

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

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
RESPUBLIKA IXTISOSLASHTIRILGAN GEMATOLOGIYA ILMIY-
AMALIY TIBBIYOT MARKAZI**

**“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ”
NOZOLOGIIYaSI BO‘YICHA MILLIY KLINIK
PROTOKOLLAR**

TOSHKENT 2025

“KELISHILGAN”

**Respublika ixtisoslashtirilgan
gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi direktori Ibratov M.S.**



“ 2025 yil

**“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ”
NOZOLOGIYASI BO‘YICHA MILLIY KLINIK
PROTOKOLLAR**

TOSHKENT 2025

**“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ”
NOZOLOGIYASINING TASHXISLASH VA DAVOLASH
MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

TOHIKEHT 2025

1. Kirish qismi

O'tkir promielositar leykoz o'tkir mieloidli leykoz (O'ML) tasnifiga kiritilgan, qon tizimining o'sma kasalliklarining geterogen guruhi hisoblanib, gemapoezning o'zak hujayrasi avlodi mutasiyasi natijasida differensiasiya jarayonining buzilishidan paydo bo'lishi hisobiga, differensiasiyalanmagan o'sma gemapoetik hujayralarining nazoratsiz ko'payishi boshlanadi va normal hujayralar o'rini egallaydi.

Ushbu (O'tkir promielositar leykoz) milliy klinik protokollari XKT-11 **XH1A50** bo'yicha O'tkir promielositar leykoz tashxisi qo'yilgan bemorlar uchun ishlab chiqilgan bo'lib, DPM da foydalanish uchun mo'ljallangan.

Kasalliklarning xalqaro tasnifi – (XKT-10/11 kodi):

МКБ-10/11	
Kod	nomi
C 92.4/ XH1A50	O'tkir promielositar leykoz https://icd.who.int/ru/

Protokolni ishlab chiqish va qayta ko'rib chiqish sanasi:

- 2025-yil, qayta ko'rib chiqish sanasi yangi muhim dalillar paydo bo'lishi bilan. Taqdim etilgan tavsiyalarga kiritilgan barcha o'zgartirishlar tegishli hujjatlarda e'lon qilinadi.

- Ushbu klinik protokol va standartni ishlab chiqishga mas'ul muassasa: Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markaz.

Klinik protokol va standartlarni ishlab chiqishda hissa qo'shganlar:

3) Asosiy mualliflar ro'yxati, qo'shimcha mualliflar guruhi:

Махмудова А.Д. - t.f.d., O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (O'zRSSV RIGIATM) direktori o'rinbosari;

Qayumov A.A. - t.f.d., O'zRSSV RIGIATM bosh shifokori;

Isxakov E.D. – t.f.d., O'zRSSV huzuridagi “Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi” qoshidagi “Gematologiya va transfuziologiya” kafedrasini mudiri;

Maxamadaliyeva G.Z.- t.f.n., O'zbekiston Respublikasi Bosh gematologi, O'zRSSV RIGIATM transplantologiya bo'limi mudiri;

Babajanova Sh.A. – t.f.d., Toshkent tibbiyot akademiyasi (TTA) ning “Gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishlari” kafedrası professorı;

Achilova A.U. - t.f.n., O‘zRSSH RIGIATM ikkinchi gematologiya bo‘limi mudiri;

Nigmatova M.S. - O‘zRSSH RIGIATM birinchi gematologiya bo‘limi mudiri;

Rasulova D.B. – O‘zRSSH Andijon viloyati bosh gematologi oblasti, Andijon viloyati ko‘p tarmoqli tibbiyot markazi;

Tursunova N.A.- t.f.n., O‘zRSSH RIGIATM kunduzgi bo‘lim mudiri;

Sabirova Sh.G. - t.f.n., O‘zRSSH RIGIATM gematolog – shifokori;

Jumabaeva M.U. – O‘zRSSH Xorazm viloyati bosh gematologi oblasti, Xorazm viloyati ko‘p tarmoqli tibbiyot markazi;

Farmankulov A.U. – O‘zRSSH RIGIATM maslahat-tashxisot bo‘limi gematolog-shifokori;

Mardanov A.Q. – O‘zRSSH RIGIATM gematolog-shifokori;

Toshtemirov F.R. – O‘zRSSH RIGIATM gematolog-shifokori, transplantolog;

Olimjonov K.A. – O‘zRSSH RIGIATM gematolog-shifokori, transplantolog;

Boxodirov B.B. – O‘zRSSH RIGIATM gematolog-shifokori;

4) Taqrizchilar:

Turgay Ulas

Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kemik iligi nakli merkezi, Professor

Ibrohimova Sapura Zohidovna

tibbiyot fanlari doktori, SSV BGO va KIM ning birinchi onkogematologiya bo'limi mudiri.

5) Klinik bayonnoma O‘zbekiston Respublikasi CCV Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi ilmiy kengashining 2025-yil 3 mart “3”- sonli bayonnomasi bilan ko‘rib chiqilgan va tasdiqlangan.

Mazkur klinik protokol va standartlar O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazir o‘rinbosari Basitxanova E.E, Tibbiy sug‘urta boshqarmasi boshlig‘i Sh.

Almardanov, klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi boshlig'i Sh.R. Nurimova boshchiligida, Klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi bosh mutaxassisi G.Djumayeva, yetakchi mutaxassisi N.Raximova tomonidan tashkiliy va uslubiy ko'magi asosida ishlab chiqilgan.

Mundarija

“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ” NOZOLOGIYASINING TASHXISLASH VA DAVOLASH BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLLARI.....	5
“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ” NOZOLOGIYASINING TIBBIY ARALASHUVLARI BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLLARI.....	55
“O‘TKIR PROMIELOSITAR LEYKOZ” NOZOLOGIYASINING PROFILAKTIKA VA REABILITATSIYASI BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLI	Юшибка! Залкада не определена.65

6) Bayonnomada foydalanilgan qisqartmalar:

AG	Arterial gipertenziya
ALaT	alaninaminotransferaza
ASaT	aspartataminotransferaza
OIV	Odam immuntanqislik virusi
GGTP	gammaglyutamiltranspeptidaza
IFT	immunoferment tahlil
KT	kompyuter tomografiya
LDG	laktatdegidrogenaza
MDS	mielodisplastik sindrom
MPO	mieloperoksidaza
NE	naftilesteraza
UQT	Umumiy qon tahlili
QFTV	Qisman faollashgan tromboplastin vaqti
PV	protrombin vaqti
O'ML	o'tkir mieloblast leykoz
O'PL	o'tkir promielositar leykoz
PZR	Polimeraz zanjirli reaksiya
QT-PZR	qaytar transkriptazali polimeraz zanjirli reaksiya
UTDG	ultratovush dopplerografiya
UTT	ultratovush tekshiruvi
ChF	Chiqaruv fraksiyasi
FGDS	fibrogastroduodenoskopiya
NCh	Nafas chastotasi
YuQCh	Yurak qisqarish chastotasi
EKG	elektrokardiografiya
YaMRT	yadroli-magnit rezonans tomografiyasi

Ara-C	Sitarabin
ATRA	Tretinoin *
FISH	flyuoressent in situ gibridizasiyasi
SKT	Suyak ko'migi transplantasiyasi
TKT	tasodifiy klinik tadqiqot
Ida	Idarubisin*
HLA	odam leykositar antigen tizimi
FAB	frans-amerikan-britan tasnifi tizimi

7) Ushbu nozologiya uchun protokol foydalanuvchilari: umumiy amaliyot shifokorlari, terapevtlar, gematologlar;

8) Ushbu nozologiyadagi bemorlar toifasi kattalardir;

9) Dalillarga asoslangan tibbiyotga asoslangan dalillar darajasi shkalasi.

TAVSIYALAR SINFLARINI BAHOLASH SHKALASI

Sinf	TA'RIFI	TALQINI
I	Muayyan davolash / test / muolaja / aralashuv usullari foydali va samarali ekanligi isbotlangan yoki umumiy qabul qilingan VA potensial foyda potensial xavfdan aniq va sezilarli darajada ustundir	Tavsiya etilgan
II	Muayyan davolash / test / muolaja / aralashuvning foyda / samaradorligiga zid ma'lumotlar va/yoki fikrlash tafovuti YOKI foyda/xavf muvozanatiga oid noaniqlik	Maqsadga muvofiq
Ila	Aksariyat ma'lumotlar/fikrlar foydasi/samaradorligini ko'rsatadi	
Iib	Ma'lumotlar/fikrlar foydasi/samaradorligi haqida uncha aniq ishonarli emas.	O'ta ehtiyotkorlik bilan

**Dalillarning isbotlanganlik darajasini baholash shkalasi
(tashxislash aralashuvlari uchun)**

Dalillarning isbotlanganlik darajasi	
1	Referens usul yordamida nazorat ostida o'tkazilgan tadqiqotlarning tizimli sharhlari yoki meta-tahlil yordamida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarni tizimli sharhi
2	Referens usul nazorati bilan o'tkazilgan ayrim tadqiqotlar yoki ayrim randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar va har qanday dizayndagi tadqiqotlarni tizimli ravishda ko'rib chiqilishi, meta-tahlil yordamida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarni tizimli ravishda ko'rib chiqilishi bundan mustasno
3	Referens usul yordamida izchil nazoratsiz yoki o'rganilayotgan usuldan mustaqil bo'lmagan referens usul yordamida o'tkazilgan tadqiqotlar yoki randomizatsiyalanmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan, kogortli tadqiqotlar
4	Qiyoslanmagan tadqiqotlar, klinik holat tavsifi
5	Muolajaning ta'sir mexanizmi asoslari yoki ekspertlar xulosasi

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

Dalillarning isbotlanganlik darajasi	
1	Meta-tahlil yordamida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarni tizimli ravishda ko'rib chiqilishi
2	Ayrim randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar va har qanday dizayndagi tadqiqotlarni tizimli ravishda ko'rib chiqilishi, meta-tahlil yordamida randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarni tizimli ravishda ko'rib chiqilishi bundan mustasno
3	Randomizatsiyalanmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan, kogortli tadqiqotlar
4	Qiyoslanmagan tadqiqotlar, klinik holat yoki holatlar seriyasi tavsifi, «holat-nazorat» tadqiqoti
5	Muolajaning ta'sir mexanizmi asoslari (klinika oldi tadqiqotlar) yoki ekspertlar xulosasi

Tavsiyalarning ishonchlilik darajasini baholash shkalasi

Tavsiyalarning ishonchlilik darajasi	
A	Kuchli tavsiya (barcha ko'rib chiqilgan samaradorlik mezonlari (natijalar) muhim o'rinni egallaydi, barcha tadqiqotlarning metodologik sifati yuqori yoki qoniqarli va qiziqtirayotgan natijalar bo'yicha xulosalari kelishilgan)
B	Shartli tavsiya (ayrim ko'rib chiqilgan samaradorlik mezonlari (natijalar) muhim o'rinni egallaydi, ayrim tadqiqotlarning metodologik sifati yuqori yoki qoniqarli va/yoki qiziqtirayotgan natijalar bo'yicha xulosalari kelishilmagan)
C	Kuchsiz tavsiya (sifatli dalillar keltirilmagan, ko'rib chiqilgan samaradorlik mezonlari, natijalar) muhim o'rinni egallamaydi, barcha tadqiqotlarning metodologik sifati past va qiziqtirayotgan natijalar bo'yicha xulosalari kelishilmagan

2. Asosiy qism

1) Kirish. O'tkir promielositar leykoz o'tkir mieloidli leykoz (O'ML) tasnifiga kiritilgan, qon tizimining o'sma kasalliklarining geterogen guruhi hisoblanib, gemapoezning o'zak hujayrasi avlodi mutasiyasi natijasida differensiasiya jarayonining buzilishidan paydo bo'lishi hisobiga, differensiasiyalanmagan o'sma gemapoetik hujayralarining nazoratsiz ko'payishi boshlanadi va normal hujayralar o'rni egallaydi ([WHO, 2023](#)).

