyx preparatov grupy antinukleozidov – klofarabina/nelarabina**.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Mazkur bemorlar guruhiga allogren GTHTni oʻtkazish orqali terapiyani keyinchalik kuchaytirish talab etiladi. GTHTning muvaffaqiyatli amalga oshirilishi sharti – transplantatsiyadan avval KMQ-manfiy remissiya sanaladi, biroq, bu koʻp hollarda “standart” terapiyaga nisbatan kasallikning javob qaytarmasligi va yangi faol kimyoviy preparatlarning yetishmasligi sababli

murakkab vazifa hisoblanadi. Keyingi xalqaro tadqiqotlarga ko'ra, rezistentlikni yengib o'tish va KMQ-manfiy remissiyaga erishish maqsadida keyinchalik GTHTni o'tkazish orqali nukleozidlarga analog hisoblanuvchi guruhga mansub yangi preparatlar – klofarabin (VO'-O'LL va T-O'LL ba'zi guruhlari uchun) hamda nelarabinlarni (T-O'LL uchun) qo'llash samarali ekani ko'rsatilgan. Klofarabin – o'z o'tmishdoshlari bo'lmish fludarabin va kladribinlarning barcha afzalliklarini o'zida jamlab, yaratilgan 2-avlod purin nukleozid analogi. Uning ta'sir qilish mexanizmi birlashgan bo'lib, DNK sintezi fermentlarini ingibitsiya (to'xtatish, sekinlatish) hamda proapoptotik oqsil va S sitoxromasini ajratib, mitoxondriyaga bevosita ta'sir qilishga asoslangan. Nelarabin – dezoksiguanozin analogi preparati bo'lib, adenoindezaminaza bilan ara-G-da demetillashadi hamda dezoksiguanozinkinaza va dezoksitsitidinkinaza bilan 5'-monofosfatda fosforillashadi, keyinchalik esa 5'- trifosfat, ara-GTP-ga aylanadi. Leykemiya blast hujayralardagi ara-GTP akkumulyatsiyasi DNK sintezi ingibitsiyasiga va hujayralarning nobud bo'lishiga olib keladi. "Standart" yuqori dozali terapiyadan so'ng remissiyaga erisha olmagan yuqori xavf guruhidagi bemorlarga (O'LLning immunologik variantiga qarab) klofarabinni maksimal dozalarda yoki nelarabinni boshqa kimyoviy preparatlar bilan birlashtirgan holda 2-terapiya sifatida KTning yuqori dozali bloklari tarkibida qo'llash tavsiya etiladi.

- Yuqori dozali KT o'tkazilgandan so'ng KMQ-ning yuqori darajasi qayd etilgan yuqori xavf guruhidagi VO'-O'LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda KMQ-manfiy remissiyaga erishish maqsadida va kelgusida GTHTni o'tkazish bilan blinatumomabni qo'llash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: GTHTni o'tkazishdan avval KMQ-manfiy remissiya qayd etilishi zarur. Yuqori xavf guruhidagi refrakter bemorlar uchun bunday remissiyaga erishish kasallikning dastlabki bosqichlarida noto'g'ri davolash va yangi faol kimyoviy preparatlarning yetishmasligi sababli murakkab vazifa hisoblanadi.

So'nggi vaqtlarda O'LLni davolashda immunoterapevtik usullarga alohida e'tibor qaratilmoqda. Shunday usullardan biri effektor T-hujayralarni o'simtga qarshi harakatga keltiruvchi bispetsifik antitanalar (BiTE AT)ni qo'llashdir. Shunday BiTE ATlardan biri blinatumomab – BiTE AT anti-CD19/CD3 hisoblanadi. Ushbu bir zanjirli ATning bir tomoni leykemik hujayralarda ekspressiyalanuvchi CD19-antigeni bilan birlashadi, boshqa tomoni esa – bemorning o'zining T-limfotsitlari CD3-antigeni bilan birlashadi. Shunday qilib, blinatumomab qo'zg'atilmagan T-hujayralarni harakatga keltirib, ularni

V-limfoblastlarining CD19+ga qarshi to'g'ridan-to'g'ri sitotoksiklikka majbur qiladi. Bolalardagi O'LLning eng ko'p uchraydigan varianti V-hujayralar o'tmishdoshlari o'simtasi hisoblanadi. Farqlanishning to'g'ri qolishi V-hujayralarning har qanday rivojlanish bosqichida sodir bo'lishi mumkin. Biroq, yetilishning ham dastlabki, ham keyingi bosqichlarida ular CD19ni ekspressiya qilib, blinatumomab uchun nishon bo'ladi. VO'-O'LL bilan kasallangan KMQ-ning yuqori darajasi qayd etilgan bemorlarga yuqori dozalarda KT o'tkazilgandan so'ng KMQ-manfiy remissiyaga erishish maqsadida blinatumomabni qo'llash, keyin esa GTHT o'tkazish tavsiya etiladi. Blinatumomab 45 kg vazngacha bo'lgan bolalarga 24 soat davomida uzluksiz infuziya sifatida 8- kungacha 5 mkg/m²/sut dozada, keyin esa 28- kungacha 15 mkg/m²/sut dozalarda qabul qilinadi. Vazni 45 kgdan oshiq bolalarga esa – mos ravishda 9 mkg/sut va 28 mkg/sut.

5.2. Hamroh terapiya

Terapevtik bayonnomalarning yetarli darajada bajarilishi uchun har bir terapevtik bayonnomada batafsil tavsiflangan va qo'llaniladigan kimyoterapiyaga bog'liq bo'lgan bir vaqtda davolash tamoyillariga qat'iy rioya qilish zarur. Biroq, "umumiy" ko'rsatmalar ham mavjud.

- Intensiv terapiya davrida O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda markaziy vena kateterini o'rnatish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Markaziy vena bosimini, tez-tez qon olinishini va suyuqliklarni yuborishning yuqori tezligini kuzatish imkonini beruvchi markaziy vena kateteri mavjudligi intensiv yuqori dozalarda KT

olayotgan yuqori xavf guruhidagi bemorlar uchun ham ilk terapiya bosqichlarida juda muhim sanaladi.

- O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlarda terapiyaning ilk kunlarida (xaftalarida) o‘simta lizisi sindromi (O‘LS)ni oldini olishga qaratilgan terapevtik chora-tadbirlarni aniq o‘tkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: O‘LS – birdaniga o‘simta hujayralarining yirik parchalanishi hamda hujayra tarkibidagi moddalar va metabolitlarning periferik tolalar va plazmaga bshatilishi natijasida yuzaga keluvchi metabolik buzilishlar kompleksi hisoblanadi. O‘LS patofiziologiyasi va klinik tasviri markazida metabolizm buzilishlari va kaliy, kaltsiy, fosfatlar hamda siydik kislotasi ajralib chiqishi yotadi. O‘LS PKTning ilk 4 kunida tez rivojlanadi. Lekin sindrom 7-kungacha, kechroq boshlangan holatlar ham bor. O‘LSning rivojlanish xavfi darajasi o‘simtaning dastlabki massasiga, KT boshlanishi arafasida bemorning holatiga va metabolizmning individual xususiyatlariga bog‘liq. O‘LSni oldini olishning eng muhim chora-tadbirlariga oqilona gidratatsiya, siydik ishqorlashuvi, giperurikemiyadan ogohlantirish va tuzatish, hamda ekstrolitik buzilishlarga qarshi kurashish kiradi. Standart og‘irlik 3000 ml/m² ni, 10 kg vazngacha bo‘lgan bolalarda esa – sutkasiga 200 ml/kg suyuqlikni tashkil etadi. Infuziyalar uchun bazaviy eritma 1:1 nisbatda 5% glyukoza va 0,9% NaCl dan iborat. Dastlabki infuziya – kaliysiz amalga oshiriladi. Biroq, keyinchalik biokimyoviy tahlillarga muvofiq elektrolitlar korrektsiyasi o‘tkazilishi lozim. Yuqori diurez – 100–250 ml/m²/ch-ni yuzaga keltirish va ushlab turish muhim chora-tadbir sanaladi.

Kislota (sho‘r) muhitda siydik kislotasi juda sekin erishini hisobga olib, siydikning neytral yoki yengil ishqorli rN ni ushlab turish zarur: litr infuziya uchun 60 mmol NaHCO₃ (60 ml 7,5% soda eritmasi yoki 100–120 ml 4% soda eritmasi) doimiy infuziya (yoki 100–200 mmol/m²/sut parallel infuziya)ga qo‘shiladi. Siydik pHsiga mos NaHCO₃ kerakli hajmi tartibga solinishi lozim. Barcha bemorlarga terapiyaning ilk kunlarida (5–8 kunlari) 10 mg/kg/sut dozada 2–3 marotaba (max – 500 mg/sut) allopurinol qabul qilish yoziladi. Leykemik hujayralar massasi haddan ortiq bo‘lsa va/yoki a'zolar kattalashishi kuzatilsa, glyukokortikosteroidlarning birinchi dozasi O‘LSni oldini olish uchun sutkalik dozadan 1/10 – 1/6 ni tashkil etishi zarur.

- Kimyoterapiya olayotgan O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda butun davolanish mobaynida ko-trimoksazol [sulbfametoksazol + trimetoprim] bilan pnevmotsistik pnevmoniyani universal profilaktikasi (oldini olish) tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Ko-trimoksazol [sulbfametoksazol + trimetoprim] haftada 3 marta trimetoprim bo‘yicha 5 mg/kg dozada bir martalik qabul qilish yoki sulbfametoksazol per os bo‘yicha 20 mg/kg (yuqori dozali metotreksatni qo‘llash davri bundan mustasno).

O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda bezgak yoki boshqa infeksiya belgilari maydo bo‘lganda, kechiktirmay darhol empirik antibakterial terapiyani boshlash tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Neytropeniya (neytrofillar < 500/mkl) bilan og‘rigan bemorda bezgak deb bazaviy tana haroratining bir martalik > 38,5°Sga ko‘tarilishi yoki ko‘p martalik (sutkasiga 3-4 marta) 38°Sgacha ko‘tarilishiga aytiladi. Infektsiyasi bor bemorlar vafot etishi xavfi yuqoriligini inobatga olgan holda, neytropeniya bilan kasallangan bemordagi miyelosupressiv PKT mobaynida rivojlangan bezgak infeksiya borligidan dalolat berib, darhol empirik antibakterial terapiyani boshlashni hamda infeksiya xarakterini aniqlash maqsadida aniq tekshiruvni amalga oshirishni talab qiladi. Antibiotiklarning boshlang‘ich kombinatsiyasini tanlashda mazkur klinikadagi boshqa bemorlarda ko‘p marotaba o‘tkazilgan bakteriologik natijalarini ham hisobga olish zarur: joriy neytropeniya davomiyligi, avval o‘tkaziladigan KT, bemorning infeksiyon anamnezi, avval qabul qilingan antibiotiklar kurslari va ularning samaradorligi, klinik simptomatika mavjudligi.

Boshlang‘ich antibakterial terapiyaning samaradorligi uning yetarli ekanligini belgilash maqsadida odatda 24-36 soat o‘tganidan so‘ng baholanadi, biroq gemodinamika barqarorligi va intoksikatsiya darajasi, hamda yangi infeksiya paydo bo‘lishi ehtimolini baholash uchun 8-12 soat oraliqda

bemorni takroran batafsil ko'rikdan doimo o'tkazib turish muhim. Antibakterial terapiya neytropeniya butkul yo'qotilgunga qadar davom etadi.

5S O'LL bilan kasallangan 18 yoshdan kichik bo'lgan bemorlarda ham itrakonazolni yoki vorikonazolni, ham vinkristinni bir vaqtning o'zida qabul qilish toksiklikning keskin oshishi tufayli tavsiya etilmaydi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

- O'LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda granulotsitar va koloniyalar vujudga kelishini qo'zg'atuvchi faktor (G-KSF)ni faqatgina og'ir, hayotga xavf tug'diruvchi infeksiyalar rivojlangandagina qo'llash tavsiya etiladi

Kommentarii: Xalqaro tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, G-KSFni noto'g'ri qo'llash retsidiv xavfini oshirishi mumkin. Shuning uchun, G-KSFdan gemopoyezni qo'zg'atish uchun qon ishlab chiqarish aplaziyasi fonida faqat hayot uchun xavfli bo'lgan og'ir infeksiyalar rivojlanganda foydalanish tavsiya etiladi. Og'ir infeksiyalar hodisasidan tashqari, G-KSF-dan gemopoyezni qo'zg'ash uchun aplaziya davrini qisqartirish maqsadida foydalanish tavsiya etilmaydi.

Barcha O'LL bilan kasallangan 18 yoshga to'lmagan bemorlarda gemogloblin miqdori 70 g/l-dan tushib ketsa, eritromassa transfuziyasi tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentariya: Pnevmoniya va nafas olish yetishmasligidan tashqari barcha holatlarda eritromassa transfuziyasini gemogloblin 70 g/l-dan past bo'lganda, gematokrit esa 0,3 dan kam bo'lganda yoki anemiya sindromining klinik simptomlari (dardchil seruyulik, taxikardiya, nafas qisilishi) mavjud bo'lganda amalga oshirilishi lozim. Quyiladigan eritromassa dozasi 10 ml/kg-ni tashkil etadi. Infeksiya rivojlanganda, eritromassa transfuziyasi gemogloblin miqdori 100 g/l-dan tushib ketganda amalga oshiriladi.

Barcha 18 yoshgacha bo'lgan O'LL bilan kasallangan bemorlarda trombositlar miqdori 15 – 20×10⁹/l-dan tushib ketganda, trombokontsentrat transfuziyasi tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Trombositlar transfuziyasi dasturiy davolanish paytida hech qanday yomon asoratlar bo'lmasa trombositlar darajasi 15 000 – 20 000/mm³ dan tushib ketganda amalga oshiriladi. Quyiladigan trombositlar miqdori 10 kg vaznga 1 dozani tashkil qiladi (1,5 m² tana sirt maydoniga 4-6 doza), bunda trombomassaning 1 dozasi 0,5–0,7×10¹¹ miqdorda trombositlar bo'lishi lozim. Invaziv manipulyatsiyalar o'tkazish zarurati tug'ilganda, trombomassa faqatgina trombositlar 40 000 – 50 000 ming/mkldan tushib ketganda quyiladi. Hozirgi kunda qoida bo'yicha aferez yo'li bilan maxsus separator-uskunalar yordamida bitta donordan olingan trombositlarni qo'llash kerak.

5.3. Boshqa davo choralari:

O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to'lmagan bemorlarda nur terapiyasini (tanlangan terapiya bayonnomasiga qarab) faqat boshlang'ich neyroleykemiya yoki boshqa yomon omillar bor bo'lgandagina o'tkazish tavsiya etiladi.

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Kranial nurlantirish bevosita va uzoq muddatga qo'shimcha ta'sirga ega, shuning uchun ham undan (tanlangan terapevtik bayonnomadagi tavsiyalarga qarab) faqatgina xavf guruhiga mansub ayrim kam sonli bemorlarga nisbatan foydalaniladi. Kranial nurlantirish qoida bo'yicha 12 Gr dozada, konsolidatsiya davri tugashiga o'tkaziladi. Nurlantirish butun bosh suyagini va albatta umurtqaning bo'yin qismidagi 3-ta tepa segmentini qamrab olishi muhim ahamiyat kasb etadi. Retroarbital sohalar, bosh suyagi asosi, hamda o'rta bosh suyagi chuqurchasi sohasida chuqur yotgan joylarning ham qamrab olinishiga alohida e'tibor qaratish lozim. Har kunlik doza birinchi kun uchun – 1 Gr, keyingi kunlar uchun – 1,7 Gr-ni tashkil qiladi. Tegishli umumiy dozaga erishish uchun haftasiga 5 kun mobaynida nurlantirish zarur. Nurlantirishning umumiy davomiyligi individual tarzda qabul qilinadigan nurlantirish dozalariga bog'liq. Kranial nurlantirish chizig'li γ -tezlatkichda o'tkazilishi zarur.

- Yuqori xavf guruhiga mansub 18 yoshga to'lmagan O'LL bilan kasallangan bemorlarda 1-remissiya davrida GTHT o'tkazish tavsiya etiladi

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

Kommentarii: Ko'rsatmalarga, rezervdagi donorga va CRga erishishga qarab, yuqori xavf guruhidagi bemorlarga iloji boricha erta muddatda GTHT o'tkaziladi. GTHTni 1- remissiyadagi yuqori xavf guruhiga mansub barcha kasallarda va O'LL retsidivlari mavjud kasallarda o'xshash bo'lgan to'liq o'rindosh donor topilishi sharti bilan (yuqori aniqlikdagi HLA-tiplash) amalga oshirishga ruxsat beriladi (kech izolyatsiyalangan ekstramedullyar retsidivli bemorlar bundan mustasno).

Shuning uchun barcha bemorlarda HLA-tiplash va donor izlashni boshlash bemorlarni tegishli yuqori xavf ostidagi guruhlarga ajratishdan so'ng darhol yo'lga qo'yilishi zarur. Induktsiya terapiyasi o'tkazilganidan keyin remissiyaga erishmagan bemorlarga har qanday turdagi allogen GTHTni amalga oshirish (texnik imkoniyatlar va donor topilishiga qarab) majburiy hisoblanadi.

Blinotumumabni 5-15mgk/m² dozada 28 kun davomida uzluksiz ikki kurs yuborish kerak, induktsiyaning 36 kuni ijobiy MRD IFT bo'lganda. Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

5.4. Nomedikamentoz davo

- Tartib va parhez bemor holatining og'irligiga bog'liq.
- Tartib – yotoq.
- Parhez – Stol №11, stol №1B, stol №5P (oqsilga boy achchiq, yog'li, qovurilgan ovqatlar man etiladi).
- izolyatsiya qilingan (boks) palatalardagi bemorlar: Talablar: laminar havo oqimi; yuqumli kasallarni manfiy bosimga ega palatalarga izolyatsiya qilish; shaxsiy gigiyena va qo'llarni to'g'ri tozalash ("JSSTning tibbiy-sanitariya yordamda qo'llar gigiyenasi bo'yicha qo'llanmasi"ga asosan, Jeneva, 2006 g.);
- agranulotsitozda og'iz bo'shlig'ini porolon cho'tkalar bilan tozalash, antiseptik bilan chayish;
- Parhez: kam bakterial ovqatlar, ko'p ovqatlanish – yosh bo'yicha normaga nisbatan oqsil miqdorining bir yarim baravarini tashkil etuvchi, vitamin va minerallarga boy yuqori kaloriyali parhez. 1 Turli xil ovqatlanish buzilishi bo'lgan bolalar uchun ovqatga har xil shifobaxsh aralashmalarni qo'shish.
- Markaziy vena kateterini (teflondan) o'rnatish orqali vena yo'lini ta'minlash. Kateterni chiziq bo'ylab o'zgartirish taqiqlanadi. Polietilendan bo'lgan kateterlarni yuqori trombogenlik va infektsiya rivojlanishi xavfi borligi sababli qo'llash taqiqlanadi. Markaziy kateterni faqat o'qimishli tibbiyot xodimi kuzatib tura oladi va parvarishlaydi

O'LL bilan kasallangan bemorlarni emlash/vaktsinatsiya qilish:

1. Davolanish mobaynida bemorlar emlanmaydi (istisno tarzda immunozaif (zaiflashgan immunitetga ega) bemorlarga maxsus sxema asosida terapiya vaqtida gepatit Vga qarshi vaktsina qilinishi mumkin).
2. Agar mustahkamlash terapiyasi tugashiga to'liq remissiyaga erishilsa, tirik vaktsinalarni chiqarib tashlagan holda to'liq hajmda emlash ishlarini amalga oshirish mumkin.

Jadval-4

Qo'llab-quvvatlovchi terapiya o'tqazilganda asosiy dorilar ro'yxati (100 % ishlatish kafolati bilan)

Farmakoterapevtik gurux	Dori vositalarining XPN	Qo'llash usuli	Tavsiyalarning ishonch darajasi
Sitostatik preparatlar	Merkaptopurin	ichishga	Tavsiyalarning ishonch darajasi-A (dalillar darajasti dalil-1).
	Metotreksat	Muskul orasiga, intratekalъna	
	Vinkristin	Vena ichiga	
	Asparaginaza	Muskul orasiga	

	Peg-asparaginaza	Vena ichiga
	Siklofosamid	Vena ichiga
	Sitarabin	Vena ichiga intratekalъna
	Daunorubitsin	Vena ichiga
Glyukokortikoste		
roidы	Deksameazon	ichishga
	Prednizolon(instruksiya boyicha intatekal uchun mumkini), Deksameazon	intratekalъna
Target preparatlar	Imatinib	ichishga
	Nilotinib	ichishga

Jadval-5

Qo‘shimcha dori vositalari (100 % kamroq ishlatish extimoli): O‘smaga qarshi toksik ta‘sirini kamaytiradigan dori vositalari:

- ondansetron, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 8 mg/4ml, tabletki 8mg (UD S);
 - tropisetron, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 5mg/5ml, kapsula 5mg dan, (UD V);
 - tramadol vena ichiga 5% 1ml, tramadol tabletki ichishga 50mg
- posle registratsii(UD A) [22];
- filgrastim in'ektsiya uchun eritma 0,3mg/ml, registratsiyadan o‘tgan, (UD A);
 - gramitsidin S+deksametazon+framitsetin ko‘z tomchilari.

