

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

**ЎЗБЕКИСТОН RESPУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
RESPУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**«ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ»  
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК  
ПРОТОКОЛЛАР**

**Тошкент 2025**

**“КЕЛИШИЛГАН”**  
Республика ихтисослаштирилган  
гематология ва клиник-амалий тиббиёт  
маркази директори Исломов М.С.

“ \_\_\_\_\_ 2025 йил



**«ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ»  
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК  
ПРОТОКОЛЛАР**

**Тошкент 2025**

**ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ  
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ  
КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

## 1. Кириш қисми

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

Ушбу (Қутуриш) миллий клиник протоколлари ХКТ-11 А82, А82.0, А82.1, А82.9 бўйича қутуриш ташхиси қўйилган беморлар учун ишлаб чиқилган бўлиб, ДПМ (турли даражадаги гематологик шифохоналари) да фойдаланиш учун мўлжалланган.

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

ХКТ-10		ХКТ-11	
Код	Номи	Код	Номи
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	Беркитг типдаги этилган В-хужайрали лейкоз		
С91.9	Лимфоид лейкоз, аниқланмаган		
С83.5	Лимфобластли (диффуз) лимфома		
<a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1504">https://mkb-10.com/index.php?pid=1504</a>		<a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553</a>	

**2) Баённомани ишлаб чиқиш/қайта кўриб чиқиш санаси:** 2025 йил, қайта кўриб чиқиш санаси янги муҳим далиллар пайдо бўлиши билан. Такдим этилган тавсияларга киритилган барча ўзгартиришлар тегишли ҳужжатларда эълон қилинади. Ушбу клиник протокол ва стандартни ишлаб чиқишга маъсул муассаса: Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази..

### 3) Асосий муаллифлар рўйхати, жамоанинг қўшимча муаллифлари:

**Исламов А.С.** – т.ф.д., Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИГИАТМ) директори;

**Саидов А.Б.** - т.ф.д., ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси мудир, ЎзР ССВ Республика қон маркази (РҚМ) директори;

**Махамадалиева Г.З.** – т.ф.н., ЎзР ССВ РИГИАТМ, Ўзбекистон Республикаси Бош гематологи;

**Маткаримова Д.С.** – т.ф.д., ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори;

**Юнусова З.Д.** - т.ф.н., ЎзР ССВ РИГИАТМ иккинчи гематология бўлими мудир;

**Расулова Д.Б.** – Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Андижон вилояти бош гематологи;

**Бергер И.В.** – т.ф.н., ЎзР ССВ РИГИАТМ бош шифокори ўринбосари;

**Турсунова Н.А.** – т.ф.н., ЎзР ССВ РИГИАТМ кундузги бўлим мудир;

**Султонова У.А.** – т.ф.н., ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог шифокори;

**Латипова Н.Р.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог шифокори;

**Ашрабхўжаева К.К.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог шифокори;

**Пулатова Н.С.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог шифокори;

**Жумабаева М.У.** – Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Хоразм вилояти бош гематологи;

**Фармонқулов А.У.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ маслаҳат-диагностика бўлими гематолог шифокори;

**Тоштемиров Ф.Р.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог, трансплантолог;

**Олимжонов К.А.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог, трансплантолог;

**Боходиров Б.Б.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ гематолог;

**Оразханов Д.О.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ трансплантация бўлими гематолог;

**Саидов С.С.** – ЎзР ССВ Имконияти чекланган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш миллий маркази нейрохирург шифокори;

**Исмаилова З.А.** – ЎзР ССВ РҚМ трансфузиолог;

**Ибрагимова С.З.** – т.ф.д., ЎзР ССВ Болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази 1-онкогематология бўлими мудир;

**Нишонов Д.А.** – т.ф.д., патологоанатом, ЎзР ССВ нинг Республика ихтисослаштитилган онкология ва реабилитология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИОваРИАТМ) бош шифокори;

**Закирова М.Б.** – ЎзР ССВ РИГИАТМ кардиолог шифокори;

**Мустафоев Т.К.** – ЎзР ССВ РИОваРИАТМ онколог шифокори;

**Камышев С.В.** – т.ф.д., ЎзР ССВ РИОваРИАТМ, Ўзбекистон Республикаси Бош онколог;

**Саматова Л.Д.** - ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси ассистенти;

**Раимова Д.А.** - ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси ассистенти.

**4) Такризчилар:**

**Исхаков Э.Д.** – т.ф.д., ЎзР ССВ Тошкент тиббиёт институти шифокорлар малакасини ошириш гематология ва трансфузиология кафедраси мудир;

**Барях Елена Александровна** – т.ф.д.,Россия Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университетининг ва Склифосовский Н.В. клиник тиббиёт институти гематология кафедраси профессори, ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» Гематология ва кимётерапия бўлими мудир.

5) Клиник баённома Ўзбекистон Республикаси Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий кенгашининг 25.04.2025 йил 4-сонли баённомаси билан кўриб чиқилган ва тасдиқланган.

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

## Мундарижа

“ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ДИАГНОСТИК ВА ДАВОЛАШНИНГ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	5
“ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР УЧУН МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР.....	114
“ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ ҚИЛИШНИНГ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	135
“ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ПАЛЛИАТИВ ТИББИЙ ЁРДАМ КЎРСАТИШНИНГ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	153

**б) Баённомада фойдаланилган қисқартмалар;**

**Алло-ГЎҲТ** - аллоген гематопозитик ўзак ҳужайраларини трансплантацияси;

**АЛТ** - аланин аминотрансфераза;

**АСТ** - аспартат аминотрансфераза;

**Ауто-ГЎҲТ** - аутологик гематопозитик ўзак ҳужайраларини трансплантацияси;

**АҚТВ** - активланган қисман тромбопластин вақти;

**РЯ**–рецидивсиз яшовчанлик;

**ЖССТ таснифи** - Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг таснифи;

**Г-ККО** - гранулоцитлар колониясини кучайтирувчи омил;

**ИТ** - индукцион терапия;

**ТКИ** – тирозинкиназа ингибитори;

**КТ** - клиник текширувлар;

**СК** - суяк кўмиги;

**КТ** - компьютер томографияси;

**БЛ** - Беркитт лимфомаси;

**ЛБЛ** - лимфобластли лимфома;

**ЛДГ** - лактат дегидрогеназа;

**МҚК** - минимал қолдиқ касаллик;

**ХБЛ** - Ходжкин бўлмаган лимфома;

**УҚТ** - умумий (клиник) қон таҳлили;

**УЯ** - умумий яшовчанлик;

**ЎЛ** - ўткир лейкоз;

**ЎЛЛ** - ўткир лимфобластли лейкоз;

**ЎМЛ** - ўткир мийелобластли лейкоз;

**ЎРДС** - ўткир респиратор дистресс синдроми;

**ТТ-ПЗР** - тескари транскрипсияли полимераза занжири реакцияси;

**ТР** - тўлиқ ремиссия;

**ПЗР** - полимераза занжири реакцияси;

**ПЭТ/КТ** – позитрон - эмиссион компьютер томографияси;

**ГЎҲТ** - гематопозитик ўзак ҳужайралари трансплантацияси;

**ДИД** - далилларнинг ишончлилиқ даражаси;

**УТТ** - ультратовуш текшируви;

**ТИД** - тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси;

**КТ** - кимётерапия;

**СМЛ** - сурункали мийелолейкоз;

**ЦМВ** - цитомегаловирус;

**МАТ** - марказий асаб тизими;

**ЭКГ** - электрокардиография;

**ЭхоКГ** - эхокардиография;

**ФК** - фарқлаш кластери;

**ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group status)** - Шарқий Кооператив Онкология Гуруҳи ҳолати) - беморнинг аҳволини Шарқий Кооператив Онкология Гуруҳи EВАЛЛ мезонлари бўйича баҳолаш учун шкала - Ўткир лимфобластли лейкозни ўрганиш бўйича Европа тадқиқот гуруҳи;

**FISH** - текшируви - флуоресцент in situ гибридизацияси ёрдамида текшириш

**GMALL** - Ўткир лимфобластли лейкоз бўйича немис тадқиқот гуруҳи;

**CPC** – М.Д.Андерсон номидаги Онкология илмий марказининг Америка тадқиқот гуруҳи;

**Rh+** ЎЛЛ ёки **Rh-**мусбат ЎЛЛ - ўткир лимфобластли лейкоз, бунда t(9;22) транслокацияси аниқланади;

**Rh-** ЎЛЛ ёки **Rh-**салбий ЎЛЛ – t(9;22) транслокацияси аниқланмаган ўткир лимфобластли лейкоз;

**TdT**- терминал дезоксинуклеотидил трансфераза;

**\*\*** – ҳаётий зарур ва муҳим дори воситалари;

**#** - дори воситасини қўллаш бўйича йўриқномада кўрсатилган кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар, қўллаш усуллари ва дозаларига мувофиқ келмайдиган ҳолда қўллаш (ёрликдан ташқари).

#### **7) Ушбу нозология бўйича протокол фойдаланувчилари:**

- гематолог шифокорлар;
- онколог шифокорлар;
- умумий амалиёт шифокорлари;
- акушер-гинеколог шифокорлар;
- анестезиолог ва реаниматолог шифокорлар;
- клиник фармаколог шифокорлар.

**8) Ушбу нозологиядаги беморлар тоифаси:** ўткир лимфобластли лейкоз билан оғриган катта ёшдаги беморлар.

## ТАВСИЯЛАР СИНФЛАРИНИ БАҲОЛАШ ШКАЛАСИ

Синф	ТАЪРИФИ	ТАЛҚИНИ
I	Муайян даволаш / тест / муолажа / аралашув усуллари фойдали ва самарали эканлиги исботланган ёки умумий қабул қилинган <b>ВА</b> потенциал фойда потенциал хавфдан аниқ ва сезиларли даражада устундир.	Тавсия этилган
II	Муайян даволаш / тест / муолажа / аралашувнинг фойда / самарадорлигига зид маълумотлар ва/ёки фикрлаш тафовути <b>ЁКИ</b> фойда/хавф мувозанатига оид ноаниқлик.	Мақсадга мувофиқ
IIa	Аксарият маълумотлар/фикрлар фойдаси/самарадорлигини кўрсатади.	
IIb	Маълумотлар/фикрлар фойдаси/самарадорлиги ҳақида унча аниқ ишонарли эмас.	Ўта эҳтиёткорлик билан

### Далилларнинг исботланганлик даражасини баҳолаш шкаласи (ташхислаш аралашувлари учун)

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

### Далилларнинг исботланганлик даражасини баҳолаш шкаласи (профилактика, даволаш ва реабилитацион тадбирлар учун)

Далилларнинг исботланганлик даражаси	
1	Мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқилиши
2	Айрим рандомизацияланган клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқилиши, мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли равишда кўриб чиқилиши бундан мустасно
3	Рандомизацияланмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан, когортли тадқиқотлар

4	Қиёсланмаган тадқиқотлар, клиник ҳолат ёки ҳолатлар серийаси тавсифи, «ҳолат-назорат» тадқиқоти
5	Муолажанинг таъсир механизми асослари (клиника олди тадқиқотлар) ёки экспертлар хулосаси

### Тавсияларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи

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

## 2. Асосий қисм.

### 2.1. Терминлар ва аниқлаш

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

**Ph-негатив (манфий) ўткир лимфобластли лейкоз** - ўткир лимфобластли лейкознинг бир нечта кичик турларини ўз ичига олган гуруҳ бўлиб, унда Филадельфия хромосомаси аниқланмайди (Ph-t(9;22)). У барча В-хужайрали ва Т-хужайрали ўткир лимфобластли лейкоз ва лимфобластли лимфомаларни ўз ичига олади.

**Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз**- ўткир лимфобластли лейкознинг бир вариантыдир, унда t(9;22) транслокацияси стандарт цитогенетик тадқиқот (G -бандинг) ёки FISH ёрдамида аниқланади. Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз ташхиси фақат химер транскрипти молекуляр аниқлаш усулига асосланиши мумкин эмас.

**Беркитт лейкози / лимфомаси** асосан экстранодал локализацияга эга бўлган иммунологик етук В хужайраларининг ўта агрессив лимфопрлифератив касаллигидир. Клиник жиҳатдан Беркитт лимфомасининг 3 тури мавжуд: эндемик, спорадик ва ОИВ билан боғлиқ.

**Цитогенетик ёки FISH (флуоресцент in situ гибридизацияси усули)** текшируви муҳимдир. Полимераза занжири реакцияси усули химерик транскрипт вариантини аниқлаш учун ишлатилади, кейинчалик у минимал қолдиқ касалликни кузатиш учун қўлланилади.

**Тўлиқ ремиссия** - бу гематопозитик тўқималарнинг ҳолати бўлиб, бунда суяк кўмигипунктатида барча гематопозитик ўсиқлар нисбати нормал ва 5% ёки ундан кам бласт хужайралар топилади, периферик қонда нейтрофиллар сони  $1,0 \times 10^9$  /л дан ортиқ, тромбоцитлар сони  $100 \times 10^9$  /л дан ортиқ ёки унга тенг бўлади, лейкомик ўсиқнинг экстремедуляр ўчоқлари аниқланмайди. Морфологик жиҳатдан тўлиқ ремиссия баёноти (мос равишда резистентликни баҳолаш) индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин ёки иккинчисидан кейин амалга оширилади. Индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия бўлмаса, ўткир лимфобластли лейкознинг рефрактер шакли қайд этилади. Шу муносабат билан шуни таъкидлаш керакки, бир қатор беморларда индукцион терапиянинг иккинчи босқичи тугагандан сўнг, цитостатик таъсирдан кейин гематопозитни тиклаш фонида бласт хужайраларининг кўпайиши (10-12% гача) тугаллангандан кейинги дастлабки босқичларда аниқланиши мумкин. Бундай ҳолатда (айниқса, агар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссия қайд этилган бўлса), бир ҳафта ўтгач, тикланган гематопозит фонида, стернал пунксияни такрорлаш тавсия этилади.

Тўлиқ ремиссия учта асосий турга бўлинади: 1) цитогенетик, 2) молекуляр, 3) периферик қон параметрларининг тўлиқ тикланмаганлиги, қайсики нейтрофиллар сони  $1 \times 10^9$ /л дан, тромбоцитлар эса  $10 \times 10^9$ /л дан кам. Охириги тоифа алоҳида муҳокама қилинади, чунки баъзи маълумотларга кўра, бундай беморларнинг прогнози бироз ёмонроқ. Бироқ, мутахассислар бундай беморларда тўлиқ ремиссияни қайд этмайди. Бироқ, клиник текширувлардан ташқари, бундай жавоб формуласи камдан-кам қўлланилади.

**Қисман ремиссия (қисман жавоб)** - бу атама фақат клиник текширувларнинг I–II босқичида қўлланилади, яъни ўсмага қарши самарадорликни, токсиклик, бардошлиликни ва янги дориларни ўзлаштирилишини баҳолайди, ҳамда ушбу дориларнинг оптимал дозаларини аниқлайди.

**Чидамли (резистент) шакли** – индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия йўқлигида ифодаланган касалликнинг шакли.

**Эрта ўлим** – беморнинг индукцион терапия вақтида ўлими (ўткир лимфобластли лейкоз учун индукция икки босқичли). Шуни таъкидлаш керакки, бу мезон индукцион терапия пайтида беморнинг ўлими тушунчаси учун умумийдир. "Индукция давридаги ўлим" атамаси кўпроқ қўлланилади, бу вазиятни аниқроқ акс эттиради, чунки баъзи ҳолларда беморнинг ўлими индукцион терапиянинг иккинчи босқичида содир бўлади, улар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссияга эришилган.

Бундай ҳолларда ўлим консолидациядаги ўлим ёки тўлиқ ремиссияга эришилгандан кейинги ўлим деб ҳисобланади.

**Рецидив (қайталаниш)**—деб таъкидланади, қачонки суяк кўмиги пунктатида бласт хужайралари 5% дан ошиб кетганда. Агар суяк кўмиги пунктатида кимётерапия курсидан кейинги эрта даврларда ёки нейтропения даврини қисқартириш мақсадида гематопозитик ўсиш омиллари қўлланилганда бласт хужайралари 5% дан ошса, аммо 10% дан кам бўлган ҳолларда, касалликнинг қайталаниши деб таъкидланмайди ва бунда периферик қон таҳлили нормал, экстрамедулляр зарарланишлар аниқланмайди. Иккинчи диагностик пункция биринчисидан 7-10 кун ўтгач амалга оширилади. Агар бласт хужайраларининг фоизи 5 ва ундан юқори бўлса ёки уларнинг кўпайиши қайд этилса (масалан, 7 дан 13% гача), у ҳолда рецидив деб қайд этилади.

**Эрта қайталаниш** - қайталанишнинг бу шакли, агар у қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой олдин ёки ремиссияга эришгандан кейин даво вақтида аниқланса қайд этилади. Кечиктирилган қайталаниш, қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлганда юзага келади. Қайталаниш, шунингдек, қон ва суяк кўмигида ўзгаришлар бўлмаган тақдирда ҳам суяк кўмигидан ташқари шикастланиш (нейролейкемия, мойклар шикастланиши, катталашган талоқ ва бошқалар). Суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар (айниқса, марказий асаб тизимининг зарарланиши) замонавий даволаш протоколларидан фойдаланганда, тахминан 4-8% ҳолларда учрайди. Агар алоҳида суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар аниқланса, маҳаллий терапияга қўшимча равишда (нейролейкемияни даволаш, мойкни нурлантириш/олиб ташлаш, тухумдондаги лейкомик ўчоқни олиб ташлаш ва бошқалар) протоколларга мувофиқ бундай қайталанишлар учун назарда тутилган тизимли индукцион терапия ҳам ўтказилади.

**Минимал қолдиқ касаллик** - ёруғлик микроскопи ёрдамида аниқланмайдиган ўсимта хужайраларининг кичик популяцияси бўлиб, аммо  $10^{4-6}$  текшируварда 1 та лейкоз хужайрани аниқлайдиган янада нозик тадқиқот усуллари билан аниқланади. Минимал қолдиқ касалликни аниқлашнинг асосий усуллари оқим цитометрияси ва полимераза занжири реакциясидир. Минимал қолдиқ касалликни баҳолаш учун стандарт цитогенетик тест усули ва FISH қўлланилмайди.

**Цитогенетик ремиссия** – бу тўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, стандарт цитогенетик усуллар дастлабки кариотип нуқсонлар оқибатини аниқламайди; кариотип нормал бўлиши керак ва таҳлил қилинган метафазалар сони камида 20 бўлиши керак. Цитогенетик ремиссия - бу янги тушунча бўлиб, тўлиқ ремиссия даврида суяк кўмиги

пунктатини ўрганиш учун цитогенетик усулларини мунтазам қўллаш натижасида юзага келган.

**Цитогенетик қайталаниш**—бу клинико-гематологик ремиссия сақланган фонда касалликнинг бошланишида суяк қўмиги пунктатида аниқланган хромосома аберрацияли митозларнинг мавжудлиги билан боғлиқ қайталаниш.

**Молекуляр ремиссия** - бу тўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, ўткир лейкознинг молекуляр маркерларининг суяк қўмигида йўқлиги  $10^{-4}$  усулнинг сезгирлиги билан полимераза занжири реакцияси усули ёрдамида аниқланади. Бу ҳам бугунги кунда асосий бўлган янги тушунчадир. Шунини таъкидлаш керакки, цитогенетик ремиссияга эришиш мумкин, аммо бунда молекуляр маркерлар яна аниқланиши мумкин.

**Молекуляр қайталаниш** – бу давом этаётган клинико-гематологик ремиссия фонидида икки марта такрорий таҳлилда (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркерларининг пайдо бўлиши. Ўткир лейкоз терапиясининг самарадорлигини баҳолашнинг муҳим ва энг аниқ усулларида бири бу статистик усуллардан фойдаланиш ва муайян даволанишни олган беморларнинг яшовчанлик эгри чизиғини яратишдир. Кўпинча, умумий, қайталанишсиз, ҳодисаларсиз яшовчанлик ва тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли баҳоланади (ёки тескари тушунча - қайталанишни ривожланиш эҳтимоли).

**Умумий яшовчанлик.** Умумий яшовчанликни баҳолаш учун тадқиқотга киритилган барча беморларнинг вақтинчалик параметрлари таҳлил қилинади. Бошланиш нуқтаси - терапия бошланган кун. Ҳодиса фақат беморнинг ҳар қандай сабабдан ўлими ҳисобланади (эрта ўлим, ҳар қандай сабабдан ремиссия пайтида ўлим, қайталаниш пайтида ўлим). Яшовчанлик эгри чизиғидаги ҳодиса график равишда зинама-зина пастга қараб ифодаланади. Таҳлил ўтказиш вақтидаги тирик беморлар ҳодиса деб баҳоланади ва эгри чизиқда чизиқча билан белгиланади, яъни назорат қилинади. Тақдири номаълум беморлар тириклиги маълум бўлган пайтда назоратдан ўтказилади. Даволашдан бош тортган беморлар терапиядан бош тортган кунигача назорат қилинади.

**Қайталанишсиз яшовчанлик.** Қайталанишсиз яшовчанликни баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бошланиш нуқтаси - тўлиқ ремиссияга эришиш санаси. Ҳодисалар қайталаниши ёки ҳар қандай сабабдан (консолидация ёки қўллаб-қувватловчи даволаниш даврида, қайталанишдан, бошқа сабабдан ремиссия даврида, масалан, ўз жонига қасд қилиш) ўлим деб ҳисобланади. Фақат тирик ва таҳлил вақтида тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган

пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади.

**Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли (рецидив ривожланиш эҳтимолининг тескараси).** Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимолини баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бундай ҳолда, бошланғич нуктаси тўлиқ ремиссияга эришиш санаси ҳисобланади. Фақат касалликнинг қайталаниши ҳодиса деб ҳисобланади. Таҳлил вақтида тўлиқ ремиссиядаги тирик бўлган барча беморлар рўйхатдан ўтказилади. Даволаш билан боғлиқ асоратлардан ёки бошқа сабабларга кўра тўлиқ ремиссия даврида вафот этган беморлар ўлим кунида тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар сифатида рўйхатдан ўтказилади. Тақдирини номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади. Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли беморнинг даволаниши билан боғлиқ асоратлардан қочиш каби субъектив муаммоларни ҳисобга олмасдан, ҳар қандай давонинг чин ўсмага қарши самарадорлигини баҳолаш имконини берадиган кўрсаткичдир.

**Воқеаларсиз яшовчанлик.** Ушбу кўрсаткич терапия бошланган пайтдан бошлаб таҳлилга киритилган барча беморларнинг яшовчанлигини баҳолайди. Ҳодиса эрта ўлим, даволаниш бошланганидан икки ой ўтгач тўлиқ ремиссияга эриша олмаслик, кимётерапия ёки бошқа сабаблар асоратларидан ремиссия пайтида ўлим, шунингдек касалликнинг қайталаниши ҳисобланади. Фақат кимётерапиянинг дастлабки икки курсида тўлиқ ремиссияга эришган беморлар ва таҳлил ўтказиш вақтида тўлиқ ремиссияни сақлаб тирик қолганлар рўйхатдан ўтказилади.

**Индукция** - бошланғич даволаш даври бўлиб, унинг мақсади ўсма массасини имкон қадар тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришиш бўлиб, индукцион даври одатда 1-2 курс давом этади. Айнан шу даврда цитостатик воситаларни қўллаш фонида суяк илигидаги лейкоз хужайралар сони тахминан 100 марта камаяди, яъни тўлиқ ремиссия вақтида суяк илигида морфологик жиҳатдан ўсимта хужайралари 5% дан камаяди.

**Консолидация (ремиссияни мустаҳкамлаш).** Ўткир лейкоз терапиясининг иккинчи босқичи - эришилган антитумор таъсирини мустаҳкамлаш (протоколга қараб турли миқдорлар). Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкоз хужайралар сонини имкон қадар камайтиришдир.

**Қўллаб-қувватловчи даволаш** - бу қолган ўсма клонини йўқотиш учун ремиссия индукциясига қараганда пастроқ дозаларда цитостатик таъсирни давом эттириш.

**Паллиатив терапия** - бу тиббиётнинг бир соҳаси бўлиб, унинг мақсади замонавий тиббиёт фанининг усуллари ва ютуқлари ёрдамида беморнинг аҳволини энгиллаштириш учун мўлжалланган тиббий муолажалар ва манипуляцияларни амалга оширишдан иборат бўлиб, агар радикал даволаш имкониятлари аллақачон тугаган бўлса (хавфли саратон учун паллиатив операциялар, оғриқсизлантириш, уқубатли аломатларни камайтириш) қўлланилади. ЖССТ паллиатив ёрдамни бемор ва уларнинг оила аъзоларининг жисмоний, психологик, ижтимоий ва маънавий азобларини ўз ичига олган ҳаёт учун хавфли касалликлар билан боғлиқ муаммоларга дуч келган катталар, болалар ва уларнинг оилалари ўртасида азобланишнинг олдини олиш ва энгиллаштириш сифатида белгилайди.

## **2.2. Касаллик таърифи:**

**Ўткир лимфобластли лейкоз (кейинги ўринларда - ЎЛЛ)** – асосан лимфоид қатор ўтмишдош гематопозтик ўсиқ ҳужайраларидан келиб чиқадиган ва кўпинчасуяк кўмиги (бундан буён матнда - СК) бошланғич ҳужайраларининг шикастланиши, нормал қон яратилишининг бузилиши билан тавсифланган қон тизимининг хавфли клонал касалликларининг гетероген гуруҳи бўлиб, жараёнга тананинг турли аъзолари ва тизимлари (марказий асаб тизими (бундан буён матнда – МАТ), моятлар, ҳар қандай жойлашувдаги лимфа тўқималари) ҳам қўшилади. [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

## **2.3. Касалликнинг этиологияси ва патогенези**

Этиологияси тўлиқ аниқланмаган. Этиологияси ва патогенези умумэтироф этилган клонал назария билан изоҳланади: барча лейкоз ҳужайралари битта асосий уруғ ҳужайранинг авлодлари бўлиб, улар етилишнинг дастлабки босқичларидан бирида ўз дифференциациясини тўхтатади. Ўсимта ҳужайраларининг назоратсиз кўпайиши туфайли нормал гематопоз инқирозга учрайди ва метастазлар (лейкемик инфилтратлар) гематопозтик органлардан ташқарида пайдо бўлади [1-5]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

## **2.4. Касалликнинг эпидемиологияси**

ЎЛЛ ҳар қандай ёшда, гўдакликдан қаригунгача бўлган одамларда пайдо бўлиши мумкин, аммо энг кўп касалланиш кўрсаткичлари болалик даврида кузатилади (барча ЎЛЛ беморларнинг 60 фоизи 20 ёшгача бўлганлар) [1,2,6]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

ЎЛЛ болаларда гематопозтик тўқималарнинг энг кенг тарқалган ўсмаси бўлиб, болалик давридаги барча хавфли ўсмаларнинг 30% ни ташкил қилади. 15 ёшгача бўлган беморларда ЎЛЛ барча ўткир лейкоз (кейинги ўринларда ЎЛ деб юритилади)

ҳолатларининг 75 фоизда ташхисланади. ЎЛЛ нинг энг юқори чўққиси 3-4 ёшда содир бўлади, кейин унинг частотаси пасаяди ва иккинчи кўтарилиш унчалик муҳим бўлмаса ҳам, 50-60 ёшда кузатилади [1-5,7].

Кекса беморларда ЎЛЛ билан касалланиш барқарор ўсиб бормоқда. Рўйхатга олиш маълумотларига кўра, ЎЛЛ нинг йиллик касалланиши 35-39 ёшдаги 100 000 аҳолига 0,39 ҳолатдан, 85 ёшда эса 100 000 аҳолига 2,1 тагача ошади. Бундан ташқари, ЎЛЛ нинг тахминан 30% и 60 ёшда ташхисланади. Филадельфия хромосомаси (Ph) катталардаги В – ЎЛЛ беморларнинг 20-30 фоизда аниқланади. Ph+ ЎЛЛ болалардаги барча ҳолатларнинг 5% дан камроғини ташкил этсада, катталарда унинг тарқалиши 40% гача ошади.

### 2.5. Таснифи (этиологияси, босқичлари бўйича).

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (кейинги ўринларда ЖССТ деб юритилади) таснифида ЎЛЛ Т- ва В-лимфоцитлар ўтмишдошларининг ўсмалари бўлимида кўриб чиқилади [3]:

- В- ўтмишдошлардан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг В-хужайра ўтмишдошлари);
- Т- ўтмишдошлардан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг Т-хужайра ўтмишдошлари).

Ўткир лимфобластли лейкоз таснифи (ЖССТнинг қайта кўриб чиқилган таснифи 2022, 5-нашр асосида) [3]. [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 \(2022\). https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)

<b>В-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b>В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</b>
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гипердиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гиподиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома 21-хромосоманинг хромосома ичи кучайиши (амплификацияси) билан (иАМП21)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 - - like белгилари билан

В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома KMT2A қайта ташкил етилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1- like белгилари билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::PBX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома IGH::IL3 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::HLF ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома бошқа аниқланган генетик нуқсонлар билан
<b>Т-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<i>Т-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i>
Т-лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS - not otherwise specified- бошқача кўрсатилмаган)
Ўтмишдошлардан ривожланган эрта Т-лимфобластли лейкоз / лимфома
<b>Етилган Т-хужайрали ва НК -хужайрали ўсмалар</b>
<i>Етилган Т-хужайрали ва НК -хужайрали лейкозлар</i>
Т-пролимфоцитар лейкоз
Т-катта донатор лимфоцитар лейкоз
НК-катта донатор лимфоцитар лейкоз
Катта ёшлилар Т-хужайрали лейкози/лимфомаси
Сезари синдроми
Агрессив НК-хужайрали лейкоз

**В- ЎЛЛ нинг молекуляр генетик хавф гуруҳлари [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Кулай (ижобий) хавф	Гипердиплоидия (51–65 хромосома) 4, 10 ва 17 хромосомалар трисомияси, яхши прогноз ҳисобланади t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1
Юқори хавф	Гипоплоидия (<44 хромосома) KMT2Aқайта ташкил этиш (t[4;11] ёки бошқалар) t (v; 14q32) / IGH

	<p>t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (ТКИ гача юқори хавф сифатида аниқланади)</p> <p>Мураккаб кариотип (5 ва ундан ортиқ хромосома аномалиялари)</p> <p>BCR-ABL1-like (Ph-like)</p> <p>JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, SH2B3, IL7R, JAK1/2/3 мутациялари)</p> <p>ABL синфи (қайта тартибга солиш ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</p> <p>Бошқалар (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br)</p> <p>21-хромосоманинг хужайра ичидаги кучайиши (амплификацияси) (iAMP21)</p> <p>t (17; 19): TCF3-HLF нинг қўшилиши</p> <p>IKZF1 ўзгаришлари (муқобил)</p>
--	--

**Юқори хавф мезонлари [7] [Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317:](#)**

- 1) В- ЎЛЛ учун  $30 \times 10^9$  /л дан ортиқ лейкоцитоз ва Т- ЎЛЛ учун  $100 \times 10^9$  /л.
- 2)  $\geq 5$  хромосома абберациялари.
- 3) Гиподиплоидия (46 хромосомадан кам).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated мутация қилинмаган NOTCH1.
- 5) В-I, Т-I, Т-IV иммунофенотип вариантлари.
- 6) ЎЛЛ t(9;22) ёки мусбат BCR::ABL1, t(4;11) /MLL гени билан - алло- ГЎХТ ни бажариш имкониятини кўриб чиқиш.
- 7) МҚК -  $10^{-4}$  усул сезгирлиги билан аниқланганда (индукциядан кейин; МҚК ни аниқлаш вақти қўлланилган схема бўйича аниқланиши керак).
- 8) Нейролейкоз бошланиши.
- 9) Қариллик -  $>60$  ёш - юқори хавф, 30 ёшдан 59 ёшгача - ўртача хавф.

#### **ЎЛЛ нинг иммунологик таснифи**

В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	про-В-лимфобластли ЎЛЛ (В-I)

CD10+ cγlg-	Common-ЎЛЛ (B-II)
cγlg+ slg-	пре-B-лимфобластли ЎЛЛ (B-III)
slg+	Етилган B-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (B-IV)
T-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: cγCD3+ и CD7+	
фақатcγCD3+ CD7	про-T-лимфобластли ЎЛЛ (T-I)
CD2+ и/или CD5+	пре-T-лимфобластли ЎЛЛ (T-II)
CD1a+	Кортикал T-лимфобластли ЎЛЛ (T-III)
sCD3+ CD1a-	Етилган T-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (T-IV)
sCD3+ анти-TCR α/β+	α/β+ T- хужайрали ЎЛЛ (a группа)
sCD3+anti-TCR γ/δ+	γ/δ+ T-хужайралиЎЛЛ(b группа)

### ЎЛЛ да асосий генетик аномалиялар

ЎЛЛ	Аномалия	Кўшилган генлар	Частота	Аниқлаш усули
B-хужайрали	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Катталар: 30 % Болалар: 3 %	ТТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Катталар: <1 % Болалар: 20 %	ТТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Катталар: 5 % Кичик ёшли болалар: 60 %	ТТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ТТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ТТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ТТ-ПЦР
		JAK1/2/3 мутациялари	10 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
T-хужайрали	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCRα/β HOX11 TCRP	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	Катталар: 13 %	ТТ-ПЦР,

		TCR $\alpha/\beta$	Болалар: 20 %	FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ТТ-ПЦР
	Нормал lp32	SIL TALI	9–30 %	ТТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	HOXA TCRP генлар	5 %	FISH, ТТ- ПЦР
	t(10;11)(p33;q14- 21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	NOTCH 1 мутациялари	NOTCH1	50 %	Sequencing (Кетма- кетлик)
	JAK1 мутациялари	JAK1	18 %	Sequencing (Кетма- кетлик)

### ***3. Усуллар, ёндашувлар ва диагностика таомиллари***

#### ***3.1. Касалликнинг клиник манзараси***

Касаллик тарихининг биринчи клиник белгилари пайдо бўлишидан ташхисни морфологик текширишгача бўлган давомийлиги бир неча ҳафтадан бир неча ойгача. Клиник манзараси суяк кўмиги функциясининг анемия, гемorragик синдром ва турли даражадаги инфекцияларнинг ривожланиши шаклида бузилиши билан; органомегалия шаклида ўсма массасининг мавжудлиги, периферик қонда кўп сонли ўсимта хужайралари, лимфаденопатия ва тўш соҳасидаги ўсма массалари; баъзи ҳолларда, суяк шикастланиши билан боғлиқ оғриқ синдроми ривожланиши билан, марказий асаб тизими ва тери шикастланишининг клиник белгилари пайдо бўлиши билан белгиланади. [1,2,4,5,11,12]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

ЎЛЛ билан оғриган беморларда клиник кўринишлар жуда ўзига хос эмас ва нормал гематопоезнинг ўсимта хужайралари томонидан силжиши натижасида келиб чиқадиган маълум симптомларнинг ривожланиши билан боғлиқ. Касалликнинг асосий белгилари ҳолсизлик, инфекция билан боғлиқ бўлмаган иситма, оссалгия ва артралгия, гемorragик синдромдир. Инфекцион асоратлар камдан-кам ҳолларда ва асосан нейтрофиллар сони  $0,2 \times 10^9$  /л гача пасайган ҳолларда юзага келади. Кўпинча марказий асаб тизими зарарланганда 1% беморлар бош оғриғи, кўнгил айнаши ва қусишни

бошдан кечиради, [13]. [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.](#)

**Шикоятлар:**

- ҳолсизлик;
- терлаш;
- чарчоқ;
- иситма;
- совқотиш;
- суяк ёки бўғимларда оғрик;
- Озиш;
- тери ва шиллиқ пардаларда петехия кўринишидаги геморрагик тошмалар;
- қон кетишининг кучайиши;
- лимфа тугунлари, жигар, талоқнинг катталашиви.

**Анамнез:** қуйидагиларга эътибор қилиш керак:

- узоқ муддатли ҳолсизлик;
- тез чарчаш;
- тез-тез учрайдиган инфекцион касалликлар;
- лимфа тугунлари, жигар, талоқнинг катталашиви;
- қон кетишининг кучайиши;
- тери ва шиллиқ пардаларда геморрагик тошмалар пайдо бўлиши.

**Физикал текширувлар:**

- тери қопламалари рангпарлиги;
- терида, шиллиқ пардаларда геморрагик тошмалар;
- ҳансираш;
- тахикардия;
- катталашган лимфа тугунлари;
- катталашган жигар;
- катталашган талоқ.

**3.2. Лаборатор диагностик текширувлар**

• **Тавсия этилади:** Барча беморларга ташхис қўйиш, ташхисни тасдиқлаш, даволаш вақтида динамикани баҳолашда лейкоцитлар ва тромбоцитлар сонини аниқлаш учун умумий (клиник) қон таҳлили (кейинги ўринларда УҚТ деб юритилади) ҳафтада 3 марта ўтказиш [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси: С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** ЎЛЛ диагностикасида, баъзи беморларда қон миқдори нормал бўлиши мумкин. Лейкоцитлар сони  $0,5 \times 10^9$  /л дан  $700 \times 10^9$  /л гача ўзгариши мумкин; лейкоцитлар сонининг  $10,0 \times 10^9$  /л дан ошishi 60% беморларда,  $100,0 \times 10^9$  /л дан ошishi - 10% ида кузатилади; 60% беморларда тромбоцитлар сони  $50,0 \times 10^9$ /л дан камайиб, тромбоцитопения аниқланади.

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга зарарланган ўсма ҳажмини аниқлаш учун ташхис қўйишда, ўсма лизиси синдроми ривожланиш эҳтимолини аниқлаш, шунингдек, даволаниш вақтида барча беморларга ҳафтасига 2 марта даволаниш фониди ўзгаришлар динамикасини ва асоратларни аниқлаш учун умумий терапевтик биокимёвий қон тестини (умумий оқсил, оқсил фракциялари, мочевина, креатинин, билирубин, аспаргат аминотрансфераза (бундан буён матнда АСТ деб юритилади), аланин аминотрансфераза (бундан буён матнда АЛТ), ЛДГ, магний, натрий, калий, калций, глюкоза) ўтказиш керак [1,2,4,5,18,19].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ташхис қўйиш пайтида қон ивишининг геморрагик, тромботик каби оғир бузилишлар ривожланиш эҳтимолини аниқлаш тавсия этилади, шунингдек, даволаниш пайтида ҳафтасига 2 марта, айниқса аспарагиназани юбориш даврида\*\* терапия фониди асоратларни аниқлаш учун қон ивиш тизимини (активланган қисман тромбопластин вақти (кейинги ўринларда АҚТВ), Квик бўйича протромбин индекси, тромбин вақти, фибриноген) ўрганиш [20–23].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

- **Тавсия этилади:** Буйрак зарарланишини истисно қилиш учун барча беморларга умумий (клиник) сийдик таҳлилинини ўтказиш тавсия этилади [1,2,4,5,24].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга қонда инсон иммунитет танқислиги вируси ОИВ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) га М, G (IgM, IgG) синфидаги антитаначаларни аниқлаш тавсия этилади; ҳамроҳ патологияни истисно қилиш учун қонда оқ трепонема (*Treponema pallidum*) антитаначаларини аниқлаш [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларда ҳамроҳ патологияни истисно қилиш учун қон гепатит В вируси (Hepatitis B virus) ва гепатит С вирусига (Hepatitis C virus) молекуляр-биологик текширишдан ўтказилади [25,26].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси: С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларда стерил бўлмаган жойлашувдаги патоген флора колониясини аниқлаш мақсадида ичак микробиоценозини текшириш (тўғри ичакдан суртма олиш) [27].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси: В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга асосий қон гуруҳларини (AB0) аниқлаш; Резус тизимдаги Д антигенни (резус фактор) аниқлаш; қоннинг кичик гуруҳлари ва кам аҳамиятли қон гуруҳларини А-1, А-2, Д, Сс, Е, Kell, Duffy аниқлаш мақсадида кўрсатма бўйича қон компонентлари ўрнини босувчи давони бажариш [28].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси: С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Рекомендуется** всем пациентам получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата с целью верификации диагноза и определения прогноза пациентов [1,2,4,5,12].

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ташхисга ишонч ҳосил қилиш ва беморларнинг прогнозини аниқлаш учун СК цитологик намунасини олиш йўли билан пункция (стернал пункция) ва стернал пункциядан олинган СК суртмасини цитологик текшириш (миелограмма) тавсия этилади [1,2,4,5,12].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси: С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** ЎЛ ташхиси СК да 20% ёки ундан ортиқ бласт хужайралари аниқланганда қўйилади. Бироқ, лимфопозэз ўтмишдош хужайраларидан ЎЛЛ ва шу ўтмишдош хужайралардан ЛБЛ учун умумий қабул қилинган бошқача таъриф мавжуд: ЎЛЛ (В-хужайрали ёки Т-хужайрали) диагностикаси 25% ёки ундан ортиқ бласт хужайралар СК да аниқланганда белгиланади. Агар СК да бласт хужайралар улуши 25% дан кам бўлса ёки бласт хужайралари СК да бўлмаса, лекин бошқа зарарланиш ўчоқларида (ҳар қандай жойдаги лимфа тугунлари, тимус, тери ва бошқалар) мавжуд бўлса, у ҳолда Т- ёки В-ЛБЛ ташхиси қўйилади [1,2,4,5].

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ташхисга ишонч ҳосил қилиш учун

стернал пункция ўтказилиб, СК намунаси (СК даги бласт хужайралари) цитохимик текширилади [29,30].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** Цитокимёвий текширувда лимфоид бластлар кўпинча PAS-мусбат гранулалар сақлайди ва миелопероксидаза ва бошқа миелоид цитокимёвий реакциялар салбийдир. Кўпинча, цитокимёвий тадқиқот ўтказилаётганда, бласт хужайраларининг фарқланмаганлиги аниқланади, шунинг учун ЎЛЛ диагностикаси учун асосий усул иммунофенотиплашдир. Масалан, Т-хужайра бласт элементлари кўпинча PAS-манфий бўлиб, уларда кислотали фосфатаза ва цитоплазмада йирик ягона гранулалар кўринишидаги нонспесифик эстераза мавжуд, бунда реакция маҳсулоти В-қатор лимфобластлардан фарқли ўларок, майда гранулалардан иборат шаклда жойлашган [1,2].