O'tkir promielositar leykoz – RARA genining O'ML geni (t (15; 17) (q22; q12 mutasiyasi)) yoki boshqa sherik genlar bilan rekombinasiyasiga olib keladigan genetik mutasiyalar bilan tavsiflangan g'ayritabiiy promelositlar ustunligi bilan o'tkir mieloid leykemiyaning maxsus varianti hisoblanadi.

O'ML tasnifida O'PL aniq belgilangan nozologik shakl bo'lib, uning xarakterli klinik va laborator belgilariga (o'sma hujayralarining tipik morfologiyasi, og'ir gemorragik sindrom, gematom turli qon ketishi, haddan tashqari faollashtirilgan fibrinoliz, tomir ichi tarqoq qon ivish sindromi (TITQIS) (DVS), odatda leykopeniya) ko'ra yoki ba'zan faqat klinik ko'rinishlarga asoslangan holda tashxisni belgilash mumkin. Shunga qaramay, O'MLning ushbu varianti tashxisni molekulyar – genetik usullar bilan qat'iy tekshirishni talab qiladi. Bu leykoz biologiya sohasidagi eng fundamental kashfiyotlardan biri O'PL bilan bog'liq: retinoid kislota hosilalari ta'siri ostida blast hujayralarini farqlash hodisasi – 13-sis-retinoid, butunlay trans-retinoik (tretinoin, ATRA), 9-MDH - retinoik kislota topilgan. Aynan ATRA maqsadli dori deb ataladigan birinchi dori bo'ldi. ATRA ni qo'llanilishi revolyusion tarzda O'PL terapiyasi oqibatini tubdan o'zgartirdi.

Ko'p hollarda O'PL etiologiyasi noma'lum. So'nggi yillarda O'PL ning tobora ko'proq holatlari avvalgi kimyoterapiya (KT) va nurlanish bilan bog'liq ikkilamchi leykoz deb ta'riflanmoqda. Katta ko'p markazli tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ikkilamchi O'PL ko'p hollarda topoizomeraza II ingibitorlari (antrasiklinlar yoki Mitoksantron, kamroq Etopozid) bilan birlamchi saraton uchun KT tugaganidan keyin uch yildan kechiktirmay sodir bo'ladi.

O'PL ning haqiqiy uchrash darajasi noma'lum, chunki O'PL ning boshqa variantlari bilan birga insidans registrlariga kiritilgan. O'PL ning barcha holatlarining 5-15 foizida uchrashi aniqlangan. Kasallik barcha yosh guruhlarida tashxis qilinadi, 10 yoshgacha bo'lgan bemorlarda uning uchrash darajasi juda past. 0 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan yosh guruhida barcha holatlari orasida O'PL ning uchrash darajasi 3-4% ni tashkil qiladi. 10 yoshdan 20 yoshgacha O'PL ehtimoli asta-sekin o'sib boradi, keyin 60 yoshgacha eng ko'p kuzatiladi, shundan keyin

kasallanish ehtimoli kamayadi. O'PL ning aksariyat holatlari 20 yoshdan 60 yoshgacha tashxis qilinadi. O'PL tashxisining o'rtacha yoshi 38 yosh.

1) Tavsifi:

Taqqosiy sindrom – o'tkir promielositar leykoz to'liq trans-retinoik kislota (tretinoin) va mishyak trioksidi bilan davolash paytida rivojlanadigan hayot uchun xavfli asorat hisoblanib, bu quyidagi simptomlar majmuasidan, kamida 4 ta belgi mavjud bo'lganda tashxis qilinadi: sababsiz mavjud isitma, leykositlar sonining ko'payishi, nafas olish qiyinlishuvi sindrom, rentgenografiya, gipoksemiya, shish (gidrotoraks va gidroperikard), vazn ortishi, buyrak yetishmovchiligi, arterial gipotenziya bo'yicha o'pka to'qimalarining infiltratsiyasi. "Pnevmoniya", "gepatit", "pankreatit" va boshqalar o'rniga "maqsadli organlar", "organlarning shikastlanishi" atamalarini differensiasiya sindromi diagnostikasida ishlatish maqsadga muvofiqdir.

O'PL to'liq remissiya bilan. Gematopoetik to'qimalarning holatini chaqirish odat tusiga kiradi, bunda portlash hujayralarining 5% suyak ko'migi punktatida barcha gemapoez o'smalarining normal nisbati bilan, periferik qondagi neytrofillar soni $>1,0 \times 10^9/l$, trombositlar soni bilan. $100 \times 10^9/l$ leykemik o'sishning ekstramedullar o'choqlari mavjud bo'lmaganda. Ushbu ko'rsatkichlar 1 oy davomida saqlangan bo'lishi kerak.

O'tkir promielositar leykozning chidamli shakli induksion terapiyaning 1-kursi tugagandan so'ng to'liq remissiya bo'lmaganda aniqlanishi mumkin. Ko'pgina xalqaro va Rossiyalik mutaxassislarining fikriga ko'ra, trans-retinoid kislotani kimyoterapiya yoki mishyak trioksidi bilan birgalikda qo'llashda molekulyar sitogenetik tadqiqotlar bilan tasdiqlangan bemorlarda o'tkir promielositar leykozning refrakter shakllari mavjud emas.

Erta o'lim - bu induksion terapiya paytida bemorlarning o'limi.

O'tkir promielositik leykemiyaning qaytalanishi suyak ko'migi punktatida blast hujayralarining $>5\%$ topilganda aniqlanadi.

Minimal qoldiq kasallik yoki minimal qoldiq kasallik – bu o'sma hujayralarining kichik populyasiyasi bo'lib, ularni yorug'lik mikroskopi bilan aniqlash mumkin emas, lekin har biriga 1 ta leykemik hujayrani aniqlaydigan yanada nozik tadqiqot usullari 10^{4-6} tekshiruvi bilan aniqlanadi.

Sitogenetik remissiya – Bu to'liq klinik va gematologik remissiya bo'lib, unda FISH usuli (*in situ* lyuminessent gibrizatsiya tadqiqoti) *PML-RARA* qo'shilgan genini aniqlamaydi.

Sitogenetik residiv – doimiy klinik va gematologik remissiya fonida FISH usuli bilan aniqlangan *PML-RARA* genining qayta paydo bo'lishi.

Molekulyar remissiya – bu to‘liq klinik va gematologik remissiya bo‘lib, unda dastlab polimeraza zanjiri reaksiyasi usuli bilan aniqlangan ximer transkript *PML-RARA* usulning 10^{-4} sezgirligi bilan aniqlanmaydi.

Molekulyar residiv – dastlab aniqlangan ximer *PML-RARA* transkriptining doimiy klinik va gematologik remissiya fonida ikkita takroriy tahlilda (7-10 kunlik qisqa vaqt oralig‘ida) paydo bo‘lishi.

Gemopoetik o‘zak hujayralari transplantasiyasi – Ushbu atama suyak ko‘migi, periferik qon, kindik (plasenta) qonning gemopoetik o‘zak hujayralarini transplantasiyalarini bildiradi.

Umumiy yashovchanlik. Uni baholash uchun tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlarning vaqt parametrlari tahlil qilinadi. Tahlil Kaplan usuli–Mayer usuli bilan boshlanish nuqtasi terapiya boshlangan kundan hisoblash amalga oshiriladi. Faqat bemorlarning asosiy kasallikdan boshqa sababdan o‘lim (erta o‘lim, har qanday boshqa sababdan remissiya paytida o‘lim, residiv paytida o‘lim) hisoblanadi.

Residivsiz yashovchanlik. Uning tahlili faqat to‘liq remissiyaga yerishgan bemorlarning ma'lumotlarini hisobga oladi. Tahlil Kaplan –Mayer usuli bilan amalga oshiriladi. boshlanish nuqtasi-to‘liq remissiyaga erishilgan sana. Hodisalar har qanday sabab bilan residiv va o‘lim deb hisoblanadi (konsolidasiya yoki qo‘llab-quvvatlovchi davolanish davrida, residivdan, boshqa sababdan remissiya paytida, masalan, o‘z joniga qasd qilish).

To‘liq remissiyani saqlash ehtimolligi (residiv rivojlanishi ehtimolligining teskarisi). To‘liq remissiyani saqlab qolish ehtimolini baholashda ma'lumotlar faqat to‘liq remissiyaga erishgan bemorlar uchun hisobga olinadi. Tahlil Kaplan – Mayer usuli bilan amalga oshiriladi. bunday holda, boshlang‘ich nuqta to‘liq remissiyaga erishish sanasi hisoblanadi. Faqat kasallikning qaytalanishi hodisa hisoblanadi, to‘liq remissiyada o‘lim senzura hisoblanadi. Tahlil paytida to‘liq remissiyada tirik bo‘lgan barcha bemorlar ham senzuradan o‘tkaziladi.

Hodisasiz yashovchanlik. Ushbu ko‘rsatkich terapiya boshlanganidan beri tahlilga kiritilgan barcha bemorlarda barcha hodisalarni (induksiya bosqichidan keyin to‘liq remissiyaga erisha olmaslik, induksiyada o‘lim, to‘liq remissiya bilan o‘lim, boshqa sabablarga ko‘ra o‘lim, kasallikning qaytalanishi) baholaydi.