Antibakterial vositalar:

- azitromitsin, tabletki/kapsula, 500 mg; poroshok liofilizirovannyy in'ektsiya uchun eritma vena ichiga, 500 mg;
- amikatsin, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga, 500 mg/2 ml yoki kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga, 0,5 g. (UD A);

amoksitsillin/klavulon kislota, tabletki, plyonka bilan qoplangan, 1000mg; kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga muskul orasiga 600mg;

- vankomitsin, liofilizat kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 500mg, (UD A);
- gentamitsin, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 80mg/2ml 2ml;
- imipinem, silastatin kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga, 500 mg/500 mg;
- levofloksatsin, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 500 mg/100 ml; tabletki 500 mg;
- siprofloksatsin, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 100mg/10ml, (UD S).
- linezolid, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 2 mg/ml(UD A);
- meropenem, liofilizat/ kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 500mg, 1000mg;
- ofloksatsin, tabletki, 400 mg; in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 200 mg/100 ml;
- piperatsillin, tazobaktam kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 4,5g;

- tikartsillin/klavulanovaya kislota, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 3000 mg/200mg;
- sefepim, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 500 mg,1000 mg (UD S);
- sefoperazon+sulbaktam, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga:
- siprofloksatsin, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 200 mg/100 ml, 100 ml; 500 mg, UDS [15];
- eritromitsin, tabletka 250 mg.
- Ertapenem liofilizat, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga va muskul orasiga 1 g
- seftriakson, liofilizirli/ kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 250mg;
- netilmitsin, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 50mg, 2ml;
- seftazidim, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 1000mg(UD A);
- metronidazol, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 100ml – 500mg, tabletka 250mg, (UD A);

Zamburug' ga qarshi dori vositalari:

- amfoteritsin V, liofilizirli, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga, 50 mg/flakon;
- vorikonazol, kukun, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 200 mg/flakon; tabletka, 50 mg;
- itrakonazol, kapsula 100mg, registratsiyadan o'tgan, 18yosh gacha mumkun emas;
- kaspofungin, liofilizat in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 50 mg, registratsiyadan o'tgan, 3 oylikdan boshlab;
- mikafungin, poroshok liofilizirli, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 50 mg;
- flukonazol, kapsula/tabletka 150 mg; in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 200 mg/100 ml, 10ml, UD A;
- pozakonazol, in'ektsiya ichish uchun;

Virusga qarshi dori vositalari:

- atsiklovir, krem dlya narujnogo primeneniya 5%-5,0; tabletka 200 mg; poroshok dlya prigotovleniya rastvora dlya infuziy, 250 mg, (UD A);
- gantsiklovir*, liofilizat, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 500mg;
- oseltamivir, kukun ichish uchun tayyorlanadigan suspenziya 12mg/ml;

Pnevmotsistozda ishlatiladigan dori vositalari:

- sulfametoksazol/trimetoprim, konsentrat, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga (80mg+16mg)/ml, 5 ml; tabletka 480 mg, (UD A);

Qo'shimcha immunosupressiv dori vositalar:

- deksametazon, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 4mg/ml 1 ml, (UD B);

- prednizolon, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 30 mg/ml 1ml; tabletka, 5 mg, (UD B) [16];

- Odam immunoglobulini IgG, in'ektsiya uchun eritma vena ichiga 10% 2g/20ml i 5g/50ml;

Suv elektrolitlari va kislota-asos buzilishlarini tuzatish uchun ishlatiladigan eritmalar:

- alʼbumin, in'ektsiya uchun eritma 10 % - 100 ml, 20 % - 100 ml, (UD D);

- in'ektsiya uchun suv, in'ektsiya uchun eritma 5ml;

- dekstroza, infuziya uchun eritma 5% - 250ml, 500 ml, (UD A);

- dekstroza, in'ektsiya uchun eritma 40% - 10 ml, 20 ml;

- kaliya xlorid, in'ektsiya uchun eritma 40mg/ml, 10ml, (UD A);

- kaltsiy glyukonat, in'ektsiya uchun eritma 10%, 5 ml, (UD A);

- kaltsiy xlorid, in'ektsiya uchun eritma 10% 5ml;

- magniy sulʼfat, in'ektsiya uchun eritma 25% 5 ml;

- mannitol, in'ektsiya uchun eritma 15%-200,0, net dokazatelʼstv;

- natriy xlorid, in'ektsiya uchun eritma 0,9% - 250ml, 500 ml, (UD A);

- natriya xlorid, kaliya xlorid, natriy uksusnokislʼy infuziya uchun eritma flakonda 200 ml, 400 ml;

- natriya xlorid, kaliya xlorid, natriya atsetat infuziya uchun eritma 200ml, 400ml;

- natriy xlorid, kaliy xlorid, natriy gidrokarbonat infuziya uchun eritma 400ml, (UD A) [33];

1. L-alanin, L-arginin, glitsin, L-gistidin, L-izoleytsin, L-leytsin, L-lizina gidroxlorid, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin, L-valin, natriy atsetat trigidrat, natriy glitserofosfata pentigidrat, kaliy xlorid, magniy xlorid gekzagidrat, glyukoza, kaltsiy xlorid digidrat, olivka va soya aralashmasi emulʼsiyasi infuziya uchun eritma: uchkamerali konteyner 2 l, (UD S) [24];

2. gidroksietilkraxmal (pentakraxmal), infuziya uchun eritma 6 % 500 ml;

3. aminokislotlar kompleksi, infuziya uchun emulʼsiya, , olivka va soya aralashmasi emulʼsiyasi nisbatda 80:20, aminokislotlar eritmasi elektrolitlar bilan, dekstroza eritmasi, umumiy kaloriyasi 1800 kkal 1 500 ml uch sektsiyali konteyner;

4. nutrikomp* 500 ml v konteynerlarda.

Qon ivishga ta'sir qiluvchi dori vositalari:

- antiingibitor koagulyant kompleksi, liofilizirli kukun infuziya uchun eritma, 500 ME i 1000 ME;

- geparin, infuziya uchun eritma 5000 ME/ml - 5 ml, tubikda gel 100000ED 50g;

- gemostatik gubka, razmeri 7*5*1;

- Soʻriladigan gemostatik gubka, razmeri 8*3;

- rekombinant faktor VII a, liofilizat infuziya uchun eritma vena ichiga 1,2 mg i 2,4mg;

- Villebrandt konsentrati va faktor VIII, flakon liofilizat infuziya uchun eritma 450ME;

Kolgan dori vositalari:

- oddiy insulin, vena ichiga infuziya uchun;
- alyuminiy gidroksid+magniy gidroksid, ichish uchun;
- askorbin kislotasi, vena ichiga infuziya uchun 5% 2ml;
- ipratropiya bromid+fenoterol, vena ichiga infuziya uchun;
- piridoksin, vena ichiga infuziya uchun 50mg;
- deksametazon, ko‘z tomchisi 0,1% 8 ml;
- atsetazolamid, tabletka ichish uchun;
- diklofenak, tabletka 25mg ichish uchun;
- etamzilat, tabletka ichish uchun;
- etamzilat, vena ichiga 2ml;
- setirizin, ichish uchun sirop;
- kaptopril, tabletka 12,5mg;
- famotidin, 10mg dlya vena ichiga, (UD A);
- ketoprofen, vena ichiga infuziya uchun 100 mg/2ml, tabletki 100mg ichish uchun;
- laktuloza, sirop 667g/l po 500 ml, (UD S);
- lidokain, infuziya uchun eritma vena ichiga, 2% po 2 ml, (UD D);
- metronidazol, stomatologik gely 20g;
- omeprazol, kapsula 20 mg, kukun liofilizirovali infuziya uchun eritma vena ichiga; gely 40 mg(UD A);
- pantoprozol, ichish uchun 20mg;
- atsetominofen, tabletka ichish uchun 200mg(UD A) ;
- povidon– yod, tashqi foyladinish uchun eritma;
- salbutamol, nebulayzer uchun eritma 5mg/ml-20ml;
- spironolakton, kapsula 100 mg;
- xloropiramin, tabletka;
- tramadol, in'ektsiya uchun eritma 100 mg;
- tramadol, tabletka 50 mg RK (UD A);
- furosemid, in'ektsiya uchun eritma 1%- 2 ml, tabletka , (UD A) ;
- xlorgeksidin, eritma 0,05% 100ml;
- xloropiramin, in'ektsiya uchun eritma 20 mg/ml 1ml;
- metoklopramid, tabletka ichish uchun;
- allopurinol, tabletka ichish uchun 100mg, (UD V) ;
- 4% natriya gidrokarbonat, eritma vena ichiga yuborish uchun 200ml, (UD A);
- metamizol natriy, eritma vena ichiga yuborish uchun 50% 1ml
- difengidramin, vena ichiga yuborish uchun 10mg/1ml.

Farmakoterapevtik guruh	Dori vositalarining XPN	Qo‘llash usuli	Тавсияларнинг ишонч даражаси
Yangi muzlatilgan zardob		Vena ichiga	
Kriopretsipitat		Vena ichiga	
Gemostatitiklar	Traneksam kislotasi		

Etamzilat	Vena ichiga, tab		<i>Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5</i>
Antifibrinolitiklar	Ye-aminokapron		
kislotasi 5%,100ml	Vena ichiga		
Antibakterial vositalar	Penitsilinlar		
Makrolidlar			
Sulfanilamidlar			
Ftorxinolonlar	Vena ichiga, tab		
Glyukokortikosteroid gormonlar			
	Desmopressin, eritmasi 4mkg/ml Hidrokortizon		
Prednizolon			
Deksametazon	Sprey		

Izox:Guruxning bitta vakili yoki ularning kombinatsiyasidan foydalanish mumkin.Ushbu protokol barcha keng qamrovli dorig‘darmonlarni taqdim etmaydi, chunki birga keladigan patologiya, masalan, yuqumli asoratlar mavjud bo‘lganda, tegishli tavsiyalarga ko‘rsatilgan dorilar buyuriladi.Davolovchi shifokorning ixtiyoriga ko‘ra va mutaxassislar bilan maslaxatlashgan xolda sindromli yoki simptomatik terapiya buyurilishi mumkun.

1. Statsionar sharoitida jarrohlik davo :

1) O‘tkir jarrohlik patologiyasi rivojlanganda hayot uchun zarur ko‘rsatmalarga asosan o‘tkaziladi.

Rejali jarroxlik aralashuvini O‘LL remissiya stadiyasida ko‘p tarmoqli davolash muasasalarida laborator xizmati, gemostaz tizimini ko‘rib borish uchun texnik va kadrlar saloxiyati, anesteziologi, bor muassasa bo‘lishi kerak; [2]

Tavsiyalarning ishonch darajasi-S (dalillar darajasti dalil-5).

2) Bemorni keyingi bosqichlarda olib borish:

Laboratoriya va instrumental tadqiqotlar hamda mutaxassis ko‘riklarining davriyligi:

1. Umumiy klinik qon tahlili (leykotsitar formulani hisoblash majburiy) mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar haftada bir marta olinadi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so‘ng esa – oyda bir marta.

2. Tashxislash paytida aniqlangan barcha pozitsiyalarni mujassam qilgan biokimyoviy qon tahlili mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar – 3 oyda bir marta, mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so‘ng esa – 6 oyda bir marta olinadi.

3. Suyak iligi punktsiyasi va lyumbal punktsiya faqat kasallikning retsidivi rivojlanishiga gumon qilingandagina amalga oshiriladi.

4. Qorin bo‘shlig‘i, kichik tos a‘zolari va qorin orqa hududi UTTsi mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar 3 oyda bir marta amalga oshiriladi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so‘ng esa – 6 oyda bir marta.

5. Davolagan gematolog mustahkamlash terapiyasi boshlanganidan so‘ng va bemorni yashash joyi bo‘yicha pediatr (gematolog)ga topshirganidan so‘ng, bemorni mustahkamlash terapiyasi tugaganiga qadar 3 oyda 1 marta ko‘rikdan o‘tkazadi. Mustahkamlash terapiyasi tugaganidan so‘ng esa hamda kasallik retsidivi rivojlanishi gumon qilinganda – 6 oyda bir marta.

6. Bemor yashash joyi bo‘yicha pediatr (gematolog)ga topshirilganda, bir-biriga yaqin fanlar mutaxassislarining rejayiy tekshiruviga zarrat yo‘q. Agar bemorning qaysidir a‘zolar tizimida

terapiya jarayonida vujudga kelgan va yondosh mutaxassislar aralashuvini talab qiluvchi patologiya mavjud bo'lsa, nazorat tekshiruvlari davriyligi o'sha o'xshash fan mutaxassisining o'zi tomonidan individual tarzda o'rnatiladi va belgilanadi.

Tibbiy yordam sifatini baholash mezonlari [3]:

Terapiya klinik va laborator kontrolida bo'lishi kerak. Laborator kontroli gemogramma, qonning bioximik analizi, miyelogramma va KMQ IFT bo'lishi kerak.

Remissiya mezonlari:

Periferik qon

- blastemiya yo'qligi;
- neytrofillar miqdori $1,0 \times 10^9 /l$ -dan butkul yuqoriligi;
- trombositlar $100 \times 10^9 /l$ -dan ko'pligi;
- periferik qonda blastlar va promielotsitlar yo'qligi.

Suyak iligi

- hujayrali suyak iligi 5% dan kam blastlar;
- ekstramedullar o'choqlar yo'qligi.

Neyroleykoz

- sitologik tekshiruvda orqa miya suyuqligida blastlar yo'qligi. 5 kl/mkl -dan ko'proq sitoz kuzatilishi mumkin, lekin bu belgi kuzatilishi muqarrar emas. Refrakternostъ:

Refrakterlik:

- induktsiyaning 1 fazasidan so'ng remissiya yo'qligi

Progressiya:

- Kamida 25% sirkulyatsiya blastlarining yoki suyak iligidagi blastlarning ko'payishi yoki ekstramedullar o'choqlar/makonlarning paydo bo'lishi
- Suyak iligi retsidivi – Avval tasdiqlangan suyak iligi retsidivi mavjud bo'lgan bemorda navbatdagi suyak ili tekshiruvda 5% ko'proq blastlarning aniqlanishi;
- Neyroretsidiv – Sitoz va bosh suyagi ichidagi hajmli o'simalardan qat'i nazar orqa miya suyuqligida gistologik tasdiq bilan blastlar aniqlanishi. Agar mazkur o'zmalarni biopsiya qilish imkoni bo'lmasa, pozitron-emission tomografiya (PET) / компьютер tomografiyasi o'tkazilishi mumkin.
- Testikulyar retsidiv tashxisi palъpatsiyada zijlashgan moyakning bir yoki ikki tomonlama kattalashishi asosida qo'yiladi.
- Boshqa ekstramedullar retsidivlar – teri, orbitalar, umurtqa va ko'krak qafasi orasidagi shikastlanishlar, limfa tugunlardagi hamda bomodsimon bezlardagi shikastlanishlar va boshqalar gistologik va immunogistokimyoviy usul bilan aniqlanadi.

Diagnostik mezonlar

- Suyak iligida immunologik va siokimyoviy xususiyatlarga ko'ra limfoblastlar deb ataluvchi blastlar miqdori 20% oshiq bo'lganda, bu O'LLning asosiy mezoni hisoblanadi.

7. PROTOKOLNING TASHKILY JIHATLARI:

1) Protokollar mualliflarida manfaatlar to'qnashuvi yo'q;

2) ekspertlar (respublika va xorijiy mamlakatlar mutaxassislari) ma'lumotlari;

- Meta-tahlillarni ko'rib chiqish, randomizatsiyalangan istiqbolli boshqariladigan klinikalararo sinovlar.
- Nashr qilingan ishlarni nazorat qilish bo'yicha tadqiqotlar yoki kohort tadqiqotlari sharhlari.
- Dalillar jadvallari bilan tizimli sharhlar.;

3) Protokolni qayta ko'rib chiqish ishlab chiqilganidan keyin 5 yil o'tgach yoki dalillar darajasiga ega yangi usullar mavjud bo'lganda tavsiya etiladi;

**“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA”
NOZOLOGIYASINING
TIBBIY ARALASHUVLARI BO‘YICHA
MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

TOSHKENT 2025

Diagnostika va davolash usullari, yondashuvlari, protseduralari

Iliak (povzdoshnaya)punksiya.

1) protsedura yoki aralashuvning maqsadi:

- tashxisni aniqlashtirish yoki rad etish maqsadida;
- terapiya samaradorligini nazorat qilish maqsadida;
- kasallikning remissiyasi yoki qaytalanishini aniqlash uchun;

2) Amaliyot yoki aralashuvga qarshi ko'rsatmalar:

- trombositlar sonining pastligi $10-20 \times 10^9/l$ dan kam;
- og'ir qon ketishining buzilishi;
- sternal punksiya yagona diagnostika usuli bo'lmagan hollarda keksa yosh;
- terining taxminiy teshilishi joyida o'tkir yallig'lanish va yuqumli shikastlanishlar;
- dekompensatsiya bosqichidagi og'ir hamrox kasalliklar (punksiyaning maqsadga muvofiqligi masalasi individual ravishda hal qilinadi).

3) protsedura yoki aralashuv uchun ko'rsatmalar:

- malign qon kasalligiga shubha;
- qon kasalligining bosqichini aniqlash;
- uzoq muddatli, yomon davolanadigan anemiya;
- og'ir trombositopeniya, qon ivish tizimidagi buzilishlar yoki gemostaz kasalliklari mavjudligi;
- qon saratoni va boshqa qon kasalliklari uchun kimyoterapiya sifatini nazorat qilish;
- qon kasalligini davolashdan keyin remissiyani tasdiqlash zarurati;
- gormonlar bilan uzoq muddatli davolash paytida nojo'ya ta'sirlarni tashxislash;
- radiatsiya terapiyasidan so'ng, qon tahlilida bemorda mavjud bo'lgan kasallikning klinik ko'rinishiga mos kelmaydigan tushunarsiz o'zgarishlar qayd etilgan har qanday holatda.

4) protsedura yoki aralashuvni amalga oshiruvchi mutaxassisga qo'yiladigan talablar:

Sternal punksiya gematolog tomonidan amalga oshiriladi.

- Bemorga protsedura haqida: barcha turdagi xavf va asoratlarni tushuntirish;
- Protседura uchun barcha kerakli asboblarni tayyorlash: anestetiklar - lidokain, novokain; Kassirskiy ignasi; slaydlar va/yoki probirkalar;

5) Amaliyot yoki aralashuvga tayyorgarlik ko'rishda asosiy va qo'shimcha diagnostika tadbirlari ro'yxati:

- Klinik qon tekshiruvi;

-Koagulogramma (APTT, Protrombin (Kvik bo'yicha, %da), INR, protrombin vaqti, fibrinogen, XII-a bog'liq fibrinoliz, Antitrombin III, protein C yoki protein C tizimining antikoagulyant potentsialini o'rganish).

6) Amaliyot yoki aralashuvga qo'yiladigan talablar:

- Punksiya davolash xonasida, steril sharoitda amalga oshiriladi;
- Bir martalik steril ignalar;
- Og'riqni yo'qotish - 2 ml 2% lidokain bilan;
- Shpritslar;
- Steril bog'ichlar;
- Slaydlar va probirkalar.

7) Bemorni tayyorlashga qo'yiladigan talablar:

Ushbu protsedura maxsus tayyorgarlikni talab qilmaydi. Bemor bir kun oldin va punksiya kunida oddiy dietaga rioya qiladi. Punksiya ovqatdan keyin ikki-uch soat o'tgach amalga oshiriladi. Sog'liq uchun zarur bo'lganlardan tashqari barcha dori-darmonlar bekor qilinadi. Shuningdek, geparinni o'z ichiga olgan dori-darmonlarni to'xtatish kerak. Protsedura kunida boshqa diagnostika yoki jarrohlik muolajalarni o'tkazish taqiqlanadi. Protsedura oldidan siydik pufagi va ichakni bo'shatish tavsiya etiladi.

Punksiya davolash xonasida, steril sharoitda, bir martalik steril ignalar yordamida amalga oshiriladi. Odatda sternum (o'rta chiziq, ikkinchi interkostal bo'shliq) punksiya uchun ishlatiladi. Agar qorin bo'shlig'ida operatsiyalar bo'lgan bo'lsa yoki punksiya joyida yara qolishini istamasangiz (estetik), u holda punksiya yuqori yonbosh suyagi qanotidan amalga oshirilishi mumkin.

Operatsiya yuzasi spirt bilan ishlanadi, og'riqni yo'qotish uchun 2 ml 2% lidokain ishlatiladi, so'ngra tez burama harakat bilan shifokor sternumga suyak iligiga o'tadi ("bo'shliq"). Keyinchalik, "aspiratsiya" jarayoni sodir bo'ladi: suyak iligining suyuq qismini shprits bilan igna orqali "tortish". Yetarli miqdordagi materialni olgandan so'ng, igna tezda chiqariladi, steril bog'ich qo'llaniladi, punksiya joyi mahkam bosiladi va 10 daqiqa davomida muz beriladi.

Suyak iligining suyuq qismi ko'plab tadqiqotlar uchun ishlatilishi mumkin: nafaqat morfologiya, balki molekulyar va genetik tadqiqotlar uchun ham, buning uchun suyak iligi qo'shimcha ravishda probirkada to'planadi.

Morfologik tadqiq qilish uchun shifokor suyuqlik qismini slaydlarga surtadi, ularni "quritishga" qo'yadi, laboratoriyaga topshirish uchun belgilab qo'yadi. Agar probirkalar kerak bo'lsa, suyak iligi EDTA yoki lityum geparinli probirkalarda tayyorlanadi.

8) protsedura yoki aralashuv samaradorligining ko'rsatkichlari:

Suyak iligi aspiratini yetarli darajada olish.

Suyak iligi trepanobiopsiyasi

1) protsedura yoki aralashuvning maqsadi:

- tashxisni aniqlashtirish yoki rad etish maqsadida;
- terapiya samaradorligini nazorat qilish maqsadida;
- kasallikning remissiyasi yoki qaytalanishini aniqlash uchun;
- immunogistokimyo usuli yordamida materialni kasalliklarni ko'rsatishi mumkin bo'lgan turli markerlarga bo'yash mumkin (leykemiya, limfoma, miyelofibroz, surunkali miyeloproliferativ kasalliklar (CMPD), miyelodisplastik sindrom, aplastik anemiya va boshqalar).

2) protsedura yoki aralashuvga qarshi ko'rsatmalar:

- trombositlar sonining pastligi $10-20 \times 10^9/l$ dan kam;
- og'ir qon ketishining buzilishi;
- sternal punksiya yagona diagnostika usuli bo'lmagan hollarda keksa yosh;
- terining taxminiy teshilishi joyida o'tkir yallig'lanish va yuqumli shikastlanishlar;
- dekompensatsiya bosqichidagi og'ir hamrox kasalliklar (punksiyaning maqsadga muvofiqligi masalasi individual ravishda hal qilinadi).

3) Amaliyot yoki aralashuv uchun ko'rsatmalar:

- malign qon kasalligiga shubha;
- qon kasalligining bosqichini aniqlash;
- uzoq muddatli, yomon davolanadigan anemiya;
- og'ir trombositopeniya, qon ivish tizimidagi buzilishlar yoki gemostaz kasalliklari mavjudligi;
- qon saratoni va boshqa qon kasalliklari uchun kimyoterapiya sifatini nazorat qilish;
- qon kasalligini davolashdan keyin remissiyani tasdiqlash zarurati;
- gormonlar bilan uzoq muddatli davolash paytida nojo'ya ta'sirlarni tashxislash;
- radiatsiya terapiyasidan so'ng, qon tahlilida bemorda mavjud bo'lgan kasallikning klinik ko'rinishiga mos kelmaydigan tushunarsiz o'zgarishlar qayd etilgan har qanday holatda.

4) Amaliyot yoki aralashuvni amalga oshiruvchi mutaxassisga qo'yiladigan talablar:

Ushbu protsedura gematolog tomonidan amalga oshiriladi.

- Bemorga protsedura haqida: barcha turdagi xavf va asoratlarni tushuntirish;
- Protsedura uchun barcha kerakli asboblarni tayyorlash: anestetiklar - lidokain, novokain; Kassirskiy ignasi; slaydlar va/yoki probirkalar;

5) Amaliyot yoki aralashuvga tayyorgarlik ko'rishda asosiy va qo'shimcha diagnostika tadbirlari ro'yxati:

- Klinik qon tekshiruvi;
- Koagulogramma (APTT, Protrombin (Kvik bo'yicha, %da), INR, protrombin vaqti, fibrinogen, XII-a bog'liq fibrinoliz, Antitrombin III, protein C yoki protein C tizimining antikoagulyant potentsialini o'rganish).

6) Amaliyot yoki aralashuvni amalga oshirish uchun talablar: protsedura yoki aralashuvni amalga oshirish shartlarini tavsiflaydi:

- Punksiya davolash xonasida, steril sharoitda amalga oshiriladi;
- Bir martalik steril ignalar;
- Og'riqni yo'qotish - 2 ml 2% lidokain bilan;
- Shpitslar;
- Steril bog'ichlar;
- Slaydlar va probirkalar.

7) Bemorni tayyorlashga qo'yiladigan talablar:

Ushbu protsedura maxsus tayyorgarlikni talab qilmaydi. Bemor bir kun oldin va punksiya kunida oddiy dietaga rioya qiladi. Punksiya ovqatdan keyin ikki-uch soat o'tgach amalga oshiriladi. Sog'liq uchun zarur bo'lganlardan tashqari barcha dori-darmonlar bekor qilinadi. Shuningdek, antiplatelet agentlari va antikoagulyantlarni o'z ichiga olgan dori-darmonlarni to'xtatish kerak. Protsedura kunida boshqa diagnostika yoki jarrohlik muolajalarni o'tkazish taqiqlanadi. Protsedura oldidan siydik pufagi va ichakni bo'shatish tavsiya etiladi.