- **Тавсия этилади:** Зарарланган ўчоқдаги (ўсма ҳосиласи) биопсия (жаррохлик) материални патологоанатомик текшириш, шу жумладан ташхисни тўғри қўйиш мақсадида СК зарарланмаган беморларда иммуногистокимёвий усулларни қўллаш [31]. [Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.](#)

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ташхисни тасдиқлаш учун СК даги гематопоестик ўтмишдош хужайраларини иммунофенотиплашни бажариш [32,33].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** Иммунофенотиплаш мултипараметрик оқим цитофлуориметрияси ёрдамида амалга оширилади (одатда камида 3 ёки 4 рангли). У ЎЛЛ нинг морфологик таъхисини қўйгандан сўнг, бласт хужайраларининг хужайралар дифференциациясининг у ёки бу қаторига тегишлилигини яққол аниқлаш учун ишлатилади. ЎЛЛ даги бласт хужайраларининг иммунофенотипик характеристикалари 2-иловада келтирилган. В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан иборат ЎЛЛ (70-80% ҳолларда) В-хужайра дифференциаллаш антигенлари, шунингдек, цитоплазматик ва юзаки иммуноглобулинлар (Ig) экспрессиясига қараб тўрт гуруҳга бўлиниши мумкин. Т-лимфоцитлар ўтмишдошларидан иборат ЎЛЛ (20-30% ҳолларда) тимоцитларнинг етуклик даражасига ва CD1а Т- ЎЛЛ антиген экспрессияси даражасига қараб 4 гуруҳга бўлиниши мумкин, қўшимча Т-хужайра рецептори (ТХР) кичик турига қараб таснифланади. Баъзи ҳолларда бласт хужайраларида бит вақтнинг ўзида ҳам лимфоид, ҳам миелоид белгилар

мавжуд. ЖССТнинг сўнги таснифида (2017) [3] бу ҳолатлар аралаш фенотип ЎЛ (MPAL) (В-/миелоид, Т-/миелоид) сифатида белгиланган. Лимфоид ёки миелоид насларга хос бўлган белгиларнинг ифодаси бўлмаса, "дифференциацияланмаган лейкоз" таъхиси қўйилади.

ЛБЛ нинг тахминан 80% и ЎЛЛ дан фарқли ўлароқ, Т-ҳужайра маркерлари экспрессияси билан тавсифланади, ЎЛЛ да > 70% В-ҳужайрали. Шунинг учун барча ЛБЛ лар орасида Т-ҳужайра субтипи устунлик қилади.

Т-ЛБЛ даги ўсимта ҳужайраларининг иммуноморфологик хусусиятлари: терминал деоксинуклеотидил трансфераза (кейинги ўринларда ТдТ), СД7 ва цитоплазматик СД3 ижобий; ўзгарувчан СД 1а, СД2, СД4, СД5, СД8; СД4 ва СД8, СД10 +/- биргаликда ифодаланиши мумкин; СД 13; 33; 117 миеломаркерларининг биргаликда ифодаланиши камдан-кам ҳолларда аниқланади; Т-ЛБЛ нинг учдан бирида Т-ҳужайра рецепторлари генлари ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) ва турли шерик генлар, жумладан, МУС, TAL1, НОХ11 ва бошқаларни ўз ичига олган транслокациялар аниқланган.

Б-ЛБЛдаги ўсимта ҳужайраларининг иммуноморфологик хусусиятлари: ижобий: ТдТ (ядровий бўйи), HLA-DR, CD 19 ва цитоплазматик (сут) СД79а; СД20 ва СД22 ўзгарувчан. Баъзида цитоплазмада иммуноглобулинларнинг енгил занжирлари (сут- $\mu$ ) аниқланади. Юзаки иммуноглобулинлар кўпинча йўқ, аммо уларнинг аниқланиши Б-ЛБЛ таъхисини истисно қилмайди; СД 45 салбий бўлиши мумкин.

- **Тавсия этилади:** Хавф гуруҳини аниқлаш ва таъхисни тасдиқлаш учун барча беморларга СК аспири (кариотип) цитогенетик текшируви ўтказилади [34].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** Стандарт цитогенетик тест ЎЛ шубҳали беморда диагностика муолажаларининг зарурий компонентиدير. Каритипни аниқлаш учун камида 20 та метафазани ўрганиш ишончли ҳисобланади. Каритипдаги аномалияларни периферик қон ҳужайраларини ўрганиш асосида ҳам аниқлаш мумкин. ЎЛЛ даги хромосома аномалиялари миқдорий ёки таркибий, миқдорий аномалиялар билан боғлиқ ёки изоляцияланган деб таснифланиши мумкин. Гиперплоидия - бу қўшимча хромосомаларни олишидир, шунда битта ҳужайрадаги хромосомаларнинг умумий сони 46 дан ортиқ бўлади. ЎЛЛ да бу жараён тасодифий эмас. Гиперплоидия катталардаги ЎЛЛ нинг 5-15% ҳолатларида аниқланади ва унинг қулай прогноз билан боғланиши болалардаги ЎЛЛ га қараганда камроқ аниқ бўлади, болаларда гиперплоидия тахминан учдан бирида учрайди. Гипоплоидия (хромосома сони 46 дан кам) ЎЛЛ ҳолатларнинг 2-8 фоизида учрайди ва ёмон оқибат билан боғлиқ. ЎЛЛ да топилган хромосома аномалияларининг аксарияти

тизимли бўлиб, одатда транслокацияни ифодалайди. 30 дан ортиқ турли хил тасодифий бўлмаган транслокациялар аниқланган. Махсус хромосомаларни қайта ташкил этиши мустақил диагностик ва прогностик белгилар бўлиб, даволаш тактикасини танлашга хизмат қилади. СК зараланмаган ЛБЛ билан оғриган беморларда биопцияланган ўсма ҳосиласининг субстратида цитогенетик тадқиқот ўтказилиши керак.

- **Тавсия этилади:**  $t(9;22)(q34;q11) - BCR::ABL$  ва  $t(4;11) - MLL::AF4$  В-хужайралари ўЛЛ ва ўЛЛ аралаш фенотибли барча беморларда, айниқса стандарт цитогенетик усул ташхисни аниқлаштириш, дифференциал диагностика ва даволаш тактикасини ишлаб чиқиш учун маълумотга эга бўлмаган беморларда транслокациясини аниқлаш учун флуоресцент *in situ* (FISH) усули ёрдамида биопсия (жарроҳлик) тўқима материални ёки СК ни цитогенетик текшириш тавсия этилади [35].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси: С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** FISH усулининг афзаллиги нафақат бўлинадиган ўнлаб ва юзлаб ҳужайраларни, балки интерфазада бўлган ҳужайраларни ҳам ўрганиши қобилиятидир. Аммо шуни ёдда тутиш керакки, FISH усули бутун хромосома тўпламини эмас, балки фақат молекуляр зондлар мавжуд бўлган хромосома ҳудудларини таҳлил қилишга имкон беради. Усул сизга тезда, максимал 2 кун ичида керакли бузилишларни аниқлаш имконини беради. Предфаза ўтказаетганда  $t(9;22)(q34;q11) - BCR::ABL$  и  $t(4;11) - MLL::AF4$  ни аниқлаш кейинги барча даво усулларини белгилайди. Стандарт цитогенетик тадқиқот ҳужайранинг бутун хромосома тўпламини таҳлил қилиши имконини берадиган ягона усулдир. Бироқ, уни амалга ошириши жуда узоқ вақт талаб қилади; бундан ташқари, баъзи ҳолларда бўлинувчи ҳужайралар (митозлар) йўқлиги айтилади. Бундай ҳолларда  $t(9;22)(q34;q11) - BCR::ABL$  и  $t(4;11) - MLL::AF4$  да В-ўЛЛ асосий қайта ташкил этиши учун флуоресцент *in situ* гибридизацияси тадқиқотини (кейинги ўринларда FISH текшируви деб юритилади) ўтказиши тавсия этилади.

$Ph+$  ўЛЛ нинг характерли белгиси  $t(9;22)(q34;q11)$  ўзаро транслокацияси бўлиб, 22-хромосоманинг BCR генини (узилиш нуқтаси кластер ҳудуди) 9-хромосоманинг ABL гени (Абельсон тирозинкиназаси) билан бирлашишига олиб келади. Стандарт цитогенетик текширувда, бу Филадельфия хромосомаси деб аталадиган 22-хромосоманинг калталашишига олиб келади; бу ўзгариш флуоресцент *in situ* гибридизацияси (FISH) орқали ҳам аниқланиши мумкин. 2-  $Ph$ -хромосома ( $+der(22)t(9;22)$ ) билан ифодаланадиган қўшимча хромосома абберрацияси, 9-хромосома елкасининг қисқариши аномалияси, 7-хромосома моносомияси ва 8-хромосома трисомияси  $Ph+$

ЎЛЛнинг 10-79% ҳолатларида учрайди ва қайталанишсиз яшовчанликнинг пасайиши (кейинги ўринларда ҚЯ деб аталади) сабабли салбий прогноз омили ҳисобланади, ҳамда қайталанишлар частотасининг ошишига олиб келади.

Бирламчи дифференциал диагностиканинг асосий мақсади  $Ph^+$  ЎЛЛ ни сурункали миелоид лейкознинг (кейинги ўринларда СМЛ деб юритилади) лимфоид бластли кризидан фарқлашдир, бу анамнезида СМЛ, СК да базофилия ёки эозинофилия ёки гигант спленомегалия мавжудлиги билан тасдиқланиши мумкин. Асосий дифференциал мезон  $p190^{BCR::ABL}$  транскриптини аниқлаш бўлиб, у одатда СМЛ ни истисно қилади.

- **Тавсия этилади:**  $BCR::ABL$  (22-хромосомадаги кластер чок (узилган) соҳасининг 9-хромосомадаги Абельсон тирозинкиназа гени билан бирлашиши натижасида ҳосил бўлган химерик ген) генида нуқтали мутацияларини молекуляр генетик текшириш; лейкозларда В-ҳужайрали ЎЛЛ бўлган барча беморлар клиник текширувнинг бир қисми сифатида кимётерапия самарадорлигини кейинчалик мониторинг қилиш ва минимал қолдиқ касалликни (МҚК) баҳолаш мақсадида бемор-махсус праймерлар ( $c-MYC::IgH$ ,  $MLL::AF4$  ва илгари аниқланган цитогенетик нуқсонига қараб бошқа химерик генлар мавжудлигини аниқловчи молекуляр генетик текширувлар) ёрдамида минимал қолдиқ касалликни молекуляр - генетик текшириш [36-38].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:**  $BCR::ABL$ ,  $c-MYC::IgH$ ,  $MLL::AF4$  химерик генларини аниқлаш ўсмага қарши жавобни мониторинг қилиши ва терапевтик қарорлар қабул қилиши учун зарур. Кўплаб бошқа нуқсонларни молекуляр текшириши ҳозирги кунда хорижда беморларни хавф гуруҳларига ажратишдан бошлашнинг асосий усулларида бири ҳисобланади. Химерик транскриптларни, ген мутацияларини, генларни қайта ташиқил этиши ва ген дубликацияларини аниқлаш фақат йирик текширув марказларида мавжуд. Молекуляр генетик даражада  $bcr-abl$  транскрипти тесқари транскрипция-полимераза занжири реакцияси (ТТ-ПЗР) орқали аниқланиши мумкин.  $BCR$  генидаги узилиши нуқтасининг жойлашиши  $p190^{BCR::ABL}$  оқсилнинг  $Ph^+$  ЎЛЛ да 66,3% ҳолатларида аниқланади ва  $p210^{BCR::ABL}$  оқсили ҳам кўпинча бу беморларда (31,2%) аниқланади. Бошқа ҳолларда, иккала турдаги транскриптлар ёки атипик транскриптлар аниқланади.

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга марказий асаб тизимининг зарарланишини истисно қилиш/тасдиқлаш учун люмбал пункция қилиш орқали орқа мия суюқлиги ҳужайраларини цитологик текшириш (орқа мия суюқлигини микроскопик текшириб, саноқ камерасида ҳужайраларни санаш) [13,40].

**Тавсиянинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *ЎЛЛ нинг барча турларида бош мия пардасини зарарланиши эҳтимоли юқори. Шунинг учун барча беморларга диагностик люмбал пункция ёрдамида орқа мия суюқлигини морфологик текшириши тавсия этилади. Агар тромбоцитлар даражасини  $30 \times 10^9$  /л ёки ундан юқори даражага кўтариши мумкин бўлмаса, курсдан кейин тромбоцитлар даражаси тикланмагунча пункциядан воз кечиши мумкин. Агар беморларда лейкоцитоз  $100 \times 10^9$  /л дан юқори бўлса, биринчи люмбал пункция лейкоцитлар сони  $10 \times 10^9$  /л дан камайгунча ўтказилмайди.*

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга нейролейкоз ташхиси қўйилганда, орқа мия пункциялари частотасини ошириш ва орқа мия суюқлигида бласт хужайралари бўлмаган учта люмбал пункция олинмагунча уларни ўртача 3 кунда бир марта бажариш, кейин пункциялар частотасини даволаш мобайнида касалликнинг динамикасини кузатиш учун индукция вақтида ҳафтасига 1 мартагача камайтириш мумкин (даволашнинг кейинги босқичларида, люмбал пункция протоколга мувофиқ амалга оширилади) [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Умумий кимётерапия дастурунинг бир қисми сифатида ЎЛЛ бўлган барча беморлар МАТ шикастланиши учун даво талаб қилади. Бош мия пардалари зарарланишини профилактика қилмасак, марказий асаб тизимидаги қайталанишлар ТР қайд этилган кундан бошлаб бир неча ой ичида беморларнинг тахминан учдан бирида содир бўлади. Катталардаги ЎЛЛ да марказий асаб тизимининг қайталаниши ёмон прогнозга эга, чунки у одатда гематологик қайталаниши билан кечади. Шунинг учун марказий асаб тизимининг шикастланишини даволаш ва унинг олдини олишдаги ёндашувлар фарқланади ва бунда беморнинг хусусиятлари, ёши ва бошқа прогностик омиллар ҳисобга олинади.*

- **Тавсия этилади:** Барчага беморларнинг СК хужайраларидан бирламчи ДНК ёки РНКни ажратиб олиш ва биобанкда сақлаш ёки кейинчалик молекуляр текширувлар ўтказиш имконияти учун материални федерал марказларнинг лабораторияларига сақлаш учун юбориш [41].

**Тавсиянинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** хавф гуруҳларини тўғри аниқлаш келажакда молекуляр текширувлар ўтказиш учун бирламчи биологик материални (суяк илиги хужайраларидан ёки музлатилган хужайралардан ажратилган ДНК) сақлаш керак.

- **Тавсия этилади:** Стернал пункция пайтида диагностик материал олиб бўлмаган ("куруқ пунктат" деб аталади) барча беморларга СК нинг гистологик намунасини олиш (трепанобиопсия) ва аниқ ташхисни тасдиқлаш мақсадида бласт хужайраларини морфологик ва цитокимёвий текшириш учун СК трепанобиоптат изларини цитологик ва иммуноцитокимёвий текшириш тавсия этилади. [30,31].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилмайди:** Ушбу материални ўрганишда маълумотларнинг пастлиги сабабли зарарланган ўчоқдан (ўсманинг экстремедуляр шаклланиши) пункцион (аспирацион) биопсия ўтказиш тавсия этилмайди [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).**

### ***3.3.Бошқа диагностик текширувлар***

- **Тавсия этилади:** Репродуктив ёшдаги аёлларга ҳомиладорликни аниқлаш учун ҳомиладорлик тестини (инсон хорион гонадотропин текшируви) ўтказиш [1,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Юқори хавф остида бўлган ЎЛЛ бўлган барча беморларга ва касалликнинг қайталаниш ҳолатларида, шунингдек, уларнинг ака-укаларига потенциал СК донорини топиш учун HLA-антигенларини аниқлаш тавсия этилади [47,48].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга невропатолог, офталмолог ёки оториноларинголог маслаҳати беморнинг соматик ҳолатини аниқлаш ва бирга келадиган патологияларни ташхислаш учун керак [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Беморларнинг соматик ҳолатини аниқлаш ва гаметалар (ооцитлар, сперматозоитлар) криоконсервацияси ёки тухумдонларни ҳимоя қилиш

зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилишда аёллар учун гинеколог ва эркаклар учун уролог консултацияси тавсия этилади [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *кўрсатилган муолажалар ва текшириш усуллари бажармаслик фақат ўта оғир ҳолатларда, бемор ихтисослаштирилган муассасага терминал ҳолатда ётқизилганида ёки унинг соматик ҳолати шунақаки, махсус даволашни амалга ошириб бўлмайди - фақат паллиатив ёки бемор текширувдан ва даволанишдан бош тортса, бу ҳолатлар касаллик тарихида қайд этилиши керак.*

- **Тавсия этилади:** Ҳомиладор аёллардаги ЎЛЛ учун ҳомиладор бўлмаган аёллар каби диагностик текширувларнинг тўлиқ спектридан ўтишлари тавсия этилади, фақат стандарт рентгенологик текшириш усуллари ташқари (ҳомиладор беморларни олиб бориш бўйича клиник кўрсатмаларга қаранг) [1,49].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Ҳомиладорлик даврида диагностика мақсадида магнит-резонанс томография ва ультратовуш, шу жумладан ўпка тўқимасига қўллаш мақсадга мувофиқдир.*

- **Тавсия этилади:** Инфекцион асоратлар ривожланган тақдирда инфекция манбасини аниқлаш учун зарур бўлган текшириш усуллари (УТТ, КТ, қонни микробиологик (культурага) стерилликка текшириш; сийдикни бактериал патогенларга микробиологик (культурага) текшириш; оғиз бўшлиғи ажралмасини (сўлак) микробиологик (культурага) текшириш; инфекциянинг табиатини аниқлаш ва адекват даво тактикасини ишлаб чиқиш учун ичак микробиоценозини (дисбактериоз) текшириш) ўтказиш [27].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

#### **Терапия самарадорлигини динамик баҳолаш**

- **Тавсия этилади:** Индукция ва консолидация босқичидаги барча беморларга СК да назорат текшируви (тўш суягини пункция йўли билан (стернал пункция) СК дан цитологик препаратни олиш ва СК суртмасини (миелограмма) цитологик текшириш) беморнинг касаллик ҳолатини (ремиссия, резистентлик, қайталаниш, авж олиш) аниқлаш мақсадида ҳар бир кейинги босқич (қулай) бошланишидан олдин ёки ҳар 2 ойда бир марта (ундан кам эмас!) ўтказиш [1,2,4,5,12]

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Беморларга қўллаб-қувватловчи терапия фонида тўш суягини пункия йўли билан (стернал пункция) СК дан цитологик препаратни олиш ва СК суртмасини (миелограмма) цитологик текшириш 2 йил давомида ҳар 3 ойда бир марта ва кейинчалик даво курси тугагач 3 йиллик кузатувга қадар ҳар олти ойда бир марта беморнинг касаллик ҳолатини (ремиссия, қайталаниш) текшириш мақсадида такрорлаш [1,2,4,5,12].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *МҚК ни мониторинг қилиш учун СК олишнинг стандартлаштирилган вақтларини белгилаш зарур. МҚК мониторинги барча замонавий ЎЛЛ даволаш протоколларида асосий (калит) текширув ҳисобланади. Ўзбекистонда ҳали клиник тадқиқотлар ўтказилмаганлиги сабабли МҚК нинг стандартлаштирилган мониторингини тавсия этиши ва олинган кўрсаткичларга қараб терапевтик қарорлар қабул қилишни тасаввур қилишга ҳали барвақт. Бунинг сабаби шундаки, аксарият ҳолларда ЎЛЛ нинг даволаш дастурлари ўзгариб туради, "доза-интенсивлик" тамойиллари ва интерваллар кузатилмайди, баъзи ҳолларда эса маълум бир протоколда кўзда тутилган дорилар мавжуд эмас. МҚКни аниқлаш аллоген гематопоеitik ўзак ҳужайралари трансплантациясини (кейинги ўринларда алло-ГЎХТ деб юритилади) амалга ошириш мақсадга мувофиқлигини ҳал қилиш учун зарурдир. Шу сабабли, назорат остида бўлган, клиник тадқиқотлар назоратига киритилмаган ЎЛЛ билан касалланган барча беморларни алло-ГЎХТ трансплантациясига номзод сифатида кўриб чиқиш оқилона кўринадди, айниқса қариндошлик трансплантацияси ҳақида гап кетганда.*

*Rh -мусбат ЎЛЛ бўлган беморларда МҚК мониторинги БАРЧА (!) беморлар ва Ўзбекистон Республикаси шароитида даволанувчиларнинг асосий шартидир, чунки молекуляр жавобга эришилмаган ҳолларда тирозинкиназа ингибиторини (кейинги ўринларда-ТКИ сифатида) ўзгартириши бўйича тавсиялар талаби билан бевосита боғлиқ, [1,2, 50].*

#### **Минимал қолдиқ касаллик (МҚК)**

*Ҳозирги вақтда ЎЛЛ даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш стандарти оқим цитометрияси ва/ёки молекуляр биологик усуллардан фойдаланган ҳолда қолдиқ ўсимта ҳужайралари популяциясини (МҚК) мониторингига айланди. Ушбу усуллар жуда*

сезгир ( $10^{4-6}$  нормал гематопоестик хужайрада 1 та лейкоз хужайраси аниқланади) ва у вақт ўтиши билан лейкоз клонининг тақдирини кузатиши учун ишлатилиши мумкин. Цитостатик таъсирдан кейин МҚК ни аниқлаш ЎЛЛ бўлган беморларда энг кучли прогностик омил бўлиб, терапевтик тактикани ўзгартириши ва даволаш дастурида алло-ГЎХТ дан фойдаланиши заруратини кўрсатади.

### **МҚК ни баҳолаш усуллари**

ЎЛЛ да МҚК ни баҳолаш учун бир қанча усуллар ишлаб чиқилган. Бу усуллар сермеҳнатлиги, харажат вақти, муайян вазиятларда қўлланилиши, сезгирлиги, нархи ва бошқа баъзи жиҳатлари билан фарқланади. МҚК текширувидаги энг муҳим нарса - бу такрорий текширувлар, вақт ўтиши билан динамикани баҳолаш.

Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, МҚК ни аниқлаш ва мониторинг қилиши усуллари даволаш самарадорлигини молекуляр даражада баҳолашга имкон беради. МҚК ни баҳолаш ФАҚАТ тўлиқ клиник ва гематологик ремиссияга эришган беморларда амалга оширилади.

- **Тавсия этилади:** МҚК мониторингини оқим цитометрияси ва/ёки ПЗР усули, яъни сезгирлиги камида  $10^{-4}$  бўлган усуллар (10 000 нормал хужайрага битта ўсимта хужайрасини аниқлаш қобилияти) ёрдамида амалга оширилиши тавсия этилади [51, 52].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** FISH ёки стандарт цитогенетик текширув усули ёрдамида МҚК ни мониторинг қилиши тавсия этилмайди. Беморда МҚК ни баҳолашда терапевтик қарорлар қабул қилиши учун фақат битта усулдан фойдаланиши керак ва терапиянинг биринчи кунларидан бошлаб мониторинг ўтказилиши ва у битта лабораторияда бажарилиши керак. МҚК таҳлили СК намуналарида амалга оширилади.

### **Вақтинчалик мониторинг белгилари (нуқталари)**

Турли хил клиник текширувлар (КТ) прогностни аниқлайдиган МҚК текширувининг асосий нуқталари ва шунга мос равишда даволаш стратегиясидаги ўзгаришлар бироз фарқ қилади. Умуман олганда, тадқиқотчилар ўсимта хужайраларининг қолдиқ популяциясини 1-индукция босқичининг охирида (терапия бошланганидан 6-ҳафта) ва консолидация босқичида (терапия бошланишидан 12-16- ҳафта) баҳолайдилар. Беморларда МҚК ни баҳолаш учун вақт нуқталаридан фойдаланилган даволаш протоколига мувофиқ ва у етарли даражада амалга оширилган тақдирдагина фойдаланиши тавсия этилади (немис гуруҳи - 10 ва 16- ҳафта, француз - 6 ва 12- ҳафта

(даволаш тактикасини аниқлаш учун 6-ҳафта), Буюк Британия - 10 ва 15- ҳафта, Италия - 10-16-22- ҳафта (даволаш тактикасини аниқлаш учун 22-ҳафта)).

Россия тадқиқот гуруҳининг "ЎЛЛ-2009" протоколдан фойдаланганда, СК намуналари терапиянинг 10 ва 16-ҳафталарида таҳлил қилинади.

#### **МҚК мониторинги бўйича тавсиялар**

- **Тавсия этилади:** Барча трансплантация қилинган беморларда резистентликка (қаршиликка) шубҳа қилинган тақдирда p190 ёки p210 транскриптини реал вақтда миқдорий ПЗР орқали мониторинг қилиш тавсия этилади, бу BCR::ABL тирозинкиназа домени мутациялари скрининги билан комбинацияланиши (бирлаштирилиши) керак (BCR::ABL генидаги (22-хромосомадаги узилиш кластери ҳудуди ва 9-хромосомадаги Абельсон тирозинкиназа генининг бирлашиши натижасида ҳосил бўлган химерик ген) нуқтали мутацияларини тўғридан-тўғри кетма-кетлик усули билан молекуляр - генетик текшириш) [50].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилмайди:** Протоколларга риоя қилинмаса, МҚК мониторингини бажариш тавсия этилмайди. МҚК мониторинги фақат танланган протоколга мувофиқ, “доза-интенсивлик” тамойилига, даволашнинг интерваллари ва босқичларига риоя қилган ҳолда, адекват кимётерапия ўтказилганда муҳимдир [53].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- Беморларда МҚК ни баҳолаш турли усуллар ёрдамида амалга оширилиши мумкин, аммо у аниқ **тавсия этилади**[51,52]:

- терапияни бошлашдан олдин лейкозга хос белгиларни, беморга хос клонал ўзгаришларни, аберрант иммунофенотипни аниқлаш;

- мониторингни битта усул ёки бир вақтнинг ўзида иккита усулдан фойдаланиб (бирини алмаштирмасдан ёки бошқасига алмаштирмасдан) амалга ошириш;

- протоколларда кўзда тутилган аниқ муддатларда тавсия этилган стандартлаштирилган ёндашувлар бўйича тадқиқотни битта лабораторияда ўтказиш, агар улар етарли даражада расмийлаштирилган бўлса.

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

**3.3. Лимфобластларнинг цитокимёвий хусусиятлари (1 та текширув етарли).**

Миелопероксидаза.	Манфий.
Қора судан (липидлар).	Манфий.
PAS реакция (гликозаминогликанларнинг Шифф реактиви билан реакцияси).	Мусбат, йирик донатор
$\alpha$ – нафтилэстераза.	Манфий.
Хлорацетатэстераза.	Манфий.

### 3.4. Диагностик критерийлар [13].

Морфология. Суяк кўмиги ва Периферик қон. Цереброспинал суюқлик.	Лимфоид/дифференциаллашмаган бластлар ( $\geq 20\%$ суяк кўмиги зарарланиши). МАТ зарарланиши.
Иммунофенотиплаш. МПО.  В-қатор маркерлари: CD19, CD79a, cCD22 (камида 2 та); бошқалар: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (кара ёки lambda).  Т-қатор маркерлари: cCD3; бошқалар: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7 CD4, CD8, TCR $\alpha/\beta$ or $\gamma/\delta$ .	МПО манфий; В/Т маркерлар $> 20\%$ (CD3, CD79a $> 10\%$ ).  В-ОЛЛ: Pro-B/B-I (CD19/CD79a/cCD22+) Common/B-II (CD10+/cIgM-) Pre-B/B-III (cIgM+/sIg-) Mature-B/B-IV (sIg+).  Т-ОЛЛ T-lineage ОЛЛ: Pro-T/T-I (cCD3/CD7+) re-T/T-II (CD2/CD5) Cortical-T/T-III (CD1a+) Mature-T/T-IV (CD3+/CD1a-).
Цитогенетика/FISH/ТТ-ПЗР.	Ёмон оқибатли клинико-биологик хусусиятли ЎЛЛ: Ph+ ОЛЛ, t(4;11)+ ОЛЛ, t(1;19)+ ОЛЛ, бошқа юқори хавф гурӯҳидаги цитогенетика.

**Агар тиббий муассасада ушбу молекуляр нуқсонларни аниқлашнинг иложи бўлмаса, тўлиқ цитогенетик маълумотларни олгандан сўнг, бошқа лабораторияда мумкин бўлган молекуляр таҳлил қилиш учун дастлабки диагностика намунасидан материални сақлаш керак!!!**

### 3.5. Инструментал текширувлар:

Қорин бўшлиғи ва талоқнинг УТТ: жигар ва талоқ ўлчамларининг катталаниши;

Периферик ва қорин бўшлиғи лимфа тугунлари УТТ: лимфа тугунлари ўлчамларининг катталашishi ва тузилишидаги ўзгаришлар;

Кўкрак қафаси компьютер томографияси: ўпка тўқимасида инфилтратив ўзгаришлар, кўкрак ичи ва кўкс оралиғи лимфа тугунлари катталашishi;

ЭКГ: юрак мушакларида импульслар ўтказувчанлигининг бузилиши;

ЭхоКГ: юрак етишмовчилиги белгилари (ФВ<60%), қисқарувчанликнинг камайishi, диастолик дисфункция, ўпка гипертензияси, клапанлар нуқсонлари ва регургитацияси;

ЭФГДС: эзофагит, гастрит, бульбит, дуоденит белгилари (юзаки, катарал, эрозив, ярали).

### **ЎЛЛ нинг диагностик алгоритмлари. (Жадвал)**

## Асосий текширувлар.

- ОАК лейкоцитар формула билан бирга ва тромбоцитлар сонини аниқлаш.

СК ни цитологик текшириш (миеллограмма).

СК хужайраларини иммунофенотиплаш: касалликнинг вариантыни аниқлаш, бунда маълум бир антигенлар мавжудлиги ва таъсирчанлигининг яққол намоён бўлишига боғлиқ:

- В-лимфобластлар учун хос бўлган антигенлар– CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+, яна бўлиши мумкин CD34+, CD20+;
- Т-лимфобластлар учун хос бўлган антигенлар – CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+ [2].

Суяк кўмиги цитокимёвий текшируви - PAS-мусбат гранулалар;

Миелопероксидаза реакцияси ва бошқа миелоид цитохимик реакцияларга манфий бўлган лимфобластлар дифференциаллашмаган деб аниқланади.

Нейролейкозни аниқлаш учун орқа мия суюқлиги хужайраларини цитологик текшириш учун люмбал пункция.

## Генетик текшириш

Суяк кўмигини стандарт цитогенетик текшириш (камида 20 та метафаза текшириш).

Флуоресцент in situ гибридизация текширув усуллари, шу жумладан зондлар асосий қайталанган генетик нуқсонларни аниқлаш учун; агар стандарт цитогенетик усул билан маълумотга эга бўлмасак, В-хужайрали ЎЛЛ ва аралаш фенотипли ЎЛ бўлган ҳолларда t(9;22) (q34; q11) – BCR::ABL и t(4;11) – MLL-AF4 транслокациясини аниқлаш.

ТТ-ПЦР В-вариантли BCR::ABL1 транскриптини аниқлаш (миқдорий ва сифатий), шу билан бирга (p190, p210) транскриптини аниқлаш.

**NB!** Агар тиббий муассасада ушбу молекуляр нуқсонларни аниқлашнинг иложи бўлмаса, тўлиқ цитогенетик маълумотларни олгандан сўнг, бошқа лабораторияда мумкин бўлган молекуляр таҳлил қилиш учун дастлабки диагностика намунасидан материални сақлаш керак.

## Қўшимча текширувлар

Биоптатни (ёнбош суяги қирраси) гистологик текшириш– «қурук» пунктатлар олинганда.

КТ ва/ёки ЯМРТ кўкрак сегменти, қорин сегменти, бош, кичик чаноқ (кўрсатма бўйича контрастли) –инфилтратив аъзолар ўлчами, тузилиши, ҳосилалар ва эркин суюқлик бор-йўқлигини баҳолаш. Контрастли бош КТ/МРТ неврологик симптомларда.

Шикоят, анамнез йиғиш – мавжудлигида ва пайдо бўлганда. Умумий ҳолатни баҳолаш (ECOG / ЖССТ).

Биохимик қон таҳлили (глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин,

аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, ишқорий фосфатаза, ЛДГ, билирубинлар, мочевино, умумий оксил, сийдик кислотаси). Ўсимта лизис синдромини аниқлаш учун: ЛДГ, сийдик кислота, калий, кальций, фосфор.

Коагуляцион тестлар: протромбин вақти, халқаро нормаллаштирилган нисбатлар (МНО), фибриноген, активанган қисман тромбопластин вақти, Д-димер.

Умумий сийдик таҳлили (гематурия кузатилиши мумкин).

Вирусли инфекциялар учун ПЗР (вирусли гепатитлар, цитомегаловирус, оддий герпес вируси, Эпштейн-Барр вируси, Varicella/Zoster) вируси, ВИЧ.

### **Инструментал текширувлар**

**Қорин бўшлиғи аъзолари ва талоқнинг УТТ** – жигар ва талоқ ўлчамларининг катталашини. Кўрсатмага кўра мойк халтаси УТТ.

**Периферик ва қорин ичи лимфа тугунларининг УТТ**– лимфа тугунлар ўлчамининг катталашини ва тузилишидаги ўзгаришлар.

**Кўкрак сегменти КТ** – ўпка тўқимасидаги инфильтратив ўзгаришлар, кўкрак ичи лимфа тугунлари ва кўкс оралиғи аъзолари ўлчамининг катталашини.

**ЭКГ** –юрак мушакларида импульслар ўтказувчанлигининг бузилиши.

**ЭхоКГ** - юрак етишмовчилиги белгилари (ФВ<60%), қисқарувчанликнинг камайиши, диастолик дисфункция, ўпка гипертензияси, клапанлар нуқсонлари ва регургитацияси;

**ФГДС** - эзофагит, гастрит, бульбит, дуоденит белгилари (юзаки, катарал, эрозив, ярали).

**Диагностик алгоритм [14-16].**



### 3.6. Дифференциал диагностика [17-19].

Ташхис	Дифференциал диагностикани асослаш	Текширув	Ташхисни истисно қилиш мезонлари
Бифенотипли ўткир лейкоз.	Аралаш имунофенотипли бласт хужайралари популяциялари. Лимфоид маркерларнинг биргаликда ифодаланиши.	Суяк кўмигини цитологик ўрганиш. Суяк кўмигини оқим цитофлюориметрияси ИФТ (ўткир лейкозлар панели).	ЖССТ ва Лейкозларни имунологик хусусиятлари бўйича Европа гуруҳи (EGIL) шкаласи бўйича балларда баҳолаш
Ходжкин лимфомаси. Миелофиброзли Ходжкин бўлмаган лимфома. Йирик донатор лимфоцитлардан иборат лейкоз	Лимфопрлиферати в синдром.	Суяк кўмиги ва лимфа тугунларининг цитологик текшируви. Суяк кўмиги ИФТ. Суяк кўмигини гистологик ва иммуногистокимёвий текшириш.	Кўп сонли Березовский- Штейнберг хужайралари, эозинофиллар ва гранулоцитлар, ИФТ СД30 ва СД15 ижобий. Лимфоцитларнинг

			ўчоқли ёки диффуз пролиферацияси ва/ёки миелофиброз белгилари.
СМЛ, бластли инкироз.	Периферик кон ёки суяк кўмигида бласт хужайралари. Лейкоцитлар даражаси $>10 \times 10^9/\text{л}$ .	Суяк кўмигини цитологик, цитогенетик текшириш. Суяк кўмигини FISH (t 9;22 BCR::ABL) усули ёрдамида текшириш.	Сезиларли спленомегалия. Гранулоцитар каторнинг барча оралиқ шакллари мавжудлиги. "Лейкемик ўпирилиш" йўқ. Нейтрофил лейкоцитоз чапга то бластларгача силжиган. Суяк кўмиги кўп хужайрали, эритроид катор гиперплазияси. p190 транскрипсиясини аниқланиши СМЛ ни истисно қилишга имкон беради.
СМПК, бластли инкироз.	Лейкоцитоз (лейкоцитлар миқдори $\geq 11 \times 10^9$ ). Спленомегалия пайпасланади. ЛДГ даражаси ошади.	Суяк кўмигини цитологик текшириш. Суяк кўмигини гистологик текшириш. Периферик конни молекуляр-генетик текшириш. Суяк кўмигини стандарт цитогенетик текшириш.	Мегакариоцитлар пролиферацияси ва атипияси, суяк кўмигининг ретикулинли/ ёки коллагенли фибрози билан бирга келиши; ифодаланган ретикулинли фиброз бўлмаса, суяк кўмиги

			хужайралари гранулоцитар қатор хужайралари пролиферацияси ва эритропоз сусайиб кетиши ҳисобига ошади. 1 ёки ундан кўп миелоид ўсик дисплазияси. JAK2, CALR или MPL мутацияларининг мавжудлиги.
ЎМЛ.	Периферик қонда, суяк кўмигида бласт хужайралари.	Суяк кўмигини Цитологик, Цитогенетик текшириш, иммунофенотиплаш	МПО мусбат. Бласт хужайраларига нисбатан миелоид антигенларнинг таъсирчанлиги.
Промиелоцитар лейкоз.	Панцитопения. Периферик қонда, суяк кўмигида бласт хужайралари. Геморрагик синдром.	Суяк кўмигини Цитологик, Цитогенетик текшириш.	Суяк кўмигида бластлар инфильтрацияси (20% дан ортиқ) ва кўплаб Ауэр таёқчали гипергрануляр промиелоцитларнинг топилмаслиги. t(15;17) (q22; q12); ген PML RAR $\alpha$ транслокациясининг йўқлиги.
Мантей хужайралари лимфомаси.	Лимфоаденопатия. ЛДГ нинг ошиши. Бластлар аниқланиши.	Иммунофенотиплаш. Гистологик, Иммуногистохимик текшириш.	Етук хужайрали тугунли ўсма, тугунли-диффуз ёки диффуз типда ўсиши.

		Цитогенетика/FISH.	IgM и IgD синфидаги юзаки иммуноглобулинлар, CD 20 ва CD 79a мусбат, CD5, CD43 и FMC7 мусбат. Ядровий циклин D1нинг мусбат бўялиши характерли. t(11;14) (q13;q32) транслокацияси.
Плазматик хужайрали лейкоз	Бласт хужайралари периферик қонда, суяк кўмигида. Суяк кўмигини моноклонал плазмоцитар инфильтрацияси	Иммунокимёвий текшириш (қон, сийдик иммунофиксацияси); Иммуноглобулинлар; Суяк кўмигини цитологик текшириш.	Периферик қонда плазматик хужайралар ( $\geq 20\%$ ва $\geq 2 \times 10^9/\text{Л}$ )

### 3.7. ЖССТ таснифига мувофиқ аралаш фенотипли ўткир лейкоз диагностикаси мезонлари [20]

<p><b>Миелоид қатор</b> МПО (оқим цитометрияси, иммуногистокимё, цитокимё) ёки моноцитонд дифференциацияси (қуйидагилардан камида 2 таси: натрий фторидни ингибирловчи <math>\alpha</math>-нафтил ацетатэстераза, CD11c, CD14, CD64, лизоцим).</p>
<p><b>T-лимфоид қатор</b> Цитоплазматик CD3 (<math>\epsilon</math>-занжирдаги CD3 антителаси ёрдамида цитофлуориметрик; иммуногистохимик (СК трепанобиопсияси материалени текшириш учун) неспецифик поликлонального анти-CD3 ёрдамида) ёки юзаки CD3 (аралаш фенотипли ўткир лейкоз диагностикасида кам қўлланилади).</p>
<p><b>B-лимфоид қатор</b> CD19 + нинг кучли ифодаси ва қуйидаги маркерлардан бири билан: CD79a, сyтCD22, CD10; ёки кучсиз CD19 + ва қуйидаги маркерларнинг камида 2 тасининг кучли ифодаси билан бирга: CD79a, сyтCD22, CD10.</p>

#### 4. Амбулатория даражасида даволаш тактикаси (усуллари):

Ph-салбий (-) ЎЛЛ ташхиси қўйилган беморлар меркаптопурин ва метотрексатли қўллаб-қувватловчи кимётерапия олади; Ph+ ЎЛЛ бўлган беморларга тирозинкиназа ингибиторлари амбулатория шароитида, умумий қон таҳлили назорати остида қўлланилиши мумкин.

Дори номи	Ҳисоб-китоб дозаси	Эслатмалар
Меркаптопурин.	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	Лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ҳар кунги дозани коррекциялаш (созлаш).
Метотрексат.	20 мг/м <sup>2</sup> ичишга	Ҳафтада 1 марта.
Қўллаб-қувватловчи терапия ҳар куни 6-меркаптопурин ва ҳар ҳафтада метотрексат киритишдан иборат. Даво давомийлиги 2,5-3 йил оптимал ҳисобланади.		

**Меркаптопурин ва метотрексатнинг дозаси лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб киритилади.**

лейкоцитлар сони	тромбоцитлар сони	6-МП дозаси
2,0x10 <sup>9</sup> /л дан кўп	100x10 <sup>9</sup> /л дан кўп	<b>100%</b>
1,0x10 <sup>9</sup> /л дан то 2,0x10 <sup>9</sup> /л гача	50x10 <sup>9</sup> /л дан то 100x10 <sup>9</sup> /л гача	<b>50%</b>
1,0x10 <sup>9</sup> /л дан кам	50x10 <sup>9</sup> /л дан кам	-

**Ph+ ОЛЛ ташхиси тасдиқлангандан сўнг ТКИ препаратлари буюриш кўрсатилган.**

Дори номи		Эслатма
1-қатор иматиниб	400-800мг/сут	ичишга
2-қатор нилотиниб	600-800мг/сут	ичишга
2-қатор бозутиниб	500 мг/сутки	ичишга
3-қатор дазатиниб	100-140мг/сут	ичишга
3-қатор понатиниб	45мг/сут	ичишга

**NB!** ТКИ препаратлари узок вақт давомида, танаффусларсиз қабул қилинади (қон параметрлари пасайганда ёки токсиклик ривожланганда доза коррекция қилинади/терапиянинг бошқа йўналишига ўтказиш гематолог томонидан амалга оширилади).

Терапиянинг самарадорлигини баҳолаш учун гематологик, цитогенетик ва молекуляр генетик кўрсаткичлар мониторингини ўз вақтида ўтказиш керак.

#### 4.1 Дори воситаларсиз даволаш:

Тартиб: умумий хавфсизлик;

Парҳез: №15 парҳез столи (умумий).