Induksiya remissiya – dastlabki davolash davri, uning maqsadi o‘sma massasining tez va sezilarli darajada kamayishini maksimal darajada oshirish va to‘liq remissiyaga erishishdir (odatda 1-2 kurs). Aynan shu davrda sitostatik vositalardan foydalanish fonida suyak ko‘migidagi leykemiya hujayralari soni taxminan 100 baravar kamayadi, ya'ni. suyak ko‘migida to‘liq remissiya vaqtida o‘sma hujayralarining <5% morfologik jihatdan aniqlanadi.

Konsolidasiya remissiya – o‘tkir promielositar leykozning terapiyaning ikkinchi bosqichi, bu erishilgan o‘smaga qarshi ta'sirni mustahkamlash davri.

Residivga qarshi yoki qo‘llab – quvvatlovchi davo. Induksiya/konsolidasiya tugaganidan boshlab ikki yil davomida sitostatik ta'sirni davom ettirish. Qo‘llab-quvvatlovchi yordam tushunchasi mishyak trioksidi bilan o‘tkir promielositar leykoz bilan og‘rigan birlamchi bemorlarni davolash dasturlarida mavjud emas.

Profilaktika yoki – zaruriyat tug‘ilganda – **neyroleykemiyaning davolash.** Bu yuqori xavf guruhidan o‘tkir promielositar leykoz bilan og‘rigan bemorlarni davolashda asosiy qadamdir. Ushbu bosqich dasturni davolashning barcha davrlarida taqsimlanadi – remissiya, konsolidasiya va qo‘llab-quvvatlovchi davolanishni boshlashdir.

O‘tkir promielositar leykoz – bu mieloid hujayralar turlaridan biri – promelositlarning g‘ayritabiiy to‘planishi bilan tavsiflanadi. O‘z navbatida, promelositlar – bu bosqichlardan mieloid hujayralaridan - promielositlar paydo bo‘ladigan granulosit (mieloblastlar – promelositlar – mielositlar-granulositlar). O‘PL ning asosiy mezonlari ($RAR\alpha$), 17 xromosomada joylashgan retinol kislotasi reseptorlarining alfa geniga ta'sir qiluvchi xromosoma translokatsiyalari bilan birgalikda suyak ko‘migidagi atipik promelositlar/blastlarning $\geq 20\%$ ni tashkil qiladi.

2) Tasnifi:

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti tasnifi, 2008 [2]:

O‘tkir mieloid stabil aniqlangan translokatsiyalari bilan:

O‘ML t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA* translokatsiyali

O‘ML t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA* translokatsiyali

O‘ML t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA* translokatsiyali

O‘ML t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA* translokatsiyali

O‘ML der(17); *STAT5B-RARA* translokatsiyali

M3 fenotipik xarakteristikasi (Jennings, Foon, 1997)

O‘ML osti turi	Eng ko‘p tarqalgan fenotip	Hususiyati
M3	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+,	нурнинг тарқалиши атералнинг

	CD34-/, CD117-/, CD15+, CD2-/, CD65+	юқори қийматлари билан тавсифланади (CD2+HLA-DR-шаклларида ташқари)
--	--------------------------------------	---

Havf guruhi

- past havf guruhi: leykositlar $<10 \times 10^9/\text{л}$;
- yuqori havf guruhi: leykositlar $>10 \times 10^9/\text{л}$.

3. *Tekshiruv usullari, yondoshuvlari va tashxisot mezonlari* <https://www.nccn.org/guidelines/>

Tashxisot mezonlari:

O'PL xromosom anomalialari mavjud bo'lganda suyak ko'migi (SK) punktatidagi yoki periferik qondagi (PQ) blast hujayralarining foizidan qat'iy nazar patognomonik **t(15;17) (q12; q11-12) PML/RAR α** O'PL uchun o'rnatiladi.

Shikoyatlari umumiy holsizlik, terlash, tez charchash, subfebril harorat, xotiraning pasayishi, suyak yoki bo'g'imlarda og'riq, vazn yo'qotish, terida petexial va ekximoz ko'rinishidagi gemorragik toshmalar, menorragiya.

Anamnezida uzoq muddatli holsizlik, tez charchash, tez-tez yuqumli kasalliklarga chalinish, qon ketishi, teri va shilliq pardalarda gemorragik toshmalar paydo bo'lishiga e'tibor qaratish lozim.

Fizikal tekshiruv:

- Barcha bemorlar fizik tekshiruvdan o'tishlari lozim, shu jumladan bo'y va tana vaznini, tana haroratini o'lchash, terining, suyak va bo'g'im tizimining holatini baholash, gemorragik sindrom, gepatosplenomegaliya, limfadenopatiya, yurak, o'pka, jigar, endokrin organlarning disfunktsiyasi belgilari. tashxisni tekshirish uchun asab tizimi belgilarini aniqlash **tavsiya etiladi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi—C (dalillar ishonchlilik darajasi—5)

Fizikal ko'rik ma'lumotlari:

- Teri qoplamalari rangparligi;
- gemorragik toshmalari – turli lokalizatsiyali petexiyalar, ekximozlar;
- hansirash;
- taxikardiya;
- jigarining kattalashishi;
- taloqning kattalashishi.

Laborator tekshiruvlar:

Bemorlarning 80% da kasallikning namoyon bo'lishi leykopeniya bilan tavsiflanadi

(leykositlarning o'rtacha soni 1,8 va 109/l). Agar bemorda O'L tashxisi paytida $<1, 109/l$ leykopeniya bo'lsa, ayniqsa gipofibrinogenemiya bilan birgalikda, O'MLning promielositar variantiga yuqori ehtimollik bilan nazar qaratish lozim. Bemorlarning 15-20% da leykositoz kasallikning boshlanishida aniqlanadi (o'rtacha 83 109/l), leykositlar sonining ko'payishi bilan $\geq 150 109/l$ anemiya bemorlarning aksariyatida (80-90%) va ularning yarmida gemoglobin konsentratsiya $< 100 g/l$ miqdori kamayishi aniqlanadi. Bemorlarning 75 % ida trombositlar soni $\leq 50-109/l$ gacha kamayadi. Bemorlarning 80-90 foizida TITQIS va fibrinolizning pasayish laborator belgilari aniqlanadi [4].

Ko'p hollarda, tashxis hujayralarni morfologik baholash bilan amalga oshirilishi mumkin. Buning uchun suyak ko'migini (SK) punksiya biopsiyasi orqali sitologik preparatini olish zarur. Ko'pgina bemorlarda birinchi navbatda O'PL dagi blast hujayralari muhim belgilari, yadro polimorfizmi va sitoplazmani zich to'ldiradigan katta binafsha-jigarrang donadorlikning mavjudligi, ko'p sonli Auer tayoqchalari (O'PL ning klassik gipergranulyar varianti) bilan tavsiflanadi. [6]. Bemorlarning 15-20 foizida o'sma hujayralari sitoplazmasida faqat bir nechta kichik granular topiladi yoki ular umuman aniqlanmaydi, boshqa barcha belgilar (klinik, sitokimyoviy, sitogenetik) O'PL da mavjud. O'PL o'sma hujayralarining klassik xususiyati qora sudan yordamida aniqlangan mieloperoksidaza (MPO), lipidlarga juda aniq sitokimyoviy reaksiya xlorasetatesterazaga (SBB).

- Tashxisni tekshirish, davolashni kuzatish va bemorni boshqarish taktikasini ishlab chiqish uchun leykositlar formulasini hisoblash va retikulositlar va trombositlar sonini aniqlash bilan O'PL ni davolashdan oldin va davolash paytida barcha bemorlarga umumiy kompyuter tahlilini (umumiy (klinik) qon tekshiruv) o'tkazish **tavsiya etiladi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi—C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

Izoh: Periferik qon (PQ) umumiy tahlili (ayniqsa leykositlar va trombositlar miqdori) ATRA** terapiyasining birinchi kunida kuniga taqqosiy sindrom (TS) yuzaga kelish havfini baholash uchun o'tkaziladi (leykositlar sonining tez o'sishi bilan, dastlabki leykositoz bo'lmagan taqdirda ham, DS profilaktikasini boshlash tavsiya etiladi; trombositlar darajasi $<30 10^9/l$ dan kam bo'lmashligi kerak, maqsadli daraja - $50 10^9/l$) dan keyin-bir yoki ikki kundan keyin, remissiya o'rnatilgunga qadar. Leykositlar formula haftasiga 2 marotaba.

- Tashxisni tekshirish uchun barcha bemorlarga opl davolash boshlanishidan oldin CK punktatida o'sma hujayralarining sitologik va sitokimyoviy tadqiqotlarini o'tkazish va remissiya induksiyasi dasturi tugaganidan keyin barcha bemorlarga konsolidasiya va parvarishlash terapiyasi paytida nazorat sitologik tekshiruv o'tkazish tavsiya etiladi. davolashga javob, suyak ko'migi gemapoez holatini baholash va residiv tashxisoti **tavsiya etiladi** [1-3,5].

Тавсиялар ишончлилиқ даражаси—С (далиллар ишончлилиқ даражаси – 5).

Izoh: O'PL bilan hastalangan bemorlarda KT kursidan keyin agranulositozdan chiqishning ikkita to'liqini kuzatiladi. CK ning birinchi nazorat punktsiyasini ikkinchi chiqish to'liqini tugaganidan oldin, KT kursi tugaganidan keyin o'rtacha 30-kuni amalga oshirilishi kerak. CK punktini ilgari tahlil qilish portlash hujayralari foizini noto'g'ri hisoblashga olib kelishi mumkin – farqlashda davom etadigan o'sma hujayralari, ular 7-10 kundan keyin sm dan butunlay yo'qoladi. Shunday qilib, CK ning birinchi nazorat punktsiyasini Idarubisin** ning oxirgi kiritilishidan keyin o'rtacha 30-kuni (ya'ni kurs boshidan 36-40 kunida) yoki PQ ko'rsatkichlarini tiklanishi bilan amalga oshiriladi. ATO bilan ATRA** bilan birgalikda induksion davolanayotgan bemorlarda yuqorida tavsiflangan naqsh mavjud emas. Davolash birinchi 2 hafta davomida bemorlarning bir qator ATO foydalanganda, periferik qonda leykositlar miqdori bosqichma-bosqich oshishi kuzatiladi (leykositoz 150-180 10⁹/l erishish mumkin), qaysiki distres sindromi klinik belgilari yo'qligida davolash talab qilmaydi. Ba'zi hollarda leykositoz bilan holsizlikka olib keluvchi ossalgik sindrom paydo bo'lishi mumkin.