Manipulyatsiya davolash xonasida steril sharoitda, bemor oshqozonida yotgan holda amalga oshiriladi. Shifokor jarrohlik maydonini tayyorlaydi, orqa yuqori yonbosh umurtqasining qanotini 4 ml lidokain bilan behushlik qiladi va suyak iligining "ustunini" yig'ib, maxsus asbob yordamida "burama" harakatlar bilan suyakni "o'tishni" boshlaydi.

Odatda, tadqiqot uchun 2-3 sm material kerak bo'ladi va agar bemor protseduraga yaxshi toqat qilsa, u holda panjara 5-6 sm gacha cho'zilishi mumkin. Materialni olgandan so'ng, shifokor ignani "tortib oladi,, steril bog'ichni qo'llaydi va punksiya joyini mahkam bosib, unga tanasining og'irligini bosadi. Kichkina qon ketish bo'lsa, gemostatik shimgichni qo'llaniladi va 10-15 daqiqa davomida muz beriladi.

Yig'ishning natijasi - suyak iligining "ustunini,, o'z ichiga olgan fiziologik eritmasi bo'lgan probirka.

Ushbu probirkani laboratoriyaga tekshirish uchun o'sha kuni olib borish kerak.**8) protsedura yoki aralashuv samaradorligining ko'rsatkichlari:**

Suyak iligi aspiratini yetarli darajada olish.

Qon tomirlariga kirishni ta'minlash

1) Protsedura yoki aralashuvning maqsadi:

Qon tomirlariga kirishni ta'minlash gematologik onkologik bemorlar uchun zamonaviy kimyoterapiyaning ajralmas qismidir. Kimyoterapiya preparatlari markaziy venoz kateter (CVC) orqali yuboriladi, elektrolitlar buzilishi tog'rilanadi, parenteral oziqlantirish ta'minlanadi, tahlil uchun qon namunalari olinadi va hokazo. Gematologiyada qon tomirlariga kirishning quyidagi xususiyatlari

ajralib turadi: ko'plab dori-darmonlarni faqat tomir ichiga yuborish zarurati, massiv infuziya dasturlari, kengaygan limfa tugunlari va / yoki o'sma massasi bilan katta venoz tomirlarni siqish, ham intratorasik, ham qorin bo'shlig'i shikastlanishi. qon tomirlariga kirishni ta'minlash vazifasini sezilarli darajada murakkablashtiradi, gemorragik sindromning yuqori xavfi (tug'ma va orttirilgan koagulopatiyalar, trombositopeniya), tromboz, davolashning uzoq davom etishi. Umuman olganda, onkologematologik bemorlar bir necha oydan bir yilgacha, ham statsionar, ham ambulatoriya sharoitida qon tomirlariga ishonchli kirishga muhtoj. Buning uchun periferik venoz kirishni qo'llash mumkin emas, chunki ko'pgina in'yektsiya eritmalarning aksariyati tirnash xususiyati beruvchi ta'sirga ega (vezikantlar, irritantlar, eksfoliantlar) va bunday dorilarning teri osti to'qimalariga ekstravazatsiyasi uning nekroziga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, ilgari o'tkazilgan kimyoterapiya tufayli ko'plab bemorlarda ko'pincha periferik tomirlar mavjud emas.

2) Markaziy venoz kateterizatsiyaga qarshi ko'rsatmalar:

Mutlaq:

- rejalashtirilgan kirish joyida yallig'lanish;
- kirish joyida yaqinda o'tkazilgan operatsiya;

Nisbiy:

- og'ir gemorragik sindrom (trombositopeniya, gipofibrinogenemiya, irsiy yoki orttirilgan koagulopatiyalar tufayli).

Trombositopeniya gemorragik sindromning eng keng tarqalgan sabablaridan biridir. Garchi biz qon trombositlari soni kateterizatsiya uchun xavfsiz darajadan yuqori $20 \times 10^9/l$ deb hisoblasak ham, ba'zi bemorlarda turli sabablarga ko'ra, masalan, qon quyish uchun refrakterlik tufayli bu chegara darajasiga erishish mumkin emas. Bunday hollarda, trombositlar soni $20 \times 10^9/l$ dan kam bo'lsa ham, dilatordan foydalanmasdan ultratovush yordamida markaziy venoz kateterizatsiya xavfsiz bo'lishi mumkin.

3) Markaziy venoz kateterizatsiya uchun ko'rsatmalar:

- periferik tomirlarga kirishning cheklanganligi,
- kimyoterapiya yoki parenteral oziqlantirishga ehtiyoj, massiv infuzion terapiya,
- gemodinamikani kuzatish zarurati (markaziy venoz bosimi),
- o'pka arteriyasidagi bosimni nazorat qilish zarurati;
- yurak stimulyatorini o'rnatish,
- buyrakni almashtirish terapiyasiga ehtiyoj.

4) Jarayon yoki aralashuvni amalga oshiruvchi mutaxassisga qo'yiladigan talablar: bu muolajani *anesteziolog-reanimatolog, angio- va kardiojarroh* amalga oshiradi.

5) CVC-ni o'rnatishga qo'yiladigan talablar

CVC ni o'rnatishdan oldin quyidagilarni bajarish kerak:

- batafsil umumiy (klinik) qon tahlili (agar kerak bo'lsa, surtma yordamida qondagi trombositlar sonini o'rganish bilan);
- APTT, protrombin indeksi, fibrinogenni aniqlash va kerak bo'lganda trombositlar agregatsiyasini o'rganish bilan koagulogramma;
- qon zardobida VIII, IX va boshqa omillar faolligini aniqlash - ko'rsatmalar bo'yicha;
- asosiy qon guruhlarini aniqlash, kichik guruh va boshqa kamroq ahamiyatga ega bo'lgan qon guruhlarini aniqlash, Rh omilini aniqlash.

Kateterizatsiyani amalga oshirishdan oldin quyidagilarni bajarish kerak:

- ko'krak qafasi rentgenografiyasi yoki, yaxshisi, ko'krak qafasining kompyuter tomografiyasi (KT), bolus kontrastini kuchaytirish (ko'rsatmalar bo'yicha);
- ultratovushli angioskanerlash;
- EKG.

Haqiqiy vaqtda ultratovush tekshiruvi ichki bo'yin, aksillar, aksillar yoki femoral tomirni teshishda igna yo'nalishini tanlash imkoniyatini beradi va shu bilan tasodifan arteriya shikastlanishini oldini oladi.. Trombositopeniya $20 \times 10^9/l$ dan kam bo'lgan CVCni o'rnatishda ham ultratovush tekshiruidan foydalanish jiddiy gemorragik asoratlarni oldini oladi.

Hozirgi vaqtda ultratovush tekshiruvi bo'yin kirish joyidan foydalangan holda markaziy venoz kateterni o'rnatishda "oltin standart" hisoblanadi, chunki ichki bo'yin venasi teri yuzasiga yaqin joylashgan va vizualizatsiyani qiyinlashtiradigan mushaklar yo'q. Bundan tashqari, o'ng ichki bo'yin venasi deyarli to'g'ri chiziq hosil qiladi, bu kateterdan foydalanganda tomirlar shikastlanishi va kateter bilan bog'liq tromboz xavfini kamaytiradi. Markaziy tomir kateterizatsiyasining ultratovush tekshiruvi anatomiya va yuzaki anatomik belgilar haqidagi bilimlarni istisno etmaydi, igna va ultratovush sensorining o'zini yo'naltirish uchun zarur uchun zarur bo'lib qoladi. Kateterizatsiyaning ultratovush tekshiruvi nafaqat tomirni, balki yaqin atrofdagi anatomik tuzilmalarni ham ko'rishga imkon beradi. Agar rentgen tekshiruvi natijasida mediastinal shikastlanish aniqlansa, shuningdek yuqori kava venaning siqilish sindromining klinik ko'rinishi bo'lsa, kateterizatsiya qilishdan oldin katta venoz tomirlarning o'tkazuvchanligini baholash, trombotik asoratlarni tashxislash uchun ko'krak qafasi tomografiyasi bolus kontrasti bilan amalga oshiriladi.

6) Protsedura yoki aralashuvga qo'yiladigan talablar:

Qon tomirlariga kirishni ta'minlash uchun ishlatiladigan dorilar:

1. Novokain eritmasi 0,5%
2. Lidokain eritmasi** 2%
3. Lidokain eritmasi** 10%
4. Amiodaron eritmasi** 150 mg
5. Novokainamid eritmasi 10%

6. Adenozintrifosfat eritmasi
7. Verapamil eritmasi** 2%
8. Geparin** 25000 ml
9. Fentanil** 0,005%
10. Ketamin** 5%
11. Propofol**
12. Sterofudin ISO
13. Kaliy magniy asparaginat**
14. Natriy xlorid eritmasi** 0,9%
15. Xlorgeksidin eritmasi** 0,5%
16. Betadin eritmasi 10%

7) Bemorni tayyorlash talablari

Qon tomirlariga kirishni ta'minlash uchun anesteziolog-reanimatolog bilan maslahatlashish zarur. Kateterizatsiya qilishdan oldin tomirlarning punksiya mumkin bo'lgan joylarida terida yallig'lanish va operatsiyadan keyingi o'zgarishlar mavjudligi, kateterizatsiyaga to'sqinlik qiluvchi kattalashgan va o'zgargan limfa tugunlari mavjudligi, tomirlarning teri osti naqshining kuchayishi, mavjudligi, yuqori kava vena siqilish sindromining klinik ko'rinishlariga (ovozning xirillashi, nafas qisilishi, yo'tal, gorizontal holatni qabul qila olmaslik va boshqalar) fizikal tekshiruv o'tkaziladi.

Anamnestik ma'lumotlar aniqlanadi-oldingi kateterizatsiya soni, kateterizatsiya asoratlari bo'lganmi; rejalashtirilgan davolanishning intensivligi va vaqti, terapiyaning mumkin bo'lgan asoratlari (salbiy reaksiyalar), boshqa davolash usullaridan foydalanish imkoniyati, masalan, radiatsiya terapiyasi.

Shifokor harakatlarining algoritmi

1. Manipulyatsiya faqat kateterizatsiya uchun ma'lumotli rozilik bilan amalga oshiriladi.
2. Fizikal tekshiruv.
3. Fizikal tekshiruvdan so'ng CVC turini tanlash, anamnez to'plash, laboratoriya va instrumental tekshiruv usullari natijalari bilan tanishish.
4. Rejalashtirilgan CVC o'rnatish joyida tomirlarni dupleks skanerlash (tomirning diametri, punksiya joyida va o'rnatilgan CVC davomida tomirlarning siqilishi, lümeninde qon ivishining mavjudligi, klapan apparati mavjudligi va uning konsistensiyasi aniqlanadi. CVC ni diametri 50% dan oshmaydigan va/yoki tromboz aniqlangan venaga o'rnatish mumkin emas.
5. Yuqori kava vena kateterizatsiyasi va kavaatrial birikmada yoki pastki kava vena kateterizatsiyasida buyrak tomirlari og'zidan pastda kavaatrial birikmada distal uchini majburiy joylashtirish bilan CVC implantatsiyasi.

6. Kateterni bemorning terisiga tikuv materiallari yoki choksiz mahkamlash moslamalari yordamida chiqish joyiga mahkamlash.
7. Aseptik bog'ich qo'llash.
8. Erta asoratlarni, kateterizatsiyaga urinishlar sonini va o'rnatilgan CVC turini majburiy ko'rsatgan holda kateterizatsiya protokolini to'ldirish.

Kateterni qayta ishlash xususiyatlari haqida qo'shimcha ma'lumot (bog'ichni o'zgartirish):

1. CVC bilan ishlov berish (bog'lov) jarayonida bemor orqa tomonida o'tirishi yoki yotishi mumkin, uning yon tomonida tomirda kateter joylashgan qo'l tana bo'ylab joylashgan. Kateter bo'lmagan qo'shimcha qisqichlardan foydalanganda, vilkasini olib tashlash nafas olish bosqichi bilan bog'liq emas. Femur venasida joylashgan kateter bilan protsedura o'tkazilganda, to'shakning oyoq uchi 25°ga tushiriladi. Vilkanini olib tashlash nafas olish bosqichi bilan bog'liq emas.
2. Nozik teriga ega bemorlarda bog'ichni o'zgartirganda, tomir kateteri joylashgan joy atrofida terini himoya qilish uchun steril to'siqni qo'llash va u to'liq quriguncha kutish tavsiya etiladi.
3. Bog'ichni tanlash bemorning individual xususiyatlarini hisobga olgan holda amalga oshirilishi kerak. Infektsiya rivojlanishiga moyil bo'lgan omillar mavjud bo'lsa (CVC 3 kundan ortiq davom etishi; immunitetning pasayishi (saraton kasalligi va boshqalar); kateter kolonizatsiyasi xavfi ortishi), u holda xlorgeksidinli gel yostig'i bor bo'lgan shaffof poliuretan bog'ichni tanlash tavsiya etiladi. **. Boshqa hollarda, steril shaffof bog'ich eng yaxshi tanlovdir.
4. Agar kateter kiritilgandan keyingi birinchi kunida uning kirish joyi atrofida qon ketishi kuzatilsa, changni yutish yostig'i bilan to'qilmagan bog'ichdan foydalanishga ruxsat beriladi, uni 24 soatdan keyin shaffof bilan almashtirish kerak.
5. CVCdagi shaffof poliuretan bog'ichlar har 5-7 kunda almashtiriladi (fiksatsiya buzilmasa, oqindi bo'lmasa va ko'rinish saqlangan qolsa).
6. Qon tomir kateterini o'rnatish joyini vizual tekshirish kuniga kamida bir marta amalga oshirilishi kerak.

8) CVC-ni o'rnatish samaradorligi ko'rsatkichlari

Elektrokardiografik usul

Standart elektrod bilan jihozlangan CVC holatini kuzatish uchun endovenoz elektrokardiografiya (EKG) qo'llaniladi. EKG P to'lqinidagi o'zgarishlarga asoslanib, CVC ning distal uchini o'rnatish vaqtini oshirmasdan joylashtirish imkonini beradi.

Rentgen usuli

Tunnelli CVC, PICVC, port tizimlarini o'rnatishda, shuningdek yurak stimulyatori tomonidan qo'yilgan atriyal fibrilatsiya yoki ritm holatlarida CVC distal uchining holati rentgenologik jihatdan tasdiqlanadi:

- ko'krak qafasi rentgenogrammasida CVC ning distal uchi V va VI ko'krak umurtqalari orasida joylashgan bo'lishi kerak.

- shuningdek, CVC distal uchini joylashtirish uchun mos yozuvlar nuqtasi yuqori kava venasining yuqori chegarasiga to'g'ri keladigan o'ng traxeobronxial burchakdir.

Kavaatrial birikma bu burchakdan 3 sm pastda joylashgan.

- SVC ning o'ng atriungga kirishining rentgenologik belgisi, shuningdek, yurakning o'ng chegarasi yoyi va mediastinning o'ng chegarasi bo'ylab o'tadigan chiziqning kesishishi hisoblanadi.

4 Protokolning tashkiliy jihatlari:

1) Manfaatlar to'qnashuvi yo'q

2) ekspertlar (respublika va xorijiy davlatlar mutaxassislari) ma'lumotlari;

3) Klinik tavsiyalarni yangilash tartibi

KPlarni yangilash mexanizmi ularni tizimli ravishda yangilashni ta'minlaydi - kamida 3 yilda bir marta yoki ushbu kasallik bilan og'rigan bemorlarni boshqarish taktikasi haqida yangi ma'lumotlar paydo bo'lganda. Yangilash to'g'risidagi qaror tibbiy nodavlat-notijorat kasb-hunar tashkilotlari tomonidan kiritilgan takliflar asosida O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan qabul qilinadi. Yaratilgan takliflar dori vositalari, tibbiy buyumlarni kompleks baholash natijalari, shuningdek, klinik sinovlar natijalarini hisobga olishi kerak.

**“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA”
NOZOLOGIYASINING PROFILAKTIKA VA
REABILITATSIYASI BO‘YICHA
MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

TOSHKENT 2025

1. O‘LL bilan kasallangan bemorlarga nisbatan maxsus profilaktik chora-tadbirlar hali ishlab chiqilmagan.

O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlar uchun gematolog/pediatorning dispanser kuzatuvini/tekshiruvini o‘tkazish tavsiya etiladi

Mustahkamlash terapiyasini boshlashdan oldin to‘liq remissiya mavjud bo‘lganda, bemor yashash joyi bo‘yicha pediatr (gematolog)ga yuboriladi. Mustahkamlash terapiyasi bemorga yashash joyi bo‘yicha ko‘rsatiladi. Mahalliy pediatr (gematolog) avval davolagan muassasa mutaxassislari tomonidan berilgan tavsiyalarga amal qiladi. Keyingi dispanser kuzatuvini tuman pediatrlari va gematologlari boshqa mutaxassislar bilan yaqin aloqada olib boradilar (ko‘rsatmalarga ko‘ra). Kasallikning rivojlanishini, boshqa lokalizatsiyada o‘simtaning rivojlanishi ehtimolini o‘z vaqtida aniqlash dispanser kuzatuvining asosiy komponenti hisoblanadi.

2) Tibbiy reabilitatsiya

O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlarda kompleks reabilitatsiya o‘tkazish tavsiya etiladi

Reabilitatsiya bola kasalligining birinchi kundan boshlab o‘sha davrning o‘ziga xos xususiyatlarini hisobga olgan holda amalga oshirilishi kerak. Gospitalizatsiya bosqichining vazifalari birgalikda kasallik va asoratlarni aniqlash, asosiy kasallikni davolash, har tomonlama tibbiy va psixologik reabilitatsiya qilish va o‘ziga xos terapiya asoratlarning oldini olishdan iborat. Bemor bola psixologik holatining o‘ziga xos xususiyatlari, sog‘lom tengdoshlari bilan muloqotning yo‘qligi, pedagogik e‘tiborsizlik, bola-ota-ona munosabatlarining giper himoyalanihga nisbatan deformatsiyasi, aloqa funktsiyalarining buzilishidan kelib chiqqan holda, psixologik va pedagogik reabilitatsiya bu bosqichda kompleks reabilitatsiyaning eng muhim komponenti hisoblanadi. Mazkur bosqichda reabilitatsiyaning yakuniy maqsadiga erishish uchun kasallik va harakatlash faolligi cheklanishi tufayli bolaning o‘sishi va rivojlanishidagi buzilishlarning oldini olish, harakatlanishdagi buzilishlarning oldini olish kabi juda muhim bo‘lgan vazifalar ham hal qilinadi. Mustahkamlash terapiyasini boshlashdan oldin bemor to‘liq remissiyaga erisha olsa, yashash joyi bo‘yicha pediatr (gematolog)ga yuboriladi. Bemorga yashash joyida yordamchi terapiya ko‘rsatiladi. Yashash joyidagi pediatr (gematolog) avval davolagan muassasa mutaxassislari tomonidan berilgan tavsiyalarga amal qiladi. Ushbu bosqichda tibbiy, jismoniy va ruhiy reabilitatsiya o‘tkaziladi, bemorning a‘zo tizimlari funktsional holati tiklanadi, shuningdek, bemor ambulatoriya rejimi sharoitlariga moslashadi, uning psixologik holatini/ ishlash qobiliyati tiklanadi, o‘rganiladi. Dispanser kuzatuvini tuman pediatrlari va gematologlari tomonidan boshqa mutaxassislar bilan yaqin aloqada olib boriladi (ko‘rsatmalar bo‘yicha). Kompleks reabilitatsiya dispanser kuzatuvining ajralmas komponenti hisoblanib, bunga psixoprofilaktika, terapiyaning uzoq muddatli ta‘sir/ asoratlarini va hamroh kasalliklarni aniqlash, dori-darmonli, psixologik, jismoniy reabilitatsiya, o‘qitish, kasbga yo‘naltirish, oilaviy maslahat kabi ijtimoiy va huquqiy reabilitatsiya kiradi.

O‘LL bilan kasallangan bemorlarga nisbatan maxsus profilaktik chora-tadbirlar hali ishlab chiqilmagan. O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlar uchun gematolog/pediatorning dispanser kuzatuvini/tekshiruvini o‘tkazish tavsiya etiladi. Mustahkamlash terapiyasini boshlashdan oldin to‘liq remissiya mavjud bo‘lganda, bemor yashash joyi bo‘yicha pediatr (gematolog)ga yuboriladi. Mustahkamlash terapiyasi bemorga yashash joyi bo‘yicha ko‘rsatiladi. Mahalliy pediatr (gematolog) avval davolagan muassasa mutaxassislari tomonidan berilgan tavsiyalarga amal qiladi. Keyingi dispanser kuzatuvini tuman pediatrlari va gematologlari boshqa mutaxassislar bilan yaqin aloqada olib boradilar (ko‘rsatmalarga ko‘ra). Kasallikning rivojlanishini, boshqa lokalizatsiyada o‘simtaning rivojlanishi ehtimolini o‘z vaqtida aniqlash dispanser kuzatuvining asosiy komponenti hisoblanadi.

3) Jamoat profilaktikasi va individual profilaktika tadbirlarini o‘tqazish tamoyillari:

- Og‘iz bo‘shlig‘ini parvarish qilish: kuniga 4marta, og‘zini dezinfektsiya eritmalar bilan yuvish (masalan, xlorgeksidin 0,05%, Braunol yoki Betaisodon eritmasi) kuniga 1-2marta og‘iz bo‘shlig‘ini biriktiruvchi vositalar (Kamillosan) bilan davolash.

Tish va milklarni puxt, ammo yumshoq parvarish qilish; faqat yumshoq tish cho‘tkalari yoki og‘iz dushidan foydalanish; trombositopeniya yoki zaif shilliq pardalar, og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatida nuqsonlar bo‘lsa, tish cho‘tkalaridan foydalanish man etiladi. Buning o‘rniga og‘izni xlorgeksamed va biriktiruvchi eritmalar bilan tozalash kerak.

Qabziyat va ichak parezlarining oldini olish:

Ich qotmasligi uchun laktuloza per os (yoki boshqa laksatiflar).