#### 4.2 Дори воситалари билан даволаш:

**Муҳим дори-дармонлар рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан):**

<b>Доривор гуруҳ</b>	<b>Халқаро патент билан тасдиқланмаган дори воситасининг номи</b>	<b>Қўллаш усули</b>	<b>Ишончлик даражаси</b>
Антинеопластик дори воситаси.	Меркаптопурин	Ичишга	В
	Метотрексат	Ичишга	А
Таргет терапия.	Иматиниб	Ичишга	А
	Дазатиниб	Ичишга	А
	Нилотиниб	Ичишга	А
	Понатиниб	Ичишга	А
Ўсмага қарши дори воситалар токсик таъсирини сусайтирувчи дори воситалар.	Ондансетрон	В/и, Ичишга	С

NB! Қўшимча дори воситалар даволаш протоколига мос равишда асоратлар ривожланганда амалга ошрилади.

**Қўшимча дори воситалар рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):**

<b>Фармакотерапевтик гуруҳ</b>	<b>Халқаро патент билан тасдиқланмаган дори воситасининг номи</b>	<b>Қўллаш усули</b>	<b>Ишончили к даражаси</b>
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига юбориш оғиз орқали	А
	Ганцикловир	Вена ичига юбориш	С
	Валацикловир	оғиз орқали	В

Қон ивиш тизимиға таъсир этувчи дори воситалари	Гепарин	Вена ичига юбориш тери остига юбориш	С
	Аминокапрон кислота	Вена ичига юбориш	С
	Гемостатик губка (шимгич)	маҳаллий	С
	Надропарин	тери остига юбориш	С
	Эноксапарин	тери остига юбориш	С
	Антиингибитор коагулянтли комплекс	Вена ичига юбориш	С
	Этамзилат	Вена ичига юбориш оғиз орқали	В
	Транексам кислота	Вена ичига юбориш	В
	Викасол	Вена ичига юбориш оғиз орқали	А
Замбуруғға қарши дори воситалари	Амфотерицин В	Вена ичига юбориш	С
	Вориконазол	Вена ичига юбориш оғиз орқали	В
	Итраконазол	оғиз орқали	В
	Каспофунгин	Вена ичига юбориш	В
	Микофунгин	Вена ичига юбориш	В
	Флуконазол	Вена ичига юбориш оғиз орқали	С
	Анидулафунгин	Вена ичига юбориш	В

	Позаконазол	оғиз орқали	В
Ўсмага қарши дори воситаларини токсик таъсирини сусайтирадиган дори воситалари	Лейковорин	Вена ичига юбориш	А
	Дексаметазон	Вена ичига юбориш Кўз томчиси	А
	Аллопуринол	оғиз орқали	В
	Месна (Уромитексан)	Вена ичига юбориш	А
Антибактериал дори воситалари	Пиперациллин тазобактам	Вена ичига юбориш	А
	Офлоксацин	Вена ичига юбориш	С
	Амикацин	Вена ичига юбориш	В
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига юбориш	С
	Гентамицин	Вена ичига юбориш	-
	Метронидазол	Вена ичига юбориш	А
	Ванкомицин	Вена ичига юбориш	А
	Имипенем	Вена ичига юбориш	А
	Колистиметат натрий	Вена ичига юбориш	А
	Меропенем	Вена ичига юбориш	А
	Линезолид	Вена ичига юбориш	А
	Левифлоксацин	Вена ичига юбориш оғиз орқали	-
	Цефтазидим	Вена ичига юбориш	А
	Цефепим	Вена ичига юбориш	С
Ципрофлоксацин	Вена ичига юбориш	С	

		оғиз орқали	
	Эртапенем	Вена ичига юбориш	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига юбориш оғиз орқали	А
Цитотоксик ва ёрдамчи дори воситалари	Винкристин	Вена ичига юбориш	А
	Метотрексат	Интралюмбал киритиш	А
	Циклофосфамид	Вена ичига юбориш	В
	Меркаптопурин	оғиз орқали	В
	Гидроксимочевина	оғиз орқали	В
	Флударабина фосфат	Вена ичига юбориш	А
Гематологик беморларда оғрикни колдирувчи асосий гуруҳ дори воситалари	Парацетамол	Вена ичига юбориш оғиз орқали	А
	Диклофенак	Вена ичига юбориш оғиз орқали	В
	Декскетопрофен	Вена ичига юбориш	А
	Ибупрофен	Вена ичига юбориш оғиз орқали	В
	Нимесулид	Вена ичига юбориш оғиз орқали	А
	Толперизон	Вена ичига юбориш	А
	Прегабалин	Вена ичига юбориш	А
	Трамадол	Вена ичига юбориш	А
	Фентанил	Вена ичига юбориш	А
	Морфин	Вена ичига юбориш	А
Г-КСФ -	Филграстим	тери остига юбориш	А

гранулоцитларколониясини стимулловчи омил (ўсиш омиллари)			
	Эмпэгфилграстим	тери остига юбориш	A
	Иммуномодуляторлар Нормал инсон Иммуноглобулини	Вена ичига юбориш	A
Энтерал ва парентерал озиклантирувчи моддалар Плазма ва бошқа қон компонентлари ўрнини босувчилар	Альбумин 20%	Вена ичига юбориш	A

#### 4.3 Хирургик аралашувлар: йўқ

**4.4 Кейинги бошқарув [21]:**Протоколга мувофиқ даволаш тугагандан сўнг, беморлар 2,5-3 йил давомида қўллаб-қувватловчи терапия олади. Касаллик ремиссияси сақлаб қолинган ҳолатда қўллаб-қувватловчи терапияси тугаганидан кейин беморлар яшаш жойи гематологи томонидан "Д" назоратга олинадиган ва 5 йил давомида кузатилади.

#### 4.5 Даволашнинг самарадорлиги ва диагностика усуллари хавфсизлиги кўрсаткичлари [22-25].

Ҳолат жавоби.	Жавобни баҳолаш мезонлари.
Тўлиқ ремиссия.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Циркуляциядаги лимфобластлар ёки экстрамедуляр зарарланишлар йўқлиги;</li> <li>● Лимфаденопатия, спленомегалия, тери / милк / мойк ҳалтаси инфилтрациялари / МАТ зарарланиш белгилари йўқлиги;</li> <li>● Учала ўсиқли гемопоз ва бластлар &lt;5%;</li> <li>● Нейтрофилларнинг мутлоқ сони &gt; 1000 / мкл;</li> <li>● Тромбоцитлар &gt; 100,000 / мкл;</li> <li>● 4 ҳафта ичида қайталаниш кузатилмайди;</li> <li>● МҚК ка сезгир молекулярли зондлар манфий (сезгирлик <math>\geq 10^{-4}</math>).</li> </ul>

Қон таҳлилида тўлиқ тикланиш бўлмаган тўлиқ ремиссия.	Тўлиқ ремиссиянинг барча мезонларига жавоб беради, тромбоцитлар сони ёки мутлоқ нейтрофиллар сони бундан мустасно. <b>NB!</b> МҚК ни баҳолаш морфологик баҳолашга киритилмаган, аммо албатта баҳоланиши керак.
Касалликнинг чидамлилиги. (Рефрактерлиги)	Индукцион курсдан сўнг тўлиқ жавобга эриша олмаслик.
Касалликнинг ривожланиши.	Циркуляциядаги бластлар ёки суяк кўмигидаги бластларнинг мутлоқ сони камида 25% га ошиши ёки касалликнинг экстремедулляр ривожланиши.
Касалликнинг қайталаниши.	Тўлиқ ремиссиядан кейин қон ёки суяк кўмигида (>5%) ёки ҳар қандай экстремедулляр соҳада бластларнинг қайта пайдо бўлиши.

<b>Ҳолат жавоби</b>	<b>Нейролейкозда жавоб мезонлари</b>
Ремиссия.	Орқа мия суюқлигида лейкоцитлар сонидан қатъий назар лимфобластларнинг йўқолишига эришиш; ташхис қўйиш вақтида орқа мия суюқлигида лейкоцитлар <5/мкл лимфобластлар мавжуд бўлган беморлар ёки орқа мия суюқлигида лейкоцитлар $\geq 5$ /мкл лимфобластлар мавжуд бўлган беморлар.
МАТ қайталаниши.	Орқа мия суюқлигида лейкоцитлар $\geq 5$ /мкл лимфобластлар билан бирга аниқланиши ёки МАТ лейкози клиник белгилари, масалан юз нерви фалажи, бошқа сабабларсиз мия/ кўзнинг шикастланиши ёки гипоталамик синдромни аниқланиши.

#### **Экстремедуляр зарарланишларда жавоб мезонлари:**

- Бўйин/кўкрак сегменти/қорин сегменти/кичик чанок аъзолари УТТ ёки КТ томир ичига контраст юбориш орқали ва ПЭТ/КТ кўрсатмага кўра.

### **5. КАСАЛЛАНИНГ ТУРИГА ҚАРАБ КАСАЛХОНАГА ЁТҚИЗИШГА КЎРСАТМА:**

#### **1) режалаштирилган касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар**

- ЎЛ ташхисига шубҳа/тасдиқланганда.
- Кимётерапия, таргет (мақсадли) терапия ва бошқа турдаги даволаш курсларини ўтказиш.
- ЎЛЛ қайталаниши диагностикасида.

- Гемопозитик ўзак ҳужайраларида гаплоидентик/аллоген трансплантация ўтказиш.

- Graft/allo СК трансплантацияси олдин/кейин тазорат текшируви.
- Ўрнини босувчи гемокомпонент терапиясини ўтказиш.

**2) шошилич касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар.**

- ЎЛ ва ЎЛЛГа шубҳа қилинган беморларда фавқулодда вазиятлар:
  - лейкоцитоз  $100 \times 10^9$ /лдан ортиқ
  - кимётерапия курсидан кейин нейтропения туфайли фебрил иситма ва инфекция асоратлар;
  - геморрагик синдром;
  - тромботик асоратлар;
  - шошилич қон ўрнини босувчи гемокомпонент терапияси ўтказишга эҳтиёж;
  - асосий касалликнинг кечиши натижасида келиб чиққан ёки даволаниш натижасида ривожланган бошқа тизимли касалликлар.

**6. Касалхона даражасида даволаш тактикаси:**

Муҳим дори-дармонлар рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан):

Дори гуруҳи	Халқаро патент билан тасдиқланмаган дори воситасининг номи	Қўллаш усуллари	Ишончлилик даражаси
Антинеопластик дори воситалари.	Меркаптопурин	оғиз орқали	В
	Метотрексат	Вена ичига юбориш	А
	L-Аспарагиназа	Вена ичига юбориш	В
	Циклофосфан	Вена ичига юбориш	А
	Бусульфан	Вена ичига юбориш	А
	Тиотепа	Вена ичига юбориш	В
	Цисплатин	Вена ичига юбориш	В
	Винкрестин	Вена ичига юбориш	А
	Даунорубицин	Вена ичига юбориш	А
	Доксорубицин	Вена ичига юбориш	А
	Идарубицин	Вена ичига юбориш	В
	Цитарабин	Вена ичига юбориш	А
	Флударабин	Вена ичига юбориш	В
	Неларабин	Вена ичига юбориш	В

	Бортезомиб	тери остига юбориш	В
	Мелфалан	Вена ичига юбориш	А
	Этопозид	Вена ичига юбориш	А
Таргет терапия.	Иматиниб	оғиз орқали	А
	Дазатиниб	оғиз орқали	А
	Нилотиниб	оғиз орқали	А
	Понатиниб	оғиз орқали	А
	Асциминиб	оғиз орқали	А
	Ритуксимаб	Вена ичига юбориш	А
	Венетоклак	оғиз орқали	А
	Блинотумомаб	Вена ичига юбориш	А
	Инотузумаб озогамицин	Вена ичига юбориш	А
Ўсмага қарши дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дори воситалари.	Ондансетрон	В\и, оғиз орқали	С
	Лейковорин	Вена ичига юбориш	А
	Дексаметазон	Вена ичига юбориш Кўз томчилари	А
	Аллопуринол	оғиз орқали	В
	Месна (Уромитексан)	Вена ичига юбориш	А

### 6.1 ЎЛЛ кимётерапиясининг асосий тамойиллари

ЎЛЛни даволашда кимётерапиянинг ҳар қандай тамойилида терапиянинг бир неча асосий босқичлари мавжуд - индукция (ремиссияга эришиш), консолидация (ремиссияни мустаҳкамлаш), қўллаб-қувватловчи терапия ва нейролейкозни олдини олиш (даволаш).

Мақсади ўсимта миқдорини сезиларли даражада камайтириш ва ТР га эришиш бўлган дастлабки даволаш даври **ремиссия индукцияси даври** деб аталади. ЎЛЛ ни даволашда ҳар бири 4 ҳафта давом этадиган иккита индукцион фаза қўлланилади, улар орасида танаффус назарга олинмаган. Айнан шу даврда цитостатик воситаларни қўллаш фонида СК даги лейкоз хужайралари сони тахминан 100 марта камаяди, яъни ТР ни аниқлаш вақтида СК да ўсимта хужайраларининг 5% дан камроғи морфологик аниқланади. Импульсли ёндашувни қўллашда (Нурер-CVAD дастури) иккита курс индукция босқичи ҳисобланади - Нурер-CVAD нинг 2 ҳафталик курси ва танаффусдан кейин юқори дозали цитарабин\*\* ва метотрексат\*\* курси. Кўпгина ҳолларда, 1-индукцион фазадан кейин (ёки Нурер-CVAD нинг 1-курсидан кейин) ва фақат баъзи беморларда (10-30%) -

индукциянинг 2-босқичидан кейин (ёки юқори дозали цитарабин\*\* ва метотрексат\*\*нинг 2-курсиясидан кейин) ТРга эришилади [54-58].

ЎЛ терапиясининг иккинчи босқичи **консолидация ремиссия** (эришилган антитумор таъсирининг мустаҳкамланиши). Ҳозирги вақтда кўп ҳолларда консолидация ЎЛЛ ни даволашда энг агрессив ва юқори дозали босқичдир. Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкоз хужайралари сонини имкон қадар камайтиришдир. Кўпинча 1-2 та бундай курслар тақдим этилади, кейин қўллаб-қувватловчи терапиядан олдин реиндукция дастурлари (узоқроқ, индукцион терапияга (ИТ) ўхшаши) ишлатилиши мумкин. Шунини таъкидлаш керакки, цитопеник синдром ва асоратларнинг турларига қараб, протоколда назарда тутилган консолидация босқичларини алмаштириб қўллаш мумкин [54-58].

Консолидация босқичи тугагандан сўнг, **қўллаб-қувватловчи даволаш даври** бошланади, яъни қолган ўсимта клонида ремиссия индукцияси даврига қараганда пастроқ дозаларда цитостатик таъсирни давом эттириши [54-58].

Ҳозирги вақтда ЎЛЛда барча дастур терапиясининг асосини дифференциаллашган таъсир ташиқил этади: 1) иммунологик етук В - ЎЛЛ учун анти-СД20 моноклонал антителалар билан биргаликда кучли қисқа импулс эффектнинг самарадорлиги исботланган (90% 5 йиллик РЯ) [59]; 2) Ph-мусбат ЎЛЛ учун самарадорликнинг асосий омилли abl-тирозинкиназа ингибиторларини қўллашдир (80% 3 йиллик яшовчанлик) [50]; 3) ўсимта хужайраларининг минимал қолдиқ популяциясининг давом этиши аниқланган беморлар учун - алло-ГЎХТ [53,60].

Ҳар хил даволашни талаб қилувчи ЎЛЛ нинг учта асосий гуруҳини ажратиб кўрсатиши тамойил жиҳатдан зарур: 1) В-етук ЎЛЛ; 2) Ph -мусбат ЎЛЛ; 3) Ph -манфий ЎЛЛ.

- **Тавсия этилади:** Ph-мусбат ЎЛЛ да ТКИ ларининг 1-қатордаги иматиниб\*\* дан бошлаб фойдаланиш, кейинчалик ўсимта хужайраларининг минимал қолдиқ популяциясини ва BCR-ABL киназа доменида мутациялар мавжудлигини мониторинг қилиш асосида таргет таъсирни модификациялаш. [62]

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси А (далилларнинг ишончлилик даражаси - 1).**

**Изоҳлар:** Бу таъсир доимий бўлиши керак. Ph-мусбат ЎЛЛ да кимётерапия ҳажми ҳали ҳам мунозара мавзусидир. Минимал цитостатик таъсир (ёки фақат глюкокортикоидлар ёки винкристин\*\* билан комбинацияланган глюкокортикоидлар) ва кучлироқ (ЎЛЛ ни даволаш учун классик кимётерапия протоколлари, юқори дозали импульсли протоколлар) қўлланилади..

- **Тавсия этилади:** Катта ёшдаги беморларда Rh-салбий ЎЛЛ ни даволашда асосан иккита кимётерапия тамойилидан фойдаланиш тавсия этилади: 1) импульсли, юқори дозали, сўнгра узлуксиз қўллаб-қувватловчи терапия (Hyper-CVAD дастури); 2) кўпроқ анъанавий (стандарт) - 8-9 ҳафталик узлуксиз индукция, кейин такрорий юқори дозали миелоаблатив курслар ва кейинги қўллаб-қувватловчи даволаш (Илова А3.1 га қаранг) [54,63].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** катталардаги Rh-салбий ЎЛЛ ни даволаш бўйича энг йирик тадқиқот гуруҳлари натижалари, кимётерапия тамойилига қараб, А3.2 иловасида акс эттирилган. Жадвалдаги маълумотларни умумлаштирганда шуни таъкидлаш мумкинки, умуман олганда, хавф гуруҳига ва ёшига қараб ўзгариб турадиган ЎЛЛ билан оғриган катта беморларнинг 5 йиллик умумий яшовчанлиги (кейинги ўринларда УЯ) 45-55% ни ташкил қилади.

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ билан оғриган беморлар, айниқса юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларда терапевтик самарага эришиш учун ГЎХТ сифатида аутологик (кейинги ўринларда ауто- ГЎХТ деб юритилади) ёки аллоген (қариндошдан ёки қариндош бўлмаган HLA мос келадиган донор - алло- ГЎХТ) усулини бажариш [53,60].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

**Изоҳлар:** Ўзбекистон Республикасида ауто- ГЎХТ кўпинча Т - хужайра ЎЛЛ ни даволашда охирги юқори дозали консолидация сифатида қаралади. Чет эл тадқиқотларида Rh-мусбат ЎЛЛ нинг молекуляр ремиссияси давридаги беморларга ауто- ГЎХТ тавсия этилади. Алло- ГЎХТ юқори хавф остида бўлган ЎЛЛ бўлган беморларни даволашнинг мажбурий босқичи бўлиб, унинг самарадорлиги цитостатик таъсирдан кейин қолган ўсимта клонини доимий иммунологик назоратни шакллантириши билан боғлиқ (“хўжайинга қарши трансплантат” реакцияси).

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга нейролейкозни профилактика ёки керак бўлганда даволаш тавсия этилади [13,40].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

**Изоҳлар:** бу босқич дастурли даволашнинг барча даврларига тақсимланади - ремиссия индукцияси, консолидация ва қўллаб-қувватловчи даволаш. Одатда,

нейролейкознинг олдини олиши (асосий давр - 5-6 интралюмбал дорилар киритилади) ИТ даврида амалга оширилади, сўнгра консолидация ва қўллаб-қувватловчи терапиянинг турли босқичларда профилактик пункциялар (ўртача ҳисобда профилактик люмбал пункциялар сони 15-20 бўлиши керак) турли частоталарда амалга оширилади. Нейролейкозни даволаш турли тамойилларга мувофиқ амалга оширилади. Дастлаб цитостатик дориларнинг интралюмбал инъекциялари орқа мия суюқлиги кўрсаткичлари нормаллаштирилгунга қадар ва орқа мия суюқлиги таҳлилининг камида 3 та нормал натижаси олинмагунча, ҳар 2-3 кунда 1 марта частота билан амалга оширилади. Кейин пункциялар олти ой давомида ҳар 2-3 ҳафтада бир марта частотада амалга оширилади, сўнгра профилактика режимига ўтади. Кўпгина ҳолларда, бошни 2400 рад дозаси билан нурлантириши талаб қилинмайди. Ушибу ёндашув фақат турли сабабларга кўра (анатомик хусусиятлар, люмбал пункцияни кўтара олмаса (чидамлилиги йўқ)) цитостатик дориларни люмбал юбориши орқали нейролейкознинг олдини олиши имкони бўлмаган беморларда қўлланилиши мумкин. Шунингдек, рефрактер нейролейкоз ҳолатларида (5-6 марта дори-дармонларни қабул қилишдан кейин тўлиқ жавоб йўқлиги) бошнинг нурланишидан фойдаланиши масаласи кўриб чиқилади.

## 6.2. Даволаш самарадорлигининг прогностик омиллари

- **Тавсия этилади:** Хавф гуруҳини баҳолаш ва аниқ даволаш протоколига мувофиқ алло - ГЎХТ нинг биринчи ТР даврида фойдаланиш учун кўрсатмаларни аниқлаш мақсадида хавф омилларидан фойдаланиш [12].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

**Изоҳлар:** *ЎЛ да прогностик омиллар ҳақидаги ҳолат адекват кимётерапия пайдо бўлиши билан пайдо бўлди, чунки фақат стандарт дастурлардан фойдаланиш касалликнинг маълум клиник, морфологик, иммунофенотипик, цитогенетик ва молекуляр - генетик хусусиятларига эга бўлган беморларда эффе́ктага эришиши мумкин ёки имконсизлигини аниқлашга имкон беради. Стандарт протоколларни қўллашда муваффақиятсизлик сабабларини батафсил ўрганиш хавф гуруҳларини шакллантиришига ва шунга мос равишда ушбу беморларни даволашда янги дифференциал ёндашувларни яратишига туртки бўлади. Шунини таъкидлаш керакки, беморда ноқулай прогностик омилнинг мавжудлиги ҳеч қандай ҳолатда паллиатив терапияга ўтиш учун асос бўла олмайди. Барча прогностик омиллар фақат бундай беморларда унинг самарадорлигини оширадиган терапияни ўзгартириш имконияти контекстида қўлланилади ва ўрганилади.*

*ЎЛЛ бўлган катта ёшли беморларда камида йигирма йил давомида даволанишига жавоб бериш билан боғлиқ хавф омиллари ўзгаришсиз қолди. Истисно - бу етук иммунофенотипга эга бўлган Rh -мусбат ЎЛЛ ва В - ЎЛЛ бўлиб, улар махсус терапевтик таъсирларни талаб қилувчи мутлақо алоҳида гуруҳларга ажратилган (мос равишда ТКИ ва блокки иммунокимётерапияси мос равишда) ва натижада прогностик сезиларли даражада ўзгарган.*

*Ph - салбий ЎЛЛ да, терапиянинг кучайишига қарамай, турли хил тадқиқот гуруҳларининг турли протоколларида сезиларли миқдордаги алло-ГЎХТ кўрсатилиши, маълум клиник ва лаборатория параметрлари, худди бир неча ўн йиллар олдин бўлгани каби, касалликнинг прогнозини аниқлашда давом этмоқда. Ph -салбий В-хужайра ЎЛЛ учун, кўпчилик тадқиқотчилар томонидан тан олинган хавф омиллари: каттароқ ёш (30 ёш ва ундан кўп), бошланғич лейкоцитоз ( $30 \times 10^9$  /л ёки ундан кўп), эрта фенотип (эрта пре-В ёки В I EGIL таснифи бўйича), ЛДГ нинг 2 марта ёки ундан кўп ортиши, кечроқ (35 кундан ортиқ) TP га эришиши, t(4;11) ни аниқлаш. T - хужайрали ЎЛЛ учун - эрта ва етук иммунофенотиплар (EGIL таснифи бўйича TII ва TIV), бошланғич лейкоцитоз ( $100 \times 10^9$ /л ёки ундан кўп), TP га кеч эришиши. Бундан ташқари, сўнгги ўн йил ичида барча ЎЛЛ учун прогнознинг асосий омили МҚК ни баҳоловчи кўрсаткичга айланди: агар у даволашдан кейинги 6 ой ичида  $10^4$  усул сезгирлиги билан аниқланса, прогноз салбий деб ҳисобланади. ЎЛЛ бўлган беморлар учун терапевтик тактикани белгилайдиган хавф гуруҳини аниқлаш фақат маълум бир беморда қўлланиладиган протокол доирасида амалга оширилиши керак [1,2,4,5,12].*

*Даволаш протоколига риоя қилмаслик, дори дозаларини тартибсиз камайтириш, протоколда кўзда тутилмаган даволанишсиз узоқ вақт оралиги кимётерапия протоколининг қўпол бузилиши сифатида кўриб чиқилади ва бундай беморларни даволаш натижалари жуда ҳам ёмон беморлар сифатида баҳоланиши керак [1,2].*

### **6.3. МҚК нинг прогностик аҳамияти**

*Маълумки, TII/консолидация терапиясидан сўнг давомий МҚК Ph - мусбат ва Ph - салбий ЎЛЛ да давом этаётган кимётерапияга қарамай, ёмон прогноз ва юқори частотали қайталанишлар билан боғлиқ [53,64-69].*

*Молекуляр қайталанишлар ҳам жуда ёмон омил ҳисобланади. СК да МҚК аниқлангандан то тўлиқ гематологик қайталаниш авж олиш ривожланишигача бўлган ўртача вақт тахминан 2-4 ойни ташкил қилади.*

- **Тавсия этилади:** Ph+ ЎЛЛ ва Ph- ЎЛЛ даги молекуляр қайталанишни даволаш ҳеч бўлмаганда катталардаги ЎЛЛ да ривожланган морфологик қайталаниш учун ишлаб чиқилган стандартларга мувофиқ тавсия этилади [66-68].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси А (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

**Изоҳлар:** Ph+ ЎЛЛ молекуляр қайталаниши бўлса, ТКИ ни ўзгартириш керак, самарали ТКИ ни тайинлаш учун BCR-ABL генининг мутацион ҳолатини ўрганиш тавсия этилади. Бундан ташқари, Ph- ва Ph+ ЎЛЛ да блинатумомаб\*\* дан фойдаланиш юқори

самарали эканлиги кўрсатилди [70], шу жумладан, молекуляр қайталаниш ёки МҚК нинг давомийлиги ҳолатларида ТКИ ларни қўшиш билан. Молекуляр қайталанишининг мавжудлиги экспериментал дориларни қўллаш бўйича клиник тадқиқотларга киритилган мезон бўлиши мумкин.

Касалликнинг қайталанишсиз кечиши нуқтаи назаридан салбий прогноз омили ГЎХТдан олдин ҳам, кейин ҳам МҚК ни аниқлашдир. МҚК аниқланган беморларда қайталанишни ривожланиш эҳтимоли сезиларли даражада юқори.

- **Тавсия этилмайди:** Муайян даволаш протоколига аниқ риоя қилинмаган беморларда битта МҚК тадқиқоти асосида терапевтик тактикани ўзгартириш тўғрисида қарор қабул қилиш тавсия этилмайди [51,52].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **6.4. Rh– ЎЛЛ билан касалланган беморларни даволаш.**

##### **55 ёшгача бўлган беморлар учун ИТ дастурини танлаш**

Турли тадқиқот гуруҳлари турли хил даволаш режимларидан фойдаланадилар (А3.1 иловаси) ва ЎЛЛ ни даволаш учун ягона протокол йўқ. Терапиянинг умумий принципи – фаза олди ҳолатини амалга ошириш, ремиссияга эришиш (индукция), ремиссияни мустаҳкамлаш, қўллаб-қувватлаш терапияси.

- **Тавсия этилади:** Rh-салбий ЎЛЛ билан 55 ёшгача бўлган беморларга ЎЛЛ - 2009 протоколига мувофиқ терапия ўтказиш (А3.1 иловасига қаранг) [63].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ ни даволаш бўйича Россия педиатрия гуруҳининг протоколи - МВ-2008 (А3.1 иловасига қаранг) 30 ёшгача бўлган ёш беморлар учун муқобил сифатида тавсия этилади [71].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси Б (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ - 2009 протоколига муқобил сифатида немис (GMALL), француз (GRAAL) ва америкалик (MDAndersonCRC – Hyper CVAD) тадқиқотчиларнинг даволаш дастурларидан фойдаланиш (терапия дастурлари А3.1-иловада келтирилган) [72–76].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Врач томонидан танланган махсус даволаш протоколига қараб ЎЛЛ учун даволаш стратегиясини белгиловчи хавф омилларидан фойдаланиш

(“Даволаш самарадорлигининг прогностик омиллари” 3.2 бўлимига қаранг) [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Танланган даволаш протоколидан қатъи назар,  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$  бўлган ЎЛЛ беморлар жуда юқори хавф гуруҳига киритилиши керак ва энг бошидан уларнинг барчаси алло-ГЎХТ ўтказиши имконияти эътиборга олини керак.

- **Тавсия этилади:** Ҳар қандай протоколни қўпол равишда бузган тақдирда, беморларни жуда юқори хавф гуруҳига ўтказиш ва алло- ГЎХТ ни ўтказиш имконияти тўғрисида қарор қабул қилиш тавсия этилади (“Даволаш самарадорлигининг прогностик омиллари” 3.2 бўлимига қаранг) [ 1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **Фаза олди ҳолати (Предфаза)**

Фаза олди ҳолати барча диагностика чоралари тугагандан сўнг дарҳол бошланиши керак.

- **Тавсия этилади:** Ташхис тасдиқланган барча беморларга циторедуксия ва преднизолонга\*\* сезувчанликни аниқлаш мақсадида преднизолон\*\* билан предфазани бошлаш тавсия этилади [77].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Глюкокортикостероидлар билан монотерапия ЎЛЛ учун дастлабки босқич - дастлабки терапиянинг асосидир. Фаза олди ҳолатининг давомийлиги 7 кун бўлиб, кейин дарҳол I индукция босқичига тўғри келади. Фаза олди ҳолати гематология бўлимига оғир инфекцион асоратлар, метаболик касалликлар ва / ёки оғир қон кетиши (антибиотиклар ва замбуруғга қарши воситалар, трансфузион терапия, ўрин босувчи терапия, коагуляцион омиллар, аллопуринол\*\*/разбуриказа\*\*) билан ётқизилган беморларни барқарорлаштиришига имкон беради ва индукциянинг I-босқичи кечиктирмасдан ёки минимал оғишлар билан бошланади. Фаза олди ҳолати давомида цитогенетик диагностика ўтказилади, бу Rh-мусбат ЎЛЛ билан касалланган беморларни аниқлаш ва Rh+ ЎЛЛ учун камроқ токсик протокол ёрдамида улар учун индукциянинг биринчи босқичини дарҳол бошлаш имконини беради. Ўсимта ҳужайралари преднизолонга\*\* жуда сезгир бўлган ЎЛЛ билан касалланган катта ёшли беморларнинг кичик қисми мавжуд ва 7 кунлик глюкокортикоид монотерапиясидан сўнг тўлиқ ремиссияга (кейинги ўринларда TP деб юритилади) эришиши мумкин. Бир қатор протоколларда префаза мажбурий компонент эмаслигига қарамай, масалан, MDACRC

*(Hyper-CVAD) дастурида, хорижий тадқиқотлар маълумотларига кўра, фаза олди босқични бажариши ниҳоятда муҳим.*

### **Индукция ремиссия**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга Rh-салбий ЎЛЛ даволаш учун танланган протоколга мувофиқ индукцион терапия курсига қатъий риоя қилиш [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Индукциянинг I босқичи энг муҳим ҳисобланади, унинг давомийлиги 4 ҳафта (ёки Hyper-CVAD протоколида 2 ҳафта). Айнан ТИ нинг ушбу босқичида токсик ва инфекцион асоратларнинг энг кўп сони қайд этилади, кутилаётган эрта ўлим даражаси тахминан  $\geq 5\%$  ни ташиқил қилади.*

*Ушбу даврда қон плазмасидаги гемостазни, тромбоцитопенияни, анемияни, инфекцион асоратларни, метаболик касалликларни (қандли диабет), руҳий касалликларни, неврологик симптомларни, ўткир гепатитни, панкреатит ва бошқаларни даволашни ва мониторинг қилишни ўз ичига олган қўшимча терапиянинг барча кўламини ўтказиши керак. Ўта оғир асоратлар ва/ёки чуқур цитопения (лейкоцитлар мклда 500 ҳужайрадан кам) ривожланса, цитостатик терапияни тўхтатиши (преднизолондан\*\* ташиқари) ва асоратлар тuzатилгандан кейин ва қон кўрсаткичлари тиклангандан сўнг, тўхтатилган жойдан бошлаб давом эттириши керак.*

*Барча даволаш дастурларига винкристин\*\*, преднизолон\*\* ва антрациклинлар (даунорубицин\*\*) киради.*

*Муайян глюкокортикостероид гормонидан фойдаланиши (преднизолон\*\*, метилпреднизолон\*\*, дексаметазон\*\*) танланган даволаш протоколи билан белгиланади. Преднизолон\*\* баъзан дексаметазон\*\* билан алмаштирилади, унга нисбатан сезувчанлик баҳолангандан сўнг, чунки дексаметазон\*\* кучлироқ цитостатик таъсирга эга ва МАТ га кириб боради. Россиянинг "ЎЛЛ-2009" протоколида преднизолон\*\* дексаметазон\*\* билан бошлангич нейрорлейкоз аниқланганда ёки 7-кунда, агар предфазадан кейин СК да бласт ҳужайраларининг улуши 25% га тенг ёки ундан ошса, алмаштирилади. Дексаметазон\*\* кўпроқ заҳарли ҳисобланади ва жиддий инфекциялар хавфини камайтириши учун диққат билан мониторингни талаб қилади. Антрациклинларга келсак, даунорубицин\*\* ни оптимал дори деб ҳисоблаш мумкин. Уларни қўллаш усули фарқ қилиши мумкин (кетмакет 3 кун, ҳафтада 1 марта, 2 ҳафтадан кейин 2 марта), аммо бу параметр ТР га эришиши частотасига ва уларнинг давомийлигига таъсир қилмайди.*

*Аспарагиназа\*\* кўпинча индукциянинг I босқичида қўлланилади, кейинчалик у ЎЛЛ учун бутун даволаш дастури давомида ишлатилиши мумкин. Ушбу дори ТР давомийлигини*

оширади, деб ишонилади (лекин унга эришиши эҳтимоли эмас). Бироқ, токсик реакциялар ривожланиши туфайли аспарагиназани\*\* ерта бекор қилиши узоқ муддатли натижаларга таъсир қилмайди, коагуляцион гемостазнинг бузилиши тез-тез (60% дан ортиқ) кузатилади ва коагуляцион параметрларни кузатишини талаб қилади, агар керак бўлса, анти тромбин III ва/ёки фибриногенни алмаштиришини талаб қилади. Юқори фаолликка эга Пегилланган аспарагиназа\*\* индукция протоколларида ишлатилиши мумкин. Уни қўллаш болалардаги ЎЛЛ ни даволаш учун рус протоколида жуда эрта (индукциянинг 3-кунда) ёки кейинроқ бўлиши мумкин. Вояга етган беморлар учун оптимал доза ҳар 2 ҳафтада бир марта 1 мг/м<sup>2</sup> ни ташиқил қилади.

ИТ нинг I босқичида учта дори билан (метотрексат\*\*, цитарабин\*\*, дексаметазон\*\*) профилактика мақсадида 5 та люмбал пункция ўтказилиши керак.

Индукциянинг II босқичи кўпгина протоколларда 3-4 ҳафта давом этади ва циклофосфамид\*\*, цитарабин\*\* ва меркаптопуриннинг\*\* стандарт дозаларини қўллашни ўз ичига олади. Ушбу босқичда люмбал пункциялар ҳам амалга оширилади.

Нурер-CVAD протоколида ИТнинг 2-босқичи цитарабин\*\* ва метотрексат\*\*ни ўз ичига олган юқори дозали курсдир.

Ушбу индукция босқичидан кейин TP га эриша олмаслик рефрактерлик (чидамлилиқ) деб ҳисобланади ва беморлар иммунофенотипик вариантга қараб сезиларли даражада фарқ қилувчи ЎЛЛ нинг рефрактер шаклларини даволаш дастурларига ўтказилади. КТ протоколлари А3.1 иловасида келтирилган.

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга, даволаш бошланганининг 15-кундан бошлаб, кимётерапиянинг бутун муддати давомида, #ко-тримоксазол [сулфаметоксазол + Триметоприм]\*\* (кунига бир марта 480 мг) билан Пневмоцистли пневмония профилактикасини ўтказиш тавсия этилади [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

#### **Консолидация**

- **Тавсия этилади:** Индукция босқичини тугатгандан сўнг TP га эришган барча беморлар консолидация даволаш босқичини қатъий равишда индукция ўтказилган протоколга мувофиқ ўтказишлари керак [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** TP-консолидацияга эришгандан сўнг амалга ошириладиган терапия турли даволаш протоколларида ўзининг интенсивлиги билан сезиларли даражада фарқланади. Кўпгина Европа тадқиқот гуруҳлари юқори дозали цитарабин\*\* ва

*метотрексат\*\* бир неча курсларини ўз ичига олган юқори дозали протоколлардан фойдаланадилар, улар сезиларли миелосупрессив таъсирга эга ва узоқ муддатли миелотоксик агранулоцитоз ва даволанишсиз даврлар билан бирга келади. Кенг қўлланиладиган Америка Нурер-CVAD протоколи консолидация босқичини 4 босқичли индукцияга ўхшаши кетма-кет ўзгарувчан курслар деб атайди, улардан иккитаси юқори дозали [54]. Аслини олганда бошқача ёндашув – бу доимий паст дозали цитостатик таъсирга эга Россиянинг «ЎЛЛ-2009» протоколидаги консолидация босқичи. Индукциянинг II босқичини тугаши ва консолидация босқичини боиланиши ўртасидаги интервал 7 кунни ташиқил этади, консолидациянинг барча бошқа босқичлари (1-3 босқичлар) узлуксиз амалга оширилади. «ЎЛЛ-2009» протоколидаги 4-консолидация (А3.1-иловага қаранг) 3 кунлик дексаметазон\*\* фонида юқори дозада (1,5 г/м<sup>2</sup>)метотрексат\*\* бир марталик инъекцияси ва бир марталик аспарагиназа\*\* инъекцияси билан ифодаланади; консолидация 5 – 3 кунлик дексаметазон\*\*ва бир марталик аспарагиназа\*\*ни юбориши фонида кунига 2 марта 2 г/м<sup>2</sup> дозада цитарабин\*\*ни бир кунлик юбориши [63].*

*Шуни таъкидлашни истардимки, гематология марказларида метотрексат\*\* концентрациясини мониторинг қилишни деярли имкони йўқ, бу юқори дозали терапияни бажаришни қатъий талаб қилади. Натижада, метотрексат\*\* ни юқори дозада бир марта қўллаш ҳам препаратнинг токсиклиги билан боғлиқ ўлимга олиб келади. Шу муносабат билан, бошқа хорижий даволаш дастурларини танлаган гематологларнинг эътиборини шунга қаратиши керакки, ушбу протоколларда метотрексат\*\* юқори дозаларда қайта-қайта қўлланилиши ва метотрексат\*\*нинг белгиланган дозаларда етарли мониторингсиз қўлланилиши ўлимга олиб келиши хавфи юқори.*

- **Тавсия этилади:** беморлар метотрексат\*\*ни даволаш протоколларига мувофиқ юқори дозаларда қўллаш, метотрексат\*\*ни етарли даражада чиқарилмаганлиги сабабли оғир нохуш ҳодисаларни олдини олиш мумкин бўлган гематология марказларида олиб борилади, қайсики, қон зардобидаги препарат концентрациясини ўлчанади ва ёмон оқибатлар олди олинади. Бундай имконият бўлмаса, юқори дозали курсларсиз протоколларни танлаш тавсия этилади [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** барча беморлар протоколларнинг вақт қоидаларига қатъий риоя қилишлари керак [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга, консолидациянинг барча босқичларида пневмоцистли пневмонияни профилактикаси сифатида #ко-тримоксазол [сулфаметоксазол + триметоприм]\*\* (кунига бир марта 480 мг) ўтказиш буюрилади [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

#### **Нейролейкоз профилактикаси ва давоси**

*ЎЛЛ терапиясининг асосий компоненти сифатида марказий асаб тизими шикастланишининг олдини олишни бошлаш тизимли ИТ бошланиши билан бир вақтда амалга оширилади[1,2,4,5].*

- **Тавсия этилади:** Нейролейкозни олдини олиш учун барча беморларга орқамия канали пункция қилиниб, учта дори воситаси интралюмбал юборилади: метотрексат\*\* (15 мг), цитарабин\*\* (30 мг), преднизолон\*\* (40 мг) ёки дексаметазон\*\* (4 мг) танланган протокол схемасига мувофиқ (А3.1-иловага қаранг) [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** барча беморларга биринчи марта кимётерапия препаратларини даволовчи-профилактик мақсадида диагностик орқа мия канали пункцияси орқали эндолюмбал киритиш тавсия этилади.

- **Тавсия этилмайди:** Юқори бошланғич лейкоцитозда (50 мингдан ортиқ), терапиянинг 1-кунида люмбал пункцияни амалга ошириш тавсия этилмайди; травматик пункция вақтида орқа мия суюқлигининг бласт хужайралари билан ифлосланишини олдини олиш учун уни амалга оширишни периферик қондаги бласт хужайралари сони камайгунга қадар қолдирилиши керак [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга орқа мия суюқлигини микроскопик текшириш, саноқ камерасида хужайраларни ҳисоблаш (цитозни аниқлаш) ва/ёки нейролейкозни истисно қилиш/тасдиқлаш учун орқа мия суюқлиги хужайраларини цитологик текшириш [40].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** нейролейкоз таъхиси орқа мия суюқлигида бласт хужайралари (ҳар қандай миқдорда) ёки 15/3 дан ортиқ (ёки микролитрда 5 хужайра) цитоз ҳолатида аниқланади.