- O'PL tashxisini aniqligini bilish uchun O'PL ni davolashni boshlashdan oldin barcha bemorlarga CK punktidadagi o'sma hujayralarini immunofenotipik tekshiruvdan o'tkazish **tavsiya etiladi** [1-3,5,7].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi—C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

Izoh: Ko'p rangli oqim sitometriyasi yordamida immunofenotiplash O'PL morfologik tashxisotlarining aniqligini oshirishi mumkin, ammo asosiy diagnostika usuli emas. Qoida bo'yicha, PML/RARA blast hujayralari normal promelositlarga o'xshash immunofenotipga ega (CD34-/+ geterogen, CD 117-/+dim, HLADR -/+dim, CD 13+/+, CD11b-). Biroq, normal promelositlar farqli o'laroq, PML/RARA – musbat promelositlar juda past CD15 darajasini bor (CD 15-/+ dim o'rniga CD 15+++). O'PL (MKv) ning gipogranulyar (variant) shaklidagi portlash hujayralari ko'pincha CD2 kabi T-chiziqli markerlarni CD13 va CD33 kabi mieloid markerlar bilan birgalikda ifodalaydi.

- Barcha bemorlarga O'PL bilan davolanishni boshlashdan oldin va ko'rsatmalarga ko'ra, davolanish paytida/undan keyin istalgan bosqichda sitogenetik tadqiqot (kariotip) o'tkazish, shuningdek, pML-RAR-a ekspressionini aniqlash (pML-RAR-a) ning kimyoviy **PML-RARA** geni borligi to'g'risida tezkor javob olish (miqdoriy), PML-RARA genidagi mutasiyalarni molekulyar genetik o'rganish PZR tashxisni tekshirish va kasallikning minimal qoldig'i (KMQ) keyingi monitoringi uchun **tavsiya etiladi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi—C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: Morfologik va sitokimyoviy tekshirish usullari bilan aniqlangan OPL ning barcha holatlari tashxis qo'yish vaqtida PZR yoki FISH tomonidan tasdiqlanishi kerak, chunki 5-10% hollarda

klassik t (15; 17) bo'lmasa, PML-RARA transkripti aniqlanadi.

Tashxisni tez sitogenetik tasdiqlash O'PL tashxisoti uchun juda muhimdir. Retinoidlar va/yoki mishyak hosilalariga asoslangan maqsadli davolash samaradorligi qat'iy ravishda kimerik PML/RARA genining mavjudligiga bog'liq bo'lganligi sababli, barcha holatlarda tashxisni genetik tasdiqlash majburiydir. afzalliklari va kamchiliklari. 1977 y. J.D. Rowley va hammual. tomonidan O'PL ning deyarli barcha holatlarida aniqlanishi t (15; 17) (q22; q12-21) tasdiqlangan [8]. Ushbu translokatsiya natijasida 15-xromosomada joylashgan promielositik leykemiya geni (PML-geni) retinoik kislota alfa reseptorlari geni joylashgan mintaqadagi 17-xromosomaning uzun qo'liga o'tkaziladi yo'qolmaydi va bir xromosomadan boshqasiga o'tkaziladi (bu translokatsiya o'zaro, muvozanatli bo'lganlar guruhiga kiradi, ya'ni genetik material alfa reseptorlari geni joylashgan. t (15; 17) natijada 2 birlashuvchi: 15 xromosoma hosilasida PML/RAR α va 17 xromosoma hosilasida RAR α /PML anomal genlar paydo bo'ladi.

Tashxisni genetik tasdiqlash, imkoni bo'lsa, SK dan olingan blast hujayralarini tekshirish orqali amalga oshirilishi kerak. Blast hujayralarida O'PL ga xos genetik nuqsonlarni aniqlash standart kariotiplash, lyuminessent in situ gibrizizatsiyasi (FISH), teskari transkriptaz polimeraza zanjiri reaksiyasi (TTPZR) yoki anti- PML monoklonal antitanachalari yordamida xromosomalar, DNK, RNK va ximer oqsillarni tahlil qilish darajasida amalga oshiriladi. Shunga ko'ra, har bir usul o'zining afzalliklari va kamchiliklariga ega.

CK namunalaridan olingan G rangli metafazalarda karyotiplash to'g'ridan - to'g'ri 24 va 48 soatlik madaniyatda an'anaviy usullar yordamida amalga oshiriladi. Yuqori o'ziga xosligiga qaramay, sitogenetik tahlil qimmat, ko'p vaqt talab etadi, sifatli metafazalarni talab qiladi (yo'qotishlar 20% gacha) va ta'rifiga ko'ra, PML/RARA kriptogen qayta tashkil etish natijasi bo'lgan holatlarni aniqlay olmaydi (noto'g'ri, salbiy natija).

Ushbu usul qo'shimcha xromosoma qayta tuzilishini aniqlashga imkon beradi, ammo ular O'PL sezilarli prognostik ahamiyatga ega emas. Sitogenetik tahlil PML/RARA kimerik oqsilining sintezi amalga oshirilmaganda O'PL holatlarida foydali bo'lishi mumkin. Standart sitogenetika, shuningdek, noyob O'PL variantlarini aniqlashga yordam beradi, jumladan t (11; 17) (q23; q21), t (11; 17) (q13; q21) va t (5; 17) (q35; q21), ximer mahsulotlar, shuningdek xos tarzda yaqinda tasvirlangan boshqa PLZF-RARA, NuMA RARA va NPM1-RARA sinteziga olib keladi. PML/RAR α FISH-tahlilda fluoressent zondni qo'llagan holda amalga oshiriladi. Ba'zi hollarda kompyuter namunalari tekshirish uchun mos bo'lsada (xususan, tashxis qo'yish vaqtida giperleukositoz mavjud bo'lganda), FISH - tahlil qilish PQ namunalarida yaxshiroq amalga oshiriladi. Ushbu usul juda o'ziga xos, yetarlicha sezgirlikka ega, kariotiplashga qaraganda ancha arzon va kam mehnat talab qiladi. Biroq, FISH-tahlilda molekulyar monitoring

uchun zarur bo'lgan ximer PML/RARA geni transkriptining izoformasi haqida hech qanday ma'lumot bermaydi.

Shunga qaramay, FISH ning PML-RARA ximer transkripti aniqlanmagan O'PLning shubhali holatlarini tashxislashda foydali bo'lishi mumkin. Misol uchun, baliq tadqiqoti RARA genining qayta tuzilishini aniqlashi mumkin, bu boshqa PML bo'lmagan genning sherigi bo'lishi mumkin.

Sitogenetik tekshiruvni o'tkazish mumkin bo'lmagan klinikalarda tashxis mos yozuvlar laboratoriyasida tasdiqlanishi kerak. CK yoki PQ namunalari terapiya boshlanishidan oldin laboratoriyaga yetkazilishi kerak.

PML-RARA ning PZR QT tahlili CK hujayralaridan ajratilgan Rnkda amalga oshiriladi, garchi kimerik transkript odatda leykopeniya holatlarida ham kompyuterda osongina aniqlanadi. PML-RARA kimyoviy mahsulotini aniqlash uchun PZR QT tahlili xalqaro hamkorlik doirasida yaratilgan va standartlashtirilgan. PZR QT O'PL tashxisini tasdiqlash uchun "oltin standart" dir. Uning yuqori o'ziga xosligi va sezgirligidan tashqari, O'ML da chiqish nuqtasining joylashishini aniqlashi va shu bilan olomonning keyingi monitoringi uchun marker o'rnatishi muhimdir. Shu bilan birga, oz miqdordagi RNK (va natijada noto'g'ri salbiy natija), ifloslanish/artefaktlar (noto'g'ri ijobiy natija), shuningdek nisbatan uzoq namuna tayyorlash davri (taxminan 2 kun) bu usulning asosiy kamchiliklari hisoblanadi. Bundan tashqari, kimerik transkriptlarni aniqlash va namunalarni kuzatish yaxshi o'qitilgan xodimlar va katta tajribaga ega bo'lgan ma'lumot laboratoriyalarida amalga oshirilishi juda ma'qul. O'PL ning molekulyar variantini aniqlash (PML-RARA, PLZF-RARA, NuMA-RARA, NPM-RARA va boshqalar.) o'sma hujayralari ATRA** va mishyak ta'siriga sezgirligini aniqlay oladi. PLZF-RARA onkogenli O'PL variantlari retinoid terapiyasiga yaxshi javob bermaydi.

- Barcha bemorlarga O'PL davolashni boshlashdan oldin (mutasion variantni aniqlashtirish uchun) va O'PL davolash paytida suyak ko'migida (KMQ kuzatish uchun) **PML-RARα bcr-1, bcr-2 va bcr-3** geni transkriptlarini molekulyar o'rganish **tavsiya etiladi** [9,10].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4).

Izoh: Molekulyar tadqiqot o'tkazish imkoni bo'lmagan klinikalarda tashxis mos yozuvlar laboratoriyasida tasdiqlanishi kerak. CK yoki PQ namunalari terapiya boshlanishidan oldin laboratoriyaga yetkazilishi kerak.. PML/RARα (bcr1, bcr2, bcr3) transkript variantlari va RARα-PML transkript ekspressiyasi O'PL t (15; 17) da KMQ monitoringi uchun xizmat qiladi, biroq kasallik haqida bashorat bermaydi.

- Barcha O'PL bilan hastalangan bemorlarga biokimyoviy qon tahlilini o'tkazish

(umumiy oqsil, albumin, mochevina, kreatinin, kaliy, natriy, kalsiy, laktat dehidrogenaza, ishqoriy fosfataza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, umumiy bilirubin va uning fraksiyalari) davolashdan oldin va davolash paytida yondosh patologiyani tashxislash uchun va terapiya paytida terapiya taktikasini aniqlash uchun **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: Bundan tashqari, agar ko‘rsatilsa, O‘PL diagnostikasi va davolashning istalgan bosqichida qonning boshqa parametrlarini tekshirish mumkin: qondagi ishqoriy fosfataza izoenzimlarini aniqlash, qondagi pankreatik amilaza, oqsil fraksiyalarining elektroforez, zardobdagi temir, qon zardobidagi transferrin, immunoglobulin darajasi, qon eritropoetin darajasi, qon paraprotein darajasi, kalsitonin darajasi qonda troponin I, qonda T, prokalsitonin, foliy kislotasi qon zardobida, foliy kislotasi eritrositlarida, nefron funksiyasini kreatinin klirensi (Reberg sinamasi), reabsorbsiya tubulyar testlari va boshqa testlar bilan tekshirish.

- Barcha bemorlarga birgalikda patologiya va asoratlarni tashxislash, shuningdek, birgalikda terapiya taktikasini aniqlash uchun terapiya paytida OPL ni davolashdan oldin va davolash paytida qon ivish tizimini (qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqti, protrombin vaqti, trombin vaqti, fibrinogen) o‘rganish **tavsiya etiladi** [1,2,11].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

Izoh: induksiya remissiya bosqichida koagulopatiyaning eng kichik belgilari bo‘lgan bemorlarda bu ko‘rsatkichlarning barchasi har kuni kuzatilishi kerak. Imkoni bo‘lsa, tromboelastografiyani monitoring tizimiga kiritish maqsadga muvofiqdir. Agar ko‘rsatilsa, boshqa koagulyasion parametrlar tekshiriladi(qondagi parakoagulyasiya mahsulotlari darajasini o‘rganish, qondagi C protein, qondagi S protein, antitrombin III va boshqalar).