- Terini dezinfeksiyalash: xar kuni dush qabul qilish yoki suv bilan artish.
- Xlorgeksidin eritmasi, matsersitiya va zararni davolash. Xar bir defekatsiyadan keyin perianal xududni yaxshilab yuvish va quritish.
- Bemorning yashash joyini xar kuni dezinfektsiya eritmalar bilan tozalash, bakterotsid lampalar yordamida dezinfektsiya qilish, agranulotsitoz bo‘lsa – xar kuni yotoq va ichki kiyimni almashtirish kerak.
- Ota-onalar, tashrif buyuruvchilarning shaxsiy gigiyenasi, palataga (boksga) kirishdan oldin xodimlar qo‘llarini yuvishlari kerak.
- Xonalarda xavo tozalagichlar bo‘lishi maqsadga muvofiqdir.
- kundalik termometriya (chastotasi klinik xolat va terapiya bosqichiga qarab belgilanadi)

III. REABILITATSIYA ETAPLARI VA XAJMLARI:

O‘LL bilan kasallangan barcha 18 yoshga to‘lmagan bemorlarda terapiyaning ilk kunlarida (xaftalarida) o‘simta lizisi sindromi (O‘LS)ni oldini olishga qaratilgan terapevtik chora-tadbirlarni aniq o‘tkazish tavsiya etiladi

O‘LS – birdaniga o‘simta hujayralarining yirik parchalanishi hamda hujayra tarkibidagi moddalar va metabolitlarning periferik tolalar va plazmaga bshatilishi natijasida yuzaga keluvchi metabolik buzilishlar kompleksi hisoblanadi. O‘LS patofiziologiyasi va klinik tasviri markazida metabolizm buzilishlari va kaliy, kaltsiy, fosfatlar hamda siydik kislotasi ajralib chiqishi yotadi. O‘LS PKTning ilk 4 kunida tez rivojlanadi. Lekin sindrom 7-kungacha, kechroq boshlangan holatlar ham bor. O‘LSning rivojlanish xavfi darajasi o‘simtaning dastlabki massasiga, KT boshlanishi arafasida bemorning holatiga va metabolizmning individual xususiyatlariga bog‘liq. O‘LSni oldini olishning eng muhim chora-tadbirlariga oqilona gidratatsiya, siydik ishqorlashuvi, giperurikemiya dan ogohlantirish va tuzatish, hamda ekstrolitik buzilishlarga qarshi kurashish kiradi. Standart og‘irlik 3000 ml/m² ni, 10 kg vazngacha bo‘lgan bolalarda esa – sutkasiga 200 ml/kg suyuqlikni tashkil etadi. Infuziyalar uchun bazaviy eritma 1:1 nisbatda 5% glyukoza va 0,9% NaCl dan iborat. Dastlabki infuziya – kaliysiz amalga oshiriladi. Biroq, keyinchalik biokimyoviy tahlillarga muvofiq elektrolitlar korrektsiyasi o‘tkazilishi lozim. Yuqori diurez – 100–250 ml/m²/ch-ni yuzaga keltirish va ushlab turish muhim chora-tadbir sanaladi.

Kislota (sho‘r) muhitda siydik kislotasi juda sekin erishini hisobga olib, siydikning neytral yoki yengil ishqorli rN ni ushlab turish zarur: litr infuziya uchun 60 mmol NaHCO₃ (60 ml 7,5% soda eritmasi yoki 100–120 ml 4% soda eritmasi) doimiy infuziya (yoki 100–200 mmol/m²/sut parallel infuziya)ga qo‘shiladi. Siydik pHsiga mos NaHCO₃ kerakli hajmi tartibga solinishi lozim. Barcha bemorlarga terapiyaning ilk kunlarida (5–8 kunlari) 10 mg/kg/sut dozada 2–3 marotaba (max – 500 mg/sut) allopurinol qabul qilish yoziladi. Leykemik hujayralar massasi haddan ortiq bo‘lsa va/yoki a'zolar kattalashishi kuzatilsa, glyukokortikosteroidlarning birinchi dozasi O‘LSni oldini olish uchun sutkalik dozadan 1/10 – 1/6 ni tashkil etishi zarur.

IV. TIBBIY PROFILAKTIKA YO‘KI REABILITATSIYA DARAJASINI KO‘RSATUVCHI DIAGNOSTIKACHORA-TADBIRLARI:

O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda bezgak yoki boshqa infeksiya belgilari paydo bo'lganda, kechiktirmay darhol empirik antibakterial terapiyani boshlash tavsiya etiladi

Neytropeniya (neytrofillar $< 500/\text{mkl}$) bilan og'rigan bemorda bezgak deb bazaviy tana haroratining bir martalik $> 38,5^\circ\text{Sga}$ ko'tarilishi yoki ko'p martalik (sutkasiga 3-4 marta) 38°Sgacha ko'tarilishiga aytiladi. Infeksiyasi bor bemorlar vafot etishi xavfi yuqoriligini inobatga olgan holda, neytropeniya bilan kasallangan bemordagi miyelosupressiv PKT mobaynida rivojlangan bezgak infeksiya borligidan dalolat berib, darhol empirik antibakterial terapiyani boshlashni hamda infeksiya xarakterini aniqlash maqsadida aniq tekshiruvni amalga oshirishni talab qiladi. Antibiotiklarning boshlang'ich kombinatsiyasini tanlashda mazkur klinikadagi boshqa bemorlarda ko'p marotaba o'tkazilgan bakteriologik natijalarini ham hisobga olish zarur: joriy neytropeniya davomiyligi, avval o'tkaziladigan KT, bemorning infeksiyon anamnezi, avval qabul qilingan antibiotiklar kurslari va ularning samaradorligi, klinik simptomatika mavjudligi.

Boshlang'ich antibakterial terapiyaning samaradorligi uning yetarli ekanligini belgilash maqsadida odatda 24-36 soat o'tganidan so'ng baholanadi, biroq gemodinamika barqarorligi va intoksikatsiya darajasi, hamda yangi infeksiya paydo bo'lishi ehtimolini baholash uchun 8-12 soat oraliqda bemorni takroran batafsil ko'rikdan doimo o'tkazib turish muhim. Antibakterial terapiya neytropeniya butkul yo'qotilgunga qadar davom etadi. O'LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda granulotsitar va koloniyalar vujudga kelishini qo'zg'atuvchi faktor (G-KSF)ni faqatgina og'ir, hayotga xavf tug'diruvchi infeksiyalar rivojlangandagina qo'llash tavsiya

1) Asosiy diagnostik tadbirlar:

O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlarda tashxis verifikatsiyasi uchun suyak iligi preparati sitokimyoviy tekshiruvini, blast hujayralarning chiziqli aloqadorligini aniqlash, prognostik xavf ostidagi guruhlar va terapiya taktikalarini belgilash uchun suyak iligidagi gemapoetik o'tmishdosh hujayralarni immunofenotiplash, bir juft xromosomalarining sitogenetik tadqiqoti (kariotip) va molekulyar-genetik tekshiruv (FISH-uslub)ni, MAT shikastlanishi yuz bergan – yuz bermaganligini aniqlash, oldindan xavf ostidagi guruhlarni belgilash va terapiya taktikalarini tanlash uchun orqa miya punktsiyasini amalga oshirish hamda keyinchalik orqa miya suyuqligi tarkibida oqsil, glyukoza darajalarini tekshirish, orqa miya suyuqligini mikroskopda tahlil qilish, hisoblovchi kamerada hujayralarni hisoblash (tsitozni aniqlash) va orqa miya suyuqligidagi hujayralarning sitologik tekshiruvini o'tkazish tavsiya etiladi o'tkazish tavsiya etiladi

2) O'LLga shubha qilinayotgan 18 yoshgacha bo'lgan barcha bemorlar hamda dastlabki qabul paytida va XT (ximioterapiya – kimyoviy terapiya) o'tkazilishi vaqtida kasallikning tarqalishini aniqlash va bemorning umumiy holatini, alohida a'zo va tizimlar holatini baholash maqsadida biokimyoviy umumterapevtik (karbamid, kreatinin, umumiy oqsil, bilirubin, glyukoza, LDG, amilaza, alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), natriy, kaliy, kaltsiy) qon tahlilini o'tkazish tavsiya qilinadi, qon komponentlari bilan almashtiruvchi (o'rnini bosuvchi) terapiyani o'tkazish uchun AV0 tizimiga ko'ra qonning asosiy guruhlarini aniqlash, Rezus (rezus-faktor) tizimining D antigenini aniqlash, S, s, E, e, Cw, K, k antigenlari bo'yicha fenotipni aniqlash hamda antieritrotsitar antitanachalarni, ko'krak qafasi a'zolarining old va o'ng yonidagi proyeksiyalaridan mo'ljallangan rentgenografiyani umurtqa bilan ko'krak qafasi oraliq'i a'zolarining old tomonida o'simta massasi aniqlanganda, o'simta bilan shikastlanishning aniq o'lchamini baholash va keyinchalik induksiya terapiyasi tugashi bilan o'simtaning qoldiq o'lchamini qayta tekshirish hamda terapiyaning taktikasini ishlab chiqish uchun ko'krak qafasi a'zolari kompyuter tomografiyasini, kasallikning tarqalishini aniqlash, bemorning, xususan alohida a'zo va tizimlarning holatini baholash uchun qorin bo'shlig'i a'zolari (kompleks ravishda), qorinorqa sohasi va kichik tos a'zolari (kompleks ravishda)da ul'ratovushli tekshiruv (UTT)ni, MNS dastlabki shikastlanishi mavjud / mavjud emasligini aniqlash maqsadida bosh miya KT yoki bosh miya MRTni, ehtimoliy kardiologiy asoratlarni aniqlash uchun elektrokardiogrammani o'tkazish, shuningdek, elektrokardiografik ma'lumotlar va exokardiografiya (Exo-KG) natijalarini ko'rib chiqish, kasallikning tarqalishini aniqlash va terapiyaning taktikasini tanlab olish uchun dastlabki shifokor-

nevrolog qabuli (ko‘rigi, konsulyatsiyasi), dastlabki shifokor-oftalmolog qabuli (ko‘rigi, konsulyatsiyasi) tavsiya etiladi, bemorlar, shuningdek, ularning opa-uka, aka-singil, ot-onalarida GTHT o‘tkazish uchun potentsial donorni topish maqsadida HLA-antigenlarini aniqlash tavsiya etiladi.

V. DARAJASINI KO‘RSATGAN TIBBIY PROFILAKTIKA YOKI REABILITATSIYASI TAKTIKASI:

1) Dalillar darajasini ko‘rsatuvchi asosiy profilaktika yoki rehabilitatsiya tadbirlari:

O‘LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo‘lgan yuqori xavf guruhidagi bemorlarda, agar standart yuqori dozali kimyoviy terapiya dozalariga nisbatan refrakterlik (organizm sezmasligi) kuzatilsa, yuqori dozali KTning bloklari bilan antinukleozidlar guruhiga mansub preparatlar – klofarabin/nelarabinli 2- terapiyani qo‘llash tavsiya etiladi

Mazkur bemorlar guruhiga allogen GTHTni o‘tkazish orqali terapiyani keyinchalik kuchaytirish talab etiladi. GTHTning muvaffaqiyatli amalga oshirilishi sharti – transplantatsiyadan avval KMQ-manfiy remissiya sanaladi, biroq, bu ko‘p hollarda “standart” terapiyaga nisbatan kasallikning javob qaytarmasligi va yangi faol kimyoviy preparatlarning yetishmasligi sababli murakkab vazifa hisoblanadi. Keyingi xalqaro tadqiqotlarga ko‘ra, rezistentlikni yengib o‘tish va KMQ-manfiy remissiyaga erishish maqsadida keyinchalik GTHTni o‘tkazish orqali nukleozidlarga analog hisoblanuvchi guruhga mansub yangi preparatlar – klofarabin (VO‘-O‘LL va T-O‘LL ba’zi guruhlari uchun) hamda nelarabinlarni (T-O‘LL uchun) qo‘llash samarali ekani ko‘rsatilgan. Klofarabin – o‘z o‘tmishdoshlari bo‘lmish fludarabin va kladribinlarning barcha afzalliklarini o‘zida jamlab, yaratilgan 2-avlod purin nukleozid analogi. Uning ta’sir qilish mexanizmi birlashgan bo‘lib, DNK sintezi fermentlarini ingibitsiya (to‘xtatish, sekinlatish) hamda proapoptotik oqsil va S sitoxromasini ajratib, mitoxondriyaga bevosita ta’sir qilishga asoslangan. Nelarabin – dezoksiguanozin analogi preparati bo‘lib, adenozindezaminaza bilan ara-G-da demetillashadi hamda dezoksiguanozinkinaza va dezoksitsitidinkinaza bilan 5’-monofosfatda fosforillashadi, keyinchalik esa 5’- trifosfat, ara-GTP-ga aylanadi. Leykemiya blast hujayralardagi ara-GTP akkumulyatsiyasi DNK sintezi ingibitsiyasiga va hujayralarning nobud bo‘lishiga olib keladi. “Standart” yuqori dozali terapiyadan so‘ng remissiyaga erisha olmagan yuqori xavf guruhidagi bemorlarga (O‘LLning immunologik variantiga qarab) klofarabinni maksimal dozalarda yoki nelarabinni boshqa kimyoviy preparatlar bilan birlashtirgan holda 2-terapiya sifatida KTning yuqori dozali bloklari tarkibida qo‘llash tavsiya etiladi.

Yuqori dozali KT o‘tkazilgandan so‘ng KMQ-ning yuqori darajasi qayd etilgan yuqori xavf guruhidagi VO‘-O‘LL bilan kasallangan 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda KMQ-manfiy remissiyaga erishish maqsadida va kelgusida GO‘HTni o‘tkazish bilan blinatumomabni qo‘llash tavsiya etiladi

GO‘HTni o‘tkazishdan avval KMQ-manfiy remissiya qayd etilishi zarur. Yuqori xavf guruhidagi refrakter bemorlar uchun bunday remissiyaga erishish kasallikning dastlabki bosqichlarida noto‘g‘ri davolash va yangi faol kimyoviy preparatlarning yetishmasligi sababli murakkab vazifa hisoblanadi. So‘nggi vaqtlarda O‘LLni davolashda immunoterapevtik usullarga alohida e’tibor qaratilmoqda. Shunday usullardan biri effektor T-hujayralarni o‘simtaga qarshi harakatga keltiruvchi bispetsifik antitanalar (BiTE AT)ni qo‘llashdir. Shunday BiTE ATlardan biri blinatumomab – BiTE AT anti-CD19/CD3 hisoblanadi. Ushbu bir zanjirli ATning bir tomoni leykemik hujayralarda ekspressiyalanuvchi CD19-antigeni bilan birlashadi, boshqa tomoni esa – bemorning o‘zining T-limfotsitlari CD3-antigeni bilan birlashadi. Shunday qilib, blinatumomab qo‘zg‘atilmagan T-hujayralarni harakatga keltirib, ularni

V-limfoblastlarining CD19+ga qarshi to‘g‘ridan-to‘g‘ri sitotoksiklikka majbur qiladi. Bolalardagi O‘LLning eng ko‘p uchraydigan varianti V-hujayralar o‘tmishdoshlari o‘simtasi hisoblanadi. Farqlanishning to‘htab qolishi V-hujayralarning har qanday rivojlanish bosqichida sodir bo‘lishi mumkin. Biroq, yetilishning ham dastlabki, ham keyingi bosqichlarida ular CD19ni ekspressiya qilib, blinatumomab uchun nishon bo‘ladi. V-O‘LL bilan kasallangan KMQ-ning yuqori darajasi qayd etilgan bemorlarga yuqori dozalarda KT o‘tkazilgandan so‘ng KMQ-manfiy remissiyaga erishish

maqsadida blinatumomabni qo'llash, keyin esa GO'HT o'tkazish tavsiya etiladi. Blinatumomab 45 kg vazngacha bo'lgan bolalarga 24 soat davomida uzluksiz infuziya sifatida 8- kungacha 5 mkg/m²/sut dozada, keyin esa 28- kungacha 15 mkg/m²/sut dozalarda qabul qilinadi. Vazni 45 kgdan oshiq bolalarga esa – mos ravishda 9 mkg/sut va 28 mkg/sut.

2) Intensiv terapiya davrida O'LL bilan kasallangan barcha 18 yoshgacha bo'lgan bemorlarda markaziy vena kateterini o'rnatish, terapiyaning ilk kunlarida (xaftalarida) o'simta lizisi sindromi (O'LS)ni oldini olishga qaratilgan terapevtik chora-tadbirlarni aniq o'tkazish, butun davolanish mobaynida ko-trimoksazol [sul'fametoksazol + trimetoprim] bilan pnevmotsistik pnevmoniyani universal profilaktikasi (oldini olish) tavsiya etiladi.

VI. PROFILAKTIKA VA REABILITATSIYA ChORA-TADBIRLARINING SAMARADORLIGI KO'RSATKICHLARI

Barcha O'LL bilan kasallangan 18 yoshga to'lmagan bemorlarda gemoglobin miqdori 70 g/l-dan tushib ketisa, eritromassa transfuziyasi tavsiya etiladi

Pnevmoniya va nafas olish yetishmasligidan tashqari barcha holatlarda eritromassa transfuziyasini gemoglobin 70 g/l-dan past bo'lganda, gematokrit esa 0,3 dan kam bo'lganda yoki anemiya sindromining klinik simptomlari (dardchil seruyqulik, taxikardiya, nafas qisilishi) mavjud bo'lganda amalga oshirilishi lozim. Quyiladigan eritromassa dozasi 10 ml/kg-ni tashkil etadi. Infektsiya rivojlanganda, eritromassa transfuziyasi gemoglobin miqdori 100 g/l-dan tushib ketganda amalga oshiriladi.

Barcha 18 yoshgacha bo'lgan O'LL bilan kasallangan bemorlarda trombotsitlar miqdori 15 – 20×10⁹/l-dan tushib ketganda, trombokontsentrat transfuziyasi tavsiya etiladi

Trombotsitlar transfuziyasi dasturiy davolanish paytida hech qanday yomon asoratlar bo'lmasa trombotsitlar darajasi 15 000 – 20 000/mm³ dan tushib ketganda amalga oshiriladi. Quyiladigan trombotsitlar miqdori 10 kg vaznga 1 dozani tashkil qiladi (1,5 m² tana sirt maydoniga 4-6 doza), bunda trombomassaning 1 dozasi 0,5–0,7×10¹¹ miqdorda trombotsitlar bo'lishi lozim. Invaziv manipulyatsiyalar o'tkazish zarurati tug'ilganda, trombomassa faqatgina trombotsitlar 40 000 – 50 000 ming/mkldan tushib ketganda quyiladi. Hozirgi kunda qoida bo'yicha aferez yo'li bilan maxsus separator-uskunalar yordamida bitta donordan olingan trombotsitlarni qo'llash kerak.

TERAPIYA GA JAVOB BERISH T MEZONLARI:

- terapiya samaradorligi ko'rsatkichlariga erishish.

**“BOLALARDA O’TKIR LIMFOBLASTIK LEYKEMIYA”
NOZOLOGIYASINING PALLIATIV DAVOSI BO‘YICHA
MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

TOSHKENT 2025

PALLIATIV YORDAM USULLARI, YONDASHUVLARI VA PROTSEDURALARI:

Dori darmonsiz davolash:

Bemorning ahvoli og'irligi bo'yicha rejimlar:

- I-qattiq to'shak;
- II-to'shak;
- III-palata (yarim yotoq);
- IV-bepul (umumiy).

Diyet: 11-jadval, 1b-jadval, 5P-jadval (achchiq, yog'li, qovurilgan idishlar bundan mustasno, shu bilan birga, yoshga bog'liq me'yorlarga nisbatan bir yarim oqsilli yuqori kaloriyali parhez, boyitilgan, minerallarga boy; glyukokortikoidlarni buyurganda, parhez ko'plab kaliy va kaltsiy tuzlarini o'z ichiga olgan mahsulotlar bilan boyitilgan.

3) Dori-darmonlarni davolash:

4) Anoreksiya/kaxeksiya uchun palliativ yordam

- 5) Gastrostaz va erta to'yinganlik uchun-prokinetika: metoklopramid og'iz orqali, i/m yoki IV (tug'ilishdan 12 yoshgacha bo'lgan bolalar uchun kuniga 2-3 marta 0,1 mg/kg; 12 yoshdan oshgan bolalar uchun tana vazni 60 kg gacha, kuniga 5 mg*3 marta; bolalar uchun 12 yoshdan katta, tana vazni 60 kg dan ortiq, kuniga 10 mg*3 marta).
- 6) Prekaxeksiya yoki kaxeksiya bilan anoreksiya uchun-kuniga 5-15 mg metilprednizolon yoki kuniga 2-4 mg deksametazon, 5-7 kunlik og'iz orqali.
- 7) "Palliativ bemorlarda" enteral ovqatlanish.
- 8) Bolalardagi asosiy energiya talabi yoshga bog'liq: 0-6 oy. Kuniga 115 kkal / kg, 7-12 oydan. 105 kkal/kg/kun, 1-3 yoshdan 100 kkal/kg/kun, 4-10 yoshdan 85 kkal/kg/kun, 11-14 yoshdan 60 kkal/kg/kun o'g'il bolalar uchun va 48-50 kkal/kg/kun qizlar uchun, 15-18 yosh 42 kkal/kg/kun (o'g'il bolalar uchun), Kuniga 38 kkal/kg (qizlar uchun), oqsillarga "normal" ehtiyoj 0,6-1,5 g/kg/kun, yog'larga bo'lgan ehtiyoj 2-4 g/kg/kun (umumiy rang berishning 35-50%), uglevodlarga bo'lgan ehtiyoj 2-7 g/kg/kun (umumiy kaloriya miqdorining 40-60%). Ratsionni hisoblash shifokor tomonidan amalga oshiriladi.

Yotoq yaralari, parchalanadigan tashqi o'smalar uchun palliativ yordam.

Sabablari: harakatsizlik, metabolizmning katabolik yo'nalishi, terining matsratsiya va yaralarga nisbatan zaifligi.

Yotoq yaralarining oldini olish:

maxsus matraslar;

yotgan bemorni harakatlantirish uchun uskunalar va moslamalar (liftlar yoki maxsus kamarlar);

teri shikastlanishining oldini olish (kiyimni ehtiyotkorlik bilan olib tashlang va hokazo);

Sabablarni chaqiruvchi omillarni yo'q qilish (steroidlarni kamaytirish yoki olib tashlash, ovqatlanishni optimallashtirish);

kiyinish paytida og'riq sindromining oldini olish;

bolaga mos keladigan kosmetik bandajlar, bandajni qo'llash va olib tashlash vaqtini hujjatlashtirish.

Yomon hidli xavfli o'smalarning parchalanishi bilan-hidni yo'qotish uchun mahalliy faol uglerod, najas va siydik yo'llari, metronidazol mahalliy, asal va shakar mahalliy; xona uchun - havo spreyi, aromatik yog'lar.

Palliativ davolanishning xususiyatlari:

Bandaj/yamoqni almashtirishda og'riq-tez ta'sir qiluvchi analjeziklar (giyohvand bo'lmagan yoki giyohvand moddalar), mahalliy og'riqsizlantiruvchi vositalar; og'riq doimo mavjud – analjeziklarni muntazam ravishda qabul qilish.

Algoritm:

1-qadam: yotoq yaralari va ishqalanishning oldini olish;

2-qadam: qizarish/masratsiya paytida-rux yoki kino yamoqlari bo'lgan malhamlar;

3-qadam: terining yarasi bo'lsa-gidrokolloid yamalar;

4-qadam: infeksiyon bilan-gidrogellar/pastalar, ta'sirlangan yoki o'layotgan to'qimalarni olib tashlang; selülit yoki yiringli infeksiya bilan-sezgirlikni aniqlaydigan og'iz antibiotiklari; 5-qadam :katta yara bo'shliqlari bilan-giyohvand bo'lmagan guruhlarning analjeziklari yoki to'ldirish uchun ko'pikli bandajlar;

6-qadam: yomon hidli parchalanadigan xavfli o'smalar uchun-o'smaning kattaligi va tashqi ko'rinishiga ta'sir qilish (qirralarni olib tashlash, jarrohlik yo'li bilan olib tashlash, radioterapiya, kimyoterapiya); alginatlar yoki faol uglerod ko'pikli bandajlar; to'liq okklyuzion bandajlar, metronidazol mahalliy va ichki yoki IV.

7-qadam: qon ketadigan yara – epinefrin 1:1000 eritmasi mahalliy; radioterapiya; natriy xlorid izotonik eritmasiga qo'shilmagan va namlangan bandajlardan foydalaning.

Og'riq sindromi uchun palliativ yordam

Og'riqni boshqarish tamoyillari-asosiy sababni davolash, og'riq turini aniqlash (nosiseptiv, neyropatik), og'riqni davolashning farmakologik va farmakologik bo'lmagan usullaridan foydalanish, bolada psixososyal stressni hisobga olish; og'riq holatini va davolanishga javobni dinamikada muntazam ravishda baholash.