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга, агар биринчи диагностик люмбал пункция пайтида нейрорлейкоз ташхиси қўйилган бўлса, гематоэнцефал тўсиқдан ўтадиган дори сифатида дексаметазон\*\* (даволаш протоколига мувофиқ дозалар - А3.1 иловасига қаранг) ўтказилиши тавсия этилади [77].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 2).**

#### **Қўллаб-қувватловчи терапия**

*Қўллаб-қувватловчи терапия катталардаги ЎЛЛ стандарт терапиясининг ажралмас ва зарур қисмидир, етук В-лимфоцитли ЎЛЛ бундан мустасно. Унинг давомийлиги ўртача 2 йил.*

- **Тавсия этилади:** Ph- ЎЛЛ билан оғриган беморларга (В-ЎЛЛ нинг етук вариантини даволашдан ташқари) қўллаб-қувватловчи терапия сифатида ҳар куни меркаптопурин\*\*, метотрексат\*\* (доза ушбу беморлар учун қўлланиладиган даволаш протоколига мувофиқ, А3.1 иловасига қаранг) – ҳафтада 1 марта, глюкокортикостероид гормонлар пульслари ва винкрестин \*\* – ойда бир марта тавсия этилади [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *даволашнинг ушбу босқичи миелотоксик агранулоцитоз ривожланиши билан асоратланиши мумкин, шунинг учун цитостатик дориларнинг дозаларини коррекциялаш бўйича тавсияларга қатъий риоя қилиши керак.*

- **Тавсия этилади:** Беморларга цитопеник синдром ривожланиши билан боғлиқ инфекция асоратлар сонини минималлаштириш мақсадида ушбу бемор учун қўлланиладиган даволаш протоколида кўрсатилган дозани камайтириш бўйича тавсияларни ҳисобга олган ҳолда қўллаб-қувватловчи терапиясини олиб бориш тавсия этилади (А3.1 иловасига қаранг) [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилмайди:** Алло-ГЎХТ дан сўнг қўллаб-қувватловчи терапияси тавсия этилмайди (истисно Ph/BCR::ABL-мусбат ЎЛЛ, бунда алло- ГЎХТ дан кейин ТКИ фойдаланиш 2 йил давомида кўрсатма ҳисобланади) [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Ауто - ГЎХТ дан сўнг беморларга дори дозаларини камайтириш, мунтазам клиник ва биокимёвий қон текширувлари натижаларини ҳисобга олган ҳолда ва инфекция асоратлар бўлмаганда қўллаб-қувватловчи терапия

тавсия этилади [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга пневмоцистли пневмонияни олдини олиш учун барча қўллаб-қувватловчи терапияси давомида #ко-тримоксазол [сулфаметоксазол + триметоприм]\*\* (кунига бир марта 480 мг) қабул қилиш [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

#### **Лимфобластли лимфомаларни даволаш**

- **Тавсия этилади:** Экстремедуляр зарарланишларнинг барча ҳолатларида (ҳатто СК зарарланиши бўлмаса ҳам) беморларни ЎЛЛ даволаш протоколи бўйича даволаш тавсия этилади (А3.1 иловасига қаранг) [14].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Агар консолидациянинг барча босқичларини бажаргандан сўнг ҳам кўкс оралиғи ўлчами катталашганлигича қолса (3 см ва ундан кўп), барча кўкс оралиғи шикастланган беморларга консолидация охирида ёки ауто - ГЎХТ дан кейин 36 Гр дозада масофавий нурланиш терапиясини ўтказиш [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *ЎЛЛ да лимфа тугунлари, жигар, талоқ, кўкс оралиғи лимфа тугунлари ва тимуснинг шикастланиши экстремедуляр деб ҳисобланмайди, чунки юқорида кўрсатилган органлар тананинг лимфа тизимининг бир қисмидир ва ЎЛЛ жараёнида уларнинг иштирок этиши касалликнинг умумий кўринишидир. Экстремедулярларга нейролейкоз (юқorigа қаранг), тери (тери лейкоидлари), юшио тўқималар, суяклар, мияклар, тухумдонлар ва бошқалар шикастланишлари киради.*

#### **6.5. Кекса беморларда Ph– ЎЛЛ**

- **Тавсия этилади:** 55 ёшдан ошган беморларда даволашни кортикостероидлар билан фаза олди давридан бошлаш тавсия этилади (дозалаш А3.1-иловада келтирилган протоколга мувофиқ) [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** 55 ёшдан ошган, Ph-салбий ЎЛЛ бўлган, қоникарли соматик ҳолатга эга, оғир бирга келадиган патологияси бўлмаган беморларга

цитостатик дориларни камайтирилган дозаларда, кейин эса консолидация ва қўллаб-қувватловчи терапия курсларини ўтказиш тавсия этилади (А3.1 иловаси, ЎЛЛ - 2009 протоколи 55 ёшдан ошган беморлар учун) [1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилмайди:** ЎЛЛ 65 ёшдан ошган беморларга ўлим хавфи юқори бўлганлиги сабабли алло - ГЎХТ ни қўллаш тавсия этилмайди [78].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** 65 ёшдан ошган беморларга цитостатик дориларнинг дозасини коррекциялаш орқали кимётерапия дастурлари бўйича даволаш (А3.1-иловага қаранг) [1,2,4,5,78].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Қониқарсиз соматик ҳолатда бўлган ва/ёки оғир бирга келадиган патологияси бўлган Ph-салбий ЎЛЛ бўлган беморларга паллиатив терапия – касаллик белгиларини бартараф этиш, трансфузион воситалар билан ўринбосувчи терапия ўтказиш [78].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

#### **6.6. Ph+ ЎЛЛ беморларни ТИ билан даволаш.**

- < 55 ёш бўлган беморлар ёки алло - ГЎХТ ўтказишга номзодлар учун иматиниб\*\* (600 мг/сут) билан 4-5 дори воситаси асосида кимётерапия комбинацияси билан даволаш тавсия этилади (даволаш схемаси учун А3.1 иловасига қаранг) [50] .

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** ЎЛЛ бўлган беморларнинг ~30% да  $t(9;22)$  транслокациясини ва шунга мос равишда химерик BCR-ABL транскриптини аниқлаш BCR-ABL тирозинкиназа фаоллигини бостирадиган иматиниб\*\*, 1-авлод ТКИ дан фойдаланишга имкон беради, ЎЛЛ нинг ушбу шаклини даволашда, монорежимда беморларнинг 70% да гематологик жавобга эришишга имкон беради, TP га эришиш даражаси атиги 19-20% ҳолларда. Шу муносабат билан, ҳозирги вақтда беморларнинг 90-95% да TP га эришиш, шунингдек, ГЎХТ олдидан жавоб сифатини яхшилаш учун цитотоксик дориларни қўллаган турли комбинацияланган усуллар ишлаб чиқилмоқда.

- **Тавсия этилади:** ГЎХТ га номзод бўлмаган 55 ёшдан ошган беморларга иматиниб\*\* ли даво билан бирга глюкокортикостероидлар ва/ёки кимётерапия кўшибд аволаш тавсия этилади [78].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

**Изоҳлар:** 55 ёшдан ошган беморларни даволашда терапевтик ёндашувлар асосий терапия сифатида асосан иматиниб\*\* (суткасига 800 мг/сут дозада) ва оғиз орқали преднизолон\*\* (40 мг/м<sup>2</sup> суткалик дозаси), шунингдек паст интенсификдаги кимётерапия режимлари (винкрестин\*\* ва дексаметазон\*\*) билан биргаликда қўллаш орқали терапия интенсифигини камайтиришига қаратилган.

- **Тавсия этилади:** Барча беморлар танланган протоколга мувофиқ нейролейкоз профилактикасини бажариш (А3.1 иловасига қаранг) [40].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Иматиниб\*\* гематоэнцефал тўсигидан етарлича ўта олмайди ва унинг орқа мия суюқлигидаги концентрацияси қон плазмасидаги концентрациянинг атиги 1-2% га етади. Шунинг учун Ph+ ЎЛЛ бўлган барча беморлар актив нейропрофилактикага муҳтож.

#### **Индукциядан кейинги терапия**

- **Тавсия этилади:** Кўрсатма бўйича ака-ука ёки қариндоши бўлмаган донорларга Алло-ГЎХТ тавсия этилади ва улар юқори хавф остида бўлган беморлар ҳисобланади ("Даволаш самарадорлигининг прогностик омиллари" 3.2 бўлимига қаранг) [48,53].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** МҚК-салбий беморларда НЛА-бир хил донор бўлмаганда ауто-ГЎХТ ни ўтказиш авсия этилади, сўнгра ТКИ лар билан қўллаб-қувватловчи терапия буюрилади [79].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

#### **Қўллаб-қувватловчи терапия**

- **Тавсия этилади:** Ph + ЎЛЛ бўлган барча беморларга ТКИ ва оғиз орқали кимотерапия комбинациясидан фойдаланиш [50].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

### **Кекса беморларда Rh-мусбат ЎЛЛ терапияси**

- **Тавсия этилади:** 55 ёшдан ошган барча Rh-мусбат ЎЛЛ беморларга ТИ иматиниб\*\* +/- стероидлар +/- винкрестин\*\*, сўнгра консолидация ва қўллаб-қувватловчи терапиясини ўтказиш тавсия этилади (протокол схемаси А3.1 иловасига қаранг) [ 50,78].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Rh-мусбат ЎЛЛ бўлган 55 ёшдан ошган беморларга трансплантацион ўлим хавфини ва қўшма касалликлар хавфини баҳолагандан сўнг миелоаблатив бўлмаган кондиционер режимлар билан алло-ГЎХТ ўтказиш [78].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Катта ёшли беморларда даволаниш натижалари болалар ва ўрта ёшли катталарга қараганда сезиларли даражада ёмонроқдир. Бу беморларнинг соматик ҳолати ва кекса ёшдаги бирга келадиган касалликлар, шунингдек, ушбу ёш гуруҳидаги беморларга хос бўлган ноқулай прогноз омиллари туфайли интенсив терапиянинг чекланган имкониятлари билан изоҳланади. ЎЛЛ билан касалланган кекса беморлар ҳозирги вақтда ёшга оид протоколлардан фойдаланишни талаб қиладиган алоҳида беморлар гуруҳи сифатида аниқланади. Кекса ёшдаги ЎЛЛ гуруҳи деб, тадқиқотларнинг аксарияти 55 ёш ва ундан катта ёшдаги беморларни ўз ичига олган. Бундан ташқари, 55 ёшдан ошган беморларнинг 30-50% ини Rh+ ЎЛЛ ташкил этади.

### **Трансплантациядан кейинги даврда даволаш стратегиялари**

- **Тавсия этилади:** Алло-ГЎХТ дан сўнг қўллаб-қувватловчи терапия сифатида иматиниб\*\* дан фойдаланиш (А3.1-илова); Бундан ташқари р190 ёки р210 транскриптлари аниқланганда, агар иматиниб\*\* резистентлиги билан боғлиқ мутациялар бўлмаса, ушбу терапия тавсия этилади [80].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Иматиниб\*\*га чидамлилик ривожланганда 2-авлод ТКИ ларига (дазатиниб\*\*, #нилотиниб\*\*) ўтиш (А3.1 илова) [80].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** Препаратни танлаш мутация ҳолатини таҳлил қилишга асосланган бўлиши керак.

### **Қайталаниш (Рецидив)**

- **Тавсия этилади:** Касалликнинг қайталаниши кузатилган ЎЛЛ беморларга дазатиниб\*\* ва #нилотиниб\*\* дан фойдаланиш уларга қаршилик билан боғлиқ мутациялар бўлмаса тавсия этилади (А3.1-иловага қаранг) [50].

### **Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Rh+* ЎЛЛ даги бласт хужайралари орттирилган генетик нуқсонлар билан тавсифланади, буунинг прогнозига сезиларли таъсир қилади ва касалликнинг ривожланишига олиб келади. Катталарда *Rh* хромосомасидан ташқари цитогенетик нуқсонларнинг мавжудлиги ҳолатларнинг тахминан учдан бирида қайд этилади. Иматиниб\*\* билан ТР га эришган беморларнинг тахминан 50% - 80% ида 1 йил ичида қайталаниш ривожланади, бу кўпинча *BCR-ABL* киназ доменидаги нуқтали мутацияси билан боғлиқ бўлиб, *BCR-ABL* ферментини препаратга нисбатан бефарқ қилади. *Rh+* ЎЛЛ билан касалланган беморларнинг иматиниб\*\* фонидида қайталанишининг тахминан 80% *bcr-abl* мутациясига эга, улардан *T315I (T315II)* устунлик қилади. Ушбу мутациялар аниқ генетик беқарорлик натижасида тасодифий пайдо бўлиши мумкинлиги ҳақида далиллар мавжуд, бу хужайраларга ТКИ нинг танлаб таъсир қилиши шароитида ўсиш устунлигини беради.

Дазатиниб\*\* - *BCR-ABL*, *SFK*, эфрин рецепторлари киназалари, *PDGFR* ва *Kit* киназаларининг кўп таргетли ингибитори. Дазатинибни\*\* иматиниб\*\* билан солиштирганда фаолроқ дори ҳисобланади ва киназа доменининг иматиниб\*\*га чидамли конформацияларида самарали. У ёввойи турдаги пролиферация ва киназа фаоллигини, шунингдек, *T315I* мутациясидан ташқари 15 та *BCR-ABL* мутант вариантыдан 14 тасини ингибирлашга қодир. II фазадаги клиник текширувда *Rh+* ЎЛЛ ли иматиниб\*\* га чидамлилиги бўлган беморларда, шунингдек иматинибга\*\* тоқат қила олмайдиган беморларда дазатиниб\*\* самарадорлиги тасдиқланган. Дазатиниб\*\*га нисбатан бардошлилик яхши, лекин кўпинча III–IV даражали гематологик токсиклик билан, айниқса касалликнинг ривожланган босқичларида асоратланади. Ушбу препаратнинг гематологик бўлмаган ножўя таъсирлари орасида диарея, кўнгил айниши, бош оғриги, периферик шиш ва плевра бўшлигига сув йиғилиши мавжуд. Бироқ, дазатиниб\*\* га қаршилик ҳам муаммо бўлиб, унинг энг кенг тарқалган сабаби *T315I* мутациясидир.

Ҳозирги кунда #нилотиниб\*\* ва #бозутиниб\*\* иматиниб\*\* ва дазатиниб\*\*га муқобил сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Шу билан бирга, улар ҳали ЎЛЛ ни даволаш учун расмий рўйхатга олинмаган. У ёки бу ТКИ ни буюриши мутация ҳолатини аниқлагандан сўнг амалга оширилиши керак.

## 6.7. Ўткир лимфобластли лейкозни даволашда махсус ҳолатлар

### Гиперлейкоцитозлар

- **Тавсия этилади:** Барча симптомсиз кечган гиперлейкоцитозли беморларга, агар лейкоцитлар сони  $>300 \times 10^9/\text{л}$ , шунингдек, лейкоцитлар сони  $>150 \times 10^9/\text{л}$  бўлган лейкостазнинг клиник кўриниши бўлса, лейкоцитозферез сеансларини ўтказиш [80].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** ЎЛЛ нинг боиланишида гемограммадаги лейкоцитлар сони  $>100 \times 10^9/\text{л}$  ЎЛЛ нинг 10-30% ҳолатларида кузатилади ва ЎЛЛ нинг бошқа турларида бўлгани каби, ноқулай прогноз омили ҳисобланади. Кўпинча ЎЛЛ даги гиперлейкоцитоз ёшлик даврида, эркакларда Т-хужайрали вариантыда (38% ҳолларда лейкоцитлар сони  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ), кўкс оралиги шикастланишлари, массив гепатоспленомегалия, нейролейкоз, шунингдек, Rh+ ЎЛЛ ва МЛЛ-лейкозда ривожланади. ЎЛЛ да гиперлейкоцитознинг клиник кўриниши лейкостазнинг намоён бўлишидан келиб чиқади. Бироқ, уларнинг оғирлик даражаси ўткир мийелобластли лейкоз (бундан буён матнда ЎМЛ деб юритилади) билан солиштирганда сезиларли даражада камроқ ва шунга мос равишда эрта ўлим даражаси паст (2-6%). Тўқималарнинг гипоксия белгилари, ДВС - синдроми (тарқалган интраваскуляр коагуляция синдроми), органларнинг дисфункцияси, геморрагик асоратлар, шу жумладан марказий асаб тизими (2-3%), шунингдек, ўпка тўқималарининг шикастланиши билан намоён бўладиган ўткир респиратор дистресс синдроми (бундан буён матнда ЎРДС деб юритилади) (6%) ва буйрак етишмовчилигининг ривожланишида лейкостазнинг клиникаси камроқ учрайди. ЎЛЛ да бу ҳолатни даволаш, биринчи навбатда, кимётерапия бошланганда ўсма лизис синдроми ва ДВС – синдромини олдини олишга қаратилган. Шу мақсадда лейкоцитаферез қўлланилади, аммо ЎЛЛ да уларнинг самарадорлиги ЎМЛ га қараганда сезиларли даражада паст.

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ЎЛЛ ташхиси қўйилган пайтдан бошлаб аллопуринол\*\* билан даволаш, адекват гидратация терапияси (3 л/м<sup>2</sup> гача) ва керак бўлганда инфузиялар ва ҳалқали диуретиклар ёрдамида мажбурий диурезни ўтказиш ўсма лизис синдромининг олдини олиш учун тавсия этилади. [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

- Преднизолон\*\*ли предфазада лейкоцитлар сони тез камайган барча беморларда ўсимта хужайраларининг токсик парчаланиш маҳсулотларини олиб

ташлаш учун плазмаферез тавсия этилади [81].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга ўсма лизис синдромининг олдини олиш тавсия этилади [81].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

### **Ҳомиладорлик даврида ЎЛЛ**

Ҳомиладорлик билан боғлиқ ўсмаларнинг частотаси нисбатан паст бўлиб, барча ҳомиладорликларнинг 0,02-0,1% ни ташкил қилади. Ҳомиладорлик даврида лейкоз кам учрайди (тахминан 75 000–100 000 ҳомиладорликдан 1 таси). Уларнинг аксарияти ЎЛ, учдан бир қисми ЎЛЛ. Ушбу патологик ҳолатларнинг нисбий камлиги ката истиқболли тадқиқотлар ўтказиш, даволаш тамойиллари ва натижаларини баҳолашни қийинлаштирадиган асосий чекловчи омил ҳисобланади; натижада фақат кичик ретроспектив тадқиқотлар ва алоҳида ҳолатлар тасвирланган. Шунингдек, ҳомиладорлик кўпгина клиник тадқиқотларда истисно мезонидир, бу ҳам ушбу беморларни олиб бориш ва уларни даволаш натижаларини баҳолашда ягона ёндашувларни ишлаб чиқиш имкониятини чеклайди. Кўп марказли клиник текширувлар (ЎЛЛ-2009) (*Clinical Trials.gov: NCT01193933*) доирасида ҳомиладорликнинг турли босқичларида ЎЛЛ таъхиси қўйилган аёлларни киритишга қарор қилинди.

ЎЛЛ нинг иммунологик вариантларини тақсимлаш ЎЛЛ бўлган беморларнинг умумий популяциясига тўғри келади: В-ЎЛЛ 68% ҳолларда Т-ЎЛЛ 32% ҳолларда таъхис қўйилган. Ҳомиладорлик даврида беморларда салбий прогноз омилларининг кўплиги қайд этилган. Шундай қилиб, МЛЛ - лейкоз ( $t(4;11)$ ) ЎЛЛ билан касалланган беморларнинг умумий популяциясига нисбатан ҳомиладорлик даврида деярли 10 марта тез-тез аниқланган (мос равишида 27,3 ва 3,2%). Шунингдек, прогноз омилларининг комбинацияси ва преднизолон\*\* билан предфазага жавоб асосида деярли барча беморлар юқори хавф гуруҳига таснифланган. Ҳомиладор аёлларда ЎЛЛ-2009 протоколи бўйича терапия олиб борилганда, беморларнинг умумий популяцияси билан солиштирилганда, инфекция ва токсик асоратларнинг частотаси ёки протоколга мувофиқ даволаниш оралигининг давомийлиги бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмаганлиги қайд этилди.

Ҳомиладорлик даврида ЎЛЛ ни даволаш фавқулудда вазиятларда туғиш учун акушерлик ёрдамни кўрсатиш имкониятига эга бўлган шифохонада гематолог, акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматологни ўз ичига олган мультидисциплинар шифокорлар

*гуруҳи томонидан амалга оширилади [82,83].*

- **Тавсия этилмади:** Ҳомиладорлик даврида ЎЛЛ ташҳиси қўйилганда лейкозни даволашни кечиктириш [83].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ЎЛЛ ташҳиси қўйилганда, тиббий кўрсатмаларга кўра ҳомиладорликни сунъий равишда тўхтатишга эътибор қаратиш [83].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** *Агар аёл ва унинг оиласи ҳомиладорликни давом эттиришни талаб қилса, даволанишни ҳомиладорликнинг биринчи триместрида бошлаш мумкин.*

- Агар ЎЛЛ ҳомиладорликнинг 13-36 ҳафталигида (ҳомиладорликнинг биринчи триместрини тугатгандан сўнг) аниқланса, ҳомиладорликда ҳам худди ЎЛЛ дек барча диагностика ва терапевтик тадбирларни ўз вақтида ўтказиш мумкин ва кимётерапияни бошлаш **тавсия этилади** [83].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- Агар ЎЛЛ ҳомиладорликнинг 36-ҳафтасидан сўн аниқланса, преднизолон\*\* билан предфазада туғиш, сўнгра кимётерапия ўтказиш **тавсия этилади** [84].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Ҳомиладорлик даврида она ва ҳомила учун “хавф-фойда” нисбатини ҳисобга олган ҳолда ҳар қандай доривор моддаларни, шу жумладан цитостатик ва антибактериал препаратларни қўллаш [83].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** *даволаш пайтида тана вазни бўйича беморнинг тана сатҳи ҳисобланиб, танланган даволаш дастурига мувофиқ цитостатик дориларнинг дозаларига риоя қилиши (дозани камайтирмасдан) керак.*

*Агар ҳаёт учун хавфли асоратлар пайдо бўлса (масалан, пневмоцистли пневмония, ЦМВ инфекцияси), тартибга солинадиган дориларни (масалан, ко-тримаксазол\*\*, гансикловир\*\* ва бошқалар) қўллашга рухсат берилади.*

- **Тавсия этилади:** #метотрексат\*\* нинг тератоген таъсири эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда, ҳомиладорлик даврида цитостатик дориларни

интралюмбал инъекцияларини #метотрексат\*\* ишлатмасдан ўтказиш [82,83].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Коагуляцион бузилишлар эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда, аспарагиназа\*\* юборишни туғруқдан кейинги даволаш босқичларига ўтказиш [83].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Ҳомиладорлик даврида Ph+ ўЛЛ да глюкокортикоидлар билан биргаликда иматиниб\*\* билан даволаш тавсия этилади (А3.1 иловаси) [85].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Метилпреднизолон\*\* ва преднизолон\*\*ни дексаметазон\*\*дан кўра афзал кўриш, чунки дексаметазон кўлланилса, ҳомилада салбий неврологик оқибатларга олиб келиши мумкин [85].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Ҳомиладаги миелосупрессия эҳтимолини камайтириш мақсадида цитостатик дорилар қабул қилингандан кейин 2-3 ҳафтадан кечиктирмай туғилиш санасини цитостатик дориларни қабул қилиш кунларини ҳисобга олган ҳолда режалаштириш тавсия этилади [86].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Кесар кесиш йўли билан туғиш [86].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

**Изоҳлар:** *Туғдириш усулини танлаш ҳомиланing ҳолати, беморнинг соматик ҳолати, гематологик кўрсаткичлар ва акушерлик кўрсатмаларига қатъий мувофиқ равишда белгиланади. Ўзи содир бўладиган туғруқ фақат беморларда ўЛЛ ремиссияси, қониқарли гемограмма кўрсаткичлар ва беморнинг яхши соматик ҳолати ва ҳомиланing ҳолати яхши бўлса, туғиш усули сифатида танланиши мумкин. Бошқа ҳолларда, туғилишни кесар кесиш билан амалга ошириш афзалроқдир.*

- **Тавсия этилмайди:** Люмбал пунксия билан боғлиқ асоратларни олдини олиш учун туғруқ пайтида тромбоцитопения  $<80 \times 10^9/\text{л}$  ва ёки нейтропения

$<1 \times 10^9$ /лбўлса, эпидурал анестезия тавсия этилмади [86].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавси яэтилади:** 24-35 хафтада режалаштирилган эрта туғилишни бошдан кечираётган беморларга ҳомиланинг ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) нинг олдини олиш учун дексаметазон\*\* кунига 2 марта 8-12 мг/суткасига туққунча бир хафта давомида тавсия этилади [86].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Туғруқдан кейинги даврда беморларга утеротоник терапия (окситоцин\*\*) ва лактация даврини дори билан тўхтатиш тавсия этилади [83].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **6.10. Rh– ЎЛЛ рецидивлари (қайталанишлари)**

*Rh- ЎЛЛ бўлган ката беморларда лейкознинг қайталаниши ҳал қилинмаган терапевтик муаммо бўлиб қолмоқда. Касалликнинг ушбу босқичини даволаш натижалари ёмон ва ЎЛЛ нинг қайталаниши одатда даволаб бўлмайдиган патологик ҳолат сифатида қабул қилинади. Баъзи беморлар иккинчи тўлиқ ремиссияга (TR2) эришишлари мумкин бўлса-да, TR2 билан касалланиш даражаси пастлигича қолмоқда ва қайталанишдан кейин ўртача яшовчанлик қисқа. Кўринишидан, такрорий касалликка дучор бўлган беморларни фақат кимётерапия билан даволаш етарли эмас. Ягона даволаш варианты алло-ГЎХТ ҳисобланади. Умуман олганда, бу қутқарув терапияси билан нисбатан бардошли TR2 га эришишни талаб қилади, бу минимал токсиклик билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу нуқтаи назардан, алло-ГЎХТ дан кейин пайдо бўладиган қайталанишлар янада катта терапевтик қийинчилик туғдиради. Ушбу беморларда ёмон умумий натижалар туфайли янги дори-дармонларни ишлаб чиқиш ва тадқиқотларга ката эҳтиёж қолмоқда. Беморларнинг ушбу гуруҳи учун мумкин бўлган даволаш варианты КТ протоколларига янги дори-дармонларни киритишидир. Шундай қилиб, Rh-ЎЛЛ қайталанган беморларда асосий клиник қарорлардан бири стандарт қутқарувчи кимётерапия ва экспериментал терапия ўртасидаги танлов бўлиб, иложи борича алло-ГЎХТ қўлланилиши керак; Ушбу беморлар клиник тадқиқотлар (КТ) доирасида даволанади.*

- **Тавсия этилади:** Кечиктирилган қайталаниш (даволаш терапияси тугаганидан кейин 6 ойдан ортиқ) барча беморларга В-ЎЛЛ ва Т-ЎЛЛ учун 1-қатор стандарт терапиясидан фойдаланиш тавсия этилади (А3.1-иловага қаранг) [96,97].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- Мумкин бўлган кимётерапия комбинацияси сифатида FLAGIda ёки Hyper-CVAD дастурлари ёки #бортезомиб монотерапия, ҳамда комбинацияларда ҳам фойдаланиш **тавсия этилади** (А3.1-иловага қаранг) [98].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Қайталанишларни даволашда иложи бўлса, антрациклин антибиотиклари даунорубицин\*\*, доксорубицин\*\* ёки #идарубицин\*\* ўрнига митоксантрон\*\* дан фойдаланиш (А3.1 иловаси) [99].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** Юқори самарадорлиги сабабли преднизолон\*\* ўрнига дексаметазон\*\* дан фойдаланиш [77].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** TP2 га эришган барча беморларга HLA-мос алло-ГЎХТ бажариш мумкинлигини аниқлаш учун трансплантологик марказда маслаҳат олиш тавсия этилади [53].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Блинатумомаб\*\* ни монотерапияда ёки ТКИ билан биргаликда қўллаш самарадорлиги туфайли консолидация тугагандан сўнг В-хужайра ЎЛЛ да МҚК ни эрта қайталаниши ёки давом этаётган барча беморлар учун тавсия этилади (А3.1 иловаси) [70].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Т-хужайрали ЎЛЛ да МҚК ни давомли кечиши ёки эрта қайталаниши кузатилган барча беморларга неларабин\*\* циклофосфамид\*\* ва #этопозид\*\* ни биргаликда қўллаш тавсия этилади (А3.1-иловага қаранг) [100].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** Т-хужайрали ЎЛЛ да (шу жумладан, миелоид маркерларининг биргаликда ифодаланишига эга бўлганлар) МҚК ни давомли

кечиши ёки эрта қайталаниши кузатилган барча беморларга #венетоклаксни #децитабин ёки бошқа комбинациялар билан биргаликда қўллаш (А3.1-иловага қаранг) [101].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **6.11. Гематопэтик ўзак ҳужайраларини трансплантацияси**

##### **Аллоген ГЎХТ**

*Алло-ГЎХТ ўтказишга кўрсатмалар гематология маркази (ЎЛЛ -2009, GMALL, GRAALL, MB 2008, Hyper-CVAD) томонидан танланган махсус даволаш протоколига қараб белгиланади (А3.1 ва А3.3-иловаларга қаранг) [53,54,60,63,102].*

- ЎЛЛ 2009 протоколи (А3.1-илова) бўйича даволанаётган ЎЛЛ 55 ёшгача бўлган беморлар, касалликнинг бошланишида аниқланган жуда юқори хавф гуруҳидан (цитогенетик бузилишлар t(4;11) ёки t(1;19), шунингдек Rh+ ЎЛЛ (t(9;22/BCR-ABL)), касалликнинг қайталаниш хавфи юқорилиги сабабли, мос келувчи ёки боғлиқ бўлмаган донордан алло-ГЎХТ бажариш **тавсия этилади** [63,103].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

- **Тавсия этилади:** Жуда юқори хавф гуруҳидаги 55 ёшдан ошган беморларда (“Даволаш самарадорлигининг прогностик омиллари” 3.2 бўлимига қаранг) алло-ГЎХТ ни HLA-га тўлиқ мос келадиган донор мавжуд бўлганда ва фақат муҳим коморбидлик бўлмаганда ўтказиш имкониятини кўриб чиқиш тавсия этилади, бунда трансплантацион ўлим хавфи қайталанишли ривожланиш хавфидан ошмайди [53].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Давомий МҚК билан оғриган беморларда алло-ГЎХТ ўтказиш тавсия этилади, аммо бунинг учун танланган протокол бўйича белгиланган вақт нукталарида кимётерапия ва МҚК мониторингининг бутун ҳажмини бажариш керак [53,66,67].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Агар дастур терапияси протоколларидан бирортаси қайталанишнинг юқори хавфит уфайли етарли бўлмаса, барча беморларга биринчи ТР да қариндош донордан алло-ГЎХТ ўтказиш тавсия этилади [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Узоқ муддатли даволаш натижаларини яхшилаш учун касалликнинг иккинчи ва ундан кейинги ремиссиясидаги беморларга алло-ГЎХТ ўтказиш имкониятини кўриб чиқиш [96].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

*Изоҳлар: алло-ГЎХТ касалликнинг кучайган қайталанишида ва кимётерапияга чидамли бўлган ҳолларда мақсадга мувофиқ эмас.*

- **Тавсия этилади:** Ауто-ГЎХТ HLA - мос донор бўлмаганда муқобил донордан (клиник тадқиқотларнинг бир қисми сифатида гаплоид ўхшаш, киндик қонини трансплантация қилиш) трансплантация қилиш тавсия этилади [96-98].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

- **Тавсия этилади:** Барча беморларга алло-ГЎХТ ўтказиш имкониятини баҳолашда алло-ГЎХТ билан боғлиқ хавф омилларини ҳисобга олиш [96-98].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

**Ауто-ГЎХТ**

- **Тавсия этилади:** Трансплантациядан сўнг ТКИ билан қўллаб қувватловчи терапия ўтказилганда минимал қолдиқ касаллик бўлмаса, Rh+ ЎЛЛ (агар алло-ГЎХТ имкони бўлмаса) беморларда ауто-ГЎХТ ўтказиш тавсия этилади [80].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

*Изоҳлар: ауто-ГЎХТ Ўзбекистон Республикасида ЎЛЛ учун ўтказилмаган.*

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ -2009 протоколи бўйича консолидация тугагандан сўнг Т-ЎЛЛ билан касалланган беморлар учун ЎЛЛ -2009 протоколининг бир қисми сифатида ауто-ГЎХТ ни бажариш, кейинчалик қўллаб-қувватловчи даво ўтказиш тавсия этилади [63].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 4).**

## **6.12. Ҳамроҳ терапия**

**Умумий чора-тадбирлар**

ЎЛЛ учун даволаш протоколлари интенсив индукция ва консолидацияли кимётерапияни ўз ичига олади. Шу билан бирга, асосий касаллик билан бир қаторда цитостатиклар ва иммуносупрессантларни қўллаш кенг қўламли оғир асоратларни келтириб чиқариши мумкин, хусусан, инфекциялар, қон кетиш, шиллик қаватлар, турли органларнинг заҳарланиш белгилари, қусиш ва бошқалар. Шу сабабли, ЎЛЛ беморлар тегишли профилактика ва қўллаб-қувватловчи терапияни ўтказишда эҳтиёткорлик билан мониторинг ўтказишга муҳтож.

#### **Антиэметик (қусишга қарши) профилактика ва терапия**

- **Тавсия этилади:** Кимётерапия олган беморларда кўнгил айнаши ва қайт қилишнинг тўлиқ олдини олиш учун барча беморларга антиэмик терапия тавсия этилади [104].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Серотонин рецепторлари антагонистлари ва кортикостероидлар антиэмитик мақсадларда қўлланилади. Ушбу дорилар ўртача ва юқори эметогенлик билан тавсифланган кимётерапия режимларини қўллашда биргалликда фойдаланиш учун тавсия этилади. Муайян ҳолатларда, хусусан, юқори дозали комбинацияланган кимётерапияни ўтказишда, қусишга қарши воситани танлаш кучли эметоген компонент билан белгиланиши керак (А3.4-иловага қаранг) [104].

#### **Трансфузион терапия**

Қон компонентлари билан ўриндош терапия ва ҳамроҳ терапия бўлмаса, ЎЛ, хусусан, ЎЛЛ ни муваффақиятли даволаш мумкин эмас.

#### **Қизил қон ҳужайралари (эритроцит) ватромбоцитлар массасини қуйиш**

- **Тавсия этилади:** Гемоглобин концентрациясини  $\geq 8$  г/дл миқдорда ушлаб туриш учун беморларга қизил қон таначаларини қуйиш [105].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

- **Тавсия этилади:** Юрак ёки ўпканинг қўшма патологияси мавжуд бўлганда, шунингдек, анемия клиник белгилар билан кечса, шу билан бирга юқори гемоглобин концентрациясида тегишли клиник кўрсаткичлар мавжуд бўлса, қизил қон таначаларини қуйиш тавсия этилади [105].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

- **Тавсия этилади:** Тромбоцитлар сони  $<10 \times 10^9$  /л дан камайганда, тана ҳарорати  $>38^\circ\text{C}$  дан ошганда тромбоцитлар сонининг юқори қийматларида

( $20 \times 10^9$  /л), клиник жиҳатдан аҳамиятли қон кетишининг ривожланиши билан ёки инвазив аралашувларни амалга оширишдан олдин тромбоцитлар концентратини қуйиш [106].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** Қизил қон таначалари ва тромбоцитлар концентратини нурлантириш “хўжайинга қарши трансфузат” реакциясини олдини олиш учун тавсия этилади [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Геморрагик ва тромботик асоратларни олдини олиш**

- **Тавсия этилади:** Аспарагиназа\*\* терапиясини олаётган беморларга қон ивиш кўрсаткичларини назорат қилиш, агар улар етишмаса, ўриндош терапияни бошлаш учун кузатиб бориш тавсия этилади (масалан, профилактик мақсадларда антитромбин дозалаш схемаси: 50 ХБ/кг тана вазнига кетма-кет аспарагиназа\*\* (тери остига, 6000 ХБ/м<sup>2</sup> дозада 7 кун давомида) терапиясининг бошланган санасидан 7-10 кун давомида [107].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 3).**

**Изоҳлар:** Глюкокортикостероидлар, антрациклинлар ва айниқса аспарагиназа\*\* билан даволаш серпин синфидаги оқсилларнинг (серин сақловчи протеаз ингибиторлари), асосан антитромбинлар ва альфа-1-антитрипсиннинг жиддий орттирилган етишимовчилигига олиб келиши мумкин. Ушбу асоратларнинг тарқалиши 2,1-15% ни ташкил қилади.

Антитромбин тромбин ва коагуляция омилларининг IXa, Xa, XIa асосий физиологик ингибитори ҳисобланади. Шунингдек, у VII коагуляцион омил антагонисти бўлиб, VIIIa омил ва тўқима омил томонидан ҳосил бўлган комплексларнинг диссоциациясини тезлаштиради. Антитромбин фаол ферментлар билан қайтарилмас алоқалар ҳосил қилиб, уларни протеолитик фаолликдан маҳрум қилади. Бундан ташқари, аспарагиназа\*\*дан фойдаланганда антитромбин молекуласининг конформацияси ўзгариши қайд этилган, бу барқарорликни йўқотишига ва натижада эндоплазматик ретикулум цистерналарида тўпланган оқсил агрегатларининг шаклланишига олиб келади. Шундай қилиб, аспарагиназа\*\* қўлланиладиган беморлар тромбоз хавфининг ортиши билан тавсифланади. Антитромбин концентрациясининг пасайиши кўпинча гипофибриногенемия билан бирга бўлса-да, паст фибриноген концентрацияси қон

кетишига эмас, балки тромбозга мойил бўлиши кўрсатилган.

- **Тавсия этилади:** Массив экстремедуляр зарарланиш ўчоқлари (кўпинча ЎЛЛ/ЛБЛ даги кўкс оралиғи органлари), даволаш вақтида тромботик асоратлар ёки анамнезида тромбоз бўлса, веноз тромбоэмболик асоратларни даволаш учун мавжуд протоколларга мувофиқ антикоагулянт терапияни ўтказиш тавсия этилади (веноз тромбоэмболик асоратларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича тегишли клиник кўрсатмаларга қаранг). [1,2,4,5,92].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **Иммуноглобулинлар билан ўринбосар терапия**

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ билан оғриган беморларга иммуноглобулинларни умумий вирусли инфекция (герпес гуруҳи вируслари, цитомегаловирус (кейинги ўринларда ЦМВ)) аниқланганда, шунингдек, иммуноглобулинларнинг нормал даражаси меъёрдан пастроқ бўлганда юбориш [108].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Гипогаммаглобулинемия ЎЛЛ бўлган беморларда тез-тез учрайди, аммо ҳозирги кунга қадар профилактик иммуноглобулин инфузияларининг самарадорлиги тўғрисида ҳеч қандай далил йўқ. Блинатумумаб\*\* ёки ритуксимаб\*\* билан даволанаётган беморлар клиник вазиятга қараб ҳар 2-4 ҳафтада бир марта иммуноглобулин даражасини назорат қилишлари ва керак бўлганда иммуноглобулинли ўринбосар терапиясини ўтказишлари керак [1,2].*

#### **Бошқа қўшимча терапия**

##### **Ўсиш омиллари**

- **Тавсия этилмайди:** ЎЛЛ ни даволашнинг исталган босқичида беморларга гранулоцитлар колониясини стимуляция қилувчи омиллари (Г-КСФ\*\*) препаратларини буюриш тавсия этилмайди. Истисно - СК зарарланишсиз БЛ (Беркитт лимфомаси), унда протокол бажариш в ақтини сақлаш мақсадида Г-КСФ\*\* дан фойдаланиш мумкин [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Кўпгина Европа миллий протоколларида Г-КСФ ремиссия индукцияси ва консолидацияси ремиссия жараёнида профилактика мақсадида қўлланилади.*

**Ҳайз кўришни бостириш (тўхтатиш) ва фертилликни сақлаб қолиш**

- ЎЛЛ бўлган барча пременопаузадаги аёлларда тромбоцитопения туфайли қон кетиш хавфини камайтириш учун ҳайз кўришни бостириш **тавсия этилади** [109]

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 3).**

### **Оғриксизлантирувчи терапия**

**Тавсия этилади:** Агар ўткир ёки сурункали оғриқлар юзага келса, беморга мавжуд оғриксизлантириш протоколларига мувофиқ анальгетик терапия қилиш тавсия этилади (сурункали оғриқлар бўйича тегишли клиник кўрсатмаларга, анестезиология бўйича клиник тавсияларга қаранг), шу жумладан, агар кўрсатма бўлса, наркотик ва психотроп препаратларни қўллаш. [1, 2,4,5,110].

**Тавсиянинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси - 5).**

*Шуни ҳисобга олиш керакки, беморда касалликнинг стандарт кўринишлари, шунингдек, маълум бир касалликнинг бошқа патологиялар билан комбинацияси бўлиши мумкин, бунда даволовчи шифокор оптимал диагностика тактикаси ва даволашни танлаш алгоритмини ўзгартириши мумкин.*

### **Даволаш протоколларига тўлиқ риоя қилиш (даволаш тартибига)**

*Белгиланган вақт ичида индукцион-консолидацион терапиясининг тўлиқ курсини яқунлаш ва кейин қўллаб-қувватловчи терапияни тўлиқ бажариши қобилияти барча хорижий тадқиқотларда ўз аҳамиятини қайта-қайта кўрсатган аниқ прогностик омилдир. Етарли кимётерапия муваффақиятли даволанишининг асоси бўлиб қолади. Афсуски, даволаш протоколларининг етарли эмаслиги ҳали ҳам кўплаб гематология марказларида ЎЛ билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини сезиларли даражада пастлигининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади.*

*Даволаш протоколига риоя қилмаслик, дори дозаларини тартибсиз равишда камайтириши, протоколда кўзда тутилмаган даволанишсиз узоқ интервал, кимётерапия протоколининг қўпол бузилиши сифатида кўриб чиқилади ва бундай беморларни даволаш натижалари жуда оғир прогностли беморлар сифатида баҳоланади [2].*

### **Мақсадли (таргет) терапия**

*ЎЛЛ нинг молекуляр патогенезини ўрганишидаги тараққиёт янги мақсадли дориларни, яъни таъсир механизми мутация ёки транслокация натижасида функцияси ўзгарган оқсилларга таъсир қилиши билан боглиқ бўлган молекулаларни яратишига олиб келди. Масалан, генетик ўзгаришлар сигнал узатиш каскадларини (масалан, IKZF1, JAK,*

*PDGFRB, FLT3, KIT, RAS) фаоллаштирадиган генларда мутацияларга олиб келади, ген синтези ёки транскрипция фаоллигини оширадиган ёки камайтирадиган мутациялар (масалан, BCR-ABL, CEBPA) ёки сигнал узатишда шитирок этадиган генлар функциясини бузиши (масалан, NUP98). Молекуляр даражада таъсир қилувчи баъзи дорилар ЎЛЛ учун самарали эканлиги исботланган бўлса-да, КТ босқичида уларнинг аксарияти стандарт цитостатик дорилар билан биргаликда қўлланилиши кераклиги аниқ эди [11, 28-33, 111].*

**Илова А3. Маълумотнома материаллари, шу жумладан фойдаланиш бўйича кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар, фойдаланиш усуллари ва доривоситалари дозалари, дори воситаларини қўллаш бўйича кўрсатмалар**

**ИЛОВА А3.1. ЎЛЛ даволаш протоколлари**

**55 ёшдан кичик ёшдаги Rh-манфий ЎЛЛ беморлар учун Россия тадқиқот гуруҳи протоколи– «ЎЛЛ-2009»**

**«ЎЛЛ-2009» протокол схемаси**

**Предфаза:** преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>, 1–7-кунлар

**СК пункцияси 8-кун**

<25 % бластлар

**Индукциянинг I фазаси**

Преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>,

8–28-кунлар + 7 кун бекор қилмоқ

≥25 % бластлар

**Индукциянинг I фазаси**

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>,

8–28-кунлар + 7 кун бекор қилмоқ

- Даунорубицин\*\* 45 мг/м<sup>2</sup>, 8, 15, 22-кунлар
- Винкрестин\*\* 2 мг, 8, 15, 22-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 29-, 36-кунлар

**СК пункцияси 36-кун**



**Индукциянинг II фазаси**

- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 43–70-кунлар
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 43-кун
- Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup>, 45–48-, 59–62-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 50, 57, 64-кунлар

**СК пункцияси 70-кун**

≤5 % бластлар



**Консолидация I**

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 71–84-кунлар + 7 бекор қилмоқ

>5 % бластлар



**Резистент шаклларни**

**даволаш дастурлари**

Доксорубицин\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 71-, 85-кунлар

Винкристин\*\* 2 мг, 71-, 85-кунлар



### Консолидация II

Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 92–105-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 92-й, 99-кунлар



### Консолидация III

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 106–133-кунлар

Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 106-кун

Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup>, 108–111-, 122–125-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 113-, 127-кунлар

(Т-ЎЛЛ беморлар учун ГЎХ йиғилади),

IV и V консолидациядан кейин/бирга ауто-ГЎХТ

амалга оширилади)



### Консолидация IV

Метотрексат\*\* 1,5 г/м<sup>2</sup> (24 с давомида), 134-кун

Дексаметазон\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 134–136-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 136-кун



### Консолидация V

Цитарабин\*\* 2 г/м<sup>2</sup>, кунига 2 маҳал, 148-кун

Дексаметазон\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 148–150-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 150-кун



**Консолидациянинг охириги курси тугаган кундан бошлаб 2 йил давомида қўллаб-қувватловчи терапия**

**Қўллаб-қувватловчи терапия цикллари орасида интерваллар йўқ; кейинги курснинг 1-куни дарҳол олдингисининг охириги кунидан кейин келади.**

**Қўллаб-қувватловчи терапия, № 3 цикллари (1–3):**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-кунлар
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-кунлар
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-кун
- Даунорубицин\*\* 45 мг/м<sup>2</sup>, 1-кун

Меркаптопурин\*\*ни дозасини лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ўзгартириш

лейкоцитлар сони	тромбоцитлар сони	меркаптопурин** дозаси
2,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан ортиқ	100 × 10 <sup>9</sup> /лдан ортиқ	100 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан 100 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	0 %

Меркаптопурин\*\* ва метотрексат\*\* дозасини лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ўзгартириш

- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-, 10-кунлар

ёки пэгаспаргаза 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-кун

*(антрациклин антибиотикларининг умумий дозаси қўллаб-қувватловчи терапияси 3-курси якунигача даунорубицинга\*\* нисбатан ҳисобланганда 360 мг/м<sup>2</sup> ни ташиқил қилади)*

**Қўллаб-қувватловчи терапия, № 21цикллар (4–24):**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-кунлар
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-кунлар
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-кун
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-, 10-кунлар

ёки пэгаспаргаза 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-кун.

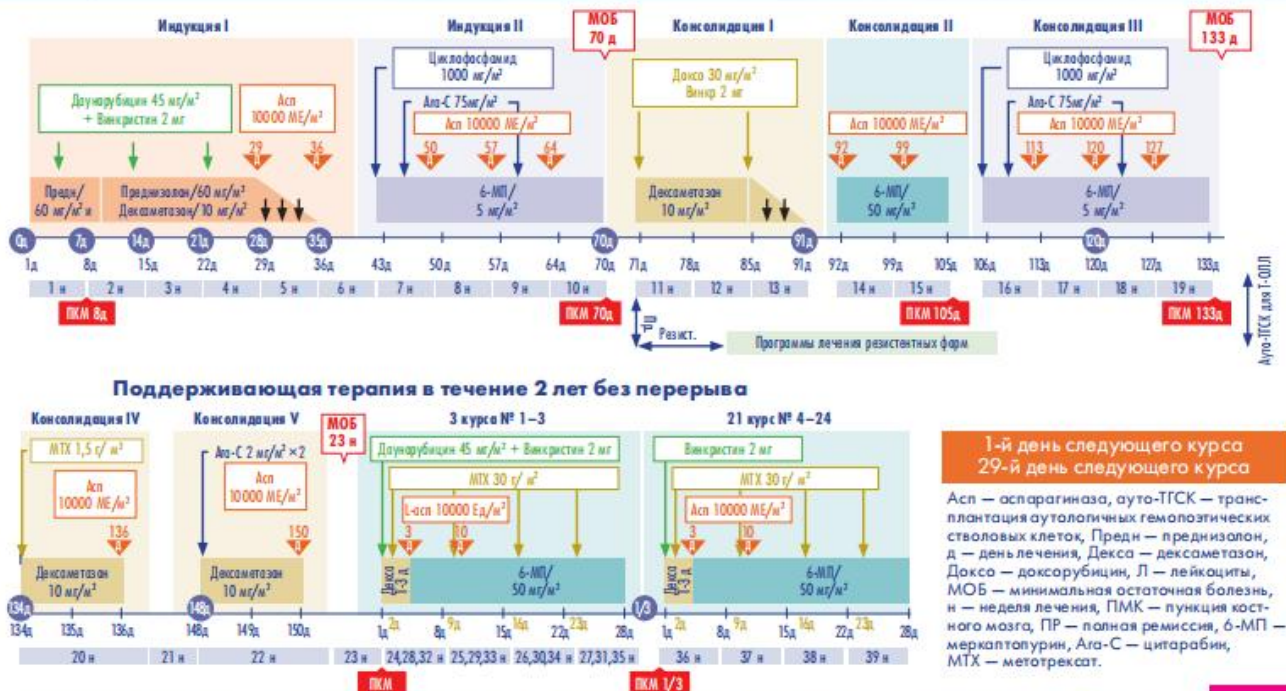
**Нейролейкозни олдини олиш**

Интралюмбал (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): ИТ даврида 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 кунлар, II консолидациянинг 105-куни, қўллаб-қувватловчи терапияси пайтида ҳар 3 ойда.

**Нейролейкозни даволаш**

Нейролейкоз ташхиси қўйилгандан сўнг, преднизолон\*\* олган барча беморлар дексаметазонга\*\* ўтказилади. Люмбал пункциялар 3 та нормал орқа мия суюқлиги таҳлили олинмагунча ҳар 2-3 кунда бир марта амалга оширилади, сўнгра пункциялар 3 ой давомида ҳафтада бир марта, сўнгра 3 ой давомида ҳар 2 ҳафтада бир марта, сўнгра даволаниш тугагунга қадар ҳар 2 ойда бир марта амалга оширилади.

# Схема протокола лечения Rh-негативных ОЛЛ взрослых в возрасте 18–54 лет «ОЛЛ-2009»



Е.Н. Паровишкова, В.В. Франков, А.Н. Соколов, О.А. Газарлина, В.Г. Савченко. Протокол лечения Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ОЛЛ-2009», модифицированный в 2017 г. // Алгоритмы диагностики протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко М.: Практика, 2018 – Т. 1. – С. 571–618

17

1 - расм. 18-54 ёшлилар учун «ЎЛЛ - 2009» протоколи жадвали.

Катта ёшдаги (55 ёш ва ундан катта) ЎЛЛ билан касалланган беморларни даволаш учун мослаштирилган " ЎЛЛ-2009" протоколи

**Предфаза:** преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>, 1–7-кунлар

СК пункцияси 8-кун

<25 % бластлар

**Индукциянинг I фазаси**

Преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>,

8–14-кунлар + 7 кун бекор килмок

≥25 % бластлар

**Индукциянинг II фазаси**

Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>,

8–14-кунлар + 7 кун бекор килмок

- Даунорубицин\*\* 45 мг/м<sup>2</sup>, 8-ва 15-кунлар
- Винкрестин\*\* 2 мг, 8-ва 15-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 29-ва 36-кунлар

СК пункцияси 36-кун

**Индукциянинг II фазаси**

- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 43–70-кунлар
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 43-кун
- Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 45–48-, 59–62-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 50, 57, 64-кунлар

### СК пункцияси 70-кун

≤5 % бластлар

#### Консолидация I

Дексаметазон\*\* 6мг/м<sup>2</sup>, 71–84-кунлар+7 кун бекор қилмоқ  
 Доксорубицин\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 71-ва 85-кунлар  
 Винкристин\*\* 2 мг, 71-ва 85-кунлар

>5 % бластлар

#### Резистент

*шаклларни  
даволаш дастурлари*

#### Консолидация II

Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 92–105-кунлар  
 Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 92-ва 99-кунлар

Меркаптопурин\*\*ни дозасини лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ўзгартириш

#### Консолидация III

- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 106–133-кунлар
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 106-кун
- Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 108–111-, 122–125-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 113-ва 127-кунлар.

Лейкоцитлар сони	Тромбоцитлар сони	6-МР дозаси
2,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан ортиқ	100 × 10 <sup>9</sup> /л дан ортиқ	100 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан 100 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	0 %

*Консолидациянинг охириги III курси тугаганкундан бошлаб 2 йил давомида қўллаб-қувватловчи терапия бошланади.*

*Қўллаб-қувватловчи терапия цикллари орасида интерваллар йўқ; кейинги курснинг 1-куни дарҳол олдингисининг охириги кунидан кейин келади.*

#### Қўллаб-қувватловчи терапия, № 8цикллар (1–8):

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-кунлар
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-кун

Меркаптопурин\*\* ва метотрексат\*\* дозасини лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ўзгартириш

- Винкристин\*\* 2 мг, 1-кун
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-кун

***Қўллаб-қувватловчи терапия, № 21цикллар (9–24):***

- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-кунлар
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-кун
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-кунлар

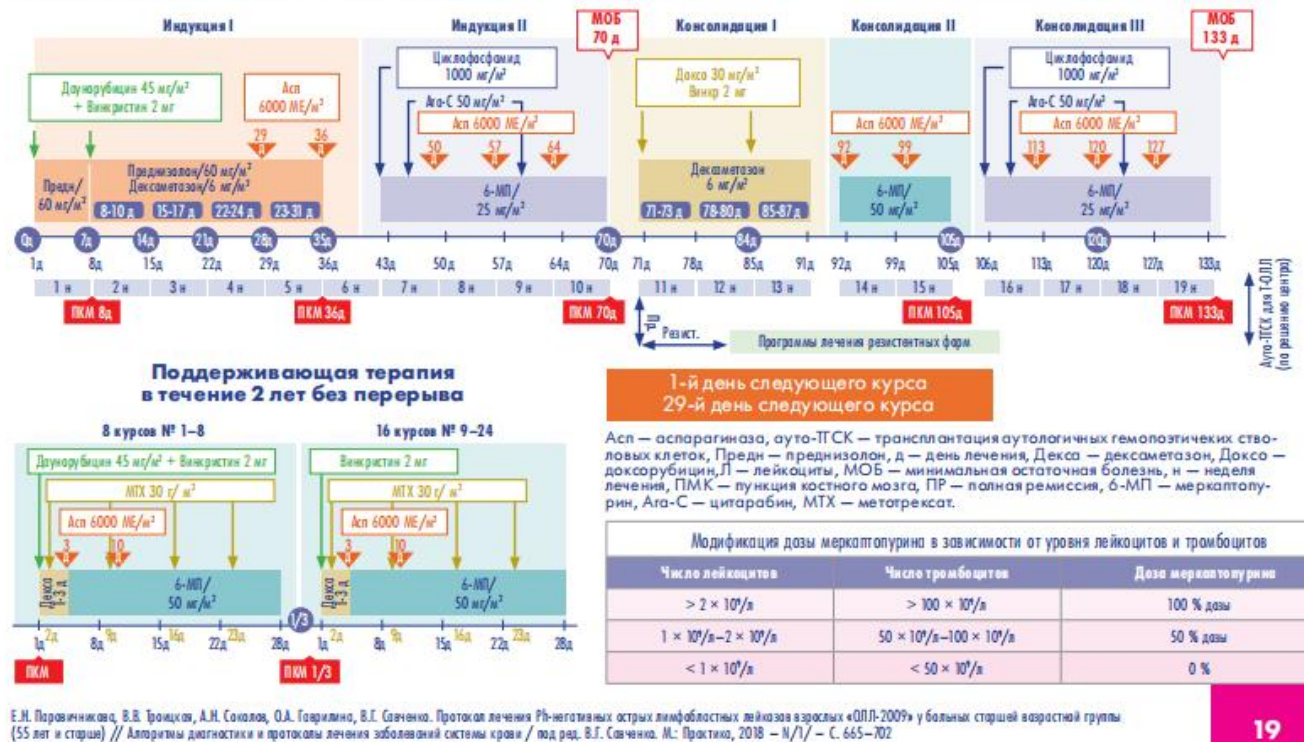
***Нейролейкозни олдини олиш***

Интралюмбал (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): ИТ даврида 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 кунлар, II консолидациянинг 105-куни, қўллаб-қувватловчи терапияси пайтида ҳар 3 ойда .

***Нейролейкозни даволаш***

Нейролейкоз ташхиси қўйилгандан сўнг, преднизолон\*\* олган барча беморлар дексаметазонга\*\* ўтказилади. Люмбал пункциялар орқа мия суюқлигининг учта нормал таҳлили олинмагунча, ҳар 2-3 кунда бир марта, кейин пункциялар 3 ой давомида ҳафтада бир марта, сўнгра 3 ой давомида 2 ҳафтада бир марта, сўнгра даволанишнинг охиригача ҳар 2 ойда бир марта амалга оширилади.

# Схема протокола лечения «ОЛЛ-2009 у больных старшей возрастной группы (55 лет и старше)»



2-расм. 54 ёш ва ундан ката ёшлилар учун “ЎЛЛ-2009” протоколи жадвали.

## M.D. Anderson CRC Hyper-CVAD/R-HMA протоколи

Hyper-CVAD протоколи ўзгарувчан Hyper-CVAD курсларидан (1, 3, 5, 7) ва R-HMA курси – цитарабина\*\* ва метотрексата\*\* юкори дозаларда (2, 4, 6, 8) ва ундан кейин кўллаб-қувватловчи терапиясидан иборат.

### Терапия фазалари

### Доза, киритиш йўли

### Киритиш вақти

#### Hyper-CVAD

Циклофосфамид\*\*

300 мг/м<sup>2</sup> кунига 2 маҳал в/и (2–3 с)  
(жами 6 та киритиш)

1–3-кунлар

Винкристин\*\*

2 мг в/и

4-, 11-кунлар

Доксорубин\*\*

50 мг/м<sup>2</sup> в/и (24 с)

4-кун

Дексаметазон\*\*

40 мг в/и ёки ичишга

1–4-, 11–14-кунлар

**Профилактик даво:** месна (1-3-кунларда доимий инфузия); гранулоцитлар ўсиши омили (кимётерапия тугаганидан кейин 24-48 соат ўтгач); оғиз орқали антибиотиклар, замбуруғ ва вирусга қарши препаратлар; гидратация ва ишқорланиш, аллопуринол, расбуриказ\*. Кейинги цикл мутлоқ нейтрофиллар сони  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоцитлар ўсиши омили тўхтатилгандан кейин камида 24 соат ўтгач ва тромбоцитлар сони  $> 60 \times 10^9/\text{л}$  бўлганда бошланади.

**HD-MTX-Ara-C**

Метотрексат**	1 г/м <sup>2</sup> в/и (24 с);	1-кун
Цитарабин**	3 г/м <sup>2</sup> кунига 2 маҳал в/и (2 с)	2-, 3-кунлар
<i>Ёш &gt; 60 ёш 1 г/м<sup>2</sup> в/и</i>		
(жами 4 та киритиш);		
Метилпреднизолон**	50 мг кунига 2 маҳал	1–3-кунлар
(жами 6 та киритиш)		

**Профилактик даво:** қон зардобидаги метотрексат концентрацияси <0,1 мкмоль/л гача камайгунча кальций фолинат ва натрий бикарбонат; гранулоцитлар ўсиш омили (кимётерапия тугаганидан кейин 24-48 соат ўтгач); кимётерапия тугаганидан кейин 10 кун давомида оғиз орқали антибиотиклар, замбуруг ва вирусга қарши препаратлар; аллопуринол.

МАТ зарарланишини олдини олиш учун ҳар бир курсда, жами 16 та интралюмбал инъекция:

- Метотрексат\*\* – 12 мг интралюмбал, 2-кун.
- Цитарабин\*\* – 100 мг интралюмбал, 7-кун.

**Касалликнинг бошида таъхис қўйилган нейролейкозни даволаш**

Метотрексат**	15 мг	} 8 инъекция кунлар оралиғида интралюмбал 7–21 индукции; биринчисида 4 инъекция; 2 та консолидация блоки; 29-кун 1 инъекция 3 ва 6 консолидация блоклари
Цитарабин**	30 мг	
Дексаметазон**	8 мг	

Краниал нурлаш 15 Гр ГЎХТ дан олдин ёки 24 Гр қўллаб-қувватловчи терапиядан олдин, меркаптопурин\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>/сут нурлаш вақтида.

Бундан ташқари қўллаб-қувватловчи терапия РОМР (6-меркаптопурин, метотрексат, винкристин и преднизолон) ҳам ўтказилди.

**GMALL 55 ёшгача бўлган беморларда Ph-салбий ЎЛЛ учун немис тадқиқот гуруҳи протоколи (06/99 и 07/03)**

Терапия фазалари	Доза, киритиш йўли	Киритиш вақти
<b>Предфаза (1–5-кунлар)</b>		
Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> ичишга	1–5-кунлар
Циклофосфамид**	200 мг/м <sup>2</sup> в/и (1 с)	3–5-кунлар

Метотрексат**	15 мг интраљумбал	1-кун
<b>Индукциянинг I фазаси (6–20-кун)</b>		
Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> ичишга	6, 7, 13–16-кунлар
Винкрестин**	2 мг в/и (болюс)	6, 13, 20-кунлар
Даунорубицин**	45 мг/м <sup>2</sup> в/и (15 мин)	6, 7, 13, 14-кунлар
Ёш>55 ёш	30 мг/м <sup>2</sup>	
Пэгаспаргаза	1000 ед/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	20-кун
Ёш>55 ёш	500 ед/м <sup>2</sup>	
Г-КСФ	5 мкг/кг тери остига	6-кундан бошлаб

Нейтрофилларнинг дастлабки сони <500/мкл (ёки биринчи 5 кун давомида ривожланган) беморларни олиб бориш тактикаси:

- 11-кун TP ёки қисман ремиссия: Агар керак бўлса, даунорубицин\*\*, винкрестин\*\* ва дексаметазон\*\* нейтрофиллар сони >500/мкл (максимум 1 ҳафта) гача тиклангунга қадар қўлланилиши мумкин.
- Резистентликда ёки авж олганда: терапияни давом эттириши.

Ремиссияни баҳолаш: 11-ва 26-кунлар (МҚК ни баҳолаш билан).

#### **Индукциянинг II фазаси (26–46-кунлар)**

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/и	26-й, 46-кунлар
Цитарабин**	75 мг/м <sup>2</sup> в/и	28–31, 35–38, 42–45-кунлар
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	26–46-кунлар
Метотрексат**	15 мг интраљумбал	28, 35, 42-кунлар
Г-КСФ	5 мкг/кг тери остига	26-кундан бошлаб
Облучение ЦНС	24 Гр	

Кўкс оралиғи зарарланиши бўлган Т-ЎЛЛ беморларда иккинчи индукция босқичининг бошида КТ – назорат бажарилади. Индукциянинг иккинчи босқичидан кейин 2 см дан катта ўсма қолдиқлари бўлса, терапия дастурига радиация киритилади.

Ремиссияни баҳолаш: 46-кун (МҚК ни баҳолаш билан).

#### **Консолидация I (71-кун)**

Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> ичишга	1–5-кунлар
Винкрестин**	1 мг/м <sup>2</sup> (мах 2 мг) в/и (болюс)	1-кун
Метотрексат**	1.5 г/м <sup>2</sup> в/и (24 с)	1-кун
Ёш>55 ёш	1,0 г/м <sup>2</sup> в/и	
#Этопозид**	250 мг/м <sup>2</sup> в/и (1 с)	4-, 5-кунлар
Цитарабин**	2 г/м <sup>2</sup> кунига 2 маҳал в/и (3 с)	5-кун

$\dot{E}ш > 55 \dot{e}ш$  1 г/м<sup>2</sup> кунига 2 маҳал в/и

Г-КСФ	5 мкг/кг тери остига	7-кундан бошлаб
Метотрексат**	15 мг	} интралюмбал
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Ремиссияни баҳолаш: 71-кун (МҚК ни баҳолаш билан).

Стандарт хавф гуруҳидаги барча беморлар ва донорга эга бўлмаган юқори ва жуда юқори хавф гуруҳидаги барча беморларда кейинчалик ССК ларни жалб этиш ва йиғиш амалга оширилади.

Кейинги даволаш схемаси беморга тегишли бўлган хавф гуруҳига боғлиқ.

**Стандарт хавф гуруҳидагилар учун:**

**Консолидация II (16-ҳафта)**

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/и (24 с)	1, 15-кунлар
$\dot{E}ш > 55 \dot{e}ш$ 1,0 г/м <sup>2</sup> в/и		
Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	2, 16-кунлар
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	1–7, 15–21-кунлар

Ремиссияни баҳолаш: 16-ҳафта (МҚК ни баҳолаш билан).

**Реиндукция I (22-ҳафта)**

Преднизолон**	20 мг/м <sup>2</sup> в/и кунига 3 маҳал	1–14-кунлар
Винкристин**	1 мг/м <sup>2</sup> в/и (болюс)	1–7-кунлар
Доксорубицин**	50 мг/м <sup>2</sup> в/и (15 мин)	1–7-кунлар
Метотрексат**	15 мг	} интралюмбал
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

**Реиндукция II**

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/и	26-, 46-кунлар
Цитарабин**	75 мг/м <sup>2</sup> в/и	28–31, 35–38, 42–45-кунлар
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	26–46-кунлар

Ремиссияни баҳолаш: 30-ҳафта (МҚК ни баҳолаш билан).

**Консолидация III (30-ҳафта)**

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/и (24 с)	1-, 15-кунлар
$\dot{E}ш > 55 \dot{e}ш$ 1,0 г/м <sup>2</sup> в/и		
Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	2-, 16-кунлар
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	1–7, 15–21-кунлар

#### Консолидация IV (36-хафта)

Цитарабин**	150 мг/м <sup>2</sup> в/и	1–5-кунлар
Тенипозид	100 мг/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	1–5-кунлар
Метотрексат**	15 мг	интралюмбал 1-кун
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

#### Консолидация V (41-хафта)

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/и	1-хафта
Цитарабин**	500 мг/м <sup>2</sup> в/и (24 с)	1-хафта
Метотрексат**	15 мг	интралюмбал 1-хафта
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Ремиссияни баҳолаш: 46-хафта (МҚК ни баҳолаш билан).

#### Консолидация VI (46-хафта)

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/и (24 с)	1-, 15-кунлар
<i>Ёш &gt; 55 ёш 1,0 г/м<sup>2</sup> в/и</i>		
Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	2-, 16-кунлар
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> ичишга	1–7, 15–21-кунлар

#### Дори воситаларини интралюмбал киритиш (52-хафта)

Метотрексат**	15 мг	интралюмбал 52-хафта
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Ремиссияни баҳолаш: 52-хафта (МҚК ни баҳолаш билан).

Кейинчалик, беморда МҚК ҳолатига қараб табақаланиш амалга оширилади:

- МҚК бўйича паст хавф гуруҳи: давони тугатиши.
- МҚК бўйича юқори хавф гуруҳи: ГЎХТ ёки шиддатли қўллаб-қувватловчи терапия ёки тадқиқотлар доирасидаги терапия.
- МҚК бўйича ўрта даражадаги хавф гуруҳи: шиддатли қўллаб-қувватловчи терапия.

#### Юқори ва жуда юқори хавф гуруҳлари учун:

Донор бор бўлса:

- Алло- ГЎХТ қариндошдан ёки қариндош бўлмаган.

Донор бўлмаса:

#### Консолидация II

В-ўтмишдошли ЎЛЛ

#Идарубицин**	10 мг/м <sup>2</sup> в/и (15 мин)	1-, 3-кунлар
<i>Ёш&gt;55 ёш</i>	<i>7 мг/м<sup>2</sup> в/и</i>	
#Флударабин**	30 мг/м <sup>2</sup> в/и (1 с)	1–5-кунлар
Цитарабин**	2 г/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	1–5-кунлар
<i>Ёш&gt;55 ёш</i>	<i>1 г/м<sup>2</sup> в/и</i>	
Г-КСФ	5 мкг/кг	7-кундан бошлаб
Метотрексат**	15 мг	интралюмбал 1-кун
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Ремиссияни баҳолаш: 16-хафта (МҚК ни баҳолаш билан).

### Т-ўтмишдошли ЎЛЛ

#Кладрибин	0,2 мг/кг в/и (2с)	1–5-кунлар
#Этопозид**	60 мг/м <sup>2</sup> в/и (2 с)	1–5-кунлар
Цитарабин**	1,5 г/м <sup>2</sup> (90 мин)	1–5-кунлар
<i>Ёш&gt;55 ёш</i>	<i>1 г/м<sup>2</sup> в/и</i>	
Г-КСФ	5 мкг/кг	6-кундан бошлаб
Метотрексат**	15 мг	интралюмбал 1-кун
Цитарабин**	30 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Ремиссияни баҳолаш: 16-хафта (МҚК ни баҳолаш билан).

### Ауто - ГЎХТ

Трансплантация ўтказиб бўлмайдиган юкори ва жуда юкори хавф гуруҳидаги беморлар тегишли МҚК назорати билан стандарт хавф гуруҳи дастурига мувофиқ кимётерапия оладилар. Бир йиллик терапиядан сўнг, ГЎХТ ўтказиш масаласи яна кўриб чиқилади.

### 55 ёшдан ошган ЎЛЛ беморларни даволаш бўйича Европа гуруҳи протоколи

**Предфаза:** дексаметазон\*\* (оғиз орқали, 10 мг/м<sup>2</sup>, в 1–5-кунлар), метотрексат\*\* (интралюмбал 12 мг, 1-кун).

**Индукция, I фаза:** дексаметазон\*\* (оғиз орқали, 10 мг/м<sup>2</sup> 6–7-\*, 13–16-кунлар); винкристин\*\* (в/и, 1 мг 6-й, 13-кунлар); #идарубицин\*\* (в/и, 10 мг, 6–7-, 13–14-кунлар); метотрексат\*\* (интралюмбал, 12 мг) + дексаметазон\*\* (интралюмбал, 4 мг) + цитарабин\*\* (интралюмбал, 40 мг) 12, 20, 27, 34-кунлар; Г-КСФ (тери остига, 5 мкг/кг, в 6-кун, то нейтрофиллар сони >1,0 × 10<sup>9</sup>/л тиклангунча).

**Индукция, II фаза:** циклофосфамид\*\* (в/и, 300 мг/м<sup>2</sup> 20–22-кунлар)<sup>1</sup>; цитарабин\*\* (в/и, 60 мг/м<sup>2</sup> 21–24-, 28–31-кунлар).

**Консолидация** (ҳар 4–6 ҳафта): циклар 1, 3, 5 – метотрексат\*\* (1000 мг/м<sup>2</sup>; беморлар >70 лет – 500 мг/м<sup>2</sup>, в/и, 1-кун); аспарагиназа\*\* (1000 ЕД/м<sup>2</sup>; беморлар >70 лет – 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, мушак орасига, 2-кундан); циклар 2, 4, 6 – цитарабин\*\* (1000 мг/м<sup>2</sup>; беморлар >70 лет – 500 мг/м<sup>2</sup>, в/и, 1, 3, 5-кунлар).

**Қўллаб-қувватловчи терапия** (давомийлиги 2 йилгача): дексаметазон\*\* (оғиз орқали, 40 мг 1–2-кунлар); винкристин\*\* (в/и, 1 мг 1-кун); меркаптопурин\*\* (оғиз орқали, 60 мг/м<sup>2</sup> 1–90-кунлар); метотрексат\*\* (в/и, 25 мг/м<sup>2</sup>, ҳафтада 1 марта).

### **ЎЛЛ ни рефрактор ва қайталанган шакллари даволаш дастурлари**

#### **Flag-Ida:**

- #Флударабин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup> в/и 30 дақиқада, 1–5-кунлар
- Цитарабин\*\* 2 г/м<sup>2</sup> в/и 4 с давомида #флударабина\*\* дан 4 с кейин, 1–5-кунлар
- #Идарубицин\*\* 10 мг/м<sup>2</sup> в/и 15 дақиқада, 1- ва 3-кунлар
- Г-КСФ 5 мкг/кг тери остига 7-кундан бошлаб цитопениядан чиққунга қадар

**Бортезомиб + дексаметазон\*\* + митоксантрон + винкристин\*\* + аспарагиназа\*\***

- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб, 1, 4, 8, 11-кунлар
- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 2 қисмга бўлиб, ичишга, 1–14-кунлар
- Митоксантрон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 15–30 дақиқада, 1-, 2-кун
- Винкристин\*\* 2 мг в/и оқим билан, 1, 8, 15-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 5 тыс. ЕД/м<sup>2</sup> в/и томчилаб, 15–21-кунлар

Барча беморлар интралюмбал терапиядан ўтадилар: 1-куни цитарабин\*\* 30 мг. Агар марказий асаб тизими шикастланган бўлса: интралюмбал метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг, 8, 15, 22-кунлар. Ривожланган полиневопатия билан оғриган беморларда винкристин\*\* дозаси 1 мг гача камайтирилади ва 1 ва 8-кунларда киритилади.

#### **Неларабин + циклофосфамид\*\* + #этопозид\*\***

Схема: блок N ва SE блоклари ҳар қандай кетма-кетликда ўзаро 2 кунлик интервал билан амалга оширилади.

#### **Блок N:**

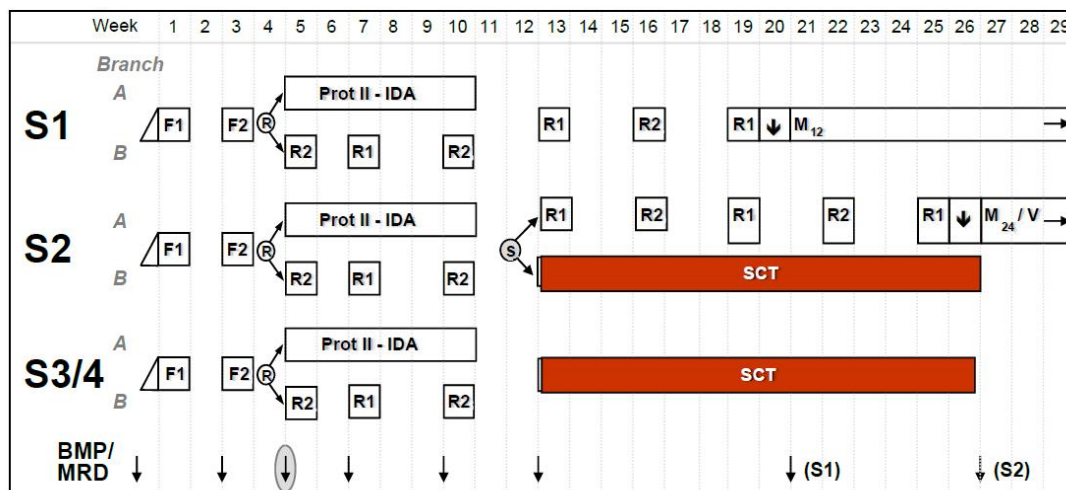
<sup>1</sup>Даво босқичлари бошланишидан олдин нисбий кунлар кўрсатилади.

- Неларабин\*\* 650 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 1 соатда, 1–5-кунлар (ёки 8–12-)

#### Блок СЕ:

- Циклофосфамид\*\* 440 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб, 8–12-кунлар (ёки 1–5-)
- #Этопозид\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 1 соатда, 8–12-кунлар (ёки 1–5-)

#### BFM-REZ 2002



**Расм 3**

Схема:

S1 гуруҳи (кеч изоляция қилинган экстремедулляр қайталаниш).

S 2 гуруҳи (жуда эрта ва эрта изоляция қилинган экстремедулляр қайталаниш, кечки суяк кўмигидаги Т- бўлмаган ЎЛЛ ва комбинациялашган эрта ёки кечки Т- бўлмаган ЎЛЛ).

S 3 гуруҳи (суяк кўмигининг эрта изоляцияланган қайталаниши билан, Т- бўлмаган ЎЛЛ).

S 4 гуруҳи (жуда эрта комбинацияланган ва изоляцияланган суяк кўмиги қайталаниши, суяк кўмигидаги Т-ЎЛЛ қайталаниши билан).

#### Блок F1 (индукция):

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Винкрестин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимал доза – 2 мг) в/и оқим билан, 1-, 6-кунлар
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/и 36 соат давомида инфузия, 1-кун
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 6 соат давомида, 4-кун

Интралюмбал киритиш метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг 1-кун.

#### Блок F2:

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимал доза – 2 мг) в/и оқим билан, 1-, 6-кун
- Цитарабин\*\* 3 г/м<sup>2</sup> в/и 3 соатда кунига 2 маҳал, 1–2-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 6 соатда, 4-кун

Интралюмбал киритиш метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг, 5-кун.

#### **Блок R2:**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Меркаптопурин\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Винкристин\*\* 1 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб, 1-кун
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/и 36 соат давомида инфузия, 1-кун
- #Ифосфамид\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/и 1 соатда инфузия, 1–5-кунлар
- Даунорубицин\*\* 35 мг/м<sup>2</sup> в/и 24 соатда инфузия, 5-кун
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 6 соатда, 6-кун

Интралюмбал киритиш метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг 1-кун.

#### **Блок R1:**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Меркаптопурин\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–5-кунлар
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимал доза – 2 мг) в/и оқим билан, 1-, 6-кунлар
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/и 36 соат давомида инфузия, 1-кун
- Цитарабин\*\* 2 г/м<sup>2</sup> в/и 3 соатда кунига 2 маҳал, 5-кун
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 6 соатда, 6-кун

Интралюмбал киритиш метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг 1-кун.

#### **Блок II-Ida:**

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 1–14-кунлар
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимал доза – 2 мг) в/и оқим билан, 1, 8, 15, 22-кунлар
- #Идарубицин\*\* 6 мг/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 15 дақиқада, 1, 8, 15, 22-кунлар
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/и томчилаб 6 соатда, 1, 6, 11, 16-кунлар

- Циклофосфамид\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/и 1 соатда кунига 1 маҳал, 29-кун
- Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> в/и кунига 1 маҳал, 31–34 ва 38–41-кунлар
- #6-Тиогуанин\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> ичишга, 29–43-кунлар

Интралюмбал киритиш метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг 1, 15, 31, 38-кунлар.

### «Ph+ ОЛЛ-2012» схема протоколи

#### **Предфаза:**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–7-кунлар
- Иматиниб\*\* 600 мг (Ph+ тасдиқлангандан сўнг)

#### **СК пункцияси 8-кун**

#### **Индукциянинг I фазаси (8–43-кунлар):**

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 8–22-кунлар + 5 кун бекор қилмоқ
- Винкристин\*\* 2 мг, 8, 15, 22, 29, 36, 43-кунлар
- Иматиниб\*\* 600 мг ичишга, 8–43-кунлар

3 та дори воситасини киритиш орқали люмбал пункция 0, 7, 14, 21, 28, 35-кунлар.

СК пункцияси 43-кун **СК да МҚК ни баҳолаш (кун +43)**



#### **Индукциянинг II фазаси (44–70-кунлар)**

Иматиниб\*\* 600 мг ичишга, 44–70-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 49, 56, 63, 70-кунлар

3 та дори воситасини киритиш орқали люмбал пункция 57-кун.

СК пункцияси 70-кун

≤5 % бластлар

**СК да МҚК ни баҳолаш**



>5 % бластлар

**Резистент шаклларни**

**даволаш дастурлари**

#### **Консолидация I (71–105-кунлар)**

Иматиниб\*\* 600 мг ичишга, 71–105-кунлар (агар МолТР бўлмаса, дазатинибга ўтиш 140 мг)

Меркаптопурин\*\*  
нинг дозасини  
лейкоцитлар ва  
тромбоцитлар  
даражасига қараб  
ўзгартириш

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 71–105-кунлар  
 Метотрексат\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> в/и том 2 соатда, 77-, 91-кунлар  
 Аспарагиназа\*\* 10000 ЕД/м<sup>2</sup>, 78-, 92-кунлар

3 та дори воситасини киритиш орқали люмбал пункция 71-кун.

СК пункцияси 105-кун СК да МҚК ни баҳолаш (кун +105)

**Консолидация II (106–133-кунлар)**

Иматиниб\*\* 600 мг ичишга, 106–133-кунлар (ёки дазатиниб 140 мг)  
 Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 106–120-кунлар + 4 кун бекор қилмоқ  
 Идарубицин\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 106-, 120-кунлар  
 Винкристин\*\* 2 мг, 106-, 120-кунлар

3 та дори воситасини киритиш орқали люмбал пункция 106-кун.

СК пункцияси 133-й день СК да МҚК ни баҳолаш (кун

+133)

**Консолидация III (133–161-кунлар)**

Иматиниб\*\* 600 мг, 133–161-кунлар (ёки дазатиниб 140 мг)

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 133–161-кунлар

Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 135–138-, 149–152-кунлар

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 141-, 155-кунлар

3 та дори воситасини киритиш орқали люмбал пункция 134-кун.

СК пункцияси 161-кун СК да МҚК ни баҳолаш(кун

+161)

Лейкоцитлар сони	Тромбоцитлар сони	Меркаптопурин** дозаси
2,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан ортиқ	100 × 10 <sup>9</sup> /л дан ортиқ	100 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан 100 × 10 <sup>9</sup> /л гача	50 % дозалар
1,0 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	50 × 10 <sup>9</sup> /л дан кам	0 %

*Консолидация курси тугаган фурсатдан бошлаб қўллаб-қувватловчи терапия 3 йил давомида ўтказилади (ГЎХТ дан кейин қўллаб-қувватловчи терапия 2 йил давомида фақат ТКИ билан ўтказилади).*

*Қўллаб-қувватловчи терапия даврлари орасида интервал йўқ: кейинги курснинг 1-куни олдинги курснинг охири куни ҳисобланади.*

### Қўллаб-қувватловчи терапия, № 3 цикл (1–3)(бошланиши 28-ҳафта + 191-кун)

Иматиниб\*\* 600 мг, 1–42-кунлар (ёки дазатиниб 140 мг)

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 28–32-кунлар

Винкрестин\*\* 2 мг, 28-кун

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 33–42-кунлар

Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 35-, 42-кунлар

Меркаптопурин\*\* ва метотрексат\*\* дозасини лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб ўзгартириш

### *Neyroleykoz profilaktikasi*

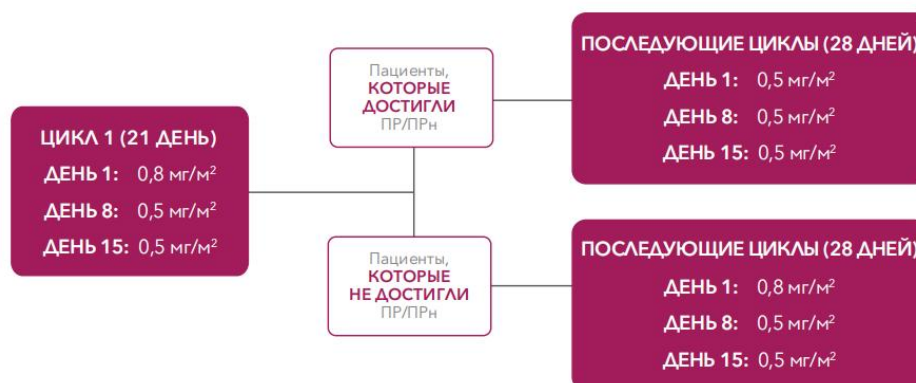
- Интралюмбал (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг):
  - Индукция вақтида: 0, 7, 14, 21, 28, 35, 57-кунлар;
  - Консолидация курслари вақтида: 71-кун (I консолидация), 106-кун (II консолидация), 134-кун (III консолидация);
  - 3 йил давомида ҳар 3 ойда қўллаб-қувватловчи терапия курсининг 1-кунидан бошлаб то протокол бўйича барча даволаш дастурлари тугагунга қадар (9 пункция).

### *Нейролейкоз давоси*

Нейролейкоз диагностикасидан сўнг преднизолон\*\* олувчи барча беморлар дексаметазон\*\*га ўтказилади. Люмбал пункциялар 3 та нормал орқа мия суюқлиги таҳлили олинмагунга қадар 2-3 кунда 1 марта, кейин 3 ой давомида ҳафтасига 1 марта, кейин 3 ой давомида ҳафтасига 2 марта, кейин даво тугагунга қадар 2 ойда 1 марта бажарилади.

### Инотузумаб озогамицин\*\* билан даволаш схемаси

#### Схема терапии<sup>1</sup>



Даволашнинг тавсия этилган давомийлиги — 2 та цикл (давр). 3-давр ТР ёки ТРн га эриша олмаган беморлар ва 2 та циклдан кейин МҚК-манфий ҳолатларда ўтказилиши мумкин • Даволаш цикллари сони 6 тагача оширилиши мумкин

### **Блинатумомаб\*\* билан даволаш схемаси**

**Предфаза:** блинатумомаб\*\* 9 мг/сут, 1–4-кунлар, суткалик узлуксиз инфузия.

**Курс:** блинатумомаб\*\* 28 мг/сут, 1–28-кунлар, суткалик узлуксиз инфузия.

Курслараро интервал – 14 кун.