- Barcha O‘PL bilan hastlangan beomrlarga PQ yoki SK da **FLT3 geni mutasiyasini** muntazam molekulyar - genetik **tekshirish** (fms- o‘xshash tirozin-kinaza -3) **tavsiya etilmaydi** [2,3].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4).

Izoh: FMS- o‘xshash tirozinkinaza -3 (FLT3) kodlovchi gen mutasiyalari, O‘PL boshqa OML bilan hastalangan bemorlarga nisbatan 30–40 % ko‘proq kuzatiladi. Biroq, FLT3- mutasiyalari O‘L tashxisot vaqtida leykositlarning ko‘pligi bilan bog‘liq, ular prognostik omil emas va

terapevtik taktikani tanlashga ta'sir qilmaydi.

Laborator tahlillardagi asosiy o'zgarishlar:

- **Umumiy qon tahlili:** pansitopeniya xarakterli. Normoxrom, normositar xarakterli anemiya. O'PL ning yuqori havf guruhida leykositoz $10 \times 10^9/l$ dan oshiqroq kuzatiladi.
- **Koagulogramma:** gipofibrinogenemiya ($<1,0g/l$), PV va QFTV uzayishi, D-dimer darajasini oshishi.
- **Morfologik tekshiruv:** suyak ko'migi va periferik qonda promielositlarning atipik shakllari mavjudligi.
- **Immunofenotipilash:** CD13, CD33 ekspressiyasi kuzatiladi; past ekspressiyasi kuzatiladi, CD34, HLA-DR va CD11b ekspressiyalari ko'pincha kuzatilmaydi. Normal promielositlardan farqli ravishda CD15 va CD117 ekspressiyasi kuzatilmaydi yoki past ekspressiyasi kuzatiladi. Inogda otmechaetsya nevirajennaya Ayrim hollarda yaqqol bo'lmagan CD2 CD56 ekspressiyasi kuzatiladi.
- **Molekulyar - genetik tekshiruv:** 15 va 17 xromosomalarning uzun yelkalari resiprok translokatsiyalari natijasida hosil bo'lgan PML-RAR α geni t(15;17)(q22;q12) translokatsiyalari mavjudligi bilan tasdiqlanadi.

Tashxisiy ahamiyatga ega xromosom anomaliyalari.

t(15;17)(q22;q21) - PML-RAR α , O'PL ning 95% holatlarda barcha o'rganilgan hujayra chiziqlarida ifodalanadi, hujayra differensiasiyasining induktori va hujayra o'sishini bostiruvchi hisoblanadi. t(15;17) li O'PL tipik yoki MK, yohud MKv ga mansub bo'ladi.

t(11;17)(q23;q21) - PLZF-RAR α , O'PL ning 3% kam holatlarda (promielositar leykoz geni sinkli barmoqlari bilan). U ko'plab to'qimalarda, ayniqsa MAT va gematopoetik prekursorlarda ifodalanadi, hujayra o'sishini va mieloid differensiasiyani ingibirleydi va BCL-2 ekspressionini oshirish orqali hujayraning uzoq yashashini ta'minlaydi. Morfologik jihatdan bu translokatsiya bilan O'PL atipikdir - granular kamdan-kam uchraydi, Auer tayoqchalari to'plamlarga joylashtirilmagan va yadro ikkili emas, balki loviya shaklida. Ushbu variant patologik hujayralardagi CD56 antigenining ifodasi bilan tavsiflanadi.

t(11;17)(q13;q21) - NuMA-RAR α , O'PL ning 1% dan kam holatlarda. Gen mitozning oxirgi bosqichida va qiz hujayralar yadrosining shakllanishida ishtirok etadi

t(5;17)(q35;q21) - NPM-RAR α , O'PL ning 1% dan kam holatlarda. Yadroli fosfoprotein, qonning transport tizimining qismi hisoblanadi. U yadro xromatinining boshqa yadro moddalari bilan bog'lanishini tartibga soladi. t(5;17) li O'PL morfologik atipik - Auer tayofchalari mavjud emas, granulari kam, yadrosi ko'pincha dumaloq, ikkilanmagan.

t(17;17) $\text{ekn dup17}(q11;q21)$ - Stat5b-RAR α

Instrumental tashxisot tekshiruvlari

O'tkir (xususan, promielositik) leykozga shubha qilingan barcha bemorlardan punksiya yo'li orqali suyak ko'migi sitologik preparatini olinishi zarur. Ushbu tashxisot amaliyoti (faqatgina!) bajarilmasligi mumkin, agar PQ dagi blast hujayralari soni molekulyar genetik tadqiqotlar o'tkazish uchun yetarli bo'lsa va bemorda gematomik tipdagi massiv gemorragik sindrom bo'lsa, unda har qanday aralashuv yangi katta hajmli gematomalarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. O'PL da suyak ko'migi punksiyasini olish juda muhim, chunki ko'pchilik shakllar chuqur leykopeniya bilan tavsiflanadi.

- Barcha bemorlarga O'PL tashxisi paytida va terapiya paytida muntazam ravishda (ATO induksiya – remissiya (IR) induksiyasi davrida haftada kamida bir marta, keyin har 2-3 haftada bir marta) elektrokardiografik ma'lumotlarni ro'yxatdan o'tkazish, dekodlash, tavsiflash va talqin qilish tavsiya etiladi uzoq muddatli QT-intervali sindromini o'z vaqtida tashxislash uchun yurak mushaklaridagi puls o'tkazuvchanligini aniqlash va/yoki kuzatish. QTcF kuzatish maqsadga muvofiqdir. Qonda magniy va kaliy miqdorini kuzatish va tuzatish va o'z vaqtida almashtirish (o'rtacha va yuqori qiymatlar darajasida saqlash) **tavsiya etiladi** [19,20].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

- O'PL bilan og'rigan barcha bemorlarga maxsus terapiyani boshlashdan oldin, shuningdek davolanish paytida (birgalikda patologiya mavjudligini hisobga olgan holda va klinik holat tez-tez bo'lishi mumkin), shuningdek, agar kerak bo'lsa, har qanday vaqtda butun davolash davrida baholash uchun yurak mushagining funksional holati ekokardiografiyasini o'tkazish **tavsiya etiladi** [2,20].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

- O'PL bilan og'rigan barcha bemorlarga ko'krak qafasi **rentgenogrammasini va/yoki kompyuter tomografiyasini (KT)** maxsus terapiyani boshlashdan oldin butun davolanish davrida istalgan vaqtda, oyiga 1 marta yoki undan kam chastotada davolash paytida (bir vaqtda mavjudligini hisobga olgan holda) o'tkazish, patologiya va klinik holat), shuningdek, agar kerak bo'lsa, butun davolanish davrida istalgan vaqtda o'pka to'qimalari va mediastinal organlardagi o'zgarishlarni aniqlash **tavsiya etiladi** [2,4].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL bilan og'rigan barcha bemorlarga maxsus terapiyani boshlash paytida istalgan vaqtda, davolanish paytida oyiga 1 marta yoki undan kam (birgalikda patologiya mavjudligini va klinik holatni hisobga olgan holda) miyaning kontrastsiz **kompyuter tomografiyasini** o'tkazish., shuningdek, agar kerak bo'lsa, butun davolanish davrida istalgan vaqtda miya tuzilmalaridagi o'zgarishlarni aniqlash va/yoki kuzatish **tavsiya etiladi** [2,4].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: O‘PL da miyaning KT tekshiruvi tashxisning birinchi kunlarida barcha bemorlarda o‘tkazish zarur, chunki asimptomatik intrakranial qon ketishlar bo‘lishi mumkin. Agar retinoid terapiyasi paytida bosh og‘rig‘i, meningizm, uyquchanlik yoki talabchanlik paydo bo‘lsa, boshning KT tekshiruvi majburiydir va KT tekshiruidan so‘ng orqa miya suyaqligini punksiyasi amalga oshiriladi (agar trombositlar miqdori yetarli bo‘lsa).

- O‘PL bilan og‘rigan barcha bemorlarga butun davolanish davrida istalgan vaqtda qorin bo‘shlig‘i a'zolarini ultratovush tekshiruidan o‘tkazish, jigar hajmini aniqlash, maxsus terapiyani boshlashdan oldin, davolanish paytida oyiga 1 marta yoki undan kam (bir vaqtda mavjudligini hisobga olgan holda). patologiya va klinik holat) va agar kerak bo‘lsa, butun davolanish davrida istalgan vaqtda. taloq va qorin bo‘shlig‘i limfa tugunlari, shuningdek, ayollarda tos a'zolarining ultratovush tekshiruvi va erkaklarda prostata bezi birgalikda patologiyani tashxislash va kuzatish uchun **tavsiya etiladi** [2,4].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

Tor mutaxassislar maslahati uchun ko‘rsatma:

rentgenendovaskulyar tashxisot va davo bo‘yicha shifokor – periferik yo‘li orqali markaziy venoz kateter o‘rnatish uchun (PICC);

gepatolog: virusli hepatitni tashxislash va davolash;

ginekolog – homiladorlik, metrorragiyalar, menorragiyalar, kombinatsiyalangan oral kontraseptivlar buyurilgan vaqtda maslahat olish uchun;

dermatovenerolog – teri sindromi;

infeksionist – virusli infeksiyaga shubha tug‘ilganda;

kardiolog – nazorat qilib bo‘lmaydigan AG, surunkali yurak yetishmovchiligi, yurak ritmi va o‘tkazuvchanligining buzilishi;

nevropatolog – miyada qon aylanishining o‘tkir buzilishi, meningit, ensefalit, neyroleykoz;

neyroxirurg – miyada qon aylanishining o‘tkir buzilishi, dislokasion sindrom;

nefrolog (efferentolog) – buyrak yetishmovchiligi;

onkolog – o‘smalarga shubha tug‘ilganda;

otorinolaringolog – burunning shilliq qavatini tekshirish, qon ketish manbasini aniqlash, paranazal sinuslar va o‘rta quloqning yallig‘lanish kasalliklarini davolash;

oftalmolog – ko‘rish buzilishi, yallig‘lanish kasalliklari va ko‘zlar va qo‘shimchalarning gemorragik holatini aniqlash;

proktolog – anal yoriqlar, paraproktit;

psixiatr – psixozlar;

psixolog – depressiya, anoreksiya va bq.;

reanimatolog – og‘ir sepsisni, septik shok, terminal holatlar va taqqoslash sindrolarida, o‘tkir o‘pka shikastlanishi sindromida davolash, markaziy venoz kateter qo‘yish;

revmatolog – Svit sindromi;

torakal jarroh – ekssudativ plevrit, pnevmotoraks, o‘pka zigomikoz;

transfuziolog – ijobiy bilvosita antiglobulin testi, qon quyishning samarasizligi, o‘tkir massiv qon yo‘qotish holatlarida qon quyish vositalarini tanlash uchun;

urolog – peshob ajratish tizimining infeksiyon – yallig‘lanish kasalliklari;

ftiziatr – silga shubha;

jarroh – jarrohlik asoratlar (infeksiyon, gemorragik);

yuz – jag‘ jarrohi – tish – jag‘ tizimining infeksiyon - yallig‘lanish kasalliklari.