Og'riqni davolashning farmakologik bo'lmagan usullari:

chalgituvchi usullar (issiqlik, sovuq, teginish / massaj), transkutan elektr nerv stimulyatsiyasi, akupunktur, tebranish, aromaterapiya;

psixologik usullar (chalgitish, tasvirni joylashtirish psixotexnikasi, gevşeme, kognitiv-xulq-atvor terapiyasi, musiqiy terapiya, gipnoz).

Farmakologik usullar:

Giyohvand bo'lmagan va giyohvand analjeziklar:

Foydalanish tamoyillari: "og'iz orqali" - iloji bo'lsa, og'iz orqali, "soat bo'yicha" - kasal bo'lishdan oldin muntazam ravishda jadvalga muvofiq (preparatning ta'sir qilish muddatini hisobga olgan holda); "bolaga individual yondashuv" - ma'lum bir bolaning xususiyatlarini hisobga olgan holda behushlik; "yuqoriga qarab" - giyohvandlikdan giyohvand analjeziklargacha, keyin – og'riqni kamaytirishdan oldin opiat dozasi oshirish.

Yosh dozalarida yordamchi analjeziklar (giyohvand bo'lmagan va giyohvand analjeziklarga qo'shimcha ravishda): asab ildizlari va orqa miya siqilishida kortikosteroidlar (deksametazon, prednizon); asab shikastlanishi bilan bog'liq og'riqlar uchun antidepressantlar (amitriptilin); antiepileptik dorilar (gabapentin, karbamazepin – favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar) turli xil neyropatik og'riqlar uchun; kuchlanish yoki sanchiq bilan bog'liq visseral og'riqlar uchun antispazmolitiklar (giossin); mushaklarning spazmlari uchun mushak relaksantkari

Saraton patologiyasi bo'lgan bolalarda palliativ yordamda og'riqni yo'qotish algoritmi:

1-qadam :giyohvand bo'lmagan analgetiklar (paratsetamol, ibuprofen, +/-yordamchi analgetiklar;

2-qadam: zaif giyohvand analjeziklari (tramadol) + giyohvand bo'lmagan analjeziklar (paratsetamol, ibuprofen,) + / - yordamchi analjeziklar;

Qadam raqami 3. kuchli giyohvandlik analjeziklari (morfin yoki fentanil) +/-giyohvand bo'lmagan analjeziklar (paratsetamol, ibuprofen, +/- yordamchi analjeziklar.

Giyohvand bo'lmagan analgetiklar

Paratsetamol ichiga (asetaminofen), to'yinganlik dozasi 20 mg/kg bir marta, so'ngra har 4-6 soatda 10-15 mg/kg qollab quvvatlash dozasi; rektal ravishda to'yinganlik dozasi 30 mg/kg bir marta, so'ngra har 4-6 soatda mg/kg parvarishlash dozasi; jigar va buyrak etishmovchiligida dozani kamaytirish va intervalni 8 soatgacha oshirish kerak. 1 dan 29 kungacha bo'lgan bolalarda har 6-8 soatda 5-10 mg/kg; kuniga maksimal 4 doz; 30 kundan 3 oygacha bo'lgan bolalar. har 4-6 soatda 10 mg/kg, kuniga maksimal 4 doz. 3-12 oylik bolalar. va 1-12 yoshdan boshlab har 4-6 soatda 10-15 mg / kg, kuniga maksimal 4 doz, bitta dozada 1 g dan oshmaydi.

Ibuprofen og'iz orqali har 6-8 soatda 5-10 mg / kg; maksimal sutkalik doza 40 mg / kg.

Zaif giyohvand analgetiklari

Tramadol 5-12 yoshdagi bolalar uchun har 4-6 soatda 1-2 mg/kg (maksimal boshlang'ich dozasi kuniga 50 mg*4 marta), agar kerak bo'lsa, har 4 soatda 3 mg/kg (yoki 100 mg) maksimal

dozaga oshiring; 12-18 yoshdagi bolalar uchun boshlang'ich dozasi 50 mg / kg ni tashkil qiladi. mg har 4-6 soatda, agar kerak bo'lsa, kuniga 400 mg gacha oshiring.

Kuchli giyohvandlik analgetiklari

Morfin-RKda ro'yxatdan o'tgandan so'ng: 1-12 oyligida og'iz orqali dastlabki o'rtacha terapevtik dozalar. har 4 soatda 0,08-0,2 mg/kg; 12 oydan katta. og'iz orqali har 4 soatda 0,2-0,4 mg / kg (yangi tug'ilgan chaqaloqlarda yoki buyrak/jigar etishmovchiligida har 6-8 soatda buyurilishi mumkin); og'iz orqali boshqalarga o'tkazishda-ekvivalentlik dozalar qoidalaridan foydalaning (p/k uchun morfin dozasi og'iz orqali qabul qilingan dozadan 2 baravar kam; doza morfin og'iz orqali qabul qilingan morfin dozasi 3 baravar kam).

Morfin "talabga binoan" emas, balki "soat bo'yicha" tayinlang: qisqa ta'sirli morfin – har 4-6 soatda, uzoq muddatli morfin-har 8-12 soatda.

Qisqa ta'sirli morfin-RKda ro'yxatdan o'tgandan keyin: boshlang'ich dozalar: 1-3 oyligida og'iz orqali yoki rektal. har 4 soatda 50 mkg/kg, 3-6 oyligida. har 4 soatda 100 mkg, 6 oydan boshlab-12 yoshda, har 4 soatda 200 mg/kg, 12-18 yoshda, har 4 soatda 5-10 mg; teri osti bolus yoki reaktiv (kamida 5 daqiqa davomida) 1 oygacha. har 6 soatda 25 mkg / kg, 1-6 oyligida. har 6 soatda 100 mkg/kg, 6 oylikdan boshlab-12 yosh, har 4 soatda 100 mkg / kg (maksimal bir martalik boshlang'ich dozasi 2,5 mg), 12-18 yoshdagi bolalar uchun har 4 soatda 2,5-5 mg (maksimal sutkalik dozasi kuniga 20 mg); uzoq muddatli teri osti yoki IV infuziya tezligi bilan: 1 oygacha. 1-6 oyligida soatiga 5 mkg / kg. 6 oylikdan boshlab soatiga 10 mkg/kg.-18 yil, soatiga 20 mkg/kg (24 soat ichida maksimal 20 mg); bir martalik va sutkalik dozani oshirish: 1-variant-muntazam qabul qilish uchun morfinning bir martalik dozasi oldingi dozaning 30-50% ga oshirish; 2-variant-oxirgi 24 soat ichida morfinning barcha dozalarini yig'ish va olingan miqdorni 6 ga bo'lish, ushbu raqam uchun har 4 soatda qabul qilingan har bir muntazam dozani, shuningdek, doimiy dozalar ko'payganligi sababli, og'riqni yo'qotish uchun dozani oshirish kerak.

Uzoq muddatli (uzoq muddatli) morfin (yoki sekin ajralib chiqadigan morfin): sutkalik doza og'iz orqali tez ta'sir qiluvchi morfinning kunlik dozasi teng; uzoq muddatli ta'sir qiluvchi morfinning bir martalik dozasi uning sutkalik dozasi yarmiga teng, tez ta'sir qiluvchi morfindan foydalanish uchun og'riqni yo'qotish uchun. Og'riqni to'xtatish uchun morfinni hisoblash: agar muntazam ravishda qabul qilinganda og'riq "soat bo'yicha" bo'lgan morfin dozasi orasida paydo bo'lsa, og'riqni to'xtatish uchun morfin dozasi bering; og'riqni to'xtatish uchun doz har 4 soatda qo'llaniladigan bir martalik dozaning 50-100% ni tashkil qiladi yoki qabul qilingan morfinning kunlik umumiy dozasi 1/6 qismi sifatida hisoblanadi. hozirgi vaqtda; og'riqni yo'qotish uchun dozani 15-30 daqiqadan oldin berish kerak preparatni oldingi qabul qilishdan.

Morfinni bekor qilish: preparatni asta-sekin har 3 kunda 1/3 ga bekor qilish.

Fentanil: og'riq qoldiruvchi ta'sirga erishilgunga qadar fentanil dozasi oshiring.

Qisqa (tez) ta'sir qiluvchi fentanil:

Boshlang'ich bitta doz:

transmukozal ravishda 2 yoshdan 18 yoshgacha va tana vazni 10 kg dan 15 mkg/kg gacha (agar kerak bo'lsa, maksimal dozasi 400 mkg gacha oshiring);

intranazal ravishda 2-18 yoshda, 1-2 mkg / kg (maksimal boshlang'ich dozasi 50 mkg); 1 yoshgacha bo'lgan IV (3-5 daqiqada sekin), har 2-4 soatda 1-2 mkg/kg; 1 yoshdan keyin bolalar, har 30-60 daqiqada 1-2 mkg/kg; v/v (3-5 daqiqada sekin); 1 yoshgacha bo'lgan uzoq muddatli infuziya - 1-2 mkg/kg (3-5 daqiqada) reaktivning boshlang'ich dozasi boshlang, so'ngra soatiga 0,5-1 mkg/kg tezlikda titrlang; 1 yoshdan keyin-1-2 mkg/kg reaktivning boshlang'ich dozasi boshlang (3-5 daqiqada), keyin soatiga 1 mkg/kg tezlikda titrlang.

Uzoq muddatli fentanil (plastirda):

plastirning " hajmi " (yoki dozasi) og'iz morfinining kunlik ekvivalentlik dozasi asosida hisoblanadi: plastirlarning dozasi hisoblash uchun og'iz orqali olingan morfin dozasi 3 ga bo'lish kerak;

plastirni yopishtirgandan so'ng, og'riqni yo'qotish uchun taxminan 12-24 soat kerak bo'ladi;

plastirni birinchi marta 12-24 soat davomida yopishtirgandan so'ng. analjeziklarni kiritish davom etmoqda (masalan, morfin har 4 soatda);

og'riq qoldiruvchi ta'sirga erishilgunga qadar fentanil dozasi oshiriladi

Yordamchi analgetiklar

Amitriptilin og'iz orqali 2 yoshdan 12 yoshgacha kechasi 0,2-0,5 mg/kg (maksimal 25 mg) (agar kerak bo'lsa, dozani kuniga 2 marta 1 mg/kg*ga oshirish mumkin), 12-18 yoshda og'iz orqali kechasi 10-25 mg (agar kerak bo'lsa, maksimal 75 mg gacha oshirish mumkin).

Karbamazepin 2-3 dozada kuniga 5-20 mg/kg og'iz orqali qabul qilinadi, nojo'ya ta'sirlardan saqlanish uchun dozani asta-sekin oshiring (favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar).

Gabapentin og'iz orqali, 2-12 yoshda: 1 kun 10 mg/kg bir marta, 2 kun 10 mg/kg*kuniga 2 marta, 3 kun 10 mg / kg*kuniga 3 marta, parvarishlash dozasi 10-20 mg/kg*kuniga 3 marta; 12-18 yoshda yillar: 1-kun 300 mg*kuniga 1 marta, 2-kun 300 mg*kuniga 2 marta, 3-kun 300 mg*kuniga 3 marta, maksimal doz 800 mg*kuniga 3 marta. Bekor qilish 7-14 kun davomida asta-sekin amalga oshiriladi, ruhiy kasallik tarixi bo'lgan bolalarda qo'llanilmaydi.

Diazepam (og'iz orqali, transbukkal, p / k, rektal) 1-6 yoshda, 2-3 dozada kuniga 1 mg; 6-14 yoshda, 2-3 dozada kuniga 2-10 mg. Og'riq bilan bog'liq tashvish va qo'rquv uchun ishlatiladi.

Gioscina butilbromidi 1 oydan boshlab. 2 yoshgacha-har 8 soatda 0,5 mg/kg og'iz orqali; 2-5 yoshda, har 8 soatda 5 mg og'iz orqali, 6-12 yoshdagi bolalar, har 8 soatda 10 mg og'iz orqali.

Prednizon kuniga 1-2 mg/kg o'rtacha neyropatik og'riq, suyak og'rig'i bilan.

Kuchli neyropatik og'riqlar uchun deksametazon.

Ketamin: 1 oylik bolalar uchun og'iz orqali yoki sublingual.-12 yoshda boshlang'ich dozasi har 6-8 soatda 150 mkg/kg yoki "talabga binoan", samarasiz bo'lsa, bitta dozani asta-sekin oshiring (maksimal 50 mg); p/k yoki v/i 1 oydan katta bolalarga uzoq muddatli infuziya. - boshlang'ich dozasi soatiga 40 mkg / kg ni tashkil qiladi, og'riqni yo'qotishgacha asta-sekin oshiriladi (soatiga maksimal 100 mkg/kg).

Hayotning oxirida og'riq (kasallikning oxirgi bosqichida):

Ong buzilishining rivojlanishi bilan, og'iz orqali dori – darmonlarni qabul qilish qobiliyatining pasayishi, og'iz analjeziklaridan voz kechish-og'riqni yo'qotishning muqobil usullari (transbukkal, rektal, v/i, nazogastrik naycha orqali, transdermal yamalar va teri osti), analjeziklarni yuborish uchun portativ shprints nasoslari, sedativ va antiemetik teri ostiga; fentanil patch.

Orqa miyani siqish uchun palliativ yordam:

Sabablari: intramedullar metastazlar, intradural metastazlar, ekstradural siqilish (vertebra tanasiga metastazlar, umurtqa pog'onasi qulashi, qon ta'minoti buzilishi).

Palliativ davolash algoritmi:

1-qadam: deksametazon (12 yoshgacha kuniga 1-2 mg/kg, dozani asta – sekin parvarishlash dozasi kamaytirish; 12-18 yoshda-kuniga 4 marta 16 mg, dozani parvarishlash dozasi asta-sekin kamaytirish bilan).

2-qadam: og'riqni boshqarish "og'riq sindromi uchun Palliativ yordam"bandini nazorat qilish.

Sudoroglar uchun palliativ yordam:

Konvulsiyalarni boshqarish algoritmi:

1-qadam: bolani to'g'ri yotqizish, 5 daqiqa davomida kuzatish.

2-qadam: agar konvulsiv hujum 5 daqiqa ichida o'tmasa-diazepamni rektal (mikroklisterdagi eritma) yoki transbukkal ravishda 0,5 mg/kg karbamazepin dozasi yuborish (favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar). 5 yoshgacha bo'lgan bolalar uchun boshlang'ich dozasi kuniga 20-60 mg, har ikki kunda 20-60 mg, 5 yoshdan boshlab boshlang'ich dozasi kuniga 100 mg, so'ngra haftasiga 100 mg ga oshiriladi. Qo'llab-quvvatlovchi doz 2-3 dozada kuniga 10-20 mg/kg tana vazniga to'g'ri keladi. 5 yoshgacha bo'lgan aniq dozalashni ta'minlash uchun karbamazepinning suyuq og'iz dozalash shakllaridan foydalanish kerak (favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar).

3-qadam: agar 5 daqiqa ichida konvulsiv hujum to'xtatilmasa, 2-bosqichni takrorlang.

4-qadam: agar 5 daqiqa ichida tutilish to'xtamagan bo'lsa-tez yordam chaqiring (agar bola uyda bo'lsa), ko'rsatmalarga muvofiq 0,5 mg/kg dozada diazepam p/k.

5-qadam: agar konvulsiyalar 30 daqiqadan ko'proq vaqt davomida to'xtatilmasa. - statsionar sharoitda epileptik holatni davolash.

Kasallikning so'nggi bosqichida kramplar uchun palliativ yordam:

Konvulsiyalarni boshqarish algoritmi:

1-qadam: karbamazepin - 5 yoshgacha boshlang'ich dozasi kuniga 20-60 mg ni tashkil qiladi

Har ikki kunda 20-60 mg, 5 yoshdan boshlab boshlang'ich dozasi kuniga 100 mg ni tashkil qiladi, so'ngra haftasiga 100 mg ga oshiriladi. Bolalar uchun parvarishlash dozasi 2-3 dozada kuniga 10-20 mg/kg tana vazniga teng. 5 yoshgacha aniq dozalashni ta'minlash uchun karbamazepinning suyuq og'iz dozalash shakllaridan foydalanish kerak (favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar).

2-qadam: fenobarbital IV yoshi 0-18 yosh 20 mg / kg (maksimal 1 g) bir marta yoki yuk dozasi shaklida, lekin 1 mg/kg/min dan tez emas; uzoq muddatli IV yoki teri osti infuzioni yoshi 1 oydan kam. Kuniga 2,5-5 mg/kg, 1 oylikdan boshlab. 18 yoshgacha kuniga 5-10 mg / kg (maksimal 1 g).

Ko'ngil aynishi/qayt qilish uchun palliativ yordam:

Agar kerak bo'lsa, ikkita qusishga qarshi dori – darmonlarni tayinlash ularning muvofiqligini baholashdir.

Simpatik asab tizimiga ta'sir qilish uchun:

Metoklopramid ichkariga, i/m yoki i/v sekin yoki titrlash, maksimal sutkalik doza 500 mkg/kg; 1 oygacha bo'lgan bolalar uchun doz. kuniga 3-4 marta 100 mkg/kg (faqat ichkarida yoki ichkarida), 1 oydan boshlab.-1 yosh (tana vazni 10 kg gacha) 100 mkg/kg (maksimal 1 mg bitta doz) kuniga 2 marta, 1-3 yoshda (vazni 10-14 kg) kuniga 2-3 marta 1 mg; 3-5 yoshda (tana vazni 15-19 kg) 2 mg 2-3 marta kuniga 5-9 yosh (tana vazni 20-29 kg), kuniga 2,5 mg*3 marta; 9-15 yoshdagi bolalar (tana vazni 30-60 kg), kuniga 5 mg*3 marta; 15-18 yoshdagi bolalar (vazni 60 kg dan ortiq), 10 mg*3 marta kuniga.

Xemoreseptor Trigger zonasiga ta'sir qilish uchun medulla oblongata, vagus nervi:

Ondansetron ichkarida, 1-12 yoshda, kuniga 2-3 marta 4 mg, 12-18 yoshda, kuniga 2-3 marta 8 mg, titrlashda (20 daqiqadan ko'proq) yoki reaktivda (5 daqiqadan ko'proq) 1-12 yoshda, 5 mg/m² (maksimal bitta doz 8 mg) kuniga 2-3 marta, 12-18 yoshda, kuniga 2-3 marta 8 mg, laksatiflar bilan birgalikda buyurish tavsiya etiladi (ich qotishiga yordam beradi). O'rtacha ko'ngil aynish/gijjalar uchun 1-18 yoshdagi doz kuniga 2-3 marta 0,1-0,15 mg / kg ni tashkil qiladi.

Deksametazon og'iz orqali yoki qisqa kurslarda, 1 yoshdan kichik, kuniga 250 mkg*3 marta, samarasizligi bilan kuniga 1 mg*3 marta, 1-5 yoshdan boshlab boshlang'ich dozasi kuniga 1 mg*3 marta, kuniga 2 mg*3 marta oshirilishi mumkin, 6-12 yoshda, boshlang'ich dozasi kuniga 2 mg*3 marta, kuniga 4 mg*3 marta, 12 yoshdan katta, kuniga 4 mg*3 marta oshirilishi mumkin

Xemoreseptor Trigger zonasiga ta'sir qilish uchun:

Ichkarida haloperidol, 12-18 yoshda, kechasi 1,5 mg dan, agar kerak bo'lsa, kuniga 2 marta 1,5 mg*2 gacha (kuniga maksimal 5 mg*2 marta), davom etgan teri osti yoki IV infuzion 1 oylikdan boshlab.-12 yoshda boshlang'ich dozasi kuniga 25 mkg/kg (maksimal boshlang'ich dozasi kuniga 1,5 mg), dozani kuniga maksimal 85 mkg/kg gacha oshirish mumkin, 12-18 yoshda boshlang'ich dozasi kuniga 1,5 mg, kuniga 5 mg gacha oshirish mumkin.

Qon ketish uchun palliativ yordam:

Palliativ parvarishning xususiyatlari: ota – onalar bilan tushuntirish va psixologik ishlar; qorong'i sochiqlar va salfetkalar; tish go'shtidan qon ketganda-tishlarni tozalash uchun yumshoq cho'tka, antibakterial og'iz yuvish vositalari.

Palliativ davolanishning xususiyatlari: qon ketishining oldini olish – hayz ko'rgan qizda – og'iz kontratseptivlari, qon ivishi buzilgan jigar disfunktsiyasi bilan – og'iz orqali K vitamini preparatlari, trombotsitlar darajasi past bo'lsa-trombotsitlarni quyish.

Mahalliy gemostatik davolash: epinefrinni qo'llash 1: 1000 (dokani namlang va yaraga yoki qon ketadigan shilliq qavatga qo'llang); gemostatik qoplamalar (gubkalar, polikapron) to'g'ridan –

to'g'ri qon ketish joyiga qo'llang; tizimli gemostatik davolash: etamzilat kuniga 10-15 mg/kg dan, foydalanish chastotasi kuniga 3 marta teng dozalarda. Tashqi tomondan qo'llanilganda, etamzilat bilan namlangan steril tampon (in'ektsiya uchun eritma shaklida) yaraga qo'llaniladi.

K vitamini-1 oylikdan boshlab. 12 yoshgacha kuniga 300 mkg/kg, 12 yoshdan katta 1 mg (og'iz orqali yoki parenteral).

Karbamazepin - 5 yoshgacha boshlang'ich dozasi kuniga 20-60 mg ni tashkil qiladi, har ikki kunda 20-60 mg ga ko'tariladi, 5 yoshdan boshlab boshlang'ich dozasi kuniga 100 mg ni tashkil qiladi, so'ngra haftasiga 100 mg ga oshiriladi. Qo'llab-quvvatlovchi doz 2-3 dozada kuniga 10-20 mg/kg tana vazniga to'g'ri keladi. 5 yoshgacha aniq dozalashni ta'minlash uchun karbamazepinning suyuq og'iz dozalash shakllaridan foydalanish kerak (favqulodda holatlarda 6 yoshgacha bo'lgan bolalar).