Тавсия 2–4 курс.

### **#Венетоклакс + #децитабин билан даволаш схемаси**

1- цикл (28 кун): #децитабин 20 мг/м<sup>2</sup>, 1–5-кунлар + #венетоклакс 400 мг, суткасига 2 маҳал, 28 кун.

Агар #венетоклакс СҮРЗА ингибиторлари билан биргаликда қўлланилса, унинг дозасини сошлаш зарурлигига эътибор қаратиш лозим. #Венетоклакснинг дозаси ўртача СҮРЗА ингибиторлари (масалан, флуконазол\*\*, вориконазол\*\*) билан биргаликда қўлланилганда 50% га камаяди ва кучли СҮРЗА ингибиторлари (масалан, карбамазепин\*\*, фенитоин\*\* билан биргаликда қўлланилганда 75% га камаяди).

### **А3.2-илова. ЎЛЛ да аллоген СК/гематопоестик ўзак хужайралари**

#### **трансплантациясини ўтказиш усули**

**1-жадвал.** ЎЛЛ да аллоген СК/гематопоестик ўзак хужайралари трансплантациясини ўтказиш усули

<b>Касалликнинг бошланиш хавфи</b>	<b>Алло-ГЎХТ га кўрсатма</b>	<b>ГЎХ донори</b>	<b>Муқобил донордан олинган ГЎХТ</b>
ЎЛЛ нинг юқори хавфи	ЎЛЛ диагностикасидан сўнг дастлабки 3-4 ой ичида 1 –ТР даги барча беморлар	HLA-мос қариндош, қариндош бўлмаган*	Эксперименталдаволаш
ЎЛЛ нинг стандарт хавфи	Агар МҚК давом этганда	HLA-мос қариндош, қариндош бўлмаган*	Тавсия этилмайди

Касалликнинг қайталаниши, шу жумладан молекуляр	Касаллик ремиссияга эришгандан сўнг барча беморларга	HLA-мос қариндош, қариндош бўлмаган*	Экспериментал даволаш
---	--	--------------------------------------	-----------------------

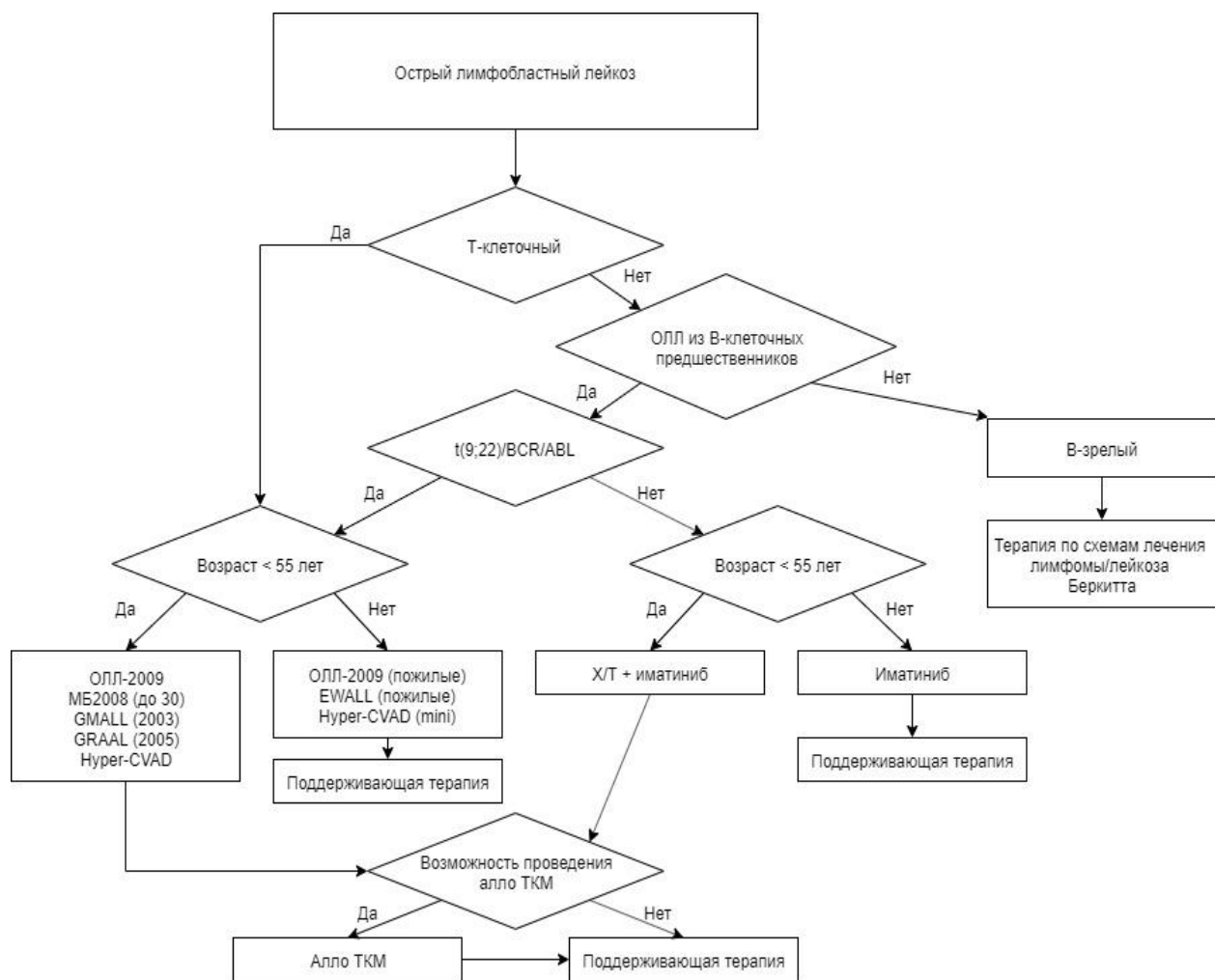
Эслатма. \*HLA антиген бўйича мослик 10/10 ёки 9/10.

### А3.3-илова. Қусишга қарши профилактик терапия бўйича тавсиялар

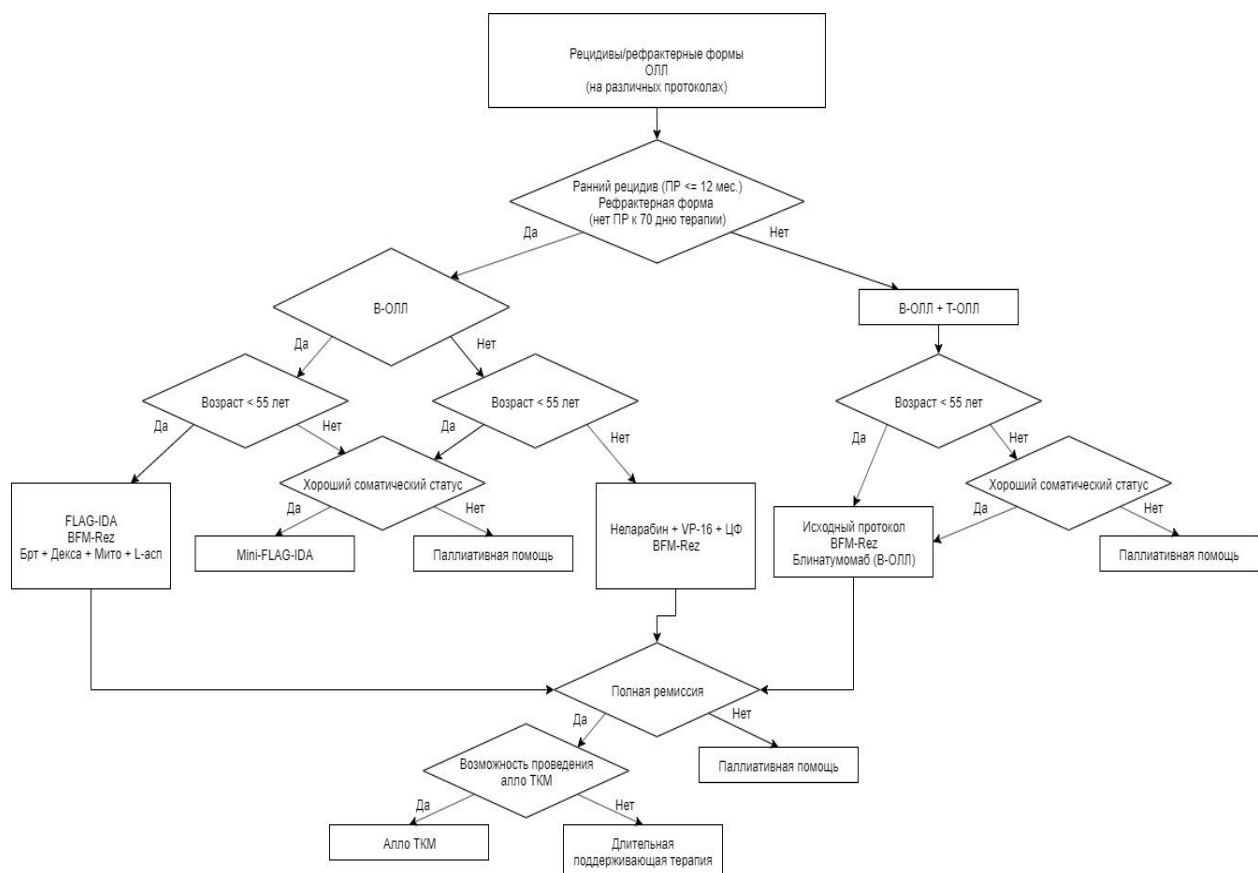
#### 2 -Жадвал.Қусишга қарши профилактик терапия бўйича тавсиялар

Эметогенлик (қусиш) хавфи	Даволаш	
Юқори	5-НТЗ-рецепторлар антагонистлари, дексаметазон** ва апрепитант комбинацияси 5-НТЗ-рецепторлари антагонистлари (қуйидаги рўйхатдан 1 таси танланади): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (оғиз орқали, 16–24 мг ёки в/и, 8–12 мг)</li> <li>• гранисетрон (оғиз орқали, 2 мг, ёки оғиз орқали, 1 мг, суткасига 2 маҳал, ёки в/и, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)</li> <li>• трописетрон (в/и, 2 мг);</li> <li>• палонсетрон (оғиз орқали, 0,5 мг, ёки в/и, 0,25 мг)</li> <li>• дексаметазон** (оғиз орқали, 12 мг, ёки в/и, 1-кун + оғиз орқали ёки в/и, 8 мг, 2–3-кунларда);</li> <li>• апрепитант (оғиз орқали, 125 мг, 1-й кун, ёки оғиз орқали, 80 мг, 2–3-кунларда)</li> </ul>	
Ўртача	5-НТЗ-рецепторлар антагонистлари ва дексаметазон**нинг комбинациялари (апрепитант қабул қилаётган кимётерапия тартибига кўра айрим беморларда ишлатилиши мумкин).	
	1-кун	2–3-кунлар
	5-НТЗ-рецепторлари антагонистлари (қуйидаги рўйхатдан 1 таси танланади): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (оғиз орқали, 16–24 мг, ёки в/и, 8–12 мг)</li> <li>• гранисетрон (оғиз орқали, 2 мг, ёки оғиз орқали, 1 мг, суткасига 2</li> </ul>	5-НТЗ-рецепторлари антагонистлари (қуйидаги рўйхатдан 1 таси танланади): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (оғиз орқали, 16–24 мг, ёки в/и, 8–12 мг)</li> <li>• гранисетрон (оғиз орқали, 2 мг, ёки оғиз орқали, 1 мг, суткасига 2 маҳал, ёки в/и,</li> </ul>

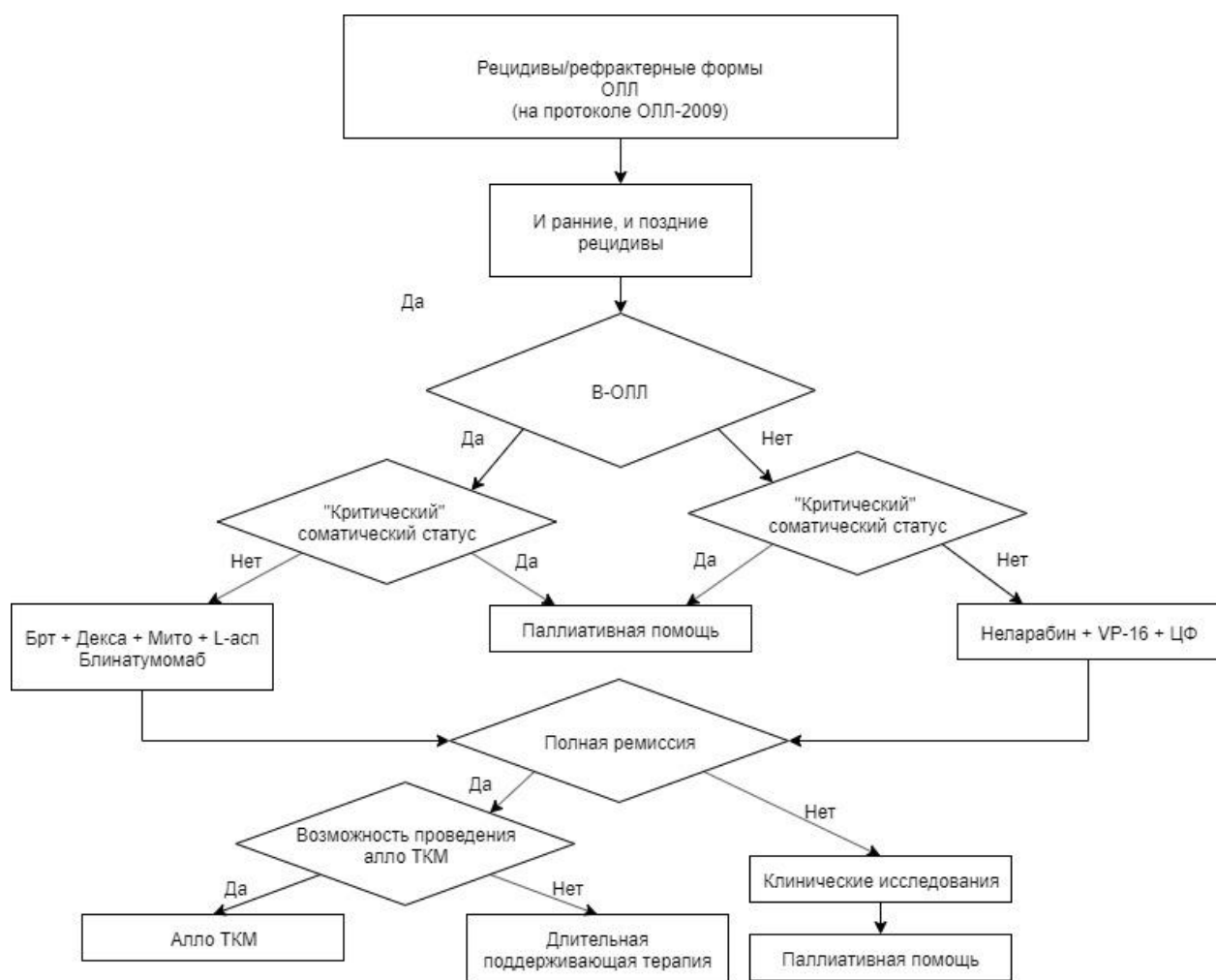
	маҳал, ёки в/и, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)	0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трописетрон (в/и, 2 мг);</li> <li>• палоносетрон (оғиз орқали, 0,5 мг, ёки в/и, 0,25 мг);</li> <li>• дексаметазон** (оғиз орқали ёки в/и, 12 мг);</li> <li>• апрепитант (оғиз орқали, 125 мг)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трописетрон (в/и, 2 мг);</li> <li>• палоносетрон (оғиз орқали, 0,5 мг, ёки в/и, 0,25 мг);</li> <li>• дексаметазон** (оғиз орқали ёки в/и, 8 ёки 4 мг, суткасига 2 маҳал);</li> <li>• апрепитант (оғиз орқали, 80 мг, агар 1-кун қўлланилса)</li> </ul>
Паст	• дексаметазон** (оғиз орқали ёки в/и, 12 мг)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прохлорперазин (оғиз орқали ёки в/и, 10 мг, ҳар 4–6 соатда);</li> <li>• метоклопрамид** (оғиз орқали ёки в/и, 10–40 мг, ҳар 4–6 соатда)</li> </ul>	
Минимал	Мунтазам профилактик терапия талаб этилмайди (паст хавfli беморларда кўнгил айланиши/қусишнинг бирламчи олдини олиш учун санаб ўтилган қусишга қарши воситалардан фойдаланиш масаласини кўриб чиқиш керак)	



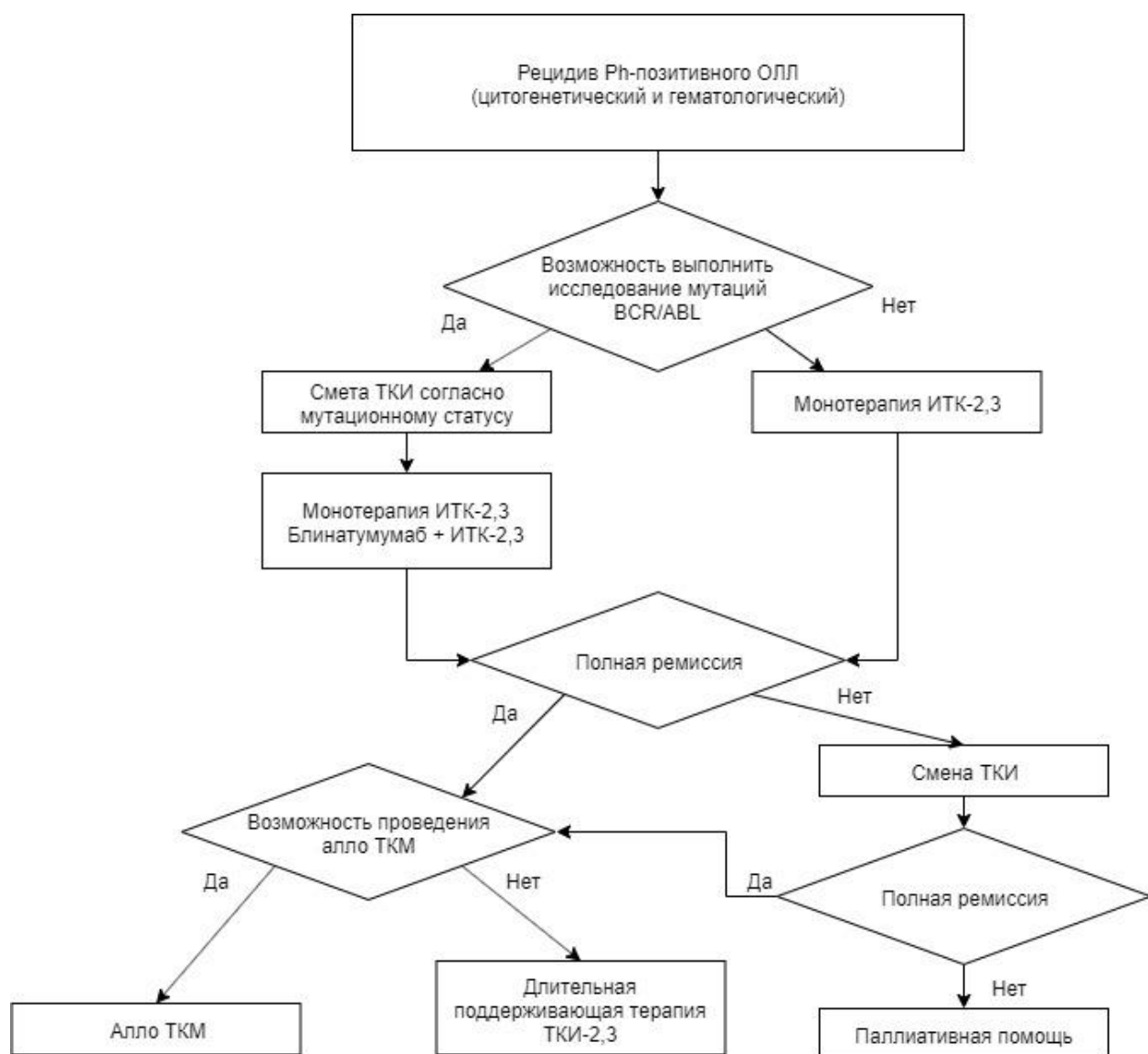
*Расм 2. ЎЛЛ тахиси вақтида қарор қабул қилиш алгоритми*



*Расм 3. Россия тадқиқот гуруҳи бўлмаган протоколлардан фойдаланганда ЎЛЛ қайталанишининг ривожланиши ва резистентлик баёнотларида қарор қабул қилиш алгоритми*



*Расм 4. ЎЛЛ 2009 протоколи қўлланилганда ЎЛЛ қайталанишининг ривожланиши ва резистентлик баёотларида қарор қабул қилиш алгоритми*



*Расм 5. Rh-мусбат ЎЛЛ қайталанишининг ривожланиши ва резистентлик баёнотида қарор қабул қилиш алгоритми.*

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

#### **7. Протоколнинг ташкилий жиҳатлари:**

**1) Манфаатлар тўқнашуви:** муаллифлар манфаатлар тўқнашуви йўқлигини эълон қилди.

**2) экспертлар (Республика ва хорижий давлатлар мутахасислари) маълумотлари;**

### 3) Клиник тавсияларни янгилаш тартиби

КТ ни янгилаш механизми уларни тизимли равишда янгилашни таъминлайди - камида 3 йилда бир марта ёки ушбу касаллик билан оғриган беморларни бошқариш тактикаси ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлганда. Янгилаш тўғрисидаги қарор тиббий нодавлат-нотижорат касб-хунар ташкилотлари томонидан киритилган таклифлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан қабул қилинади. Яратилган таклифлар дори воситалари, тиббий буюмларни комплекс баҳолаш натижалари, шунингдек, клиник синовлар натижаларини ҳисобга олиши керак.

#### Адабиётлар рўйхати

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.
3. 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.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuğet N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
6. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015. Vol. 14, № 1. P. 5–15.
7. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Вместе против рака. 2006. Vol. 1–2. P. 50–63.
8. Клинический протокол диагностики и терапии больных ОЛЛ. МЗ РК.
9. Burmeister T. et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group // Blood. 2008. Vol. 112, № 3. P. 918–919.
10. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.

11. Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.
12. Hoelzer D. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. // Blood. 1988. Vol. 71, № 1. P. 123–131.
13. Lazarus H.M. et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. // Blood. 2006. Vol. 108, № 2. P. 465–472.
14. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. // Eur. J. Haematol. 2016. Vol. 96, № 5. P. 447–460.
15. Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.
16. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
17. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 1991. Vol. 2, № 6. P. 437–439.
18. Kornberg A., Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia // Blood. 1980. Vol. 56, № 3.
19. Olgar S. et al. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005. Vol. 27, № 4. P. 202–206.
20. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
21. Nur S. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. // Eur. J. Haematol. 1995. Vol. 55, № 2. P. 78–82.
22. Törnebohm E. et al. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia. // Leuk. Res. 1992. Vol. 16, № 10. P. 1041–1048.
23. Галстян Г.М. et al. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 1. P. 89–99.
24. 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.

25. Ratner L. et al. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. // *Cancer*. 1986. Vol. 58, № 5. P. 1096–1100.

26. Bianco E. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. // *Haematologica*. 2004. Vol. 89, № 1. P. 70–76.

27. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // *Онкогематология*. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.

28. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.

29. Thomas X. et al. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. // *Leuk. Res.* 2002. Vol. 26, № 10. P. 909–918.

30. Kröber S.M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia: Correlation between morphological/immunohistochemical and molecular biological findings in bone marrow biopsy specimens // *J. Clin. Pathol. - Mol. Pathol.* 2000. Vol. 53, № 2. P. 83–87.

31. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.

32. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.

33. McKenna R.W. et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. // *Blood*. 2001. Vol. 98, № 8. P. 2498–2507.

34. Moorman A. V et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. // *Blood*. 2007. Vol. 109, № 8. P. 3189–3197.

35. Moorman A. V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 2. P. 206–214.

36. Yilmaz M. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives // *Clinical Advances in*

Hematology & Oncology. 2018. Vol. 16.

37. Angi M. et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases // *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, 2017. Vol. 10, № 3. P. 126–134.

38. Cimino G. et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, № 5. P. 837–840.

39. Gazzola A. et al. The evolution of clonality testing in the diagnosis and monitoring of hematological malignancies // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2014. Vol. 5, № 2. P. 35–47.

40. Thomas X., Le Q.-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. // *Hematology*. 2008. Vol. 13, № 5. P. 293–302.

41. Aguirre-Guillén W.A. et al. Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico // *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico. Masson-Doyma Mexico, S.A.*, 2017. Vol. 74, № 3. P. 227–232.

42. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.

43. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // *Clinical Radiology*. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.

44. Soyly A.R. et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms // *Dig. Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 12. P. 917–922.

45. Hummel M. et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. // *Ann. Hematol.* 2008. Vol. 87, № 4. P. 291–297.

46. Sengar M. et al. Whole Body PET-CT In Management Of Lymphoblastic Lymphomas In Adults: Does It Have a Prognostic Impact? // *Blood*. American Society of Hematology, 2013. Vol. 122, № 21. P. 4314–4314.

47. Khaled S.K., Thomas S.H., Forman S.J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults // *Current Opinion in Oncology*. 2012. Vol. 24, № 2. P. 182–190.

48. Ribera J.M. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: When and how // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, № 8. P. 1083–1086.

49. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer // *ESMO Open*. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.
50. El Fakih R. et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. // *Am. J. Hematol.* 2018. Vol. 93, № 2. P. 286–295.
51. Van Dongen J.J.M. et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 125, № 26. P. 3996–4009.
52. van der Velden V.H.J. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 21, № 4. P. 604–611.
53. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 9. P. 1868–1876.
54. Kantarjian H. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia // *Cancer*. 2004. Vol. 101, № 12. P. 2788–2801.
55. Larson R.A. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with ALL // *Blood*. 1995. Vol. 85, № 8. P. 2025–2037.
56. Scavino H.F., George J.N., Sears D.A. Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia. Use of vincristine and prednisone alone. // *Cancer*. 1976. Vol. 38, № 2. P. 672–677.
57. Gottlieb A.J. et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. // *Blood*. 1984. Vol. 64, № 1. P. 267–274.
58. Nagura E. et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1994. Vol. 33, № 5. P. 359–365.
59. Thomas D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia // *Cancer*. 2006. Vol. 106, № 7. P. 1569–1580.
60. Goldstone A.H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic

transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993) // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 4. P. 1827–1833.

61. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 80–87.

62. Malagola M., Papayannidis C., Vaccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives // *Annals of Hematology*. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 5. P. 681–693.

63. Паровичникова Е.Н. et al. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 // *Терапевтический архив*. 2016. Vol. 88, № 7. P. 15–24.

64. Borowitz M.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. // *Leukemia*. 2003. Vol. 17, № 8. P. 1566–1572.

65. Eckert C. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96 // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49, № 6. P. 1346–1355.

66. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 24. P. 3739–3749.

67. Bassan R. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4153–4162.

68. Ribera J.M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 15. P. 1595–1604.

69. Flohr T. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. // *Leukemia*. 2008. Vol. 22, № 4. P. 771–782.

70. Topp M.S. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2014. Vol. 32, № 36. P. 4134–4140.
71. Пшонкина А.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Vol. 3, № 1. P. 35–43.
72. Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukemia. // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2002. P. 162–192.
73. Kantarjian H.M. et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 3. P. 547–547.
74. Huguet F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 6. P. 911–918.
75. Gökbuget N. et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) // *Acute Leukemias*. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 167–176.
76. (No Title) [Electronic resource]. URL: <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-all-adult-web-algorithm.pdf> (accessed: 18.12.2019).
77. Inaba H., Pui C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 11, № 11. P. 1096–1106.
78. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. // *Int. J. Hematol. Oncol.* 2018. Vol. 7, № 1. P. IJH02.
79. Wetzler M. et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: Results of CALGB study 10001 (alliance) // *Haematologica*. 2014. Vol. 99, № 1. P. 111–115.
80. Гаврилина О.А. et al. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Ph-положительных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы // *Гематология и*

трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 4. P. 172–180.

81. Blackburn L.M. et al. Leukostasis: Management to prevent crisis in acute leukemia // Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society, 2017. Vol. 21, № 6. P. E267–E271.

82. Ali R. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. // Leuk. Res. 2003. Vol. 27, № 5. P. 381–385.

83. Троицкая В.В. et al. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 3. P. 209–230.

84. Vlijm-Kievit A. et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy // Leuk. Lymphoma. 2018. Vol. 59, № 5. P. 1274–1276.

85. Mainor C.B. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy // J. Oncol. Pharm. Pract. SAGE Publications Ltd, 2016. Vol. 22, № 2. P. 374–377.

86. Ticku J. et al. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: A case report with literature review // Ther. Adv. Hematol. 2013. Vol. 4, № 5. P. 313–319.

87. Kane E. et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network // Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 78. P. 53–60.

88. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: A review on pathophysiology and management // Indian Journal of Nephrology. 2009. Vol. 19, № 3. P. 83–86.

89. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. // Ann. Hematol. 2018. Vol. 97, № 2. P. 255–266.

90. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma // J. Oncol. Pract. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018. Vol. 14, № 11. P. 665–671.

91. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.

92. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // Флебология. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.

93. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 126–137.

94. Sweetenham J.W. et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma - Outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European group for blood and marrow transplantation // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1996. Vol. 14, № 9. P. 2465–2472.

95. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 131, № 2. P. 223–230.

96. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 944–950.

97. Oriol A. et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. // Haematologica. 2010. Vol. 95, № 4. P. 589–596.

98. Zhao J. et al. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib-based chemotherapy. // Int. J. Gen. Med. 2015. Vol. 8. P. 211–214.

99. Pogorzala M. et al. Drug-resistance Profile in Multiple-relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. // Anticancer Res. 2015. Vol. 35, № 10. P. 5667–5670.

100. Luskin M.R. et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma // British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 174, № 2. P. 332–334.

101. Peirs S. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. // Leukemia. 2017. Vol. 31, № 10. P. 2037–2047.

102. Ribera J.M. et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediátrica-based protocol ALL-96 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 11. P. 1843–1849.

103. Snyder D.S. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia

chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6, № 6. P. 597–603.

104. Lau T.K.H., Yip C.H.W., Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. // *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18, № 1. P. 2.

105. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood Res.* 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.

106. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // *Leukemia.* 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.

107. Farrell K. et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events // *Leuk. Lymphoma.* Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 11. P. 2568–2574.

108. Ueda M. et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. // *Blood Rev.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 106–115.

109. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy // *Pharmacotherapy.* 2011. Vol. 31, № 11. P. 1092–1110.

110. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.

111. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.

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

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗДА  
ТИББИЙ ЁНДАШУВ БЎЙИЧА  
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

**Тошкент 2025**

## 2. Асосий қисм.

### 2.1. Терминлар ва аниқлаш

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

**Ph-негатив (манфий) ўткир лимфобластли лейкоз** – ўткир лимфобластли лейкознинг бир нечта кичик турларини ўз ичига олган гуруҳ бўлиб, унда Филадельфия хромосомаси аниқланмайди (Ph-t(9;22)). У барча В-хужайрали ва Т-хужайрали ўткир лимфобластли лейкоз ва лимфобластли лимфомаларни ўз ичига олади.

**Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз**- ўткир лимфобластли лейкознинг бир вариантыдир, унда t(9;22) транслокацияси стандарт цитогенетик тадқиқот (G -бандинг) ёки FISH ёрдамида аниқланади. Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз ташхиси фақат химер транскриптни молекуляр аниқлаш усулига асосланиши мумкин эмас.

**Цитогенетик ёки FISH (флуоресцент in situ гибридизацияси усули)** текшируви муҳимдир. Полимераза занжири реакцияси усули химерик транскрипт вариантини аниқлаш учун ишлатилади, кейинчалик у минимал қолдиқ касалликни кузатиш учун қўлланилади.

**Тўлиқ ремиссия** – бу гематопозтик тўқималарнинг ҳолати бўлиб, бунда суяк кўмиги пунктатида барча гематопозтик ўсиқлар нисбати нормал ва 5% ёки ундан кам бласт хужайралар топилади, периферик қонда нейтрофиллар сони  $1,0 \times 10^9$  /л дан ортиқ, тромбоцитлар сони  $100 \times 10^9$  /л дан ортиқ ёки унга тенг бўлади, лейкемик ўсиқнинг экстремедуляр ўчоқлари аниқланмайди. Морфологик жиҳатдан тўлиқ ремиссия баёноти (мос равишда резистентликни баҳолаш) индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин ёки иккинчисидан кейин амалга оширилади. Индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия бўлмаса, ўткир лимфобластли лейкознинг рефрактер шакли қайд этилади. Шу муносабат билан шуни таъкидлаш керакки, бир қатор беморларда индукцион терапиянинг иккинчи босқичи тугагандан сўнг, цитостатик таъсирдан кейин гематопозтни тиклаш фонида бласт хужайраларининг кўпайиши (10-12% гача) тугаллангандан кейинги дастлабки босқичларда аниқланиши мумкин. Бундай ҳолатда (айниқса, агар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссия қайд этилган бўлса), бир ҳафта ўтгач, тикланган гематопоз фонида, стернал пунксияни такрорлаш тавсия этилади.

Тўлиқ ремиссия учта асосий турга бўлинади: 1) цитогенетик, 2) молекуляр, 3) периферик қон параметрларининг тўлиқ тикланмаганлиги, қайсики нейтрофиллар сони  $1 \times 10^9/\text{л}$  дан, тромбоцитлар эса  $10 \times 10^9/\text{л}$  дан кам. Охириги тоифа алоҳида муҳокама қилинади, чунки баъзи маълумотларга кўра, бундай беморларнинг прогнози бироз ёмонроқ. Бироқ, мутахассислар бундай беморларда тўлиқ ремиссияни қайд этмайди. Бироқ, клиник текширувлардан ташқари, бундай жавоб формуласи камдан-кам қўлланилади.

**Қисман ремиссия (қисман жавоб)** – бу атама фақат клиник текширувларнинг I–II босқичида қўлланилади, яъни ўсмага қарши самарадорликни, токсиклик, бардошлиликни ва янги дориларни ўзлаштирилишини баҳолайди, ҳамда ушбу дориларнинг оптимал дозаларини аниқлайди.

**Чидамли (резистент) шакли** – индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия йўқлигида ифодаланган касалликнинг шакли.

**Эрта ўлим** – беморнинг индукцион терапия вақтида ўлими (ўткир лимфобластли лейкоз учун индукция икки босқичли). Шунини таъкидлаш керакки, бу мезон индукцион терапия пайтида беморнинг ўлими тушунчаси учун умумийдир. "Индукция давридаги ўлим" атамаси кўпроқ қўлланилади, бу вазиятни аниқроқ акс эттиради, чунки баъзи ҳолларда беморнинг ўлими индукцион терапиянинг иккинчи босқичида содир бўлади, улар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссияга эришилган. Бундай ҳолларда ўлим консолидациядаги ўлим ёки тўлиқ ремиссияга эришилгандан кейинги ўлим деб ҳисобланади.

**Рецидив (қайталаниш)**–деб таъкидланади, қачонки суяк кўмиги пунктатида бласт хужайралари 5% дан ошиб кетганда. Агар суяк кўмиги пунктатида кимётерапия курсидан кейинги эрта даврларда ёки нейтропения даврини қисқартириш мақсадида гематопоестик ўсиш омиллари қўлланилганда бласт хужайралари 5% дан ошса, аммо 10% дан кам бўлган ҳолларда, касалликнинг қайталаниши деб таъкидланмайди ва бунда периферик қон таҳлили нормал, экстрамедулляр зарарланишлар аниқланмайди. Иккинчи диагностик пункция биринчисидан 7-10 кун ўтгач амалга оширилади. Агар бласт хужайраларининг фоизи 5 ва ундан юқори бўлса ёки уларнинг кўпайиши қайд этилса (масалан, 7 дан 13% гача), у ҳолда рецидив деб қайд этилади.

**Эрта қайталаниш** – қайталанишнинг бу шакли, агар у қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой олдин ёки ремиссияга эришгандан кейин даво вақтида аниқланса қайд этилади. Кечиктирилганқ айталаниш, қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлганда юзага келади. Қайталаниш, шунингдек, қон ва суяк кўмигида ўзгаришлар бўлмаган тақдирда ҳам суяк

кўмигидан ташқари шикастланиш (нейролейкоз, мояклар шикастланиши, катталашган талоқ ва бошқалар). Суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар (айниқса, марказий асаб тизимининг зарарланиши) замонавий даволаш протоколларидан фойдаланганда, тахминан 4-8% ҳолларда учрайди. Агар алоҳида суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар аниқланса, маҳаллий терапияга қўшимча равишда (нейролейкозни даволаш, моякни нурлантириш/олиб ташлаш, тухумдондаги лейкомик ўчоқни олиб ташлаш ва бошқалар) протоколларга мувофиқ бундай қайталанишлар учун назарда тутилган тизимли индукцион терапия ҳам ўтказилади.

**Минимал қолдиқ касаллик** – ёруғлик микроскопии ёрдамида аниқланмайдиган ўсимта ҳужайраларининг кичик популяцияси бўлиб, аммо  $10^{4-6}$  текшируварда 1 та лейкоз ҳужайрани аниқлайдиган янада нозик тадқиқот усуллари билан аниқланади. Минимал қолдиқ касалликни аниқлашнинг асосий усуллари оқим цитометрияси ва полимераза занжири реакциясидир. Минимал қолдиқ касалликни баҳолаш учун стандарт цитогенетик тест усули ва FISH қўлланилмайди.

**Цитогенетик ремиссия** – бу тўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, стандарт цитогенетик усуллар дастлабки кариотип нуқсонлар оқибатини аниқламайди; кариотип нормал бўлиши керак ва таҳлил қилинган метафазалар сони камида 20 бўлиши керак. Цитогенетик ремиссия – бу янги тушунча бўлиб, тўлиқ ремиссия даврида суяк кўмиги пунктатини ўрганиш учун цитогенетик усуллари мунтазам қўллаш натижасида юзага келган.

**Цитогенетик қайталаниш** – бу клинико-гематологик ремиссия сақланган фонда касалликнинг бошланишида суяк кўмиги пунктатида аниқланган хромосома абберрацияли митозларнинг мавжудлиги билан боғлиқ қайталаниш.

**Молекуляр ремиссия** - бутўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, ўткир лейкознинг молекуляр маркерларининг суяк кўмигида йўқлиги  $10^{-4}$  усулнинг сезгирлиги билан полимераза занжири реакцияси усули ёрдамида аниқланади. Бу ҳам бугунги кунда асосий бўлган янги тушунчадир. Шунини таъкидлаш керакки, цитогенетик ремиссияга эришиш мумкин, аммо бунда молекуляр маркерлар яна аниқланиши мумкин.

**Молекуляр қайталаниш** – бу давом этаётган клинико-гематологик ремиссия фониди икки марта такрорий таҳлилда (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркерларининг пайдо бўлиши. Ўткир лейкоз терапиясининг самарадорлигини баҳолашнинг муҳим ва энг аниқ усулларида бири бу статистик усуллардан фойдаланиш ва муайян даволанишни олган беморларнинг яшовчанлик эгри чизиғини яратишдир. Кўпинча, умумий, қайталанишсиз, ҳодисаларсиз

яшовчанлик ва тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли баҳоланади (ёки тескари тушунча – қайталанишни ривожланиш эҳтимоли).

**Умумий яшовчанлик.** Умумий яшовчанликни баҳолаш учун тадқиқотга киритилган барча беморларнинг вақтинчалик параметрлари таҳлил қилинади. Бошланиш нуқтаси - терапия бошланган кун. Ҳодиса фақат беморнинг ҳар қандай сабабдан ўлими ҳисобланади (эрта ўлим, ҳар қандай сабабдан ремиссия пайтида ўлим, қайталаниш пайтида ўлим). Яшовчанлик эгри чизиғидаги ҳодиса график равишда зинама-зина пастга қараб ифодаланади. Таҳлил ўтказиш вақтидаги тирик беморлар ҳодиса деб баҳоланади ва эгри чизиқда чизиқча билан белгиланади, яъни назорат қилинади. Тақдири номаълум беморлар тириклиги маълум бўлган пайтда назоратдан ўтказилади. Даволашдан бош тортган беморлар терапиядан бош тортган кунигача назорат қилинади.

**Қайталанишсиз яшовчанлик.** Қайталанишсиз яшовчанликни баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бошланиш нуқтаси – тўлиқ ремиссияга эришиш санаси. Ҳодисалар қайталаниши ёки ҳар қандай сабабдан (консолидация ёки қўллаб-қувватловчи даволаниш даврида, қайталанишдан, бошқа сабабдан ремиссия даврида, масалан, ўз жонига қасд қилиш) ўлим деб ҳисобланади. Фақат тирик ва таҳлил вақтида тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади.

**Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли (рецидив ривожланиш эҳтимолининг тескарисси).** Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимолини баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бундай ҳолда, бошланғич нуқтаси тўлиқ ремиссияга эришиш санаси ҳисобланади. Фақат касалликнинг қайталаниши ҳодиса деб ҳисобланади. Таҳлил вақтида тўлиқ ремиссиядаги тирик бўлган барча беморлар рўйхатдан ўтказилади. Даволаш билан боғлиқ асоратлардан ёки бошқа сабабларга кўра тўлиқ ремиссия даврида вафот этган беморлар ўлим кунда тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар сифатида рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади. Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли беморнинг даволаниши билан боғлиқ асоратлардан қочиш каби субъектив муаммоларни ҳисобга олмасдан, ҳар қандай давонинг чин ўсмага қарши самарадорлигини баҳолаш имконини берадиган кўрсаткичдир.

**Воқеаларсиз яшовчанлик.** Ушбу кўрсаткич терапия бошланган пайтдан бошлаб таҳлилга киритилган барча беморларнинг яшовчанлигини баҳолайди. Ҳодиса эрта ўлим, даволаниш бошланганидан икки ой ўтгач тўлиқ ремиссияга эриша олмаслик, кимётерапия ёки бошқа сабаблар асоратларидан ремиссия пайтида ўлим, шунингдек касалликнинг қайталаниши ҳисобланади. Фақат кимётерапиянинг дастлабки икки курсида тўлиқ ремиссияга эришган беморлар ва таҳлил ўтказиш вақтида тўлиқ ремиссияни сақлаб тирик қолганлар рўйхатдан ўтказилади.