4. 2) Ташхисот алгоритми: <https://www.nccn.org/guidelines/>

Asosiy tekshiruvlar
<ol style="list-style-type: none">Umumiy qon tahlili (retikulositlar + trombositlar);Suyak ko‘migini tekshiruvi:<ul style="list-style-type: none">Sitologik tekshiruv;Blast hujayralarini sitokimyoviy tekshiruvi (MPO, NE, B qora sudan bilan bo‘yab);Oqim sitoflyuorimetrida immunofenotiplash: (MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+, CD117-/+, CD15+, CD2-/+, CD65+. Blastlar uchun xarakterli yon nurlantirishning yuqori ko‘rsatkichlari (CD2+HLA-DR- shakllaridan tashqari)
Genetik tekshiruvlar
<ul style="list-style-type: none">Suyak ko‘migining standart sitogenetik tekshiruvi – barcha holatlarda ahamiyatli hisoblanadi; PML/RARα ximer genini mavjudligini aniqlaydi.Suyak ko‘migini FISH tekshiruvi. Ushbu usul yuqori o‘ziga xoslik va sezgirlikka ega. Bu kasallik diagnostikasida, standart sitogenetik tadqiqotlar natijasida mitozlar olinmagan hollarda, shuningdek normal karyotip aniqlangan, ammo aniq klinik va laboratoriya belgilari mavjud bo‘lgan holatlarda ko‘rsatiladi (DD - A) va terapiya taktikasini aniqlashga xizmat qilishi mumkin (DD – B). Ba'zi hollarda periferik qon tekshirish uchun mos bo‘lishiga qaramay (ayniqsa tashxis paytida giperleukositoz mavjud bo‘lganda), FISH namunalarida yaxshiroq bajariladi. FISH minimal qoldiq kasallikning molekulyar monitoringi uchun zarur bo‘lgan PML/RARα izoformasi haqida ma'lumot bermaydi.Suyak ko‘migining namunalaridan olingan RNK uchun PML-RARα QT-PZR tahlilini o‘tkazish maqsadga muvofiqdir, garchi termoyadroviy transkript odatda periferik qonda, hatto leykopeniya holatlarida ham osonlikcha aniqlanadi. QT-PZR O‘PL tashxisini

tasdiqlash uchun “oltin standart” dir. Uning yuqori o‘ziga xosligi va sezgirligidan tashqari, kasallikning minimal qoldig‘i ishonchli monitoringi uchun muhimdir. Biroq, bu usulning asosiy kamchiliklari orasida oz miqdordagi RNK (noto‘g‘ri salbiy natija), ifloslanish va artefaktlar (noto‘g‘ri ijobiy natija) va nisbatan uzoq tayyorgarlik davri (~2 kun) mavjud. Bundan tashqari, tashxisot va monitoring maqsadida, namunalarni katta tajribaga ega bo‘lgan, ushbu soha bo‘yicha o‘qitilgan xodimlar tomonidan PML-RAR α - QT-PZR tahlil qila oladigan laboratoriyalarda o‘tkazish tavsiya etiladi.

Qo‘shimcha tekshiruvlar

1. Qorin bo‘shlig‘i (jigar, taloq, me‘da osti bezi, o‘t qopi, limfa to‘qimalari, buyraklar), bodomcha bezi, erkaklarda – prostata bezi, ayllarda – kichik toz a‘zolari ultratovush tekshiruvlari (UTT).
2. EKG, Exo-kardiografiya.
3. Ko‘krak qafasi rentgenografiyasi.
4. Ko‘krak qafasi, bosh miya kompyuter tomografiyasi.
5. Umumiy peshob tahlili.
6. Gepatitlar, OIV, herpes-guruhi viruslari.
7. Qon biokimyoviy tahlili (umumiy oqsil, LDG, elektrolitlar, S- reaktiv oqsil, glyukoza, natriy, kaliy, kalsiy, kreatinin, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, ishqoriy fosfataza, laktatdegidrogenaza, bilirubinlar, mochevina, siydik kislotasi).
8. Koagulogramma.
9. Trepanobiopsiya suyak ko‘migining faqat quruq aspirati olingan taqdirda va morfologik va molekulyar tashxisotini ta‘minlash uchun periferik qonda o‘zgargan hujayralar bo‘lmagan taqdirda zarur.

3) Taqqosiy tashhisot va qo‘shimcha tekshiruvlarni asoslash [6, 11]:

<i>Tashxis</i>	<i>Taqqosiy tashxisotni asoslash</i>	<i>Tekshiruv</i>	<i>Tashxisni inkor etuvchi mezonlar</i>
Aplastik anemiya	Giposellyulyar suyak ko‘migi bilan pansitopeniya	Suyak ko‘migining gistologik tekshiruvi	Yog‘li suyak ko‘migining faol suyak ko‘migidan ustunligi, gematopoezning o‘shishi bostiriladi. Blastlar bilan suyak ko‘migi

			infiltratsiyasining mavjud emasligi.
O'tkir mieloblast leykoz	Pansitopeniya. SK yoki PQ blast hujayralar Gemorragik sindrom	Suyak ko'migining sitologik, sitogenetik tekshiruvi	Suyak ko'migini (20% dan ko'proq), gipergranulyasiyalangan promielositlarsiz, ko'plab Auer tayoqchalari bilan blastlar infil'tratsiyasi. t(15;17)(q22) translokatsiyasini mavjud emasligi; ko'plab Auer tayoqchalari bilan. t(15;17)(q22;q12); PML-RAR α genining translokatsiyasini mavjud emasligi

4) AMBULATOR DARAJADA DAVOLASH TAKTIKASI:

I bosqich: birlamchi bemorlar uchun kasallik aniqlanadi va ixtisoslashtirilgan bo'limga yotqiziladi. O'PL gemorragik sindromning erta rivojlanishi bilan ajralib turadi, bu ko'pincha halokatli natijalarga olib keladi. ATRA davolashni aopning eng kichik shubhasi bilan darhol boshlash kerak va ATRA kursi tashxis tasdiqlanmaguncha yoki genetik tekshiruv bilan rad etilmaguncha davom ettirilishi zarur.

II bosqich: Belgilangan tashxis qo'yilgan bemorlar uchun qo'llab-quvvatlovchi kimyoterapiya ambulatoriya sharoitida amalga oshirilishi mumkin, qonning umumiy sonini (leykoformula + trombositlar) har 1-3 oyda 2 yil davomida, so'ngra har 3-6 oyda 5 yilgacha kuzatib borish mumkin.

a. Nomedikamentoz davo:

- Tartib: umumiy.
- Parhez: стол №15 (umumiy).

b. Medikamentoz davo:

Muhim dori-darmonlar ro'yxati (100% foydalanish ehtimoli bilan):

Farmakoterapevtik guruhi	Xalqaro patent bilan tasdiqlanmagan dori vositasining nomi	Qo'llash usuli	Ishonchlilik darajasi
Antineoplastik va immunosuppressiv dori vositalari	Tretinoin (ATRA)	45mg/m ² /sut ichga 1 - kundan remissiyaga erishgunga qalar	A
	Metotreksat	15mg/m ² /sut har hafta tomir ichiga, teri ostiga, ichga	C
	Merkaptopurin	50mg/m ² /sut ichga	C
O'smaga qarshi dori vositalar toksik ta'sirini susaytiruvchi dori vositalar	Ondansetron	Tomirga yuborish 8 mg 30 daqiqa ichida -sitostatik dori vositalarini yuborishdan 1 soat oldin ichga	C
	Tramadol	100 mg/2 ml vena ichiga 50 mg, 100 mg ichishga	A

5. Qo'shimcha dori vositalar ro'yxati (foydalanish ehtimoli 100% dan kam):

<https://www.nccn.org/guidelines/>

Farmakoterapevtik guruhi	Xalqaro patent bilan tasdiqlanmagan dori vositasining nomi	Qo'llash usuli	Ishonchlilik darajasi
O'smaga qarshi dori vositalar toksik ta'sirini susaytiruvchi dori vositalar	Allopurinol	300 mg/m ² ichishga	-
Antibakterial dori vositalari	Ofloksasin	200 mg 1 mah/sut Vena ichiga	-
	Metronidazol	Vena ichiga ichishga	-
	Levofloksasin	Vena ichiga 500 mg 1 mah/sut ichishga	-

	Siprofloksasin	Vena ichiga 500 mg 2 mah/sut ichishga	-
	Sul'fametoksazol /trimetoprim	Vena ichiga 960 mg 3 mah/haf ichishga	-
Замбуруғга қарши дори воситалари	Vorikonazol	Vena ichiga 3 mg/kg 2 mah/sut ichishga	-
	Itrakonazol	Ichishga	-
	Flukonazol	400-600 mg 1 mah/sut Vena ichiga ichishga	-
	Pozakonazol	200 mg 3 mah kuniga ichishga	-
Virusga qarshi дори vositalar	Asiklovir	400 mg 2 mah/sut Vena ichiga Ichishga	-
Qon ivishiga ta'sir qiluvchi дори vositalari	Nadroparin	0,3 ml teri ostiga	-
	Enoksaparin	20 - 40 mg 1 mah/sut teri ostiga	-
Boshqa дори vositalari	Bupivakain, Lidokain, Prokain	2% 2 ml mahalliy	-
	Omeprazol	40 mg vena ichiga 20 mg 2 mah/sut ichishga	-
	Famotidin	20 mg 1-2 mah/sut Vena ichiga	-
	Ambroksol	30 mg 2-3 mah/sut ichga	-
	Amlodipin	5 mg 1 mah/sut ichga	-
	Kaptopril	25-50 mg 2 mah/sut ichga	-
	Lizinopril	5 mg 1 mah/sut ichga	-
	Laktuloza	15- 45 ml ichishga	-
	Spirolakton	100 - 200 mg ichishga	-

Povidon – yod	6-10 marta kuniga og'iz chayishga 1:10 nisbatda aralastirib teriga qo'llash	-
Tobramisin	0,3% 5 ml ko'z tomchilari	-
Torasemid	10 mg 5-20 mg/sut ichishgv	-
Foli kislotasi	5 mg/sut ichishga	-
Furosemid	20-40 mg/sut vena ichiga Ichga	-
Xlorgeksidin	6-10 marta kuniga og'iz chayish Mahalliy qo'llash	-

Jarrohlik aralashuvlari: yo'q.