Qo'shimcha dorilar ro'yxati

- Qo'shimcha dorilar ro'yxati
- Antitumor dorilarning toksik ta'sirini susaytiradigan dorilar:
- ondansetron, 8 mg/4 ml in'ektsiya uchun eritma, 8 mg tabletkalar;
- tropisetron, 5 mg/5 ml inyeksiya uchun eritma, 5 mg kapsulalar;
- 5% 1 ml uchun tramadol, og'iz orqali qabul qilish uchun tramadol tabletkasi 50 mg;
- 0,3 mg/ml in'ektsiya uchun filgrastim eritmasi, ro'yxatdan o'tgan;
- deksametazon ko'z tomchilari.
- Antibakterial vositalar:
- azitromitsin, tabletkalar / kapsula, 500 mg; v/i infuziyalar uchun eritma tayyorlash uchun muzlatilgan quritilgan kukun, 500 mg;
- amikasin, in'ektsiya uchun kukun, 500 mg/2 ml yoki in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun kukun, 0,5 g;
- amoksitsillin / klavulan kislotasi, plyonka bilan qoplangan tabletkalar, 1000 mg; 600 mg v/i va v/i yuborish uchun eritma tayyorlash uchun kukun;
- vankomitsin, 500 mg v/i yuborish uchun eritma tayyorlash uchun kukun/liyofilizat;
- gentamitsin, in'ektsiya uchun eritma 80 mg/2ml 2ml;
- imipinem, infuzion eritma tayyorlash uchun silastatin kukuni, 500 mg / 500 mg;
- levofloksatsin, 500 mg/100 ml infuziya eritmasi; 500 mg tabletkalar;
- siprofloksatsin, 100 mg/10 ml v/i yuborish uchun eritma.
- linezolid, 2 mg/ml infuziya uchun eritma;
- meropenem, 500 mg, 1000 mg in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun liyofilizat / kukun;
- ofloksatsin, tabletkalar, 400 mg; 200 mg/100 ml infuzion eritma;
- piperatsillin, 4,5 g in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun tazobaktam kukuni;
- tikarsillin/klavulan kislotasi, 3000 mg / 200 mg infuzion eritma tayyorlash uchun muzlatilgan quritilgan kukun;
- cefepim, in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun kukun 500 mg, 1000 mg;
- sefoperazon + sulbaktam, in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun kukun 2:
- siprofloksatsin, 200 mg/100 ml infuzion eritma, 100 ml; 500 mg;
- eritromitsin, 250 mg tabletkalar.
- ertapenem liyofilizati, inyeksiya va inyeksiya uchun eritma tayyorlash uchun 1 g
- seftriakson, 250 mg in'ektsiya uchun in'ektsiya eritmasini tayyorlash uchun liyofilizatsiyalangan kukun;
- netilmitsin, in'ektsiya uchun eritma 50 mg, v/i yuborish uchun 2 ml;
- Seftazidim, 1000 mg in'ektsiya uchun in'ektsiya eritmasini tayyorlash uchun kukun;
- metronidazol, 100 ml – 500 mg v/i infuziyalari uchun eritma, 250 mg tabletkalar;
- Antifungal dorilar:
- amfoteritsin B, in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun liyofilizatsiyalangan kukun, 50 mg/shisha;
- vorikonazol, 200 mg/shisha infuzion eritma tayyorlash uchun kukun; tabletkalar, 50 mg; Itrakonazol, 100 mg kapsulalar;

- kaspofungin, 50 mg infuzion eritma tayyorlash uchun liyofilizat;
- ikafungin, 50 mg in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun muzlatilgan quritilgan kukun;
- flukonazol, 150 mg kapsula/tabletka; 200 mg/100 ml infuzion eritma;
- posakonazol, og'iz orqali yuborish uchun eritma.
- Antiviral dorilar:
- Acyclovir, tashqi foydalanish uchun krem 5%-5,0; planshet 200 mg; infuzion eritma tayyorlash uchun kukun, 250 mg;
- gansiklovir, 500 mg infuzion eritma tayyorlash uchun liyofilizat;
- oseltamivir, 12 mg/ml og'iz suspenziyasini tayyorlash uchun kukun
- Pnevmonikoz uchun ishlatiladigan dorilar:
- sulfametoksazol / trimetoprim, infuziya eritmasini tayyorlash uchun konsentrat (80 mg+16 mg) / ml, 5 ml; 480 mg tabletka;
- Qo'shimcha immunosupressiv dorilar:
- deksametazon, in'ektsiya uchun eritma 4 mg / ml 1 ml;
- prednizon, in'ektsiya uchun eritma 30 mg / ml 1 ml; tabletka, 5 mg;
- inson IgG immunoglobulini, vena ichiga yuborish uchun eritma 10% 2 g / 20ml va 5 g / 50ml;
- Suv, elektrolitlar va kislota-asos muvozanati, parenteral ovqatlanish buzilishlarini tuzatish uchun ishlatiladigan eritmalar:
- albumin, infuziyalar uchun eritma 10 % - 100 ml, 20 % - 100 ml;
- in'ektsiya uchun suv, in'ektsiya uchun eritma 5 ml;
- dekstroz, infuziyalar uchun eritma 5% - 250 ml, 500 ml;
- dekstroz, in'ektsiya uchun eritma 40% - 10 ml, 20 ml;
- kaliy xlorid, tomir ichiga yuborish uchun eritma 40 mg/ml, 10 ml.
- kaltsiy glyukonat, in'ektsiya uchun eritma 10%, 5 ml;
- kaltsiy xlorid, in'ektsiya uchun eritma 10% 5ml;
- magniy sulfat, in'ektsiya uchun eritma 25% 5 ml;
- mannitol, in'ektsiya uchun eritma 15% -200,0;
- natriy xlorid, infuziyalar uchun eritma 0,9% - 250 ml, 500 ml;
- natriy xlorid, kaliy xlorid, natriy 200 ml, 400 ml shishadagi infuziyalar uchun sirka kislotasi eritmasi;
- natriy xlorid, kaliy xlorid, natriy asetat infuziyalar uchun eritma 200 ml, 400 ml;
- natriy xlorid, kaliy xlorid, natriy bikarbonat 400 ml infuziya uchun eritma;
- L-alanin, l-arginin, glitsin, l-gistidin, l-izolösin, L-leysin, l-lizin gidroxloridi, l-metionin, l-fenilalanin, L-prolin, l-serin, l-treonin, l-triptofan, L-tirozin, l-valin, natriy asetat trihidrat, natriy glitserofosfat pentigidrat, kaliy xlorid, magniy xlorid geksahidrat, glyukoza, kaltsiy xlorid dihidrat, zaytun va soya yog'i loviya aralashmasi emulsiya D / INFa.: uch kamerali 2 litrli idishlar;
- gidroksietil kraxmal (pentakramal), 6% 500 ml infuziya uchun eritma;
- aminokislotalar kompleksi, 80:20 nisbatda zaytun va soya moylari aralashmasini o'z ichiga olgan infuzion emulsiya, elektrolitlar bilan aminokislotalar eritmasi, dekstroz eritmasi, umumiy kaloriya miqdori 1800 kkal 1500 ml uch qisimli idish;
- nutrikomp * konteynerlarda 500 ml.
- Qon ivish tizimiga ta'sir qiluvchi dorilar:
- heparin, in'ektsiya uchun eritma 5000 IU / ml-5 ml, naychadagi jel 100000 u 50 g.
- gemostatik shimgich, hajmi 7*5*1;
- gemostatik shimgich eriydi, hajmi 8 * 3.
- Boshqa dorilar:
- oddiy insulin, v/i yuborish uchun eritma;
- alyuminiy gidroksidi + magniy gidroksidi, og'iz orqali qabul qilish uchun;
- askorbin kislotasi, v/i yuborish uchun eritma 5% 2 ml;
- ipratropium bromid + fenoterol, nafas olish uchun eritma;

- piridoksin, 50 mg v/i yuborish uchun eritma;
- deksametazon, ko'z tomchilari 0,1% 8 ml;
- asetazolamid, og'iz tabletkalari;
- diklofenak, og'iz orqali qabul qilish uchun 25 mg tabletkalar;
- etamzilol, og'iz tabletkalari;
- etamzilol, tomir ichiga yuborish uchun 2 ml;
- cetirizine, og'iz orqali qabul qilish uchun sirop;
- kaptopril, 12,5 mg tabletkalar;
- famotidin, v/i yuborish uchun 10 mg;
- ketoprofen, in'ektsiya uchun eritma 100 mg/2 ml, og'iz orqali qabul qilish uchun 100 mg tabletkalar;
- laktuloza, 500 ml dan 667 g/l sirop;
- lidokain, in'ektsiya uchun eritma, 2% 2 ml;
- metronidazol, stomatologik jel 20 g;
- omeprazol, 20 mg kapsula, 40 mg in'ektsiya uchun eritma tayyorlash uchun muzlatilgan quritilgan kukun;
- pantoprozol, og'iz orqali qabul qilish uchun 20 mg;
- asetaminofen, 200 mg og'iz tabletkasi;
- povidon-yod, tashqi foydalanish uchun eritma 1 l;
- salbutamol, nebulizer eritmasi 5 mg / ml-20 ml;
- spironolakton, 100 mg kapsula;
- xloropiramin, tabletkalar;
- tramadol, in'ektsiya uchun eritma 100 mg/2 ml – ro'yxatdan o'tgandan keyin;
- tramadol, 50 mg tabletkalar;
- furosemid, in'ektsiya uchun eritma 1% 2 ml, planshetlar;
- xlorheksidin, 0,05% 100 ml eritma;
- xloropiramin, in'ektsiya uchun eritma 20 mg / ml 1 ml;
- metoklopramid, og'iz tabletkalari;
- allopurinol, 100 mg og'iz tabletkalari;
- 4% natriy bikarbonat, v/i yuborish uchun eritma 200 ml;
- metamizol natriy, tomir ichiga yuborish uchun 50% 1 ml;
- difenhidramin, tomir ichiga yuborish uchun 10 mg/1 ml.
- Jarrohlik: yo'q.
- Port tizimini o'rnatish
- Ko'rsatmalar: Markaziy tomirga doimiy kirish uchun takroriy infuzion kimyoterapiya o'tkazilganda. Markaziy tomirni doimiy kateterizatsiya qilishni talab qilmaydi (bu bir qator asoratlarga ega, shu jumladan pnevmo-gemotoraks, arteriya punktsiyai, yuqumli asoratlar va boshqalar).
- Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar: jarrohlik aralashuvi uchun umumiy bo'lgan behushlik, port tizimini o'rnatish sohasidagi yuqumli jarayonlar.
- O'tkazish usuli: aseptik sharoitda umumiy behushlik ostida, operatsiya maydonini qayta ishlagandan so'ng, Markaziy tomirga igna bilan in'ektsiya qilinadi, so'ngra ignaga ingichka metall o'tkazgich kiritiladi, unga maxsus kateter kiritiladi. Kichkina teri kesmasi amalga oshiriladi va port teri ostiga o'rnatiladi, so'ngra port va tomirga o'rnatilgan kateter ulanadi. Kesish bir nechta kosmetik tikuvlar bilan tikilgan.
- Davolashning boshqa turlari: yo'q.
- Mutaxassislar maslahati uchun ko'rsatmalar:
- psixolog bilan maslahatlashish-qo'llab-quvvatlovchi terapiya bosqichida va ko'rsatmalarga muvofiq;
- radiolog bilan maslahatlashish-radiatsiya terapiyasi bosqichida;
- nevropatolog bilan maslahatlashish-agar siz neyroleukozga, asab tizimining boshqa patologiyasiga shubha qilsangiz.

- Reanimatsiya va reanimatsiya bo'limiga o'tkazish uchun ko'rsatmalar:
- ongni zulum qilish;
- hayotiy funktsiyalarning keskin buzilishi: ong holatidan qat'i nazar, gemodinamika, nafas olish, yutish;
- konvulsiv sindrom;
- o'tkir o'sma lizisi sindromida OBE rivojlanishi;
- qaytarilmaydigan gemorragik sindrom.
- Davolash samaradorligi ko'rsatkichlari:
- induksiya protokolidan keyin terapiyaga javob-miyelogrammadagi blastlar soni 5% dan kam;
- o'lim (induksiyada, remissiyada);
- yuqumli asoratlar soni;
- gemorragik asoratlar soni;
- qon quyish asoratlari soni;
- diagnostika protseduralaridan kelib chiqadigan asoratlar soni.
- Faqat bitta guruh vakilidan foydalanish yoki ularning kombinatsiyasi mumkin
- Ushbu protokol barcha to'liq dori-darmonlarni taqdim etmaydi, chunki agar birga keladigan patologiya mavjud bo'lsa, masalan, yuqumli asoratlar bo'lsa, tegishli tavsiyalarda ko'rsatilgan dorilar buyuriladi. Davolovchi shifokorning xohishiga ko'ra va tor mutaxassislarning maslahati bilan sindromli yoki simptomatik terapiya buyurilishi mumkin.

O 'zbekiston Respublikasida ro'yxatdan o'tkazilmagan dori vositalarini klinik protokolga kiritish bepul tibbiy yordamning kafolatlangan miqdori doirasida va majburiy ijtimoiy tibbiy sug'urta tizimida qoplash uchun asos bo'lmaydi.

Keyingi boshqaruv – vaziyatni yaxshilash uchun bemorlar pediatri, umumiy amaliyot shifokori nazorati ostida uyga yuboriladi. Mobil palliativ guruh mavjud bo'lgan joylarda bemorni uyda muomala bo'yicha tekshirish.

Samaradorlik ko'rsatkichlari og'riq sindromi, qusish, konvulsiyalar, qon ketishini nazorat qilishdir.

- Ishlatilgan adabiyotlar ro'yxati (protokol matnidagi sanab o'tilgan manbalarga havolalarni talab qiladi).

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. Myakova N.V. Ostryy limfoblastnyy leykoz. // Prakticheskoye rukovodstvo po detskim bolezniam. Pod red. Kokolinoy V.F., Rummyantseva A.G., Tom IV– Gematologiya/onkologiya detskogo vozrasta. Pod red. A.G.Rummyantseva, Ye.V.Samochatovoy. M, Medpraktika-M. 2004. P. 518–537.
4. Karachunskiy A.I., Myakova N.V. Ostryy limfoblastnyy leykoz // Pediatriya: natsionalnoye rukovodstvo v 2 t. M, GEOTAR-Media. 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. Novikova I.A. et al. Standart rossiysko -belorusskoy kooperativnoy gruppy po immunofenotipirovaniyu ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey // *Onkogematologiya*. 2018. Vol. 13(1). P. 73–82.
 15. Litvinov D.V. et al. Lecheniye ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey: sovremennyye vozmojnosti i nereshennyye problemy // *Doktor.Ru*. 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. Rummyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova Ye.V. Soprovoditel'naya terapiya i kontrol' infektsiy pri gematologicheskix i onkologicheskix zabolevaniyax. 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. Rummyantsev A.G. Evolyutsiya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey // *Pediatriya*. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
31. Rummyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Rummyantsev A.G. Opt imizatsiya terapii ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey v Rossii // *Pediatriya*. 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. Rummyantseva Yu.V. et al. Profilaktika neyroleykemii u detey s ostrym limfoblastnym leykozom: strategiya Moskva -Berlin // *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 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. Rummyantseva Yu.V. et al. Effektivnost' protokola ALL -MV-2002 u detey s ostrym limfoblastnym leykozom // *Terapevticheskiy arxiv.* 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. Fuks O.Yu. et al. Ranniy otvet na terapiyu pri ispol'zovanii PEG-asparaginazy v sitoreduktivnoy faze lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza // *Gematologiya i transfuziologiya.* 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 (Phy) 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. R.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.

Tashkilotlar

Rossiya transfuziologlar assotsiatsiyasi <http://www.transfusion.ru>

“ Klinik gemostaziologiya” ilmiy jamiyati <http://www.hemostas.ru>

Rossiya ijtimoiy rivojlanish Sogliqni saqlash vazirligining Gematologik tadqiqot markazi <http://www.blood.ru>

Rossiya sog‘liqni saqlash va ijtimoiy rivojlanish vazirligi D.Rogachyova nomidagi bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va immunologiyasi federal ilmiy klinik markazi <http://www.fnkc.ru>

Sankt-Peterburg FMBA gematologiya va transfuziologiya ilmiy tadqiqot institutiRossiya <http://www.bloodscience.ru>

Tashkilotlar

Rossiya transfuziologlar assotsiatsiyasi <http://www.transfusion.ru>

“ Klinik gemostaziologiya” ilmiy jamiyati <http://www.hemostas.ru>

Rossiya ijtimoiy rivojlanish Sogliqni saqlash vazirligining Gematologik tadqiqot markazi <http://www.blood.ru>

Rossiya sog‘liqni saqlash va ijtimoiy rivojlanish vazirligi D.Rogachyova nomidagi bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va immunologiyasi federal ilmiy klinik markazi <http://www.fnkc.ru>

Sankt-Peterburg FMBA gematologiya va transfuziologiya ilmiy tadqiqot institutiRossiya <http://www.bloodscience.ru>

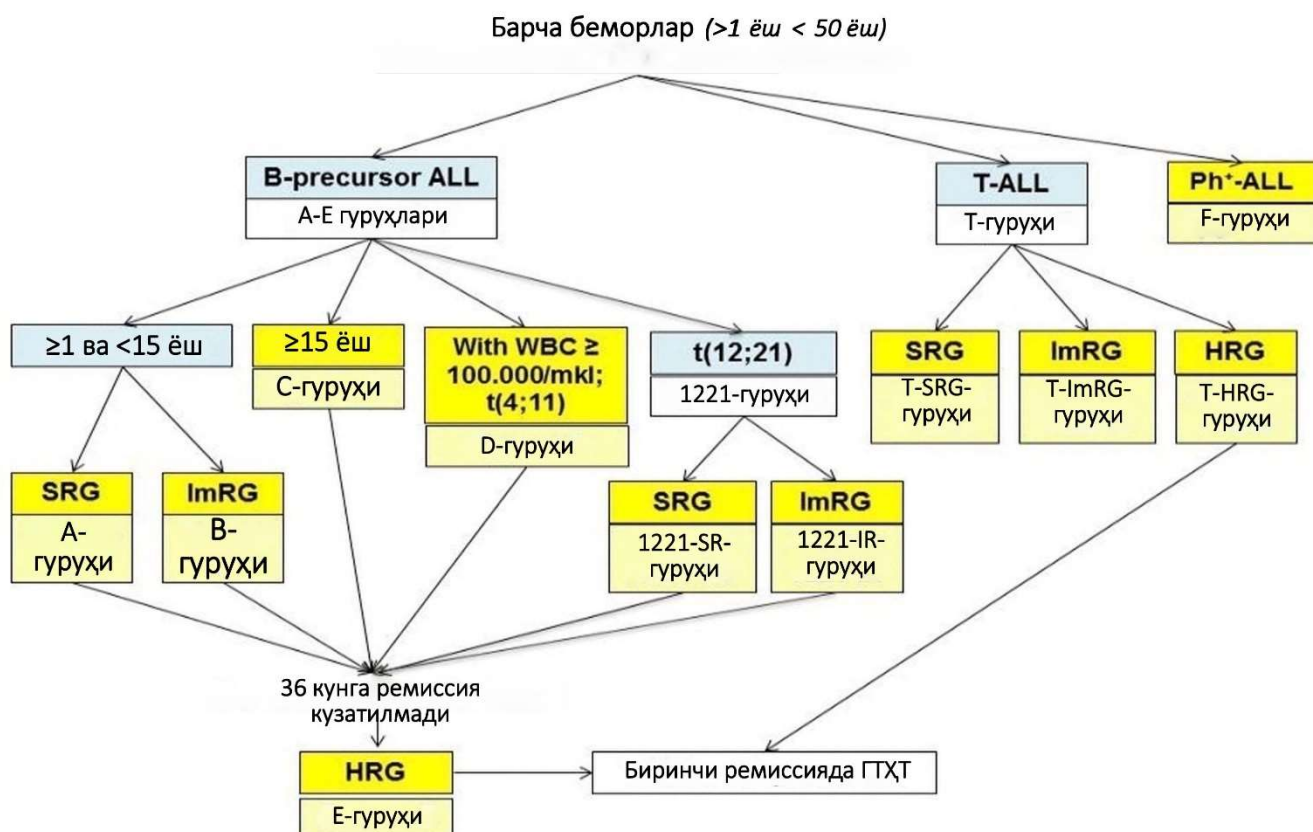
O‘zbekiston Respublikasida ro‘yxatdan o‘tmagan dori vositalarining klinik protokoliga quyidagi hollarda kiritishga ruxsat beriladi:

- ni kiritish o‘ziga xos asosga ega bo‘lishi kerak, ya‘ni – preparati ushbu patologiyani davolashda qo‘llanilishini isbotlashning yuqori darajasiga ega (qaysi birini tavsiflaydi);

- preparat ushbu kasallikni davolashda ro‘yxatdagi mavjud dorini taqqoslashda samaraliroq.

* - bu dorilar klinik protokol matnida (*) belgilangan va O‘zbekiston Respublikasida dori ro‘yxatga olinmaganligi haqidagi ma‘lumotlar ko‘rsatilgan, orfan dorilar uchun esa orfannin maqomi ko‘rsatilgan.

ILOVA1



Terapevtik guruhlariga ajratish mezonlari

Barcha bemorlar boshidan blast hujayralarning immunotipiga qarab V-o‘tmishdosh hujayrali O‘LL va T-O‘LLga ajratiladi. Ph-musbat O‘LL (t(9;22); BCR-ABL1) bilan kasallangan bemorlar alohida guruh (F guruh)ga ajratiladi.

V-o‘tmishdosh hujayrali O‘LL bilan kasallangan bemorlar qatoriga quyidagilar kiradi:

- Har qanday yoshdagi va boshqa belgilar bor-yo‘qligidan qat‘i nazar t(12;21)li bemorlar alohida ajratiladi. Qo‘shimcha klinik alomatlar bor-yo‘qligiga qarab ular 2 guruhga bo‘linadi: «1221 -SR» guruh («standart havf» bemorlari) va «1221-IR» guruh («oralik xavf» bemorlari). «1221-SR» guruhi: leykotsitlar dastlabki miqdori $<30 \times 10^9/l$ va qorajigar (taloq) o‘lchami <4 sm, MAT (markaziy asab tizimi) holati I/II. «1221-IR»

guruhi: leykotsitlar dastlabki miqdori $\geq 30 \times 10^9/l$ va/yoki qorajigar (taloq) o'lchami ≥ 4 sm va/yoki MAT holati III (bir belgining o'zi yetarli).

- Yoshdan qat'i nazar D terapevtik guruhidagi bemorlarda dastlabki leykotsitoz $\geq 100 \times 10^9/l$ («D1» guruhi) va/yoki dastlabki leykotsitozdan qat'i nazar t(4;11) mavjudligi («D2» guruhi). Bunda dastlabki leykotsitoz $\geq 100 \times 10^9/l$ bo'lgan va t(12;21)ga ega bemorlar «D1» guruhiga kiritilmaydi.
- Boshqa bemorlar yoshga qarab stratifikatsiya qilinadi (ajratiladi): 15 yoshdan kichik bemorlar qo'yidagi belgilar bor-yo'qligiga qarab terapiyani qabul qiladilar: «A» guruhi – «standart xavf» bemorlari va «B» guruhi – «oraliq xavf» bemorlari. «A» guruhi: leykotsitlar dastlabki miqdori $< 30 \times 10^9/l$ va qorajigar (taloq) o'lchami < 4 sm, MAT holati I/II. «V» guruh: leykotsitlar dastlabki miqdori $\geq 30 \times 10^9/l$ va/yoki qorajigar (taloq) o'lchami ≥ 4 sm va/yoki MAT holati III (bir belgining o'zi yetarli).
- 15 yoshdan katta bemorlar alohida «C» terapevtik guruhiga ajratiladi.
- V-o'tmishdosh hujayrali barcha terapevtik guruhlar («A», «B», «C», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR»)dagi bemorlar terapiyaning 36 kunida remissiya mavjud bo'lmasa yuqori xavf guruhi («E» guruhi)ga o'tkaziladi.

T-O'LL bilan kasallangan bemorlar yoshlaridan qat'i nazar 3-ta terapevtik guruhlar (quyi, o'rta va yuqori xavf guruhlar) ga ajratiladi. Stratifikatsiya blast hujayralardagi CD1a va T-hujayrali retsetorlar (TCR – T cell receptor) ekspressiyasiga hamda terapiyaning 8, 15 va 36-kunidagi natijalarga asosan amalga oshiriladi. Har bir guruh («T-LR», «T-IR», «T-HR») uchun o'z terapevtik qatori ko'zda tutilgan.

«T-LR» guruhi: «CD1a+, TCR-» dastlabki leykotsitoz $< 500 \times 10^9/l$ va terapiyaning 8- (< 1000 blast hujayralari/mkl periferik qonda) va 15- ($< 30\%$ suyak iligida) kunida yaxshi javob qaytarishi sharti bilan hamda terapiyaning 36- kunida remissiyaga erishilishi sharti bilan. Agar terapiyaning 8- kunida periferik qon mklda ≥ 1000 blast hujayralari bo'lsa, bemorlar T-IR guruhiga o'tkaziladi.