**Индукция** – бошланғич даволаш даври бўлиб, унинг мақсади ўсма массасини имкон қадар тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришиш бўлиб, индукцион даври одатда 1-2 курс давом этади. Айнан шу даврда цитостатик воситаларни қўллаш фониде суяк илигидаги лейкоз хужайралар сони тахминан 100 марта камаяди, яъни тўлиқ ремиссия вақтида суяк илигида морфологик жиҳатдан ўсимта хужайралари 5% дан камаяди.

**Консолидация (ремиссияни мустаҳкамлаш).** Ўткир лейкоз терапиясининг иккинчи босқичи – эришилган анти тумор таъсирини мустаҳкамлаш (протоколга қараб турли микдорлар). Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкоз хужайралар сонини имкон қадар камайтиришдир.

**Қўллаб-қувватловчи даволаш** – бу қолган ўсма клонини йўқотиш учун ремиссия индукциясига қараганда пастроқ дозаларда цитостатик таъсирни давом эттириш.

**Паллиатив терапия** – бу тиббиётнинг бир соҳаси бўлиб, унинг мақсади замонавий тиббиёт фанининг усуллари ва ютуқлари ёрдамида беморнинг аҳволини энгиллаштириш учун мўлжалланган тиббий муолажалар ва манипуляцияларни амалга оширишдан иборат бўлиб, агар радикал даволаш имкониятлари аллақачон тугаган бўлса (хавфли саратон учун паллиатив операциялар, оғриқсизлантириш, уқубатли аломатларни камайтириш) қўлланилади. ЖССТ паллиатив ёрдамни бемор ва уларнинг оила аъзоларининг жисмоний, психологик, ижтимоий ва маънавий азобларини ўз ичига олган ҳаёт учун хавфли касалликлар билан боғлиқ муаммоларга дуч келган катталар, болалар ва уларнинг оилалари ўртасида азобланишнинг олдини олиш ва энгиллаштириш сифатида белгилайди.

#### **4.1. Касаллик таърифи:**

**Ўткир лимфобластли лейкоз (кейинги ўринларда - ЎЛЛ)** – асосан лимфоид қатор ўтмишдош гематопоестик ўсиқ хужайраларидан келиб чиқадиган ва кўпинча суяк кўмиги (бундан буён матнда - СК) бошланғич хужайраларининг шикастланиши, нормал қон яратилишининг бузилиши билан тавсифланган қон тизимининг хавфли клонал касалликларининг гетероген гуруҳи бўлиб, жараёнга тананинг турли аъзолари ва тизимлари (марказий асаб тизими (бундан буён матнда – МАТ), мойлар, ҳар қандай

жойлашувдаги лимфа тўқималари) ҳам кўшилади. [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

#### **4.2. Касалликнинг этиологияси ва патогенези**

Этиологияси аниқ (тўлиқ) аниқланмаган. Этиологияси ва патогенези умумэтироф этилган клонал назария билан изоҳланади: барча лейкоз хужайралари бита асосий уруғ хужайранинг авлодлари бўлиб, улар етилишнинг дастлабки босқичларидан бирида ўз дифференциациясини тўхтатади. Ўсимта хужайраларининг назоратсиз кўпайиши туфайли нормал гематопоз инқирозга учрайди ва метастазлар (лейкемик инфильтратлар) гематопозтик органлардан ташқарида пайдо бўлади [1-5].

[https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

#### **4.3. Касалликнинг эпидемиологияси**

ЎЛЛ ҳар қандай ёшда, гўдакликдан қаригунгача бўлган одамларда пайдо бўлиши мумкин, аммо энг кўп касалланиш кўрсаткичлари болалик даврида кузатилади (барча ЎЛЛ беморларнинг 60 фоизи 20 ёшгача бўлганлар) [1,2,6].

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

ЎЛЛ болаларда гематопозтик тўқималарнинг энг кенг тарқалган ўсмаси бўлиб, болалик давридаги барча хавфли ўсмаларнинг 30% ни ташкил қилади. 15 ёшгача бўлган беморларда ЎЛЛ барча ўткир лейкоз (кейинги ўринларда ЎЛ деб юритилади) ҳолатларининг 75 фоизида ташхисланади. ЎЛЛ нинг энг юқори чўққиси 3-4 ёшда содир бўлади, кейин унинг частотаси пасаяди ва иккинчи кўтарилиш унчалик муҳим бўлмаса ҳам, 50-60 ёшда кузатилади [1-5,7].

Кекса беморларда ЎЛЛ билан касалланиш барқарор ўсиб бормоқда. Рўйхатга олиш маълумотларига кўра, ЎЛЛ нинг йиллик касалланиши 35-39 ёшдаги 100 000 аҳолига 0,39 ҳолатдан, 85 ёшда эса 100 000 аҳолига 2,1 тагача ошади. Бундан ташқари, ЎЛЛ нинг тахминан 30% и 60 ёшда ташхисланади. Филадельфия хромосомаси (Ph) катталардаги В - ЎЛЛ беморларнинг 20-30 фоизида аниқланади. Ph+ ЎЛЛ болалардаги барча ҳолатларнинг 5% дан камроғини ташкил этсада, катталарда унинг тарқалиши 40% гача ошади.

#### **4.4. Таснифи (этиологияси, босқичлари бўйича).**

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (кейинги ўринларда ЖССТ деб юритилади) таснифида ЎЛЛ Т- ва В-лимфоцитлар ўтмишдошларининг ўсмалари бўлимида кўриб чиқилади [3]:

- В-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг В-хужайра ўтмишдошлари);

- Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг Т-хужайра ўтмишдошлари).

**Ўткир лимфобластли лейкоз таснифи (ЖССТ нинг қайта кўриб чиқилган таснифи 2022, 5-нашр асосида) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 \(2022\). https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)

<b>В-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гипердиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гиподиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома 21-хромосоманинг хромосома ичи кучайиши (амплификацияси) билан (иАМП21)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 - - like белгилари билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома KMT2A қайта ташкил этилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 – like белгилари билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::PBX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома IGH::IL3 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::HLF ни бир-бирига қўшилиши билан
В – хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома бошқа аниқланган генетик нуқсонлар билан
<b>Т-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>Т-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>

Т-лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified – бошқача кўрсатилмаган)
Ўтмишдошлардан ривожланган эрта Т-лимфобластли лейкоз / лимфома
<b>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралиёсмалар</b>
<i>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралилейкозлар</i>
Т-пролимфоцитар лейкоз
Т-катта донадор лимфоцитар лейкоз
НК-катта донадор лимфоцитар лейкоз
Катта ёшлилар Т-хужайрали лейкози/лимфомаси
Сезари синдроми
Агрессив НК- хужайрали лейкоз

**В- ЎЛЛ нинг молекуляр генетик хавф гуруҳлари [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Кулай (ижобий) хавф	Гипердиплоидия (51–65 хромосома) 4, 10 ва 17 хромосомалар трисомияси, яхши прогноз ҳисобланади t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1
Юқори хавф	Гипоплоидия (<44 хромосомалар) КМТ2Ақайта ташкил этиш (t[4;11] ёки бошқалар) t (v; 14q32) / IgH t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (ТКИ гача юқори хавф сифатида аниқланади) Мураккаб кариотип (5 ва ундан ортиқ хромосома аномалиялари) BCR-ABL1-like (Ph-like) JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутациялар SH2B3, IL7R, JAK1/2/3) ABL синфи (қайта тартибга солиш ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR) Бошқалар (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br) 21-хромосоманинг хужайра ичидаги кучайиши (амплификацияси) (iAMP21) t (17; 19): TCF3-HLF нинг кўшилиши

**Юқори хавф мезонлари [7] [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405:](#)**

- 1) Т- ЎЛЛ учун  $30 \times 10^9$ /л дан ортиқ лейкоцитоз ва Т- ЎЛЛ учун  $100 \times 10^9$  /л.
- 2)  $\geq 5$  хромосома абберациялари.
- 3) Гиподиплоидия (46 хромосомадан кам).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.
- 5) В-I, Т-I, Т-IV иммунофенотип вариантлари.
- 6) ЎЛЛ t(9;22) ёки мусбат BCR::ABL1, t(4;11) /MLL гени билан - алло- ГЎХТ ни бажариш имкониятини кўриб чиқиш.
- 7) МҚК -  $10^{-4}$  усул сезгирлиги билан аниқланганда (индукциядан кейин; МҚК ни аниқлаш вақти қўлланилган схема бўйича аниқланиши керак).
- 8) Нейролейкоз бошланиши.
- 9) Қарилик -  $>60$  ёш – юқори хавф, 30 ёшдан 59 ёшгача – ўртача хавф.

**ЎЛЛ нинг иммунологик таснифи**

В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	про-В-лимфобластли ЎЛЛ (В-I)
CD10+ cylg-	Common-ЎЛЛ (В-II)
cylg+ slg–	пре-В-лимфобластли ЎЛЛ (В-III)
slg+	Етилган В-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (В-IV)
Т-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: суCD3+ и CD7+	
Фақат суCD3+ CD7	про-Т-лимфобластли ЎЛЛ (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	пре-Т-лимфобластли ЎЛЛ (Т-II)
CD1a+	Кортикал Т-лимфобластли ЎЛЛ (Т-III)
sCD3+ CD1a–	Етилган Т-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (Т-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (а группа)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (b группа)

**ЎЛЛ да асосий генетик аномалиялар**

ЎЛЛ	Аномалия	Қўшилган генлар	Частота	Аниқлаш усули
-----	----------	-----------------	---------	---------------

В-хужайрали	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Катталар: 30 % Болалар: 3 %	ТТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Катталар: <1 % Болалар: 20 %	ТТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Катталар: 5 % Кичик ёшли болалар: 60 %	ТТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ТТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ТТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ТТ-ПЦР
		JAK1/2/3 мутациялари	10 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
Т-хужайрали	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha$ / $\beta$ HOX11 TCRP	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha$ / $\beta$	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR $\alpha$ / $\beta$	1–3 %	ТТ-ПЦР
	Нормал lp32	SIL TALI	9–30 %	ТТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	HOXA TCRP генлари	5 %	FISH, ТТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	NOTCH 1 мутациялари	NOTCH1	50 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
	JAK1 мутациялари	JAK1	18 %	Sequencing (Кетма-

				кетлик)
--	--	--	--	---------

## 6. Усуллари, ёндашувлари, диагностика ва даволаш жараёнлари

Стернал пункция. [Bichel J. Alvorlige komplikationer ved sternalpunktur \[Serious complications of sternal puncture\]. Ugeskr Laeger. 1989 Feb 13;151\(7\):442-4. Danish. PMID: 2919469.](#)

### 1) муолажа ёки тиббий ёндашувнинг мақсади:

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

### 2) Жараён ёки тиббий ёндашувга қарши кўрсатмалар:

паст тромбоцитлар сони 10-20x10 дан кам<sup>9</sup>л;  
 оғир қон кетишининг бузилиши;  
 стернал пункция ташхиснинг ягона мумкин бўлган усули бўлмаган ҳолларда кексалик;  
 мўлжалланган тери тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва юқумли жароҳатлар;  
 декомпенсация босқичида оғир бирга келадиган касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи алоҳида ҳал қилинади).

### 3) Жараён ёки тиббий ёндашув учун кўрсатмалар:

хавфли қон касаллигига шубҳа;  
 қон касаллигининг босқичини аниқлаш;  
 узоқ муддатли, анемияни даволаш қийин;  
 оғир тромбоцитопения, коагуляцион тизимнинг бузилиши ёки гемостаз касалликлари мавжудлиги;  
 қон саратони ва бошқа қон касалликлари учун кимётерапия сифатини назорат қилиш;  
 қон касаллигини даволашдан кейин ремиссияни тасдиқлаш зарурати;  
 гормонлар билан узоқ муддатли даволаниш пайтида ножўя таъсирларни ташхислаш;  
 радиация терапиясидан сўнг, қон текшируви беморнинг касаллигининг клиник кўринишига мос келмайдиган ўзгаришларни кўрсатадиган ҳар қандай ҳолларда.

**4) Жараён ёки тиббий ёндашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар:** Стернал пункция гематолог томонидан амалга оширилади.

Беморга муолажа ҳақида тушунтириш: барча турдаги хавфва асоратлар;  
 Жараён учун барча керакли асбобларни тайёрланг: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначаси ва/ёки пробиркалар;

**5) Жараён ёки тиббий ёндашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:**

Клиник қон текшируви;  
 Коагулограмма (АҚТВ, Протромбин (Квике бўйича, %), МНО, протромбин вакти, фибриноген, XII-а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт салоҳиятини ўрганиш).

### 6) Муолажа ёки тиббий ёндашувга қўйиладиган талаблар:

Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;

Бир мартали ишлатиладиган стерил игналар;  
Анестезия - 2 мл 2% лидокаин;  
Шприцлар;  
Стерил боғламлар;  
Буюм ойначаси ва пробиркалар.

### **7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:**

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

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

Операция юзаси спирт билан артилади, оғриқсизлантириш 2 мл 2% лидокаин билан амалга оширилади, сўнгра тез бурама ҳаракати билан шифокор стернумга суякилигига ўтади ("бўшлиқ"). Кейинчалик, "аспирация" жараёни содир бўлади: суяк илигининг суюқ қисмини шприц билан игна орқали "тортиш". Етарли миқдордаги материални олгандан сўнг, игна тезда чиқарилади, стерил боғлам қўйилади, пункция жойи маҳкам босилади ва 10 дақиқа давомида муз қўйилади.

Суяк илигининг суюқ қисми кўплаб тадқиқотлар учун ишлатилиши мумкин: нафақат морфология, балки молекуляр ва генетик тадқиқотлар ҳам, бунинг учун суякилиги қўшимча равишда синов пробиркаларида йиғилади.

Морфологик текширув учун шифокор суюқлик қисмини буюм ойначасига суртади, уларни "қуритишга" қўяди, лабораторияга юбориш учун йўлланма ёзади ва белгилар қўяди. Агар пробиркалар керак бўлса, суяк илиги ЭДТА ёки литий гепаринли пробиркаларда тайёрланади.

### **8) муолажа ёки тиббий ёндашув самарадорлигининг кўрсаткичлари.**

Етарлича суяк илиги аспиратини олиш

#### **Суяк кўмигининг трепанобиопсияси**

##### **1) муолажа ёки тиббий ёндашувнинг мақсади:**

ташхисни аниқлаштириш ёки рад этиш мақсадида;  
терапия самарадорлигини назорат қилиш;  
касалликнинг ремиссияси ёки қайталанишини аниқлаш учун;  
Иммуногистокимё усулидан фойдаланиб, материални касалликларни (лейкемия, лимфома, миелофиброз, СМПК, миелодиспластик синдром, апластик анемия ва бошқалар) кўрсатиши мумкин бўлган турли белгилар учун бўяш мумкин.

##### **2) Жараён ёки тиббий ёндашувга қарши кўрсатмалар:**

паст тромбоцитлар сони  $10-20 \times 10^9$  л дан кам;  
оғир қон кетишининг бузилиши;  
кексаликда, қачонки стернал пункция ташхиснинг ягона мумкин бўлган усули бўлмаган ҳолларда;

мўлжалланган тери тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва инфекция зарарланишлар;

декомпенсация босқичида оғир бирга келадиган касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи алоҳида ҳал қилинади).

### **3) Жараён ёки тиббий ёндашув учун кўрсатмалар:**

хавфли қон касаллигига шубҳа;

қон касаллигининг босқичини аниқлаш;

узоқ муддатли, анемияни даволаш қийин;

оғир тромбоцитопения, коагуляцион тизимнинг бузилиши ёки гемостаз касалликлари мавжудлиги;

қон саратони ва бошқа қон касалликлари учун кимётерапия сифатини назорат қилиш;

қон касаллигини даволашдан кейин ремиссияни тасдиқлаш зарурати;

гормонлар билан узоқ муддатли даволаниш пайтида ножўя таъсирларни ташхислаш;

радиация терапиясидан сўнг, қон текшируви бемор касаллигининг клиник кўринишига мос келмайдиган ўзгаришларни кўрсатадиган ҳар қандай ҳолларда.

**4) Жараён ёки тиббий ёндашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар:** Ушбу муолажа гематолог томонидан амалга оширилади.

Беморга муолажа ҳақида тушунтириш: барча турдаги хавф ва асоратлар;

Жараён учун барча керакли асбобларни тайёрланг: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначалари ва/ёки пробиркалар.

**5) Жараён ёки тиббий ёндашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:**

Клиник қон текшируви;

Коагулограмма (АҚТВ, Протромбин (Квике бўйича,%), МНО, протромбин вақти, фибриноген, XII-а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт салоҳиятини ўрганиш).

6) Муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш учун талаблар: муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш шартларини тавсифлайди:

Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;

Бир мартали ишлатиладиган стерил игналар;

Анестезия - 2 мл 2% лидокаин;

Шприцлар;

Стерил боғламлар;

Буюм ойначалари ва пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Ушбу муолажа махсус тайёргарликни талаб қилмайди. Бемор бир кун олдин ва пункция кунда оддий диетага риоя қилади. Пункция овқатдан кейин икки-уч соат ўтгач амалга оширилади. Барча дори-дармонлар бекор қилинади, ҳаётни сақлаб қолиш учун зарур бўлганлар бундан мустасно. Шунингдек, антитромбоцитар агентлари ва антикоагулянтларни ўз ичига олган дори-дармонларни тўхтатиш керак. Жараён кунни бошқа диагностика ёки жарроҳлик муолажаларни ўтказиш тақиқланади. Жараён олдидан сийдик пуфаги ва ичакни бўшатиш тавсия этилади.

Муолажа даволаш хонасида стерил шароитда, беморнинг қоринга ётган ҳолда амалга оширилади. Шифокор жарроҳлик майдонини тайёрлайди, орқа юқори ёнбош суяги қаноти рўпарасини 4 мл лидокаин билан оғриқсизлантирилади ва махсус асбоб билан суякни тешади ва суяк кўмигидан "тўқима" йиға бошлайди.

Одатда, текшириш учун 2-3 см материал керак бўлади ва агар бемор муолажага яхши бардош берса, намуна олиш 5-6 см гача давом этиши мумкин. Материални олгандан сўнг, шифокор игнани "тортиб олади", стерил боғламни қўллайди ва пункция жойини маҳкам босиб, унга танангизнинг оғирлигини босади. Агар бироз қон кетиш кузатилса, гемостатик шимгични қўлланг ва 10-15 дақиқа давомида муз беринг.

Олинган натижа – пробиркадаги физиологик эритма ичига солинган суяк илигининг "устунлари". Ушбу найчани ўша куни лабораторияга текшириш учун олиб бориш керак.

8) муолажа ёки тиббий ёндашув самарадорлигининг кўрсаткичлари.

Етарлича суяк илиги аспиратини олиш

### **Люмбал пункция**

#### **1) Муолажа ёки тиббий ёндашувнинг мақсади:**

агар сиз МАТ нинг юқумли касалликларига шубҳа қилсангиз (энцефалит ёки менингит);

субарахноидал ёки интрацеребрал қон кетишига шубҳа қилинган тақдирда, агар компьютер томографиясини амалга ошириш мумкин бўлмаса ёки тадқиқот салбий натижалар берса;

гипертензив гидроцефалия, субарахноидал қон кетиши ёки яхши интракраниал гипертензия туфайли юқори интракраниал босимга эга беморлар;

орқа мия каналига дори-дармонларни киритиш учун (менингит учун антибиотиклар).

нейролейкоз ташхисини истисно қилиш ёки тасдиқлаш.

#### **2) Жараён ёки тиббий ёндашувга қарши кўрсатмалар:**

паст тромбоцитлар сони  $10-20 \times 10^9$  / л дан кам;

оғир қон кетишининг бузилиши;

мўлжалланган тери тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва юқумли жароҳатлар;

декомпенсация босқичидаги оғир бирга келадиган касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи индивидуал равишда ҳал қилинади);

бўшлиқни эгаллаган бош мия ҳосилалар (хўппоз, ўсма, субдурал гематома), айниқса орқа краниал чуқурликда мавжудлигига шубҳа;

гиперлейкоцитоз, лейкоцитлар  $30 \times 10^9$ /л дан ортиқ.

#### **3) Жараён ёки тиббий ёндашув учун кўрсатмалар:**

нейролейкозга шубҳа;

**4) Жараён ёки тиббий ёндашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар:** Жараён гематолог томонидан амалга оширилади.

Беморга муолажа ҳақида тушунтириш: барча турдаги хавф ва асоратлар;

Жараён учун барча керакли воситаларни тайёрланг.

**5) Жараён ёки тиббий ёндашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:**

Клиник қон текшируви;

Коагулограмма (АҚТВ, Протромбин (Квике бўйича, %), МНО, протромбин вақти, фибриноген, XII-а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт салоҳиятини ўрганиш).

**6) Муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш учун талаблар:** муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш шартларини тавсифлайди:

Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;

Бир мартали ишлатиладиган стерил игналар;

стерил қўлқоплар;

стерил корцанг;

терини даволаш учун спиртли (70%) ёки хлоргексидиннинг 0,5% спиртли эритмаси;

лейкопластир ва стерил шарчалар;

5 мл ҳажмли шприц ва улар учун игналар;

пункция жойини оғриқсизлантириш учун новокаиннинг 0,25% ёки 0,5% эритмаси;

Субдурал ва эпидурал бўшлиққа юбориш учун 1-2% тримекаин эритмаси;

10-12 см узунликдаги мандренли стерил игналар (люмбал пункция учун Биер игнаси);

Орқа мия суюқлигини йиғиш учун стерил пробиркалар.

**7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:**

Муваффақиятли орқа мия пункцияси кўп жихатдан беморнинг тўғри позициясига боғлиқ. Пункциядан олдин дарҳол беморга ҳомила ҳолати берилади – ён томонга ётқизилади, боши иложи борича эгилиб, оёқлари сон ва тизза бўғимларида эгилади.

Юқори орқа ёнбош умуртқаларини боғлайдиган чизик даражасида шифокор учинчи ва тўртинчи бел умуртқаларининг ўсиқлари орасидаги бўшлиқни аниқлайди. Пункциядан олдин терига йод билан ишлов берилади. Шундансўнг, йод субарахноидал бўшлиққа кирмаслиги учун спирт билан эҳтиёткорлик билан тозаланади. Орқа мия канали пункция жойи стерил боғлам билан ўралади.

Белгиланган пункция жойи 0,5% новокаин эритмаси билан оғриқсизлантирилади. Люмбал пункция учун игна ичига мандрен киритилади, тери тешилади ва игна йўналиши аниқланади. Игна киритилганда, шифокор кетма-кет сарик бойлам ва мия қаттиқ пардасининг қаршилигини енгиб чиқади. Қаттиқ парданинг тешилишидан сўнг, орқа мия пункция игнаси жуда секин киритилади. Вақти-вақти билан орқа мия суюқлиги оқаётганлигини текшириш учун мандрен чиқарилади. Игна субарахноидал бўшлиққа кирганда, бўшлиқ ҳисси пайдо бўлади. Орқа мия суюқлиги пайдо бўлганда, игна яна 1-2 мм олдинга силжийди.

Кейин бемордан бўшашиш ва оёқлари ва бошини эҳтиёткорлик билан тўғрилаш сўралади. Шифокор мандренни олиб ташлайди, орқа мия суюқлигининг оқиб кетишини олдини олади. Босим ўлчагич игнага бириктирилади ва орқа мия суюқлиги босими ўлчанади. Одатда 100-150 мм сув устунидир. Орқа мия суюқлигининг оқими, агар керак бўлса, йўталиш, бўйин томирлари ёки қорин бўшлиғи ёки бўйин томирларини босиш орқали оширилади.

#### **8) Муолажа ёки тиббий ёндашув самарадорлигининг кўрсаткичлари.**

Орқа мия суюқлиги камида 3 та стерил пробиркада йиғилади.

#### **7. Протоколнинг ташкилий жиҳатлари:**

7.1. Манфаатлар тўқнашувидан воз кечиш: йўқ.

7.2. Экспертлар (республика ва хорижий давлатлар мутахассислари) маълумотлари;

5.3 КТ ни янгилаш механизми уларни тизимли равишда янгилашни таъминлайди - камида 3 йилда бир марта ёки ушбу касаллик билан оғриган беморларни даволаш тактикаси ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлганда. Янгилаш тўғрисидаги қарор тиббий нодавлат-нотижорат касб-ҳунар ташкилотлари томонидан киритилган таклифлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан қабул қилинади. Яратилган таклифлар дори воситалари, тиббий буюмларни комплекс баҳолаш натижалари, шунингдек, клиник синовлар натижаларини ҳисобга олиши керак.

#### **Адабиётлар рўйхати**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 р.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. <https://medicinehelpful.com/17569722-sternal-puncture-technique-indications-and-complications>
5. Bichel J. Alvorlige komplikationer ved sternalpunktur [Serious complications of sternal puncture]. UgeskrLaeger. 1989 Feb 13;151(7):442-4. Danish. PMID: 2919469.



**ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТ ЛЕЙКОЗ  
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА  
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

**Тошкент 2025**

***8. Асосий қисм.***

***8.1. Терминлар ва аниқлаш***

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

**Ph-негатив (манфий) ўткир лимфобластли лейкоз** – ўткир лимфобластли лейкознинг бир нечта кичик турларини ўз ичига олган гуруҳ бўлиб, унда Филадельфия хромосомаси аниқланмайди (Ph-t(9;22)). У барча В-хужайрали ва Т-хужайрали ўткир лимфобластли лейкоз ва лимфобластли лимфомаларни ўз ичига олади.

**Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз**- ўткир лимфобластли лейкознинг бир вариантыдир, унда t(9;22) транслокацияси стандарт цитогенетик тадқиқот (G -бандинг) ёки FISH ёрдамида аниқланади. Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз ташхиси фақат химер транскрипти молекуляр аниқлаш усулига асосланиши мумкин эмас.

**Цитогенетик ёки FISH (флуоресцент in situ гибридизацияси усули)** текшируви муҳимдир. Полимераза занжири реакцияси усули химерик транскрипт вариантини аниқлаш учун ишлатилади, кейинчалик у минимал қолдиқ касалликни кузатиш учун қўлланилади.

**Тўлиқ ремиссия** – бу гематопозтик тўқималарнинг ҳолати бўлиб, бунда суяк кўмиги пунктатида барча гематопозтик ўсиқлар нисбати нормал ва 5% ёки ундан кам бласт хужайралар топилади, периферик қонда нейтрофиллар сони  $1,0 \times 10^9$  /л дан ортиқ, тромбоцитлар сони  $100 \times 10^9$  /л дан ортиқ ёки унга тенг бўлади, лейкомик ўсиқнинг экстрамедуляр ўчоқлари аниқланмайди. Морфологик жиҳатдан тўлиқ ремиссия баёноти (мос равишда резистентликни баҳолаш) индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин ёки иккинчисидан кейин амалга оширилади. Индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия бўлмаса, ўткир лимфобластли лейкознинг рефрактер шакли қайд этилади. Шу муносабат билан шуни таъкидлаш керакки, бир қатор беморларда индукцион терапиянинг иккинчи босқичи тугагандан сўнг, цитостатик таъсирдан кейин гематопозтни тиклаш фонида бласт хужайраларининг кўпайиши (10-12% гача) тугаллангандан кейинги дастлабки босқичларда аниқланиши мумкин. Бундай ҳолатда (айниқса, агар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссия қайд этилган бўлса), бир ҳафта ўтгач, тикланган гематопоз фонида, стернал пунксияни такрорлаш тавсия этилади.

Тўлиқ ремиссия учта асосий турга бўлинади: 1) цитогенетик, 2) молекуляр, 3) периферик қон параметрларининг тўлиқ тикланмаганлиги, қайсики нейтрофиллар сони  $1 \times 10^9$ /л дан, тромбоцитлар эса  $10 \times 10^9$ /л дан кам. Охирги тоифа алоҳида муҳокама қилинади, чунки баъзи маълумотларга кўра, бундай беморларнинг прогнози бироз ёмонроқ. Бироқ, мутахассислар бундай беморларда тўлиқ ремиссияни қайд этмайди.

Бирок, клиник текширувлардан ташқари, бундай жавоб формуласи камдан-кам қўлланилади.

**Қисман ремиссия (қисман жавоб)** – бу атама фақат клиник текширувларнинг I–II босқичида қўлланилади, яъни ўсмага қарши самарадорликни, токсиклик, бардошлиликни ва янги дориларни ўзлаштирилишини баҳолайди, ҳамда ушбу дориларнинг оптимал дозаларини аниқлайди.

**Чидамли (резистент) шакли** – индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия йўқлигида ифодаланган касалликнинг шакли.

**Эрта ўлим** – беморнинг индукцион терапия вақтида ўлими (ўткир лимфобластли лейкоз учун индукция икки босқичли). Шунини таъкидлаш керакки, бу мезон индукцион терапия пайтида беморнинг ўлими тушунчаси учун умумийдир. "Индукция давридаги ўлим" атамаси кўпроқ қўлланилади, бу вазиятни аниқроқ акс эттиради, чунки баъзи ҳолларда беморнинг ўлими индукцион терапиянинг иккинчи босқичида содир бўлади, улар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссияга эришилган. Бундай ҳолларда ўлим консолидациядаги ўлим ёки тўлиқ ремиссияга эришилгандан кейинги ўлим деб ҳисобланади.

**Рецидив (қайталаниш)**–деб таъкидланади, қачонки суяк кўмиги пунктатида бласт хужайралари 5% дан ошиб кетганда. Агар суяк кўмиги пунктатида кимётерапия курсидан кейинги эрта даврларда ёки нейтропения даврини қисқартириш мақсадида гематопоестик ўсиш омиллари қўлланилганда бласт хужайралари 5% дан ошса, аммо 10% дан кам бўлган ҳолларда, касалликнинг қайталаниши деб таъкидланмайди ва бунда периферик қон таҳлили нормал, экстрамедулляр зарарланишлар аниқланмайди. Иккинчи диагностик пункция биринчисидан 7-10 кун ўтгач амалга оширилади. Агар бласт хужайраларининг фоизи 5 ва ундан юқори бўлса ёки уларнинг кўпайиши қайд этилса (масалан, 7 дан 13% гача), у ҳолда рецидив деб қайд этилади.

**Эрта қайталаниш** – қайталанишнинг бу шакли, агар у қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой олдин ёки ремиссияга эришгандан кейин даво вақтида аниқланса қайд этилади. Кечиктирилган қайталаниш, қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлганда юзага келади. Қайталаниш, шунингдек, қон ва суяк кўмигида ўзгаришлар бўлмаган тақдирда ҳам суяк кўмигидан ташқари шикастланиш (нейролейкоз, мойяклар шикастланиши, катталашган талоқ ва бошқалар). Суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар (айниқса, марказий асаб тизимининг зарарланиши) замонавий даволаш протоколларидан фойдаланганда, тахминан 4-8% ҳолларда учрайди. Агар алоҳида суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар аниқланса, маҳаллий терапияга қўшимча равишда (нейролейкозни даволаш, мойякни

нурлантириш/олиб ташлаш, тухумдондаги лейкомик ўчокни олиб ташлаш ва бошқалар) протоколларга мувофиқ бундай қайталанишлар учун назарда тутилган тизимли индукцион терапия ҳам ўтказилади.

**Минимал қолдиқ касаллик** – ёруғлик микроскопии ёрдамида аниқланмайдиган ўсимта хужайраларининг кичик популяцияси бўлиб, аммо  $10^{4-6}$  текшируварда 1 та лейкоз хужайрани аниқлайдиган янада нозик тадқиқот усуллари билан аниқланади. Минимал қолдиқ касалликни аниқлашнинг асосий усуллари оқим цитометрияси ва полимераза занжири реакциясидир. Минимал қолдиқ касалликни баҳолаш учун стандарт цитогенетик тест усули ва FISH қўлланилмайди.

**Цитогенетик ремиссия** – бу тўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, стандарт цитогенетик усуллар дастлабки кариотип нуқсонлар оқибатини аниқламайди; кариотип нормал бўлиши керак ва таҳлил қилинган метафазалар сони камида 20 бўлиши керак. Цитогенетик ремиссия – бу янги тушунча бўлиб, тўлиқ ремиссия даврида суяк қўмиги пунктатини ўрганиш учун цитогенетик усуллари мунтазам қўллаш натижасида юзага келган.

**Цитогенетик қайталаниш** – бу клинико-гематологик ремиссия сақланган фонда касалликнинг бошланишида суяк қўмиги пунктатида аниқланган хромосома абберрацияли митозларнинг мавжудлиги билан боғлиқ қайталаниш.

**Молекуляр ремиссия** - бутўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, ўткир лейкознинг молекуляр маркерларининг суяк қўмигида йўқлиги  $10^{-4}$  усулнинг сезгирлиги билан полимераза занжири реакцияси усули ёрдамида аниқланади. Бу ҳам бугунги кунда асосий бўлган янги тушунчадир. Шунини таъкидлаш керакки, цитогенетик ремиссияга эришиш мумкин, аммо бунда молекуляр маркерлар яна аниқланиши мумкин.

**Молекуляр қайталаниш** – бу давом этаётган клинико-гематологик ремиссия фониди икки марта такрорий таҳлилда (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркерларининг пайдо бўлиши. Ўткир лейкоз терапиясининг самарадорлигини баҳолашнинг муҳим ва энг аниқ усулларида бири бу статистик усуллардан фойдаланиш ва муайян даволанишни олган беморларнинг яшовчанлик эгри чизиғини яратишдир. Кўпинча, умумий, қайталанишсиз, ходисаларсиз яшовчанлик ва тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли баҳоланади (ёки тескари тушунча – қайталанишни ривожланиш эҳтимоли).

**Умумий яшовчанлик.** Умумий яшовчанликни баҳолаш учун тадқиқотга киритилган барча беморларнинг вақтинчалик параметрлари таҳлил қилинади. Бошланиш нуқтаси - терапия бошланган кун. Ҳодиса фақат беморнинг ҳар қандай сабабдан ўлими ҳисобланади (эрта ўлим, ҳар қандай сабабдан ремиссия пайтида ўлим, қайталаниш

пайтида ўлим). Яшовчанлик эгри чизиғидаги ҳодиса график равишда зинама-зина пастга қараб ифодаланади. Таҳлил ўтказиш вақтидаги тирик беморлар ҳодиса деб баҳоланади ва эгри чизиқда чизиқча билан белгиланади, яъни назорат қилинади. Тақдири номаълум беморлар тириклиги маълум бўлган пайтда назоратдан ўтказилади. Даволашдан бош тортган беморлар терапиядан бош тортган кунигача назорат қилинади.

**Қайталанишсиз яшовчанлик.** Қайталанишсиз яшовчанликни баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бошланиш нуқтаси – тўлиқ ремиссияга эришиш санаси. Ҳодисалар қайталаниши ёки ҳар қандай сабабдан (консолидация ёки қўллаб-қувватловчи даволаниш даврида, қайталанишдан, бошқа сабабдан ремиссия даврида, масалан, ўз жонига қасд қилиш) ўлим деб ҳисобланади. Фақат тирик ва таҳлил вақтида тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади.

**Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли (рецидив ривожланиш эҳтимолининг тескариси).** Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимолини баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бундай ҳолда, бошланғич нуқтаси тўлиқ ремиссияга эришиш санаси ҳисобланади. Фақат касалликнинг қайталаниши ҳодиса деб ҳисобланади. Таҳлил вақтида тўлиқ ремиссиядаги тирик бўлган барча беморлар рўйхатдан ўтказилади. Даволаш билан боғлиқ асоратлардан ёки бошқа сабабларга кўра тўлиқ ремиссия даврида вафот этган беморлар ўлим кунда тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар сифатида рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади. Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли беморнинг даволаниши билан боғлиқ асоратлардан қочиш каби субъектив муаммоларни ҳисобга олмасдан, ҳар қандай давонинг чин ўсмага қарши самарадорлигини баҳолаш имконини берадиган кўрсаткичдир.

**Воқеаларсиз яшовчанлик.** Ушбу кўрсаткич терапия бошланган пайтдан бошлаб таҳлилга киритилган барча беморларнинг яшовчанлигини баҳолайди. Ҳодиса эрта ўлим, даволаниш бошланганидан икки ой ўтгач тўлиқ ремиссияга эриша олмаслик, кимётерапия ёки бошқа сабаблар асоратларидан ремиссия пайтида ўлим, шунингдек касалликнинг қайталаниши ҳисобланади. Фақат кимётерапиянинг дастлабки икки курсида тўлиқ ремиссияга эришган беморлар ва таҳлил ўтказиш вақтида тўлиқ ремиссияни сақлаб тирик қолганлар рўйхатдан ўтказилади.

**Индукция** – бошланғичд аволаш даври бўлиб, унинг мақсади ўсма массасини имкон қадар тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришиш бўлиб, индукцион даври одатда 1-2 курс давом этади. Айнан шу даврда цитостатик воситаларни қўллаш фониди суяк илигидаги лейкоз хужайралар сони тахминан 100 марта камаяди, яъни тўлиқ ремиссия вақтида суяк илигида морфологик жиҳатдан ўсимта хужайралари 5% дан камаяди.

**Консолидация (ремиссияни мустаҳкамлаш).** Ўткир лейкоз терапиясининг иккинчи босқичи – эришилган анти тумор таъсирини мустаҳкамлаш (протоколга қараб турли микдорлар). Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкоз хужайралар сонини имкон қадар камайтиришдир.

**Қўллаб-қувватловчи даволаш** – бу қолган ўсма клонини йўқотиш учун ремиссия индукциясига қараганда пастроқ дозаларда цитостатик таъсирни давом эттириш.

**Паллиатив терапия** – бу тиббиётнинг бир соҳаси бўлиб, унинг мақсади замонавий тиббиёт фанининг усуллари ва ютуқлари ёрдамида беморнинг аҳволини енгиллаштириш учун мўлжалланган тиббий муолажалар ва манипуляцияларни амалга оширишдан иборат бўлиб, агар радикал даволаш имкониятлари аллақачон тугаган бўлса (хавфли саратон учун паллиатив операциялар, оғриқсизлантириш, уқубатли аломатларни камайтириш) қўлланилади. ЖССТ паллиатив ёрдамни бемор ва уларнинг оила аъзоларининг жисмоний, психологик, ижтимоий ва маънавий азобларини ўз ичига олган ҳаёт учун хавфли касалликлар билан боғлиқ муаммоларга дуч келган катталар, болалар ва уларнинг оилалари ўртасида азобланишнинг олдини олиш ва енгиллаштириш сифатида белгилайди.

## **8.2. Касаллик таърифи:**

**Ўткир лимфобластли лейкоз (кейинги ўринларда - ЎЛЛ)** – асосан лимфоид қатор ўтмишдош гематопоестик ўсик хужайраларидан келиб чиқадиган ва кўпинча суяк кўмиги (бундан буён матнда - СК) бошланғич хужайраларининг шикастланиши, нормал қон яратилишининг бузилиши билан тавсифланган қон тизимининг хавфли клонал касалликларининг гетероген гуруҳи бўлиб, жараёнга тананинг турли аъзолари ва тизимлари (марказий асаб тизими (бундан буён матнда – МАТ), мойлар, ҳар қандай жойлашувдаги лимфа тўқималари) ҳам қўшилади. [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

## **8.3. Касалликнинг этиологияси ва патогенези**

Этиологияси аниқ (тўлиқ) аниқланмаган. Этиологияси ва патогенези умумэтироф этилган клонал назария билан изоҳланади: барча лейкоз хужайралари бита асосий уруғ хужайранинг авлодлари бўлиб, улар етилишнинг дастлабки босқичларидан

бирида ўз дифференциациясини тўхтатади. Ўсимта хужайраларининг назоратсиз кўпайиши туфайли нормал гематопоз инкирозга учрайди ва метастазлар (лейкемик инфильтратлар) гематопозтик органлардан ташқарида пайдо бўлади [1-5].  
[https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

#### **8.4. Касалликнинг эпидемиологияси**

ЎЛЛ ҳар қандай ёшда, гўдакликдан қаригунгача бўлган одамларда пайдо бўлиши мумкин, аммо энг кўп касалланиш кўрсаткичлари болалик даврида кузатилади (барча ЎЛЛ беморларнинг 60 фоизи 20 ёшгача бўлганлар) [1,2,6]. [Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.](#)

ЎЛЛ болаларда гематопозтик тўқималарнинг энг кенг тарқалган ўсмаси бўлиб, болалик давридаги барча хавфли ўсмаларнинг 30% ни ташкил қилади. 15 ёшгача бўлган беморларда ЎЛЛ барча ўткир лейкоз (кейинги ўринларда ЎЛ деб юритилади) ҳолатларининг 75 фоизида ташхисланади. ЎЛЛ нинг энг юқори чўққиси 3-4 ёшда содир бўлади, кейин унинг частотаси пасаяди ва иккинчи кўтарилиш унчалик муҳим бўлмаса ҳам, 50-60 ёшда кузатилади [1-5,7].

Кекса беморларда ЎЛЛ билан касалланиш барқарор ўсиб бормоқда. Рўйхатга олиш маълумотларига кўра, ЎЛЛ нинг йиллик касалланиши 35-39 ёшдаги 100 000 аҳолига 0,39 ҳолатдан, 85 ёшда эса 100 000 аҳолига 2,1 тагача ошади. Бундан ташқари, ЎЛЛ нинг тахминан 30% и 60 ёшда ташхисланади. Филадельфия хромосомаси (Ph) катталардаги В - ЎЛЛ беморларнинг 20-30 фоизида аниқланади. Ph+ ЎЛЛ болалардаги барча ҳолатларнинг 5% дан камроғини ташкил этсада, катталарда унинг тарқалиши 40% гача ошади.

#### **8.5. Таснифи (этиологияси, босқичлари бўйича).**

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (кейинги ўринларда ЖССТ деб юритилади) таснифида ЎЛЛ Т- ва В-лимфоцитлар ўтмишдошларининг ўсмалари бўлимида кўриб чиқилади [3]:

- В-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг В-хужайра ўтмишдошлари);
- Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг Т-хужайра ўтмишдошлари).