Keyingi kuzatuv: Protokol bo'yicha davolanish tugagandan so'ng, bemorlar remissiya qilingan kundan boshlab 2,5 yil davomida qo'llab-quvvatlovchi terapiya oladilar. Agar kasallikning remissiyasi davom yesa, parvarishlash terapiyasi tugagandan so'ng, bemorlar "D" reestrda bo'lishadi va 5 yil davomida yashash joyida gematolog tomonidan nazorat qilinadi.

Davo samaradorligi indikatorlari:

Remissiya.

- Periferik qon:
 - Neytrofillar absolyut miqdori $1,5 \times 10^9/l$ ko'proq;
 - Trombositlar $100 \times 10^9/l$ dan ko'proq;
 - Blastlar va promielositlar periferik qonda yo'q.
- Suyak ko'migi:
 - Blastlar 5% dan kam yoki atipik promielositlar hujayraviy suyak ko'migida;
- Ekstramedullyar o'choqlar yo'q.

Neyroleykoz.

- Blastlar/promielositlarni orqa miya suyuqligida sitologik tekshiruvda aniqlanishi
vayoki sitoz 5 kl/mkl dan ko'p.

Residiv.

- Gematologik residiv – suyak ko'migidagi portlashlar/promelositlarning 5% dan ortig'i.
Agar portlashlar soni 6 dan 20% gacha bo'lsa, tadqiqot 1 haftadan keyin takrorlanadi

va agar blastlar soni 5% dan ortiq bo'lsa, residiv aniqlanadi.

- Ekstramedulliyar residiv suyak ko'migi shikastlanishsiz ekanligi gistologik/immunogistokimyoviy tekshiruvlari bilan xujjatlashtirilgan.
- Molekulyar residiv – PML/RAR α ximer genini PZR usulida konsolidasiya davolash kursi tugagandan so'ng har qanday paytda ikki marotaba aniqlanishi.

QT-PZR induksiyasidan keyin remissiyani molekulyar baholash klinik ahamiyatga ega emas, chunki bunday erta bosqichda ijobiy PZR natijasi rezistentlik emas, balki yetilishning kechiktirilganligini aksi bo'lishi mumkin. Shuning uchun ushbu bosqichdagi natijalar asosida terapevtik qarorlar qabul qilishdan bosh tortish kerak. Aksincha, konsolidasiyadan keyin o'tkazilgan PZR natijalari bemorda residiv xavfini aniqlashda muhim ahamiyatga ega.

Davo natijalarini baholash

Mezonlar	Aniqlanishi
Umumiy yashovchalik	Barcha bemorlar uchun aniqlanadi. Tashxislashga kiritilgan vaqtdan boshlab, sababidan qat'iy nazar o'lim sodir bo'lgunga qadar.
Residivsiz yashovchanlik	Remissiyaga erishgan barcha bemorlar uchun aniqlanadi. Tashxislashga kiritilgan vaqtdan boshlab, remissiyaga erishguncha yoki sababidan qat'iy nazar o'lim sodir bo'lgunga qadar.
Holatsiz yashovchanlik	Barcha bemorlar uchun aniqlanadi. Tashxislashga kiritilgan vaqtdan boshlab, rezistentlik konstatastiyasigacha yoki sababidan qat'iy nazar o'lim sodir bo'lgunga qadar.
Kumulyativ residiv darajasi	Remissiyaga erishgan barcha bemorlar uchun aniqlanadi. Remissiyaga erishgan vaqtdan boshlab, toki residiv vaqtiga qadar.

Gospitalizasiya uchun ko'rsatma:

- kimyoterapiya kursini o'tkazish.

Shoshilinch gospitalizasiya uchun ko'rsatma:

- birlamchi anqlangan o'tkir leykoz;
- davolashning har qanday bosqichida asoratning rivojlanishi.

6. STACIONAR DARAJADA DAVOLASH TAKTIKASI: <https://www.nccn.org/guidelines/>

c. Nomedikamentoz davo:

- **Tartib:** umumiy saqlanuvchi.
 - **Parhez:** stol №15 (umumiy).
- **Nur terapiyasi.** Agar asoratlar yoki texnik qiyinchiliklar tufayli sitostatik dorilarni intratekal yuborish bilan neyroleykemiyaning oldini olishning to'liq dasturini amalga oshirishning iloji bo'lmasa, bemorlarga 24 Gr dozasida kranial nurlanishdan o'tish tavsiya etiladi.

Medikamentoz davо:

O'PL ni davolashning asosiy prinsiplari

- Bemorlarga klinik holatni va bemorga qarshi har qanday harakatlarni shoshilinch va zudlik bilan, shu jumladan tashxisni genetik tasdiqlashdan oldin, gemostazni tuzatishga qaratilgan qo'shma terapiyani va o'ziga maxsus ATRA** terapiyani boshlash **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: O'PL tashxisini molekulyar genetik tasdiqlash zarurligi to'g'risida umumiy konsensus mavjud bo'lsa-da, genetik test natijalarini olishdan oldin differensial (maqsadli) va birgalikda terapiyani boshlash kerak. O'PL ning har qanday shubha tug'diradigan holatini hisobga olish zarur: og'ir koagulopatiya, gemorragik sindrom, leykopeniya va bemorda blast hujayralarining xarakterli morfologik ko'rinishlari. Bunday holatlarning barchasida ATRA** terapiyasini darhol boshlash va genetik tekshiruv asosida tashxis tasdiqlanmaguncha yoki rad etilmaguncha davom ettirish kerak.

- O'PL tasdiqlangan bemorlarga induksion terapiya, o'z ichiga ATRA** kirgan va antrasiklinlar Sitarabin** bilan birgalikda yoki usiz (standart tanlov) yohud ATRA** va ATO (al'ternativ tanlov) **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: Barcha bemorlarda, dastlabki leykositozdan qat'i nazar, KT kursi ATRA** davolash boshlanganidan keyin 3-kundan kechiktirmay boshlanishi kerak. Leykosit hujayralari soni $>10 \times 10^9/l$ bo'lgan bemorlarda o'smaga qarshi dori vositalari kursi bilan ATRA** bir vaqtda boshlanadi. Leykosit hujayralari soni $< 10 \times 10^9/l$ bo'lgan bemorlar uchun KT kursini boshlash uchun eng ma'qul kun bo'lib ATRA** qabul qilingan kundan boshlab 2-kun deb hisoblanishi mumkin, chunki bu vaqtga kelib O'PL tashxisi allaqachon tasdiqlangan bo'lishi kerak va erta retinoid sindromining rivojlanish ehtimolligi juda ham past hisoblanadi.

O'PL tashxisiga shubha qilingan taqdirda quvvatlovchi terapiya o'tkazish uchun birlamchi harakatlar

Gemostazni korreksiyasiga qaratilgan quvvatlovchi terapiya

Miya ichi qon quyilishlar, o'pka va boshqa qon ketishlar qon ivishining jiddiy buzilishi tufayli O'PL ning hayot uchun xavfli asoratlari hisoblanadi. Ushbu asoratlar nafaqat induksion terapiyaning dastlabki bosqichlarida o'limning eng keng tarqalgan sababiga aylanadi, balki ko'pincha O'PL tashxisi va terapiya boshlanishidan oldin rivojlanadi [25,26].

- O'PL ga minimal darajada shubha qilingan barcha bemorlarga kechiktirmagan holda, koagulopatiyani korreksiyalashga qaratilgan quvvatlovchi terapiya o'tkazish **tavsiya etiladi** [27,28].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

Izoh: Fibrinogen konsentratsiyasini saqlash uchun $>1,0-1,5$ g/l va trombositlar soni >50 va $10^9/l$. terapiya o‘z ichiga yangi muzlatilgan plazma (YaMP) va kriopresipitat, trombositlarni quyish olishi zarur, ushbu ko‘rsatkichlarni kuzatish kuniga kamida bir marta (agar kerak bo‘lsa, tez-tez) amalga oshirilishi kerak. Bunday terapiya induksion terapiya davrida koagulopatiyaning barcha klinik va laboratoriya belgilari yo‘qolguncha davom ettirilishi kerak. O‘limga olib keladigan qon ketish va qon ketish xavfini oshiradigan omillarga e‘tibor qaratish lozim. Bu omillar quyidagilardan iborat: ilgari paydo bo‘lgan yoki faol qon ketish, gipofibrinogenemiya ($<1,0$ g/l), protrombin vaqtining ko‘payishi yoki qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqti bilan birgalikda fibrin degradasiyasi mahsulotlari yoki D -dimerlar darajasining oshishi, shuningdek giperleykositoz, PQ da blast hujayralarining mavjudligi, yuqori kreatinin darajasi, yomon somatik holat. Gemorragik asoratlar xavfi yuqori bo‘lganligi sababli terapiyani boshlashdan oldin va operatsiya paytida Markaziy tomir kateterizatsiyasi, orqa miya punktsiyasi va boshqa invaziv amaliyotlaridan (masalan, bronxoskopiya) qochish zarur. Markaziy venoz kateterni o‘rnatish tajribali shifokorlar tomonidan faqat koagulyasiya buzilishlarini tuzatgandan so‘ng amalga oshirilishi kerak. Bundan tashqari, O‘PL dagi prokoagulyasiya holati nafaqat gemorragik asoratlar xavfini oshirishi, balki tromboz xavfini ham oshirishi mumkin. Geparin natriy**, Traneksam kislotasi**, Aminokapron kislotasi**, boshqa antikoagulyantlar yoki fibrinoliz ingibitorlaridan foydalanishning afzalliklari munozarali va isbotlanmagan va bu dorilarni klinik sinovlardan tashqarida qo‘llash mumkin emas. Shuningdek, rekombinant omil VII α , hayot uchun xavfli qon ketish holatlarida qo‘llanilishi haqida xabarlar mavjud [29,30].