«T-IR» guruhi: «SD1a+, TCR+» yoki «CD1a-, TCR-» terapiyaning 15- kunida ($< 30\%$ suyak iligida) yaxshi javob qaytarilishi va terapiyaning 36- kunida remissiyaga erishilishi sharti bilan.

15- kuni yomon natija ($\geq 30\%$ suyak iligida) qayd etilsa yoki terapiyaning 36- kunida remissiyaga erishilmasa, T-LR va T-IR guruhi bemorlari yuqori xavf guruhi (T-HR) ga o'tkaziladi.

Patsiyentni s variantom ekspressii «CD1a-, TCR+» eksperssiya turi bo'lgan bemorlar boshidan T-HR guruhiga kiritiladi.

Terapevtik rejalar

«A», «V», «1221-SR», «1221-IR» guruhi bemorlari induktsiya, uchta konsolidatsiya va mustahkamlash terapiyasini oladi. «V» guruhidagi 10 va undan katta yoshdagi bemorlarda qo'shimcha 12 Gr dozada kranial nurlantirish o'tkaziladi. «1221 -SR» guruhidagi terapiya «A» guruhidagi terapiyadan, «1221-IR» guruhiniki esa – «V» dan asosan farq qilmaydi. Ular orasidagi yaqona farq shundaki, «1221» guruhidagi bemorlardan hech biriga kranial nurlantirish amalga oshirilmaydi.

«S» guruhidagi bemorlar induktsiyadan so'ng 6 konsolidatsiyalarni umumiy miqdori 36-ta bo'lgan asparaginaza, biroq 5 000 YeD dozada (shunday qilib, asparaginaza kumulyativ dozasi ALL-MB 2002 va ALL-MB 2008 tadqiqotlariga ko'ra oraliq xavf

guruhilagi bemorlarga mos keladi), va mustahkamlash terapiyasini qabul qilishadi. MAT dastlabki shikastlanmagan mazkur guruhdagi bemorlar nurlantirilmaydi.

«D1» guruhi bemorlari induksiya, uch konsolidatsiya, 12 gr dozada kranial nurlantirish va mustahkamlash terapiyasini qabul qiladilar. Mazkur guruhdagi bemorlarga PEG - asparaginaza induksiyaning 5-sutkasida (odatda o'simtalarning katta o'lchamdaligini inobatga olgan holda induksiyaning 3- kunida emas). «D2» guruhidagi terapiya «D1» guruhidagi terapiyaga o'xshash, lekin reinduksiyaga bortezomib qo'shilgan.

«T-LR» va «T-IR» guruhi bemorlari induksiya, 3 konsolidatsiya va mustahkamlash terapiyasini qabul qiladilar. Mazkur guruh bemorlarida MAT dastlabki shikastlanishi kuzatilmagan taqdirda, nurlantirish o'tkazilmaydi. «T-IR» guruhi bemorlari induksiya terapiyasining qo'shimcha 2- fazasini oladilar (Protocol 1b).

«F» guruhi bemorlari induksiya, 3 konsolidatsiya, 12 gr dozada kranial nurlantirish va mustahkamlash terapiyasini oladilar. Induksiyaning 15-kunidan boshlab, butun terapiya (shu jumladan, mustahkamlash terapiyasi) mobaynida va terapiya tugaganidan keyin kamida 3 yil davomida, bemorlar doimiy tarzda 300 mg/m²/sut dozada imatinibni qabul qiladilar (agar molekulyar javob qaytarilishi nazorati/monitoringi jarayonida imatinib dozasini ko'paytirishga yoki preparatni tirozinkinazaning boshqa ingibitoriga almashitirishga zarurat tug'ilmasa).

«A», «B», «C», «1221», «T-LR», «T-IR» guruhlari barcha bemorlarida markaziy asab tizimining dastlabki shikastlanganligi (MAT III) qayd etilsa, ular tegishli terapevtik guruhi uchun mo'ljallangan bayonnomaga asosan davolanadilar va ularda 12 gr dozada qo'shimcha kranial nurlantirish o'tkaziladi.

«E» va «T-HR» guruhi bemorlari (yuqori xavf guruhi bemorlari) induksiya tugashiga «F1» va «F2» palliativ kimyoviy terapiya bloklarini oladilar. Keyinchalik, remissiya holati va blast hujayralarining immunologik mansubligiga qarab (-T-O'LL/T-O'LL emas), intensiv kimyoviy terapiyaning turli xil bloklariga ba'zi hollarda nelarabin yoki klofarabin qo'shilgan eksperimental terapiya ham o'tkaziladi. Ba'zi hollarda «E» guruhi bemorlariga anti -CD19 monoklonal bispetsifik antitana hisoblangan blinatumumab preparati bilan davolash ham tavsiya etilishi mumkin. «E» va «T-HR» guruhi barcha bemorlariga (yuqori xavf bemorlari) remissiyaga erishilgandan so'ng yuqori xavfdagi kimyoviy terapiya doirasida iloji boricha qisqa vaqtda majburiy tarzda albatta har qanday turdagi allogen Suyak iligi transplantatsiyasi o'tkazilishi lozim (donorlar mavjudligi va texnik imkoniyatlarga qarab).

Shuning uchun ushbu guruhning barcha bemorlariga HLA-tiplash va HLA-o'xshash donorni izlashni boshlash ishlari bemorlar mazkur terapevtik guruhga ajratilganidan keyinoq amalga oshirilishi kerak.

Terapiya sxemasi

Induksiya

- Deksametazon – 6 mg/m²/sut per os kuniga 2 marta 12 soat oralig'i bilan. 1-kundan 28-kunga qadar. To'liq bir sutkalik dozaga o'simtaning dastlabki massasiga qarab sekin-asta erishiladi. Terapiyaning 29-kunidan deksametazon dozasi kamaytirib

boriladi: 29 -31 kunlari – 3 mg/m², 32-34 kunlari – 1,5 mg/m², 35-36 kunlari – 0,75 mg/m²; keyinchalik deksametazon butunlay bekor qilinadi.

- Pegaspargaza – 1 000 Yed/m² tomir ichiga terapiyaning 3-kunida tomiziladi (v/v kapельно).
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza – 2 mg) 8, 15, 22, 29 va 36-kunlari tomir ichiga quyiladi (v/v struyno).
- Daunorubitsin – 45 mg/m² terapiyaning 8 va 22-kuni tomir ichiga tomiziladi. «A» va «1221-SR» guruhleri bemorlari uchun 22-kuni faqatgina 15-kun holatiga ko‘ra ilik suyagida 10%dan ko‘proq blast hujayralari aniqlansagina yuboriladi.
- Imatinib – «F» guruhi bemorlariga induksiyaning 15-kunidan boshlab 300 mg/m²/sut per os dozada. Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – bemor yoshiga qarab davolanishning 0/1, 8, 15, 22, 29 va 36-kunlari.

Yoshga qarab intratekal terapiya uchun mo‘ljallangan preparatlar dozalari:

Yosh	Metotreksat(mg)	Sitarabin(mg)	Prednizolon(mg)
1 yoshdan kichik	6	20	4
1 yoshdan 2 yoshgacha	8	30	6
2 yoshdan 3 yoshgacha	10	40	8
3 yoshdan katta	12	50	10

Agar 36 kunga MRD javobi ijobiy bo‘lsa Blinotumumab(blintsito) dorisi bemorning vazniga qarab sxema bo‘yicha 2 kurs qilinadi.

Konsolidatsiya 1

- Merkaptopurin– kuniga 50 mg/m² per os har kuni (7 -12-hafta); «T-IR» guruhiga – 12-17-hafta mobaynida
- Metotreksat – 30 mg/m² mushaklar ichiga haftada 1 marta (7 -12- hafta); «T-IR» guruhiga – 12-17-hafta mobaynida

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to‘g‘rilanadi.

- Asparaginaza – mushaklar ichiga haftada 1 marta metotreksat yuborilgandan aniq bir sutka (kun-u tun) o‘tgandan keyin, (7-12- hafta; «T-IR» guruhiga – 12-17-hafta); «A», «S», «1221-SR» guruhleri uchun – 5 000 Yed/m² dozada, «V», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR» guruhleri uchun – 10 000 Yed/m² dozada
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab 7-, 9-, 11- va 13-haftada; «T-IR» guruhiga – 12-, 14-, 16- va 18-haftada
- Deksametazon – 6 mg/m²/sut per os kuniga ikki marta 12 soat oralig‘i bilan 10 kun mobaynida, keyin 3 kun ichida tez bekor qilinadi –13-14- haftalar; «T-IR» guruhiga – 18-19-hafta.
- Vinkristin– 1,5 mg/m² (maksimal doza – 2 mg) 85-, 92- kunida (13-, 14- hafta) tomir ichiga quyiladi (v/v struyno); «T-IR» guruhiga – 124-, 131- kunida (18-, 19-hafta).
- Daunorubitsin – 30 mg/m² tomir ichiga tomiziladi (v/v kapельно). Ikki marta «V», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» guruhlariga – 44- va 65- kunida (7-, 10-

haftalar), «T-IR» guruhiga – 79- va 93- kunlari (12, 14- haftalar); va bir marta «S» guruhiga – 85 kuni (13- hafta).

- Imatinib – «F» guruhi bemorlari 300 mg/m²/sut per os doimiy ravishda butun konsolidatsiya davomida oladilar.
- Bortezomib – «D2» guruhi bemorlari 1,3 mg/m² dozada bolyus tarzda (juda ham tez) 3-5 soniya ichida tomir ichiga qo'yilib, fiziologik eritma bilan kateter yordamida 85, 89, 92, 96- kunlari yuvib tashlanadi (13, 14- hafta).

Konsolidatsiya 2

- Merkaptopurin – kuniga 50 mg/m² per os har kuni (15 -20- hafta); «T-IR» guruhiga – 20-25- hafta.
- Metotreksat – 30 mg/m² mushaklar ichiga haftada bir marta (15-20- hafta); «T-IR» guruhiga – 20-25- hafta.

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to'g'rilanadi.

- Asparaginaza – mushaklar ichiga haftada bir marta metotreksat yuborilgandan so'ng aniq bir sutka (kun-u tun) o'tgandan so'ng, (15-20- hafta ; «T-IR» guruhiga – 20 -25- hafta); «A», «S», «1221-SR» guruhlari uchun – 5 000 Yed/m² dozada, «V», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR» guruhlari uchun – 10 000 Yed/m² dozada
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab – 141- kuni bir marta (21- hafta) «A», «(nur terapiyasi o'tkazilishi rejalashtirilgan) B», «D1», «D2», «F», «1221-SR» guruhlari uchun; «(nur terapiyasi o'tkazilmaydigan) V», «1221 -IR», «C», «T-LR» guruhlari uchun 4 marta 15,17,19 va 21- haftasida; «T-IR» guruhiga – 20, 22, 24 va 26- haftada.
- Deksametazon – 6 mg/m²/sut per os kuniga ikki marta 12 soat oralig'i bilan keyinchalik 3 kun ichida tez bekor qilinadi – 21-22- haftada; «T-IR» guruhiga – 26-27- haftada.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) 141, 148- kuni (21, 22- hafta); «T-IR» guruhiga – 180, 187- kuni (26, 27- hafta) tomir ichiga quyiladi
- Daunorubitsin – 30 mg/m² tomir ichiga tomiziladi. Ikki marta «V», « D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» guruhlariga – 98 va 121- kuni (15, 18- haftalarda), «T-IR» guruhiga – 135 va 156 kuni (20, 23- haftalarda); va bir marta «S» guruhiga – 141- kuni (21- haftada).
- Imatinib – «F» guruhi bemorlari butun konsolidatsiya davomida 300 mg/m²/sut per os dozada.
- Bortezomib – «D2» guruhi bemorlariga 1,3 mg /m² dozada bolyus tarzda (juda ham tez) 3 -5 soniya ichida tomir ichiga quyilib, so'ngra fiziologik eritma bilan kateter yordamida 141, 145, 148, 152- kuni (21, 22- hafta) yuviladi.

Konsolidatsiya 3

- Merkaptopurin – kuniga 50 mg/m² per os har kuni (23 -28- hafta); «T-IR» guruhiga – 28-33- hafta.

- Metotreksat – 30 mg/m² mushak ichiga haftada 1 marta (23-28- hafta); «T-IR» guruhiga – 28-33- hafta

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to‘g‘rilanadi.

- Asparaginaza – mushak ichiga haftada 1 marta metotreksat yuborilganidan so‘ng aniq bir sutka (kun-u tun) o‘tgandan so‘ng, (23-28- hafta; «T-IR» guruhiga – 28-33- hafta); «A», «S», «1221-SR» guruhlari uchun – 5 000 Yed/m² dozada, «V», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR» guruhlari uchun – 10 000 Yed/m² dozada.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab – 1 marta 197 kuni (29- haftada) «A», «(nur terapiyasi) V», « D1», «D2», «F», «1221-SR» guruhlari uchun; 4 marta «(nur terapiyasi ko‘zda tutilmagan) V», «1221 -IR», «C», «T-LR» i «T-IR» guruhlari uchun 23, 25, 27 va 29- haftada; «T-IR» guruhiga – na 28, 30, 32 va 34- haftada.
- Deksametazon – 6 mg/m²/sut per os kuniga 2 marta 12 soat oralig‘i bilan 10 kun mobaynida, keyin 3 kun ichida tez bekor qilinadi – 29-30- haftada; «T-IR» guruhiga – 34-35- hafta.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) 197, 204 kuni tomir ichiga quyiladi (29, 30- hafta); «T-IR» guruhiga – 232, 239 kuniga (34, 35- hafta).
- Daunorubitsin – 30 mg/m² tomir ichiga tomiziladi. 1 marta «V», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» guruhlari uchun – 163 kuni (24- hafta); «S» va «T-IR» guruhlariga – 197 kuni (29- hafta).
- Imatinib – «F» guruhi bemorlari doimiy ravishda butun konsolidatsiya davomida 300 mg/m²/sut dozada per os
- Bortezomib – «D2» guruhi bemorlari 1,3 mg/m² dozada bolyus tarzda (juda ham tez) 3-5 sekund ichida tomir ichiga quyilib, fiziologik eritma bilan kateter yordamida 197, 201, 204, 208- kunlari (29, 30- hafta) yuviladi.

Konsolidatsiya 4 (faqat «S» guruhi bemorlari)

- Merkaptopurin – kuniga 50 mg/m² per os har kuni (31-36- hafta)
- Metotreksat – 30 mg/m² mushak ichiga haftada 1 marta (31-36- hafta)

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to‘g‘rilanadi

- Asparaginaza – mushak ichiga haftada 1 marta metotreksat yuborilgandan keyin aniq bir sutka (kun-u tun) o‘tgandan keyin, (31-36- hafta); 5 000 Yed/m² dozada
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab – bir marta 253- kuni (37- hafta).
- Deksametazon – 6 mg/m²/sut per os kuniga 2 marta 12 soat oralig‘i bilan 10 kun mobaynida, keyin esa 3 kun ichida – 37-38- haftada tez bekor qilinadi.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) 253, 260- kunlari (37, 38- hafta) tomir ichiga quyiladi.
- Daunorubitsin – 30 mg/m² tomir ichiga tomiziladi. 1 marta 253- kuni (37- hafta).

Konsolidatsiya 5 (faqat «S» guruhi bemorlari).

- Merkaptopurin– kuniga 50 mg/m² per os har kuni (39-44- hafta).
- Metotreksat – 30 mg/m² mushak ichiga haftada 1 marta (39-44- hafta).

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to‘g‘rilanadi

- Asparaginaza – mushak ichiga haftada 1 marta metotreksat yuborilgandan so‘ng bir sutka (kun-u tun) o‘tgandan (39-44- hafta); 5000 Yed/m² dozada
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab – bir marta 309- kuni (45- hafta).
- Deksametazon – 6 mg/m² 2/sut per os 2 marta 12 soat oralig‘i bilan 10 kun davomida keyin 3 kun ichida tez bekor qilinadi – 45-46- haftalar.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) 309, 316- kunlari (45, 46- hafta) tomir ichiga quyiladi.
- Daunorubitsin – 30 mg/m² tomir ichizga tomiziladi. Bir marta 309- kuni (45- hafta).

Konsolidatsiya 6 (faqat «S» guruhi bemorlari)

- Merkaptopurin– kuniga 50 mg/m² per os har kuni (47-52- hafta).
- Metotreksat – 30 mg/m² mushak ichiga haftada 1 marta (47-52- hafta).

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga qarab to‘g‘rilanadi

- Asparaginaza – mushak ichiga haftada 1 marta raz metotreksat qabul qilinganidan so‘ng aniq bir sutka o‘tgandan so‘ng, (47-52- hafta); 5 000 Yed/m² dozada
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab – bir marta 365- kuni (53- hafta).
- Deksametazon – 6 mg/m² 2/sut per os kuniga ikki marta 12 soat vaqt oralig‘i bilan 10 kun mobaynida, keyoin 3 kun ichida bekor qilinadi – 53-54- haftalar
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) 365, 372- kuni (53, 54- hafta) tomir ichiga quyiladi.

Induksiyaning ikkinchi fazasi (Ib bayonnoma) (faqat «T-IR» guruhi bemorlari).

- Siklofosfamid– 1000 mg/m² dozada, 43 va 71- kuni 1 soatga tomir ichiga tomiziladi.
- Mesna – 400 mg/m² siklofosfamid infuziyasidan oldin tomir ichiga, shuningdek, preparat yuborigandan so‘ng 4 va 8 soatga.
- Sitarabin – 75 mg/m² 2/sut dozada, tomir ichiga quyiladi, 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 va 66, 67, 68, 69- kunlari (4 martalab 4-kunlik bloklar bo‘yicha).
- Merkaptopurin – 60 mg/m² 2/sut dozada, per os, 43-dan 71- kunga qadar (umumiy 28 kun; 4 hafta)
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab 52 va 66- kun.

Yuqori xavf guruhlari bemorlari terapiyasi («E» va «T-HR» guruhlari)

Blok F1-F2

- Metilprednizolon – 80 mg/m²/sut, rer/os yoki tomir ichiga 3 marta; 1 – 5; 11 – 15- kunlar.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) tomir ichiga quyiladi; 1, 6 va 11- kuni.
- Metotreksat – 5 000 mg/m² tomir ichiga 1- kuni 24 soatda. Umumiy dozadan 1/10, og‘ir doza sifatida tomir ichiga 30 daqiqada tomiziladi. Umumiy dozadan 9/10 uzoq tomir ichki infuziyasi sifatida 23,5 soatda.
- Kaltsiy folinati – 15 mg/m² tomir ichiga 42, 48 va 54 –chi metotreksat infuziyasi soatida

Leykovorin dozasini va miqdorini ko‘paytirish qondagi metotreksat kontsentratsiyasiga bog‘liq.

- Sitarabin – 2 000 mg/m² tomir ichiga 3 -soatlik infuziya sifatida 11- va 12- kunlari. 4 marta 12 soat oralig‘i bilan.
- Pegaspargaza – 1 000 Yed/m² 2 soatda tomir ichiga tomiziladi; 4 va 14- kunlar.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab; 1 va 15- kunlar.

HR-1 Bloki

- Metilprednizolon – 80 mg/m²/sut, rer/os yoki tomir ichiga 3 marta; 1 – 5- kunlar.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) tomir ichiga quyiladi; 1 va 6- kunlar.
- Metotreksat – 5 000 mg/m² 24 soatga 1- kuni quyiladi.
- Umumiy dozadan 1/10, og‘ir doza sifatida 30 daqiqada tomir ichiga quyiladi, umumiy dozadan 9/10 uzoq tomirichki infuziya sifatida 23,5 soatda.
- Kaltsiy folinati – 15 mg/m² metotreksat infuziyasining 42, 48 va 54- soatlarida

Leykovorin dozasini va miqdorini ko‘paytirish qondagi metotreksat kontsentratsiyasiga bog‘liq.

- Siklofosamid – 200 mg/m² 1 soatda tomir ichiga tomiziladi; 2– 4- kunlar. 5 marta 12 soat oralig‘i bilan.
- Mesna – 70 mg/m² siklofosfan infuziyasidan oldin tomir ichiga, hamda preparat yuborilgandan keyin 4 va 8 soatda.
- Sitarabin – 2 000 mg/m² 3-soatlik infuziya sifatida 5- kuni. 2 marta 12 soat oralig‘i bilan.
- Pegaspargaza – 1 000 Yed/m² 2 soatda tomir ichiga tomiziladi; 6- kuni.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab; 1- kuni.

HR-2 Bloki

- Metilprednizolon – 80 mg/m²/sut, rer/os yoki tomir ichiga 3 marta; 1, 5- kunlar.
- Metotreksat – 5 000 mg/m² tomir ichiga 24 soatda 1- kuni.
- Umumiy dozadan 1/10, og‘ir doza 30 daqiqada umumiy dozadan 9/10 uzoq tomirichki infuziya sifatida 23,5 soatda tomir ichiga tomiziladi.
- Kaltsiy folinat – 15 mg/m² tomir ichiga metotreksat infuziyasining 42, 48 va 54-soatida.

Leykovorin dozasini va miqdorini ko'paytirish qondagi metotreksat kontsentratsiyasiga bog'liq.

- Pegaspargaza – 1 000 Yed/m² 2 soatda tomir ichiga tomiziladi; 6- kuni.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab; 1-kuni.
- Vindezin – 3 mg/m² (maksimal bir martalik doza 5 mg) tomir ichiga 1 va 6-kunlar.
- Ifosfamid – 800 mg/m², tomir ichiga 1 soat davomida, 2, 4- kunlar. 5 marta 12 soat oralig'i bilan.
- Mesna – 400 mg/m² tomir ichiga ifosfamid infuziyasidan oldin, hamda preparat yuborilgandan so'ng 4 va 8 soatda.
- Daunorubitsin – 30 mg/m², 24 soatda tomir ichiga tomiziladi, 5- kuni.

HR-5 Bloki

- Metilprednizolon – 80 mg/m²/sut, rer/os yokitomir ichiga 3 marta; 1, 3-kunlar.
- Klofarabin – 52 mg/m² (30 yoshdan kichik bemorlarga) tomir ichiga 2 soatda tomiziladi, 1, 5-kunlar
- Siklofosfamid – 300 mg/m² 1 soatda tomir ichiga tomiziladi; 1, 5-kunlar. 5 marta 24 soat oralig'i bilan.
- Mesna – 100 mg/m² tomir ichiga siklofosfan infuziyasidan oldin, hamda preparat yuborilganidan so'ng 4 va 8 soatda.
- Etopozid – 100 mg/m² 2, 3, 5-kunlar, 2 soatda tomir ichiga tomiziladi. 3 marta 24 soat oralig'i bilan.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab; 1-kuni.

HR-6 Bloki

- Metilprednizolon – 80 mg/m²/sut, rer/os yoki tomir ichiga 3 marta; 1, 5-kunlar.
- Nelarabin – 1 400 mg/m² tomir ichiga 1 soatda; 1, 3, 5-kunlar.
- Sitarabin – 300 mg/m² tomir ichiga 3 marta, 3, 5-kunlar. 6 marta 12 soat oralig'i bilan.
- Siklofosfamid – 200 mg/m² tomir ichiga 1 soatda tomiziladi; 1 – 5-kunlar. 5 marta 24 soat oralig'i bilan.
- Mesna – 70 mg/m² tomir ichiga siklofosfan infuziyasidan oldin, hamda 4 va 8 soatda preparat yuborilganidan so'ng.
- Pegaspargaza – 1 000 Yed/m² 2 soatda tomir ichiga tomiziladi; 6- kuni.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab; 6-kuni.