**Ўткир лимфобластли лейкоз таснифи (ЖССТ нинг қайта кўриб чиқилган таснифи 2022, 5-нашр асосида) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid](#)

<b>В-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гипердиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гиподиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома 21-хромосоманинг хромосома ичи кучайиши (амплификацияси) билан (иАМП21)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 - - like белгилари билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома KMT2A қайта ташкил этилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 – like белгилари билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::PBX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома IGH::IL3 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::HLF ни бир-бирига қўшилиши билан
В – хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома бошқа аниқланган генетик нуқсонлар билан
<b>Т-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>Т-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified – бошқача кўрсатилмаган)
Ўтмишдошлардан ривожланган эрта Т-лимфобластли лейкоз / лимфома
<b>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралиўсмалар</b>
<b><i>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралилейкозлар</i></b>
Т-пролимфоцитар лейкоз
Т-катта донадор лимфоцитар лейкоз

НК-катта донатор лимфоцитар лейкоз
Катта ёшлилар Т-хужайрали лейкози/лимфомаси
Сезари синдроми
Агрессив НК- хужайрали лейкоз

**В- ЎЛЛ нинг молекуляр генетик хавф гуруҳлари [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Қулай (ижобий) хавф	Гипердиплоидия (51–65 хромосома) 4, 10 ва 17 хромосомалар трисомияси, яхши прогноз ҳисобланади t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1
Юқори хавф	Гипоплоидия (<44 хромосомалар) КМТ2Ақайта ташкил этиш (t[4;11] ёки бошқалар) t (v; 14q32) / IgH t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (ТКИ гача юқори хавф сифатида аниқланади) Мураккаб кариотип (5 ва ундан ортиқ хромосома аномалиялари) BCR-ABL1-like (Ph-like) JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутациялар SH2B3, IL7R, JAK1/2/3) ABL синфи (қайта тартибга солиш ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR) Бошқалар (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br) 21-хромосоманинг хужайра ичидаги кучайиши (амплификацияси) (iAMP21) t (17; 19): TCF3-HLF нинг қўшилиши IKZF1 ўзгаришлари (муқобил)

**Юқори хавф мезонлари [7]** [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405:](#)

- 1) Т- ЎЛЛ учун  $30 \times 10^9$ /л дан ортиқ лейкоцитоз ва Т- ЎЛЛ учун  $100 \times 10^9$  /л.
- 2)  $\geq 5$  хромосома абберрациялари.
- 3) Гиподиплоидия (46 хромосомадан кам).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.

5) B-I, T-I, T-IV иммунофенотип вариантлари.

6) ЎЛЛ t(9;22) ёки мусбат BCR::ABL1, t(4;11) /MLL гени билан - алло- ГЎХТ ни бажариш имкониятини кўриб чиқиш.

7) МҚК -  $10^{-4}$  усул сезгирлиги билан аниқланганда (индукциядан кейин; МҚК ни аниқлаш вақти қўлланилган схема бўйича аниқланиши керак).

8) Нейролейкоз бошланиши.

9) Қарилик - >60 ёш – юқори хавф, 30 ёшдан 59 ёшгача – ўртача хавф.

#### ЎЛЛ нинг иммунологик таснифи

В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	про-В-лимфобластли ЎЛЛ (B-I)
CD10+ cylg-	Common-ЎЛЛ (B-II)
cylg+ slg–	пре-В-лимфобластли ЎЛЛ (B-III)
slg+	Етилган В-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (B-IV)
Т-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: суCD3+ и CD7+	
Фақат суCD3+ CD7	про-Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-I)
CD2+ и/или CD5+	пре-Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-II)
CD1a+	Кортикал Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-III)
sCD3+ CD1a–	Етилган Т-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (T-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (a группа)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (b группа)

#### ЎЛЛ да асосий генетик аномалиялар

ЎЛЛ	Аномалия	Кўшилган генлар	Частота	Аниқлаш усули
В-хужайрали	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Катталар: 30 % Болалар: 3 %	ТТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Катталар: <1 % Болалар: 20 %	ТТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Катталар: 5 % Кичик ёшли болалар: 60 %	ТТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ТТ-ПЦР

	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ТТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ТТ-ПЦР
		JAK1/2/3 мутациялари	10 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
Т-хужайрали	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ТТ-ПЦР
	Нормал lp32	SIL TALI	9–30 %	ТТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	HOXA TCRP генлари	5 %	FISH, ТТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	NOTCH 1 мутациялари	NOTCH1	50 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
	JAK1 мутациялари	JAK1	18 %	Sequencing (Кетма-кетлик)

### 3. Тиббий реабилитация, реабилитация усулларини қўллашга тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар:

*ЎЛЛ учун махсус реабилитация усуллари мавжуд эмас.*

**Тавсия этилади:** беморлар тегишли нозологиялар доирасида ЎЛЛ терапия дастурини тугатгандан сўнг асоратлар пайдо бўлса, реабилитация қилинади [6,7].

[Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia \(ALL\) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.](#)

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** Даволашни тугатгандан сўнг, соғлом турмуш тарзини олиб бориш, қуёш нури таъсирини ва физиотерапевтик муолажаларни истисно қилиш тавсия этилади.

**4. Профилактика ва клиник кузатиш, профилактика усулларида фойдаланишга тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар.**

*ЎЛЛ пайдо бўлишининг олдини олишининг ҳеч қандай усули йўқ.*

**Тавсия этилади:** ЎЛЛ даволаш дастурини тугатгандан сўнг, касалликнинг қайталанишини эрта аниқлаш учун дастлабки 2 йил давомида ҳар ойда, сўнгра даволаниш бошланганидан 5 йилгача ҳар 2-3 ойда бир марта УҚТ текширувини ўтказинг.[1,2,4,5].  
[https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** ЎЛЛ терапия дастурини тугатгандан сўнг, биринчи йил давомида СК пункциясини ҳар 3 ойда бир марта, сўнгра 2-йилда 6 ойда бир марта, сўнгра динамик кузатиш мақсадида йилига бир марта 5 йиллик кузатувни бажаринг.[1,2,4,5].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

**Изоҳлар:** *Гемограммада бирон бир ўзгаришлар аниқланса, режадан ташқари СК текшируви қилинади. Кўпинча қайталанишлар терапия тугатганидан кейин 1-5 йил ичида содир бўлади.*

**5. Протоколнинг ташкилий жиҳатлари:**

5.1. Манфаатлар тўқнашувидан воз кечиш: йўқ.

**5.2 Экспертлар (республика ва хорижий давлатлар мутахассислари) маълумотлари:**

5.3 КТ ни янгилаш механизми уларни тизимли равишда янгилашни таъминлайди - камида 3 йилда бир марта ёки ушбу касаллик билан оғриган беморларни даволаш тактикаси ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлганда. Янгилаш тўғрисидаги қарор тиббий нодавлат-нотижорат касб-ҳунар ташкилотлари томонидан киритилган таклифлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан қабул қилинади. Яратилган таклифлар дори воситалари, тиббий буюмларни комплекс баҳолаш натижалари, шунингдек, клиник синовлар натижаларини ҳисобга олиши керак.

**Адабиётлар рўйхати:**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 p.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.
3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
6. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.
7. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

**ЎТКИР ЛИМФОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗДА ПАЛЛИАТИВ  
ТИББИЙ ЁРДАМ КЎРСАТИШ БЎЙИЧА  
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

**Тошкент 2025**

***9. Асосий қисм.***

***9.1. Терминлар ва аниқлаш***

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

**Ph-негатив (манфий) ўткир лимфобластли лейкоз** – ўткир лимфобластли лейкознинг бир нечта кичик турларини ўз ичига олган гуруҳ бўлиб, унда Филадельфия хромосомаси аниқланмайди (Ph-t(9;22)). У барча В-хужайрали ва Т-хужайрали ўткир лимфобластли лейкоз ва лимфобластли лимфомаларни ўз ичига олади.

**Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз**- ўткир лимфобластли лейкознинг бир вариантыдир, унда t(9;22) транслокацияси стандарт цитогенетик тадқиқот (G -бандинг) ёки FISH ёрдамида аниқланади. Ph-мусбат ўткир лимфобластли лейкоз ташхиси фақат химер транскрипти молекуляр аниқлаш усулига асосланиши мумкин эмас.

**Цитогенетик ёки FISH (флуоресцент in situ гибридизацияси усули)** текшируви муҳимдир. Полимераза занжири реакцияси усули химерик транскрипт вариантини аниқлаш учун ишлатилади, кейинчалик у минимал қолдиқ касалликни кузатиш учун қўлланилади.

**Тўлиқ ремиссия** – бу гематопозтик тўқималарнинг ҳолати бўлиб, бунда суяк кўмиги пунктатида барча гематопозтик ўсиқлар нисбати нормал ва 5% ёки ундан кам бласт хужайралар топилади, периферик қонда нейтрофиллар сони  $1,0 \times 10^9$  /л дан ортиқ, тромбоцитлар сони  $100 \times 10^9$  /л дан ортиқ ёки унга тенг бўлади, лейкемик ўсиқнинг экстрамедуляр ўчоқлари аниқланмайди. Морфологик жиҳатдан тўлиқ ремиссия баёноти (мос равишда резистентликни баҳолаш) индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин ёки иккинчисидан кейин амалга оширилади. Индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия бўлмаса, ўткир лимфобластли лейкознинг рефрактер шакли қайд этилади. Шу муносабат билан шуни таъкидлаш керакки, бир қатор беморларда индукцион терапиянинг иккинчи босқичи тугагандан сўнг, цитостатик таъсирдан кейин гематопозтни тиклаш фонида бласт хужайраларининг кўпайиши (10-12% гача) тугаллангандан кейинги дастлабки босқичларда аниқланиши мумкин. Бундай ҳолатда (айниқса, агар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссия қайд этилган бўлса), бир ҳафта ўтгач, тикланган гематопоз фонида, стернал пунксияни такрорлаш тавсия этилади.

Тўлиқ ремиссия учта асосий турга бўлинади: 1) цитогенетик, 2) молекуляр, 3) периферик қон параметрларининг тўлиқ тикланмаганлиги, қайсики нейтрофиллар сони  $1 \times 10^9$ /л дан, тромбоцитлар эса  $10 \times 10^9$ /л дан кам. Охирги тоифа алоҳида муҳокама қилинади, чунки баъзи маълумотларга кўра, бундай беморларнинг прогнози бироз ёмонроқ. Бироқ, мутахассислар бундай беморларда тўлиқ ремиссияни қайд этмайди.

Бирок, клиник текширувлардан ташқари, бундай жавоб формуласи камдан-кам қўлланилади.

**Қисман ремиссия (қисман жавоб)** – бу атама фақат клиник текширувларнинг I–II босқичида қўлланилади, яъни ўсмага қарши самарадорликни, токсиклик, бардошлиликни ва янги дориларни ўзлаштирилишини баҳолайди, ҳамда ушбу дориларнинг оптимал дозаларини аниқлайди.

**Чидамли (резистент) шакли** – индукцион терапиянинг икки босқичи тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия йўқлигида ифодаланган касалликнинг шакли.

**Эрта ўлим** – беморнинг индукцион терапия вақтида ўлими (ўткир лимфобластли лейкоз учун индукция икки босқичли). Шунини таъкидлаш керакки, бу мезон индукцион терапия пайтида беморнинг ўлими тушунчаси учун умумийдир. "Индукция давридаги ўлим" атамаси кўпроқ қўлланилади, бу вазиятни аниқроқ акс эттиради, чунки баъзи ҳолларда беморнинг ўлими индукцион терапиянинг иккинчи босқичида содир бўлади, улар индукцион терапиянинг биринчи босқичидан кейин тўлиқ ремиссияга эришилган. Бундай ҳолларда ўлим консолидациядаги ўлим ёки тўлиқ ремиссияга эришилгандан кейинги ўлим деб ҳисобланади.

**Рецидив (қайталаниш)**–деб таъкидланади, қачонки суяк кўмиги пунктатида бласт хужайралари 5% дан ошиб кетганда. Агар суяк кўмиги пунктатида кимётерапия курсидан кейинги эрта даврларда ёки нейтропения даврини қисқартириш мақсадида гематопоестик ўсиш омиллари қўлланилганда бласт хужайралари 5% дан ошса, аммо 10% дан кам бўлган ҳолларда, касалликнинг қайталаниши деб таъкидланмайди ва бунда периферик қон таҳлили нормал, экстрамедулляр зарарланишлар аниқланмайди. Иккинчи диагностик пункция биринчисидан 7-10 кун ўтгач амалга оширилади. Агар бласт хужайраларининг фоизи 5 ва ундан юқори бўлса ёки уларнинг кўпайиши қайд этилса (масалан, 7 дан 13% гача), у ҳолда рецидив деб қайд этилади.

**Эрта қайталаниш** – қайталанишнинг бу шакли, агар у қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой олдин ёки ремиссияга эришгандан кейин даво вақтида аниқланса қайд этилади. Кечиктирилган қайталаниш, қўллаб-қувватловчи даво тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўпроқ вақт ўтгач содир бўлганда юзага келади. Қайталаниш, шунингдек, қон ва суяк кўмигида ўзгаришлар бўлмаган тақдирда ҳам суяк кўмигидан ташқари шикастланиш (нейролейкоз, мойклар шикастланиши, катталашган талоқ ва бошқалар). Суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар (айниқса, марказий асаб тизимининг зарарланиши) замонавий даволаш протоколларидан фойдаланганда, тахминан 4-8% ҳолларда учрайди. Агар алоҳида суяк кўмигидан ташқари қайталанишлар аниқланса, маҳаллий терапияга қўшимча равишда (нейролейкозни даволаш, мойкни

нурлантириш/олиб ташлаш, тухумдондаги лейкомик ўчокни олиб ташлаш ва бошқалар) протоколларга мувофиқ бундай қайталанишлар учун назарда тутилган тизимли индукцион терапия ҳам ўтказилади.

**Минимал қолдиқ касаллик** – ёруғлик микроскопии ёрдамида аниқланмайдиган ўсимта хужайраларининг кичик популяцияси бўлиб, аммо  $10^{4-6}$  текшируварда 1 та лейкоз хужайрани аниқлайдиган янада нозик тадқиқот усуллари билан аниқланади. Минимал қолдиқ касалликни аниқлашнинг асосий усуллари оқим цитометрияси ва полимераза занжири реакциясидир. Минимал қолдиқ касалликни баҳолаш учун стандарт цитогенетик тест усули ва FISH қўлланилмайди.

**Цитогенетик ремиссия** – бу тўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, стандарт цитогенетик усуллар дастлабки кариотип нуқсонлар оқибатини аниқламайди; кариотип нормал бўлиши керак ва таҳлил қилинган метафазалар сони камида 20 бўлиши керак. Цитогенетик ремиссия – бу янги тушунча бўлиб, тўлиқ ремиссия даврида суяк қўмиги пунктатини ўрганиш учун цитогенетик усуллари мунтазам қўллаш натижасида юзага келган.

**Цитогенетик қайталаниш** – бу клинико-гематологик ремиссия сақланган фонда касалликнинг бошланишида суяк қўмиги пунктатида аниқланган хромосома абберрацияли митозларнинг мавжудлиги билан боғлиқ қайталаниш.

**Молекуляр ремиссия** - бутўлиқ клинико-гематологик ремиссия бўлиб, ўткир лейкознинг молекуляр маркерларининг суяк қўмигида йўқлиги  $10^{-4}$  усулнинг сезгирлиги билан полимераза занжири реакцияси усули ёрдамида аниқланади. Бу ҳам бугунги кунда асосий бўлган янги тушунчадир. Шунинг таъкидлаш керакки, цитогенетик ремиссияга эришиш мумкин, аммо бунда молекуляр маркерлар яна аниқланиши мумкин.

**Молекуляр қайталаниш** – бу давом этаётган клинико-гематологик ремиссия фониди икки марта такрорий таҳлилда (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркерларининг пайдо бўлиши. Ўткир лейкоз терапиясининг самарадорлигини баҳолашнинг муҳим ва энг аниқ усуллари бири бу статистик усуллардан фойдаланиш ва муайян даволанишни олган беморларнинг яшовчанлик эгри чизиғини яратишдир. Кўпинча, умумий, қайталанишсиз, ходисаларсиз яшовчанлик ва тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли баҳоланади (ёки тескари тушунча – қайталанишни ривожланиш эҳтимоли).

**Умумий яшовчанлик.** Умумий яшовчанликни баҳолаш учун тадқиқотга киритилган барча беморларнинг вақтинчалик параметрлари таҳлил қилинади. Бошланиш нуқтаси - терапия бошланган кун. Ҳодиса фақат беморнинг ҳар қандай сабабдан ўлими ҳисобланади (эрта ўлим, ҳар қандай сабабдан ремиссия пайтида ўлим, қайталаниш

пайтида ўлим). Яшовчанлик эгри чизиғидаги ҳодиса график равишда зинама-зина пастга қараб ифодаланади. Таҳлил ўтказиш вақтидаги тирик беморлар ҳодиса деб баҳоланади ва эгри чизиқда чизиқча билан белгиланади, яъни назорат қилинади. Тақдири номаълум беморлар тириклиги маълум бўлган пайтда назоратдан ўтказилади. Даволашдан бош тортган беморлар терапиядан бош тортган кунигача назорат қилинади.

**Қайталанишсиз яшовчанлик.** Қайталанишсиз яшовчанликни баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бошланиш нуқтаси – тўлиқ ремиссияга эришиш санаси. Ҳодисалар қайталаниши ёки ҳар қандай сабабдан (консолидация ёки қўллаб-қувватловчи даволаниш даврида, қайталанишдан, бошқа сабабдан ремиссия даврида, масалан, ўз жонига қасд қилиш) ўлим деб ҳисобланади. Фақат тирик ва таҳлил вақтида тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади.

**Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли (рецидив ривожланиш эҳтимолининг тескариси).** Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимолини баҳолашда фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморларнинг маълумотлари ҳисобга олинади. Бундай ҳолда, бошланғич нуқтаси тўлиқ ремиссияга эришиш санаси ҳисобланади. Фақат касалликнинг қайталаниши ҳодиса деб ҳисобланади. Таҳлил вақтида тўлиқ ремиссиядаги тирик бўлган барча беморлар рўйхатдан ўтказилади. Даволаш билан боғлиқ асоратлардан ёки бошқа сабабларга кўра тўлиқ ремиссия даврида вафот этган беморлар ўлим кунда тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар сифатида рўйхатдан ўтказилади. Тақдири номаълум бўлган беморлар тўлиқ ремиссияда тирик эканликлари маълум бўлган пайтда назорат қилинади. Тўлиқ ремиссияга эришган, аммо ремиссия даврида даволанишни тўхтатган беморлар даволанишни тўхтатган куни назоратдан ўтказилади. Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимоли беморнинг даволаниши билан боғлиқ асоратлардан қочиш каби субъектив муаммоларни ҳисобга олмасдан, ҳар қандай давонинг чин ўсмага қарши самарадорлигини баҳолаш имконини берадиган кўрсаткичдир.

**Воқеаларсиз яшовчанлик.** Ушбу кўрсаткич терапия бошланган пайтдан бошлаб таҳлилга киритилган барча беморларнинг яшовчанлигини баҳолайди. Ҳодиса эрта ўлим, даволаниш бошланганидан икки ой ўтгач тўлиқ ремиссияга эриша олмаслик, кимётерапия ёки бошқа сабаблар асоратларидан ремиссия пайтида ўлим, шунингдек касалликнинг қайталаниши ҳисобланади. Фақат кимётерапиянинг дастлабки икки курсида тўлиқ ремиссияга эришган беморлар ва таҳлил ўтказиш вақтида тўлиқ ремиссияни сақлаб тирик қолганлар рўйхатдан ўтказилади.

**Индукция** – бошланғичд аволаш даври бўлиб, унинг мақсади ўсма массасини имкон қадар тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришиш бўлиб, индукцион даври одатда 1-2 курс давом этади. Айнан шу даврда цитостатик воситаларни қўллаш фониди суяк илигидаги лейкоз хужайралар сони тахминан 100 марта камаяди, яъни тўлиқ ремиссия вақтида суяк илигида морфологик жиҳатдан ўсимта хужайралари 5% дан камаяди.

**Консолидация (ремиссияни мустаҳкамлаш).** Ўткир лейкоз терапиясининг иккинчи босқичи – эришилган анти тумор таъсирини мустаҳкамлаш (протоколга қараб турли микдорлар). Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкоз хужайралар сонини имкон қадар камайтиришдир.

**Қўллаб-қувватловчи даволаш** – бу қолган ўсма клонини йўқотиш учун ремиссия индукциясига қараганда пастроқ дозаларда цитостатик таъсирни давом эттириш.

**Паллиатив терапия** – бу тиббиётнинг бир соҳаси бўлиб, унинг мақсади замонавий тиббиёт фанининг усуллари ва ютуқлари ёрдамида беморнинг аҳволини енгиллаштириш учун мўлжалланган тиббий муолажалар ва манипуляцияларни амалга оширишдан иборат бўлиб, агар радикал даволаш имкониятлари аллақачон тугаган бўлса (хавфли саратон учун паллиатив операциялар, оғриқсизлантириш, уқубатли аломатларни камайтириш) қўлланилади. ЖССТ паллиатив ёрдамни бемор ва уларнинг оила аъзоларининг жисмоний, психологик, ижтимоий ва маънавий азобларини ўз ичига олган ҳаёт учун хавфли касалликлар билан боғлиқ муаммоларга дуч келган катталар, болалар ва уларнинг оилалари ўртасида азобланишнинг олдини олиш ва енгиллаштириш сифатида белгилайди.

## **9.2. Касаллик таърифи:**

**Ўткир лимфобластли лейкоз (кейинги ўринларда - ЎЛЛ)** – асосан лимфоид қатор ўтмишдош гематопозитик ўсик хужайраларидан келиб чиқадиган ва кўпинча суяк кўмиги (бундан буён матнда - СК) бошланғич хужайраларининг шикастланиши, нормал қон яратилишининг бузилиши билан тавсифланган қон тизимининг хавфли клонал касалликларининг гетероген гуруҳи бўлиб, жараёнга тананинг турли аъзолари ва тизимлари (марказий асаб тизими (бундан буён матнда – МАТ), мойлар, ҳар қандай жойлашувдаги лимфа тўқималари) ҳам қўшилади. [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

## **9.3. Касалликнинг этиологияси ва патогенези**

Этиологияси аниқ (тўлиқ) аниқланмаган. Этиологияси ва патогенези умумэтироф этилган клонал назария билан изоҳланади: барча лейкоз хужайралари бита асосий уруғ хужайранинг авлодлари бўлиб, улар етилишнинг дастлабки босқичларидан

бирида ўз дифференциациясини тўхтатади. Ўсимта хужайраларининг назоратсиз кўпайиши туфайли нормал гематопоз инкирозга учрайди ва метастазлар (лейкемик инфильтратлар) гематопозтик органлардан ташқарида пайдо бўлади [1-5].  
[https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

#### **9.4. Касалликнинг эпидемиологияси**

ЎЛЛ ҳар қандай ёшда, гўдакликдан қаригунгача бўлган одамларда пайдо бўлиши мумкин, аммо энг кўп касалланиш кўрсаткичлари болалик даврида кузатилади (барча ЎЛЛ беморларнинг 60 фоизи 20 ёшгача бўлганлар) [1,2,6]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

ЎЛЛ болаларда гематопозтик тўқималарнинг энг кенг тарқалган ўсмаси бўлиб, болалик давридаги барча хавфли ўсмаларнинг 30% ни ташкил қилади. 15 ёшгача бўлган беморларда ЎЛЛ барча ўткир лейкоз (кейинги ўринларда ЎЛ деб юритилади) ҳолатларининг 75 фоизида ташхисланади. ЎЛЛ нинг энг юқори чўққиси 3-4 ёшда содир бўлади, кейин унинг частотаси пасаяди ва иккинчи кўтарилиш унчалик муҳим бўлмаса ҳам, 50-60 ёшда кузатилади [1-5,7].

Кекса беморларда ЎЛЛ билан касалланиш барқарор ўсиб бормоқда. Рўйхатга олиш маълумотларига кўра, ЎЛЛ нинг йиллик касалланиши 35-39 ёшдаги 100 000 аҳолига 0,39 ҳолатдан, 85 ёшда эса 100 000 аҳолига 2,1 тагача ошади. Бундан ташқари, ЎЛЛ нинг тахминан 30% и 60 ёшда ташхисланади. Филадельфия хромосомаси (Ph) катталардаги В - ЎЛЛ беморларнинг 20-30 фоизида аниқланади. Ph+ ЎЛЛ болалардаги барча ҳолатларнинг 5% дан камроғини ташкил этсада, катталарда унинг тарқалиши 40% гача ошади.

#### **9.5. Таснифи (этиологияси, босқичлари бўйича).**

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (кейинги ўринларда ЖССТ деб юритилади) таснифида ЎЛЛ Т- ва В-лимфоцитлар ўтмишдошларининг ўсмалари бўлимида кўриб чиқилади [3]:

- В-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг В-хужайра ўтмишдошлари);
- Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан лимфобластли лейкоз / лимфома (синоними: ЎЛЛ нинг Т-хужайра ўтмишдошлари).

Ўткир лимфобластли лейкоз таснифи (ЖССТ нинг қайта кўриб чиқилган таснифи 2022, 5-нашр асосида) [3]. [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid](#)

<b>В-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гипердиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома гиподиплоидли
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома 21-хромосоманинг хромосома ичи кучайиши (амплификацияси) билан (иАМП21)
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома BCR::ABL1 - - like белгилари билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома KMT2A қайта ташкил этилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома ETV6::RUNX1 – like белгилари билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::PBX1 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома IGH::IL3 ни бир-бирига қўшилиши билан
В- хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома TCF3::HLF ни бир-бирига қўшилиши билан
В – хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома бошқа аниқланган генетик нуқсонлар билан
<b>Т-хужайра ўтмишдошларидан ривожланган ўсмалар</b>
<b><i>Т-хужайрали лимфобластли лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластли лейкоз / лимфома, NOS (ўзига хос хусусиятлар йўқ, NOS – not otherwise specified – бошқача кўрсатилмаган)
Ўтмишдошлардан ривожланган эрта Т-лимфобластли лейкоз / лимфома
<b>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралиўсмалар</b>
<b><i>Етилган Т-хужайралива НК -хужайралилейкозлар</i></b>
Т-пролимфоцитар лейкоз
Т-катта донадор лимфоцитар лейкоз

НК-катта донатор лимфоцитар лейкоз
Катта ёшлилар Т-хужайрали лейкози/лимфомаси
Сезари синдроми
Агрессив НК- хужайрали лейкоз

**В- ЎЛЛ нинг молекуляр генетик хавф гуруҳлари [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Қулай (ижобий) хавф	Гипердиплоидия (51–65 хромосома) 4, 10 ва 17 хромосомалар трисомияси, яхши прогноз ҳисобланади t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1
Юқори хавф	Гипоплоидия (<44 хромосомалар) КМТ2Ақайта ташкил этиш (t[4;11] ёки бошқалар) t (v; 14q32) / IgH t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (ТКИ гача юқори хавф сифатида аниқланади) Мураккаб кариотип (5 ва ундан ортиқ хромосома аномалиялари) BCR-ABL1-like (Ph-like) JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутациялар SH2B3, IL7R, JAK1/2/3) ABL синфи (қайта тартибга солиш ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR) Бошқалар (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br) 21-хромосоманинг хужайра ичидаги кучайиши (амплификацияси) (iAMP21) t (17; 19): TCF3-HLF нинг қўшилиши IKZF1 ўзгаришлари (муқобил)

**Юқори хавф мезонлари [7] [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405:](#)**

- 1) Т- ЎЛЛ учун  $30 \times 10^9$  /л дан ортиқ лейкоцитоз ва Т- ЎЛЛ учун  $100 \times 10^9$  /л.
- 2)  $\geq 5$  хромосома абберрациялари.
- 3) Гиподиплоидия (46 хромосомадан кам).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.

5) B-I, T-I, T-IV иммунофенотип вариантлари.

6) ЎЛЛ t(9;22) ёки мусбат BCR::ABL1, t(4;11) /MLL гени билан - алло- ГЎХТ ни бажариш имкониятини кўриб чиқиш.

7) МҚК -  $10^{-4}$  усул сезгирлиги билан аниқланганда (индукциядан кейин; МҚК ни аниқлаш вақти қўлланилган схема бўйича аниқланиши керак).

8) Нейролейкоз бошланиши.

9) Қарилик - >60 ёш – юқори хавф, 30 ёшдан 59 ёшгача – ўртача хавф.

#### ЎЛЛ нинг иммунологик таснифи

В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	про-В-лимфобластли ЎЛЛ (B-I)
CD10+ cylg-	Common-ЎЛЛ (B-II)
cylg+ slg–	пре-В-лимфобластли ЎЛЛ (B-III)
slg+	Етилган В-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (B-IV)
Т-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ЎЛЛ диагностикаси учун калит белгилар: суCD3+ и CD7+	
Фақат суCD3+ CD7	про-Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-I)
CD2+ и/или CD5+	пре-Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-II)
CD1a+	Кортикал Т-лимфобластли ЎЛЛ (T-III)
sCD3+ CD1a–	Етилган Т-лимфоцитлардан иборат ЎЛЛ (T-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (a группа)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ Т- хужайрали ЎЛЛ (b группа)

#### ЎЛЛ да асосий генетик аномалиялар

ЎЛЛ	Аномалия	Кўшилган генлар	Частота	Аниқлаш усули
В-хужайрали	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Катталар: 30 % Болалар: 3 %	ТТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Катталар: <1 % Болалар: 20 %	ТТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Катталар: 5 % Кичик ёшли болалар: 60 %	ТТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ТТ-ПЦР

	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ТТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ТТ-ПЦР
		JAK1/2/3 мутациялари	10 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
Т-хужайрали	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Катталар: 31 % Болалар: 7 %	ТТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ТТ-ПЦР
	Нормал lp32	SIL TALI	9–30 %	ТТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	HOXA TCRP генлари	5 %	FISH, ТТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	NOTCH 1 мутациялари	NOTCH1	50 %	Sequencing (Кетма-кетлик)
	JAK1 мутациялари	JAK1	18 %	Sequencing (Кетма-кетлик)

### 3. Диагностика ва даволаш усуллари, ёндашувлари ва тартиблари:

1) паллиатив ёрдам кўрсатадиган ташкилотда касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

Катталарда даволаб бўлмайдиган прогрессив касалликлар ёки ҳолатлар, шунингдек этиопатогенетик даволаш имкониятлари тугаган босқичдаги касалликлар ёки шароитлари бўлган катталар, масалан:

- Хавфли неоплазмаларнинг турли шакллари;

- Декомпенсация босқичида орган етишмовчилиги, агар касалликнинг ремиссиясига эришиш ёки беморнинг ахволини барқарорлаштириш мумкин бўлмаса;
- сурункали касалликларнинг терминал босқичида; цереброваскуляр қон айланиш бузилишларининг оғир қайтарилмас оқибатлари, тиббий ёрдам кўрсатиш вақтида симптоматик даволаш ва парвариш қилиш зарурати;

#### 4. Паллиатив ёрдам кўрсатиш тактикаси:

Rh-салбий (-) ЎЛЛ ташхиси қўйилган беморларга меркаптопурин ва метотрексат билан паллиатив кимётерапия; Rh+ ЎЛЛ бўлган беморларга тирозинкиназа ингибиторлари амбулатория шароитида, умумий қон текшируви назорати остида қўлланилиши мумкин. [Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.](#)

Дори номи	Ҳисобланган доза	Эслатмалар
Меркаптопурин.	Оғиз орқали 60 мг/м <sup>2</sup>	Лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб дозани сошлаш билан ҳар куни.
Метотрексат.	Оғизорқали 20 мг/м <sup>2</sup>	Ҳафтада 1 марта.
Ушлаб турувчи терапияси кунлик 6-меркаптопурин ва ҳафталик метотрексатдан иборат. Даволашнинг давомийлиги 2,5-3 йил оптимал.		

Меркаптопурин ва метотрексатнинг дозаси лейкоцитлар ва тромбоцитлар даражасига қараб белгиланади.

Лейкоцитлар сони	Тромбоцитлар сони	Доза 6-МП
2,0x10 <sup>9</sup> / л дан ортиқ	100x10 <sup>9</sup> / л дан ортиқ	<b>100%</b>
1,0x10 <sup>9</sup> /л дан 2,0x10 <sup>9</sup> /л гача	50x10 <sup>9</sup> / л дан 100x10 <sup>9</sup> / л гача	<b>50%</b>
1,0x10 <sup>9</sup> / л данкам	50x10 <sup>9</sup> / л данкам	-

Rh+ ЎЛЛ ташхиси тасдиқлангандан сўнг, ТКИ препаратларини буюриш кўрсатилади.

Дори номи	Эслатма
<b>1-қатор иматиниб</b>	400-800 мг / кун <b>Ичиш учун</b>
<b>2-қатор нилотиниб</b>	600-800 мг / кун <b>Ичиш учун</b>
<b>2-қатор босутиниб*</b>	500 мг / кун <b>Ичиш учун</b>
<b>3-қатор дасатиниб*</b>	100-140 мг / кун <b>Ичиш учун</b>
<b>3-қатор понатиниб*</b>	45 мг / кун <b>Ичиш учун</b>

НБ! ТКИ препаратлари узоқ вақт давомида, танаффусларсиз қабул қилинади (пасайиши билан), қон параметрлари ёки токсиклик дозасини коррекциялаш / бошқа терапияга ўтказиш гематолог томонидан амалга оширилади.

Терапиянинг самарадорлигини баҳолаш учун гематологик, цитогенетик ва молекуляр генетик кўрсаткичлар мониторингини ўз вақтида ўтказиш керак.

#### 4.1 Дори-дармонларсиз даволаш:

Тартиб: умумий хавфсизлик;

Диет: стол № 15 (умумий).

#### 4.2 Дори-дармонлар билан даволаш:

Муҳим дори-дармонлар рўйхати (100% қўллаш эҳтимолга эга):

Доривор гуруҳ	Халқаро умумий дори номи	Қўллаш тартиби	Ишончлилик даражаси
Антинеопластик Дори воситалари	Меркаптопурин	Ичиш учун	В
	Метотрексат	Ичиш учун	А
Мақсадли терапия.	Иматиниб	Ичиш учун	А
	Дазатиниб*	Ичиш учун	А
	Бозутиниб*	Ичиш учун	А
	Нилотиниб	Ичиш учун	А
	Понатиниб*	Ичиш учун	А
	Асциминиб	Ичиш учун	А
Ўсмага қарши дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дори воситалари	Ондансетрон	В/и,ичиш учун	С

НБ! Шунга мувофиқ ривожланган асоратларни даволаш учун протоколларга кўра қўшимча дори-дармонлар билан даволаш амалга оширилади.

**Қўшимча дорилар рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам): далиллар даражаси кўрсатилиши керак**

Фармакотерапевтик гуруҳ	Препаратнинг ИНН	Қўллаш тартиби	Ишончлилик даражаси
-------------------------	------------------	----------------	---------------------

Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига юбориш Ичиш учун	А
	Ганцикловир	Вена ичига юбориш	С
Қон ивиш тизимига таъсир қилувчи дорилар	Гепарин	Вена ичига юбориш Тери остига	С
	Аминокапрон кислота	Вена ичига юбориш	С
	Гемостатик шимгич	Маҳаллий	С
	Надропарин	Тери остига юбориш	С
	Эноксапарин	Тери остига юбориш	С
	Анти-ингибиторли коагулянтлар комплекси	Вена ичига юбориш	С
Антифунгал дорилар	Амфотерицин Б	Вена ичига юбориш	С
	Вориконазол	Вена ичига юбориш Ичиш учун	В
	Итраконазол	Ичиш учун	В
	Каспофунгин	Вена ичига юбориш	В
	Микофунгин	Вена ичига юбориш	В
	Флуконазол	Вена ичига юбориш Ичиш учун	С
	Анидулафунгин	Вена ичига юбориш	В
	Посаконазол	Ичиш учун	В
Антиканцероген дориларнинг токсик таъсирини сусайтирадиган дорилар	Филграстим	Териостигаюбориш	А
	Дексаметазон	Вена ичига юбориш Кўзтомчилари	А
	Аллопуринол	Ичиш учун	-

Антибактериал воситалар	Пиперациллин тазобактам	Вена ичига юбориш	А
	Офлоксацин	Вена ичига юбориш	С
	Амикацин	Вена ичига юбориш	В
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига юбориш	С
	Гентамицин	Вена ичига юбориш	-
	Метронидазол	Вена ичига юбориш	А
	Ванкомицин	Вена ичига юбориш	А
	Имипенем	Вена ичига юбориш	А
	Колистиметат натрий	Вена ичига юбориш	А
	Меропенем	Вена ичига юбориш	А
	Линезолид	Вена ичига юбориш	А
	Левифлоксацин	Вена ичига юбориш Ичиш учун	-
	Цефтазидим	Вена ичига юбориш	А
	Цефепим	Вена ичига юбориш	С
	Ципрофлоксацин	Вена ичига юбориш Ичиш учун	С
Эртапенем	Вена ичига юбориш	В	
Сулфаметоксазол / триметоприм	Вена ичига юбориш Ичиш учун	А	
Цитотоксик ва ёрдамчи дорилар	Винкристин	Вена ичига юбориш	А
	Метотрексат	Инtrateкал юбориш	А
	Циклофосфамид	Вена ичига юбориш	В
	Меркаптопурин	Ичиш учун	В

Гематологик беморларга оғриқни йўқотиш учун ишлатиладиган дориларнинг асосий гуруҳлари	Гидроксимочевина	Ичиш учун	В
	Флударабин фосфат	Вена ичига юбориш	А
	Парацетамол	Вена ичига юбориш Ичиш учун	А
	Диклофенак	Вена ичига юбориш Ичиш учун	В
	Декскетопрофен	Вена ичига юбориш	А
	Ибупрофен	Вена ичига юбориш Ичиш учун	В
	Нимесулид	Вена ичига юбориш Ичиш учун	А
	Толперизон	Вена ичига юбориш	А
	Прегабалин	Вена ичига юбориш	А
	Трамадол	Вена ичига юбориш	А
	Фентанил	Вена ичига юбориш	А
	Морфин	Вена ичига юбориш	А
Иммуномодулятор	Нормал инсон иммуноглобулини	Вена ичига юбориш	А
Энтерал ва парентерал озиқлантириш учун маҳсулотлар Плазма ва қоннинг бошқа таркибий қисмларини алмаштириш	Альбумин 20%	Вена ичига юбориш	А

#### 4.3 Жарроҳлик аралашуви: Йўқ

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

#### 6. Даволаш тактикаси:

- **Тавсия этилади:** Қониқарсиз соматик ҳолатда бўлган ва/ёки оғир бирга келадиган патологияси бўлган Rh-салбий ЎЛЛ бўлган беморлар, паллиатив

терапия – касаллик белгиларини бартараф этиш, трансфузион воситалари билан алмаштириш терапияси

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** кўпгина ёндош касалликларга эга бўлган катта ёшдаги беморларга 6-меркаптопурин, метотрексат ва кортикостероидларга асосланган анъанавий кимётерапиянинг муваффақиятсизлиги ва токсиклик ёки даволаш билан боғлиқ, паллиатив режимларни амалга ошириш, шу жумладан – винкрестин ва кортикостероидлар ва РОМР.

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

### **Трансфузион терапия**

*Қон компонентлари билан алмаштириш терапияси ва унга ҳамроҳ бўлган терапия бўлмаса, ЎЛ, хусусан, ЎЛЛ ни муваффақиятли даволаш мумкин эмас.*

### **Қизил қон ҳужайралари ва тромбоцитларни қуйиш**

- **Тавсия этилади:** Гемоглобин концентрациясини  $\geq 8$  г/дл ушлаб туриш учун беморларга эритроцитар массани қуйиш буюрилади.

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

- Юрак ёки ўпканинг биргаликдаги патологияси мавжуд бўлганда, шунингдек, анемия клиник белгилар билан кечадиган бўлса, тегишли клиник кўрсатмалар мавжуд бўлса, юқори гемоглобин концентрациясида эритроцитар масса қуйиш тавсия этилади.

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси В (далилларнинг ишончлилик даражаси - 2).**

- **Тавсия этилади:** Тромбоцитлар концентратини қуйиш тромбоцитлар сони  $<10 \times 10^9$ /л дан камайганда, тана ҳарорати  $> 38^\circ\text{C}$  кўтарилган ҳолатда тромбоцитлар сонининг юқори қийматлари ( $20 \times 10^9$ /л) бўлганда, клиник аҳамиятга эга қон кетишининг ривожланиши билан ёки инвазив аралашувларни амалга оширишдан олдин[9]. [Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // Leukemia. 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.](#)

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

- **Тавсия этилади:** «хўжайинга қарши трансфузат» реакциясининг олдини олиш учун эритроцитар масса ва тромбоцитлар концентратини нурлантириш [1,2].

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

#### **Оғриқни даволаш**

- Агар ўткир ёки сурункали оғриқлар юзага келса, беморга оғриқни даволашнинг мавжуд протоколларига мувофиқ оғриқни даволаш тавсия этилади (сурункали оғриқлар учун тегишли клиник кўрсатмаларга, анестезиология бўйича клиник кўрсатмаларга қаранг), шу жумладан, агар кўрсатилса, гиёҳвандлик ва психотроп дориларни қўллаш.[1,2,4,5, 8.]. [Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // Blood Res. 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.](#)

**Тавсиянинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси - 5).**

*Шуни ҳисобга олиш керакки, беморда касалликнинг ностандарт кўринишлари, шунингдек, маълум бир касалликнинг бошқа патологиялар билан комбинацияси бўлиши мумкин, бу эса даволовчи шифокорга оптимал диагностика ва даволаш тактикасини танлаш алгоритмини ўзгартириши мумкин.*

#### **5. Протоколнинг ташкилий жиҳатлари:**

5.1. Манфаатлар тўқнашувидан воз кечиш: йўқ.

**5.2 экспертлар (республика ва хорижий давлатлар мутахассислари) маълумотлари;**

5.3 КТ ни янгилаш механизми уларни тизимли равишда янгилашни таъминлайди - камида 3 йилда бир марта ёки ушбу касаллик билан оғриган беморларни даволаш тактикаси ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлганда. Янгилаш тўғрисидаги қарор тиббий нодавлат-нотижорат касб-хунар ташкилотлари томонидан киритилган таклифлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан қабул қилинади. Яратилган таклифлар дори воситалари, тиббий буюмларни комплекс баҳолаш натижалари, шунингдек, клиник синовлар натижаларини ҳисобга олиши керак.

#### **Адабиётлар рўйхати**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 р.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute

Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.

5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.

6. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.

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

8. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // Blood Res. 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.

9. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // Leukemia. 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.