HR-7 Bloki

- Deksametazon – 6 mg/m²/sut, rer/os yoki ikki marta tomir ichiga; 1 – 5-kuni.
- Klofarabin – 52 mg/m² (30 yoshdan kichik bemorlarga) tomir ichiga 2 soatda tomiziladi, 1-5- kuni.
- Sitarabin – 1000 m g/m² tomir ichiga 3 soatlik infuziya sifatida, 1-5- kunlari. 5 marta 24 soat oralig'i bilan.
- Idarubitsin – 8 mg/m², 6 soatda tomir ichiga tomiziladi, 3-5- kunlari

Kranial nurlantirish

Nur terapiyasi 10-15 yashar «V» terapevtik guruhi bemorlarida, «D» va «F» terapevtik guruhlarining 3 yoshdan katta barcha bemorlarida o'tkaziladi. Barcha terapevtik guruhlar uchun nurlantirish dozasi bir xil bo'lib, 12 Grni tashkil etadi.

Nur terapiyasi ayrim mezonlar bo'yicha boshqa guruhga mansub bo'lsada, biroq MAT dastlabki shikastlanishi bo'lgan (MAT holati III) barcha bemorlarda o'tkaziladi. Nurlantirish dozasi 1 yoshdan 3 yoshgacha bemorlar uchun 8 Gr, 3 yoshdan katta bemorlarga – 12 Gr.

Nurlantirish davrida 2 marta intratekal tarzda preparatlar yuboriladi (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – haftada bir marta.

Merkaptopurin– kuniga 50 mg/m² per os har kuni butun kranial nurlantirish davomida. 6-MP dozasi qondagi leykotsitlarga qarab to'g'rilanadi.

Mustahkamlash terapiyasi

Mustahkamlash terapiyasi «A», «V», «D 1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR» terapevtik guruhi bemorlari uchun bayonnomaning 31- haftasida boshlanadi. «C» guruhi bemorlari uchun terapiyaning 55-haftasida boshlanadi. «T-IR» guruhi bemorlari uchun – 36-haftada.



Qo'llab-quvvatlovchi terapiya davolashning umumiy davomiyligi – 2 yilgacha davom etib, 6 ta Merkaptopurin+Metotreksat haftalik kurslaridan tashkil topgan, undan keyin 2 haftalik «Deksametazon+Vinkristin» reinduksiya davri keladi, 1 marta intratekal tarzda 3 ta preparat (metotreksat, sitarabin, prednizolon) yuboriladi. Intratekal terapiya faqat terapiyaning 1-yilida o'tkaziladi.

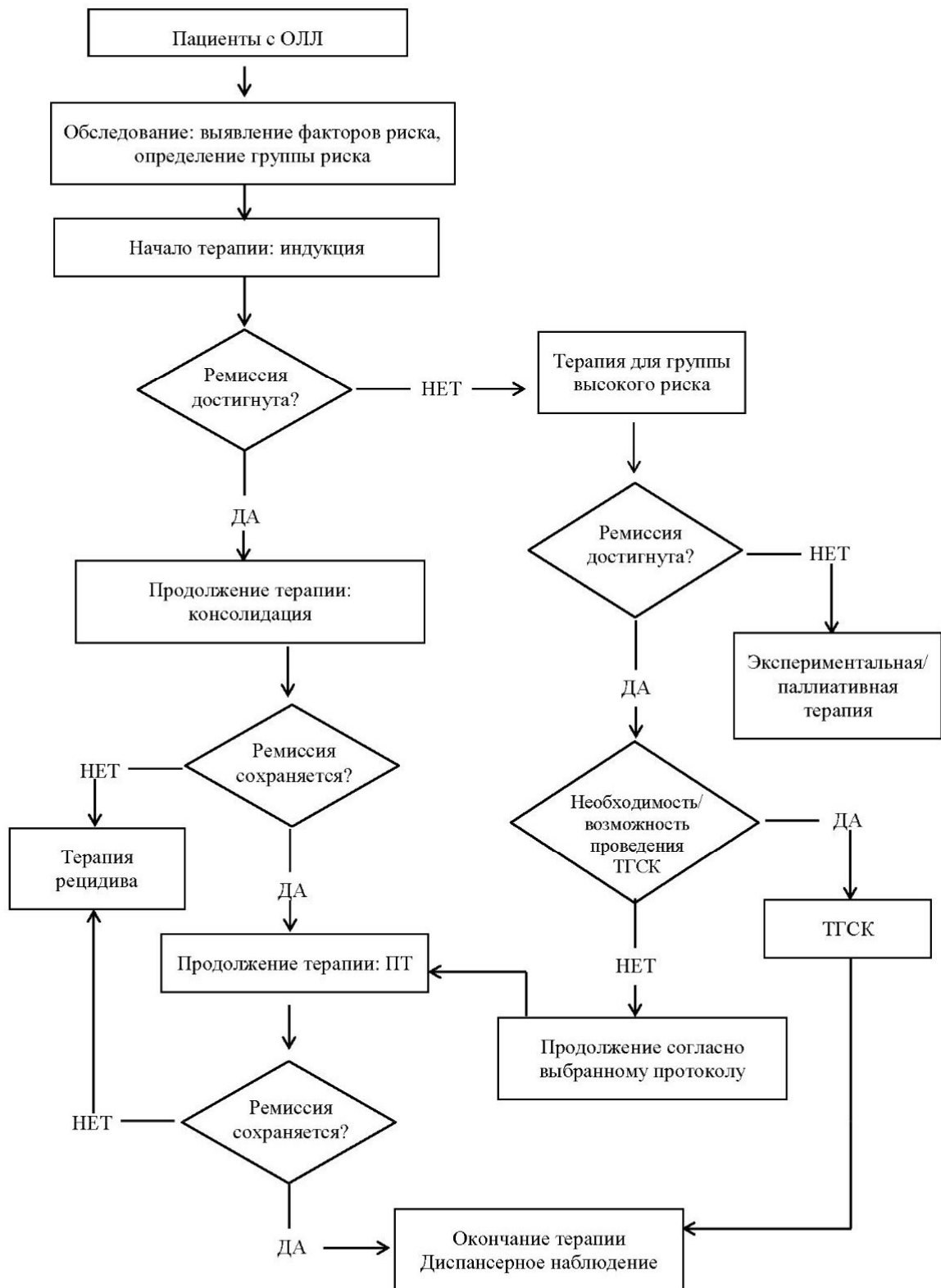
- Merkaptopurin– kuniga 50 mg/m² per os har kuni.
- Metotreksat – 30 mg/m² mushak ichiga haftada bir marta.

6-MP va metotreksat dozalari qondagi leykotsitlarga ham to'g'rilanadi.

- Deksametazon – per os har kuni 10 kun davomida, keyin 3 kun ichida tez bekor qilinadi. Preparatning bir sutkalik dozasi ikki martalikka ajratilib, 12 soat oralig'idan yarim dozadan qabul qilinadi.
- Vinkristin – 1,5 mg/m² (maksimal doza 2 mg) haftada 1 marta (reinduksiyaning 1- va 8- kunlari) tomir ichiga quyiladi.
- Intratekal tarzda (metotreksat, sitarabin, prednizolon) – yoshga qarab 37, 45 va 53-haftada (birinchi vinkristin bilan har reinduksiyada). Keyin intratekal terapiya o'tkazilmaydi. Nur terapiyasidan keyingi intratekal terapiya ikki preparat (tsitarabin, prednizolon) bilan o'tkaziladi.

ILOVA 2. Bemorlarni olib borish algoritmi

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)



ILOVA 3. Ota-onalar uchun ma'lumot

Leykoz yoki leykemiya – suyak iligi kasalligi bo‘lib, xalq tilida “oqqon kasalligi” deb ham ataladi. Leykemiya tabiiy qon ishlab chiqarish buziladi: bunda noodatiy yetilmagan qon hujayralarining – leykotsitlarning o‘tmishdoshlari ortiqcha miqdorda ishlab chiqariladi. Ushbu blast hujayralari suyak iligida to‘planib va ko‘payib, tabiiy qon hujayralarining ishlab chiqarilishi va ishlashiga to‘sqinlik qilib, kasallikning asosiy belgilarini keltirib chiqaradi. Bundan tashqari, bu o‘simta hujayralari limfa tugunlarida, jigarda, taloqda, markaziy asab tizimida va boshqa a'zolarida to‘planib, muayyan belgilarni/simptomlarni keltirib chiqarishi ham mumkin.

O‘tkir limfoblast leykoz (O‘LL) – bolalar va o‘smirlardagi leykozning eng keng tarqalgan turi bo‘lib, u bolalardagi (100 mingta boladan yiliga 3-4-tasida) qon ishlab chiqarish tizimining barcha o‘simtaviy kasalliklarining 75-80% tashkil qiladi. Odatda O‘LL 14 yoshgacha paydo bo‘ladi; bolalarda O‘LL bilan kasallanish cho‘qqisi 2-5 yoshlarga to‘g‘ri keladi. O‘g‘il bolalarda bu kasallik qizlarga nisbatan ko‘proq uchraydi. «O‘tkir» tushunchasi surunkali leykozdan farqli o‘laroq kasallikning tez rivojlanishiga ishora qiladi. «Limfoblast» tushunchasi kasallikning asosini tashkil etadigan yetilmagan hujayralar – limfoblastlar, ya'ni limfotsitlarning o‘tmishdolari ekanligini anglatadi.

O‘LL har xil belgilar bilan tavsiflanadi va har xil bemorlarda turlicha kechishi mumkin. Ko‘zga tashlanadigan belgilarning aksariyati qon ishlab chiqarishning jiddiy buzilishlari bilan bog‘liq. Odatda anemiya va o‘simtaviy intoksikatsiyaning namoyon bo‘lishi quyidagi belgilar bilan tavsiflanadi: zaiflik/holsizlik, rangparlik, ishtahaning yo‘qolishi, vazn yo‘qotish, tez-tez yurak urishi (taxikardiya). Trombotsitlar yetishmasligi teri va shilliq pardalarda kichik qon ketishlar, milklardan qon ketishi, burun va ichakdan qon ketish, ko‘karish, qontalash joylar bilan namoyon bo‘ladi. Blast hujayralari to‘planishi tufayli limfa tugunlari – xususan, bo‘yin, qo‘ltiq osti va chov limfa tugunlari tez-tez kattalashadi. Ko‘pincha jigar va taloq ham kattalashadi. To‘liq leykotsitlarning yetishmasligi immunitetning pasayishiga va ko‘pincha yuqori isitma bilan infeksiyalar rivojlanishiga olib keladi.

Leykemik hujayralar butun tanaga tarqalib, nafaqat qon tarkibidagi o‘zgarishlarga olib keladi. Leykemik hujayralar suyak bo‘shliqlari va suyak iligini to‘ldirgani sababli suyaklar va bo‘g‘imlarda og‘riqlar ham paydo bo‘lib, ba’zida patologik (ya'ni kasallik natijasida) suyak sinishi vujudga kelishi mumkin. O‘simta hujayralari jigarda, taloqda va limfa tugunlarida to‘planishi mumkin, qorinda og‘riq paydo bo‘lishi mumkin. Ba’zida O‘LL boshqa a'zolarida ham: ko‘zlar, buyraklar, o‘g‘il bolalarda moyaklar va qizlarda tuxumdonlarda ham o‘zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin, o‘g‘il bolalarda jinsiy shikastlanishlar ko‘proq uchraydi. Ko‘p hollarda markaziy asab tizimining shikastlanishi – neyroleykemiya ham kuzatiladi.

Kuzatilgan barcha belgilar boshqa kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lib, O‘LLga xos bo‘lmashligi mumkinligi sababli, davolashni boshlashdan oldin shoshilinch tarzda kasalxonada amalga oshiriladigan laboratoriya diagnostikasi zarur bo‘ladi.

O‘LLda qonning odatdagi klinik tahlilida o‘zgarishlar bo‘ladi: qizil qon tanachalari va trombotsitlar darajasi pasayishi, blast hujayralari paydo bo‘lishi va leykotsitlar soni ko‘payishi mumkin. Ammo oxirgi tashxis uchun suyak iligi

hujayralaridan namuna olish talab etiladi, buning uchun suyak iligi teshilishi (punktsiya qilinishi) kerak.

Morfologik tekshiruvda o'tkir limfoblast leykoz tashxisi suyak iligida blast hujayralarining 25% dan ko'prog'i topilganda qo'yiladi. Ammo baribir aniqroq tadqiqotlar o'tkazilishi talab etiladi: sitokimyoviy (hujayralarni bo'yash, bu ularning tabiatini aniqroq aniqlash imkonini beradi), sitogenetik (leykemik hujayralardagi xromosomalar tuzilishini o'rganish) tekshiruvlar, immunofenotiplash (hujayra yuzasida oqsil molekulalarini o'rganish). Gap shundaki, nafaqat O'LL tashxisini qo'yish, balki O'LLning o'ziga xos variantini aniqlash ham muhim. Bu terapiyani rejalashtirishning muhim sharti hisoblanadi.

Leykoz tashxisi qo'yilgach, terapiyani rejalashtirish jarayonida suyak iligidan boshqa yana qancha a'zolar ishtirok etganini aniqlash kerak. Aniqroq ma'lumotlar ultratovush va rentgen tekshiruvi, magnit-rezonans tomografiya va kompyuter tomografiyasi kabi diagnostika usullari yordamida olinadi. O'LL tashxisi paytida markaziy asab tizimining holati ham tekshiriladi. Orqa miya suyuqligi (likvor)ning tahlili bemorda markaziy asab tizimining shikastlanishi – neyroleykemiya bor-yo'qligini aniqlash imkonini beradi. Tahlil qilish uchun likvor namunasi orqa miya kanalining punktsiyasi (lyumbal punktsiya) yordamida olinadi.

Davolashdan oldin (va davolash jarayonida) bolaning yurak faoliyati va yurak urishi tekshiriladi (elektrokardiogramma – EKG va exokardiogramma – ExoKG yordamida).

Keng qamrovli laboratoriya tadqiqotlari bolaning holatini ob'ektiv baholashga va metabolik kasalliklar yoki har qanday a'zolar funksiyalarini aniqlashga yordam beradi. Davolash paytida mazkur o'zgarishlar albatta hisobga olinishi kerak. Zarur bo'lib qolishi mumkin bo'lgan qon quyish uchun bemorning qon guruhi ham aniqlanadi.

Kimyoterapiya O'LLni davolashda markaziy o'rinni egallaydi. Ba'zi bemorlarda markaziy asab tizimida qo'shimcha tarzda nur terapiyasi va / yoki ildiz hujayralari transplantatsiyasi o'tkaziladi. Terapiyaning maqsadi barcha a'zolardagi leykemik hujayralarni iloji boricha butunlay yo'q qilishdir. Kimyoterapiyaning intensivligi va davomiyligi, nur terapiyasi va transplantatsiyaga bo'lgan ehtiyoj va prognoz leykemiya turi, turli omillar va kasallikning terapiyaga nisbatan qaytaradigan javobiga bog'liq.

Kimyoterapiya – bu hujayralar bo'linishini bloklaydigan yoki o'simta hujayralarini o'ldiradigan dorilar (tsitostatiklar) bilan davolash. Davolash ishlari ko'proq samara berishi uchun turli xil dorilar kombinatsiyasi qo'llaniladi.

Hozirgi O'LLni zamonaviy davolash usullari bemorlarni xavf guruhlariga ajratishdan iborat. Aynan terapevtik guruhlariga ajratish kelgusida kasallikni prognozlash va reja asosida bemorlarni davolashga imkon yaratadi. Mazkur guruhlar oddiy (standart), yuqori xavf va shunga o'xshash xavf darajalariga ko'ra tuziladi. U yoki bu guruhga bemorni qo'shishda ko'p omillarga e'tibor qaratiladi. O'z o'rnida, yuqori xavf guruhidagi bemorlar (ya'ni boshlang'ich prognozi yomonroq bo'lganlar) ko'proq intensiv terapiya oladilar, quyi xavf (xavfi pastroq) guruhida esa kamroq intensiv terapiya qo'llanilishi mumkin, bu esa keraksiz zaharlanish va og'ir asoratlardan saqlanishga yordam beradi.

Qoidaga asosan, O‘LL terapiyasi 3-ta bosqichdan iborat:

Remissiya induktsiyasi – bu intensiv kimyoterapiyaning boshlang‘ich bosqichi bo‘lib, uning maqsadi qisqa vaqt ichida iloji boricha ko‘proq leykoz hujayralarini o‘ldirishdan va remissiyaga erishishdan iborat. Bu bosqich tahminan 6-7 haftani o‘z ichiga oladi. Remissiya deganda suyak iligida 5% kam blast hujayralari borligi va qonda ularning umuman yo‘q bo‘lib, tabiiy qon ishlab chiqarish tizimi tiklanganligini anglatadi. Mazkur bosqichda turli xil o‘simtaga qarshi preparatlar qo‘llaniladi. Induktsiya 95% ko‘proq bolalarda remissiyaga erishishga yordam beradi. Remissiya konsolidatsiyasi (mahkamlash/ushlab qolish) kasallik retsidividan saqlanish maqsadida qolib ketgan notabiiy hujayralarni yo‘q qilishga qaratilgan. Ushbu bosqichning umumiy davomiyligi bir necha oylarni tashkil etib, davolashning aniq bir bayonnomasiga chambarchas bog‘liq.

Bundan tashqari, reinduktsiya tushunchasi ham mavjud: bu induktsiya paytida o‘tkaziladigandek pokimyoterapiyaning remissiyaga erishilgandan so‘ng vaqti-vaqti bilan takrorlanib turadigan sikllarini bildiradi. Reinduktsiya leykemik hujayralarning miqdorini qo‘shimcha tarzda kamaytirishga yordam berib, remissiyaning “ishonchliligini” oshirishga yordam beradi.

Mustahkamlash terapiyasi remissiyani saqlab qolish, ya'ni induktsiya va konsolidatsiya bosqichlaridan so‘ng retsidiv xavfini qo‘shimcha tarzda kamaytirish uchun amalga oshiriladi. Mazkur bosqichda kimyoviy preparatlarning uncha yuqori bo‘lmagan dozalari tayinlanadi. Buning xususiyati shundaki, terapiya uzoq vaqt mobaynida (davolanish boshlanganidan boshlab 2 yil) va uzluksiz amalga oshiriladi.

Induktsiya va konsolidatsiya bosqichlarida kimyoviy terapevtik preparatlar asosan statsionar sharoitda tomir ichiga va mushak ichiga yuboriladi. Mustahkamlash terapiyasi unchalik intensiv bo‘lmagan davolash bosqichi bo‘lib, bunda shifoxonada bo‘lish talab etilmaydi (reinduktsiya davri bundan mustasno).

Sanab o‘tilgan bosqichlarda neyroleykemiyaning davolash va oldini olish uchun kimyoviy preparatlar intratekal tarzda, ya'ni orqa miya kanaliga lyumbal punktsiyalar orqali yuboriladi. Ba'zan dorilar bosh miya qorinchasi (bosh miyadagi alohida bo‘shliq)ga bosh terisining tagiga o‘rnatiladigan Ommayya maxsus rezervuari orqali yuboriladi. Ba'zi bemorlarda miyani nurlantirish amaliyoti – kranial nurlantirish ham o‘tkaziladi. O‘LLni davolash davomida qarindosh yoki qarindosh bo‘lmagan donordan suyak iligini transplantatsiya qilish ham qo‘llanilishi mumkin. Agar davolash rejasiga ko‘ra transplantatsiya o‘tkazish ko‘zda tutilgan bo‘lsa, unda bu amaliyot remissiyaga erishilgandan so‘nggina amalga oshiriladi. Odatda transplantatsiya yuqori xavf mavjud bo‘lgandagina tayinlanadi, chunki O‘LL standart terapiyaning samarasi ko‘p hollarda, ayniqsa bolalarda, ko‘proq.

Afsuski, barcha sanab o‘tilgan chora-tadbirlarga qaramasdan, ba'zida O‘LL retsidivlari ham – suyak iligi retsidivi, ekstramedullyar retsidiv (ya'ni suyak iligidan tashqarida, misol uchun, markaziy asab tizimi yoki moyak/tuxumdonlarning shikastlanishi) yoki birlashgan retsidiv yuzaga keladi. Bunday hollarda retsidivga qarshi terapiya o‘tkaziladi. O‘LL kimyoviy terapiyasi yuqori samara bersada, ko‘p hollarda juda og‘ir kechiladi va qo‘shimcha jiddiy ta'sirlarga ham ega. Shunday qilib, davolanish mobaynida qon ishlab chiqarish buzilib, bemorda anemiyaga qarshi kurash uchun juda past darajada eritrotsitlar va trombositlar bo‘lgani sababli qon

ketishini oldini olish uchun donor qonining komponentlari – trombotsitlari quyilishi kerak bo‘ladi. Donor leykotsitlari (granulotsitlari) juda kamdan-kam hollarda, og‘ir infeksiyon holatlarda qo‘llaniladi.

Kimyoterapiyaning qo‘shimcha ta'sirlariga ko‘ngil aynishi, qayd qilish, soch to‘kilishi kiradi. Har bir sitostatik qo‘shimcha ta'sirga ega. Ko‘p hollarda ular vaqtinchalik bo‘ladi, lekin ba'zan davolanishning butun kursini qamrab oladi.

Kimyoterapiyada jiddiy muammoni allergik reaksiyalardan tortib, hayotga tahdid soluvchi holat – shishlar, nafas olishning qiyinlashishi, kuchli qichimalar va boshqalar bilan ajralib turuvchi anafilaktik shok tashkil etadi. Shunday qilib, nisbatan tez-tez asparaginazaga allergiya kuzatilgani sababli ushbu preparatning analoglarini qo‘llashga ehtiyoj paydo bo‘ladi.

Leykemiyaning o‘zi ham, uni davolashda qo‘llaniladigan kimyoterapiya ham organizmning turli infeksiyalarga chidamliligini keskin kamaytirishiga qaramasdan, davolanish vaqtida bemorlarga surunkali va yuqumli (infeksiyon) asoratlarning oldini olish va davolash uchun samarali antibakterial va zamburug‘larga qarshi preparatlar kerak bo‘ladi.

O‘LLni intensiv davolashda bemorning turmush tarzi jiddiy cheklanadi. Maxsus parhez va qat'iy gigiyena talablariga rioya qilish kerak. Infeksiyalarni oldini olish uchun tashqi dunyo bilan aloqa cheklanadi. Trombotsitlar sonining juda pastligi sababli, har qanday jarohat yetishidan himoya qilinish zarur, hatto milkdan qon ketishini oldini olish uchun tish cho‘tkasidan foydalanish ham taqiqlanadi. Remissiyaga erishilgandan so‘ng, bu jiddiy cheklovlar asta-sekin kamayadi. Shifokorlar va hamshiralar har bir bemorga davolanishning tegishli bosqichida nima mumkin va nimalar taqiqlanishini aytib o‘tishadi.

Agar O‘LL davolanmasa, bir necha oylar yoki haftalar ichida bemorning o‘limiga olib keladi. Ammo, zamonaviy davolash bayonnomalardan foydalanilsa, O‘LLda juda yaxshi natijalar ko‘rinadi: bolalarning 80% ga yaqini tuzalishi mumkin (ba'zi manbalarda, masalan, 85% gacha bolalar shifo topishi qayd etilgan).