Birlamchi tashxislangan O‘PL bilan hastalangan bemorlarni davolash

Induksiya remissiyani maxsus (target, maqsadiy yo‘naltirilgan) terapiyasi

- O‘PL bilan hastalangan bemorlarga IR terapiyasi, bu bir vaqtning o‘zida taqqosiy davolash (ATRA **) va sitostatik ta'sirlarni, shu jumladan yuqori dozalarda antrasiklinlar va Sitarabin**ni qo‘llash (AIDA, 7+3 yoki boshqa tartiblardan foydalanish mumkin) optimal terapiya va yaxshi davolash natijalariga erishish uchun **tavsiya etiladi** [31].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – A (dalillar ishonchlilik darajasi – 2)

Izoh: ATRA** va KTni birgalikda qo‘llash bo‘yicha birinchi tasodifiy sinovlar ushbu yondashuvning standart KTga nisbatan sharsiz afzalliklarini ko‘rsatdi. KT yuqori dozada Sitarabin** bilan yoki usiz holda Antrasiklin kurslaridan iborat. ATRA** va X Antrasiklinlarini birgalikda qo‘llash dasturi birlamchi O‘PL ni davolash standartiga aylandi.

KT dasturini tanlash uchun qat'iy aniq tavsiyalar mavjud emas. Yevropa va AQSh da o‘tkazilgan bir nechta tasodifiy sinovlar natijalari shuni ko‘rsatdiki, ATRA** ni doimiy iste'mol qilish fonida 7 + 3 dasturining samaradorligi (Daunorubisin** dozasi 60 mg/m²), Ispaniyaning

AIDA dasturi, inglizcha DAT/ADE dasturi va nemis tili. TAD/HAM dasturi bir xil bo‘ladi [31]. Ko‘pgina tadqiqotchilar xavfga moslashtirilgan Ispaniyaning AIDA protokolidan foydalanishga moyil, chunki u bir xil samaradorlik bilan toksiklik darajasini sezilarli darajada pasaytiradi.

O‘PL ni davolash bo‘yicha Rossiya tadqiqot guruhining tajribasi 2 bosqichda umumlashtirilishi mumkin: 1) 7+3+ATRA** (1 uchuvchi va 2 randomizasiyalangan sinovlar) va 2) AIDA dasturidan foydalanish (Tretinoin**, Idarubisin**, Mitoksantron**) [4]. Induksion davolash bosqichi murakkab va massiv qo‘shma terapiyani talab qiladi; konsolidasiya bosqichlari ancha kam toksik va ambulatoriya sharoitida amalga oshirilishi mumkin.

Standart KT yondashuvidan voz kechish istisno sifatida faqat alohida holatlarda (misol uchun, a'zolar og‘ir yetishmovchiligi, antikoagulyant terapiya, 80 yoshdan oshgan bemor), shuningdek, muqobil induksion terapiya variantlari ijtimoiy-iqtisodiy omillar yoki klinik sinovlar bilan belgilanadigan hollarda ko‘rib chiqilishi kerak.

Induksiya:

- **ATRA**** 45 mg/m², kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda) eng kamida 30 kun mobaynida.
- **# Idarubisin**** 12 mg/m² 1 marta kuniga, ATRA** qabuli boshidan 2, 4, 6, 8-chi kunlarida, kam infuziya.

Konsolidasiya (1-chi kurs)

- **# Idarubisin**** 5 mg/m², 1 mahal kuniga kam infuziya, 1–4-chi kunlari.

Konsolidasiya (2-chi kurs) (AIDA)

- **# Mitoksantron**** 10 mg/m², 1 mahal kuniga kam infuziya, 1–5-chi kunlari.
- **#ATRA**** 45 mg/m², kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), 1–15-chi kunlari.

Konsolidasiya (2-chi kurs) (mAIDA)

- **Mitoksantron**** 10 mg/m², 1 mahal kuniga kam infuziya, 1–3-chi kunlari.
- **Sitarabin**** 200 mg/m², sutkalik infuziya, 1–7-chi kunlari.
- **#ATRA**** 45 mg/m², kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), 1–15-chi kunlari.

Konsolidasiya (3-chi kurs)

- **# Idarubisin**** 12 mg/m², 1 mahal kuniga kam infuziya, 1 kun.
- **#ATRA**** 45 mg/m², kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), 1–15-chi kunlari.

Quvvatlovchi terapiya

• **Merkaptopurin**** 50 mg/m² 1 mahal kuniga, doimiy 2 yil mobaynida konsolidasiya tugagandan so‘ng.

• **# Metotreksat**** 15 mg/m² v/i, 1 mahal kuniga, doimiy 2 yil mobaynida konsolidasiya tugagandan so‘ng.

- **#ATRA**** 45 mg/m², kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), 1–15-chi kunlari, har 3-chi

oy 2 yil mobaynida konsolidasiya tugagandan so‘ng.

7 + 3 dasturi bo‘yicha O‘PL davo sxemasi

Induksiya/ konsolidasiya dasturi	Dori vositalari
7+3(1)+ATRA**	Sitarabin** 100 mg/m ² v/i 2 mahal sutkada 1–7-chi kunlari Daunorubisin** 60 mg/m ² v/i 1 mahal kuniga 1–3-chi kunlari yoki • Mitoksantron** 10 mg/m ² v/i 1 mahal kuniga 1–3-chi kunlari yoki • Idarubisin ** 12 mg/m ² v/i 1 mahal kuniga 1–3-chi kunlari ATRA** 45 mg/m ² kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), TR ga erishgunga qadar
7+3(2)+ATRA**	Sitarabin ** 200 mg/m ² v/i sutkada, 1–7-chi kunlari • Daunorubisin ** 60 mg/m ² v/i 1 marta kuniga 3–5-chi kunlari yoki • Mitoksantron ** 10 mg/m ² v/i 1 marta kuniga 3–5-chi kunlari yoki • Idarubisin** 12 mg/m ² v/i 1 mahal kuniga 3–5-chi kunlari ATRA** 45 mg/m ² kuniga, ovqatdan so‘ng (2 qabulda), TR ga erishgunga qadar

ATRA qo‘llanilish dozasi, qo‘llash usuli, noxush belgilari [4]**

ATRA** 45 mg/m² dozani tashkil etadi, ichishga, doza mojet razdelyat'sya na 2 qabulga– ertalab va kechqurun ovqatdan so‘ng (iloji bo‘lsa ma‘lum darajada yog‘ni saqllovchi). Dori vositasi kuniga TR ga erushgunga qadar qabul qilinadi (eng kamida 30 kun, biroq 90 kundan ko‘p emas).

ATRA** terapiyasi fonida quyidagi noxush belgilar rivojlanishi mumkin:

- 1) bosh og‘rig‘i, uyquchanlik, meningeal belgilar aniqlanishi mumkin (ensa mushaklari regidligi, Kernig sindromi), nistagm;
- 2) ko‘ngil aynishi, qayt qilish (pankreatit rivojlanishi);
- 3) tana harorati, subfebril, yoki hatto 40 °S darajagacha ko‘tarilishi mumkin.

ATRA** bekor qilingandan so‘ng o‘rtacha 24 soat ichida tana harorati normal holatga qaytadi. Ayrim hollarda, tana haroratini ko‘tarilganligi infeksiyon tabiatliligini taqqosiy tashxisoti qiyinchilik tug‘dirgan paytda yoki retinoidlar qabul qilish fonida ATRA** ni 1–2 chi kunida bekor qilish mumkin. Febril tana haroratini ko‘tarilishi ko‘pincha ATRA-sindromi simptomlari bilan

- birgalikda keladi;
- 4) teri qichishishi, terini va shilliq qavatlarini qurishi;
 - 5) suyaklarda og‘riq;
 - 6) shish;
 - 7) terida, ko‘z tubida maxsus infiltratlar (leykemidlarga o‘xshash);
 - 8) orqa miya suyuqligida sitoz paydo bo‘lishi (ilgarigi normal tarkibida);
 - 9) transaminaza darajasini oshishi.

Tretinoin** dan foydalanish paytida paydo bo‘lgan nojo‘ya ta’sirlar terapiyani o‘zgartirishni talab qilishi mumkin. Misol uchun, analgetiklar bilan bartaraf etilmaydigan kuchli bosh og‘rig‘i va suyak og‘rig‘i bilan Deksametazon**(2-4 mg) ning kichik dozalari kiritilishi mumkin, ammo uni qabul qilish muddati qisqa (maksimal 7 kun) bo‘lishi kerak, bosh og‘rig‘ini saqlab, ATRA** mg/m² dozasi 25% gacha kamaytirish mumkin.

Agar bosh og‘rig‘i davom etsa (ularning anemiya tabiati chiqarilgandan keyin yoki ATRA** kiritilishi munosabati bilan), quyidagilarni bajarish tavsiya etiladi: 1) KT tekshiruvi yoki boshning magnit-rezonans tomografiyasi (qon ketishini aniqlash uchun); 2) yetarli qon quyish preparatidan so‘ng orqa miya punksiyasi (trombokonsentrat quyish). neyroleykemiya, yuqumli jarayon (virusli meningoensefalit, kriptokokkoz va boshqalar) ni istisno qiling).

Quruq teri va shilliq pardalar simptomatik vositalar (namlovchi, chayish), qattiq qichishishda qichishish (juda kam uchraydigan holat) uchun dorilar (shu jumladan antigistaminlar va anestetiklar) va glyukokortikoidlarning kichik dozalari (10-15 mg Prednizon**) bilan bilan davolanadi.

Transaminaza faolligining oshishi va peshob tahlilidagi o‘zgarishlar (muhim proteinuriya bundan mustasno – >1 g/l) doimiy monitoringdan boshqa terapevtik ta’sirni talab qilmaydi. Yangi paydo bo‘lgan proteinuriya DS ning namoyon bo‘lishi yoki juda kam uchraydigan yondosh ta’siri bo‘lishi mumkin. Deksametazon** bilan DS to‘xtatiladi, agar alohida proteinuriya bo‘lsa, ATRA** dozasi 25 mg/m² gacha kamaytirilishi mumkin.

Shuni ta’kidlash kerakki, O‘PL da rivojlanadigan giperkoagulyasiya sindromi o‘pka aspergillozining rivojlanishi uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin, ayniqsa febril isitma uchun keng ko‘lamli antibakterial vositalardan uzoq vaqt foydalanish va DS ga shubha qilingan taqdirda Deksametazon**ni tayinlash.

Infeksiyaning aniqlangan fokussiz febril isitma (yuqumli fokusni to‘liq qidirish amalga oshiriladi – kateter, paraproktit, jinsiy lablari infiltrati, sinusit; o‘pka to‘qimasini takroriy rentgen (KT) monitoringi, vena kateteridan qon namunalari, qondagi galaktomannan darajasini kuzatish va boshqalar.) boshqa yon ta’siri bo‘lmasa DS rivojlantirish birinchi belgisi bo‘lishi mumkin.

Shuningdek, bemorlarda DS rasmini taqlid qilishi mumkin bo'lgan katta hajmdagi suyuqlikni quyish paytida qon aylanishining kichik doiralarda (o'pka shishi) ortiqcha yuk paydo bo'lishi odatiy hol emas, shuning uchun diurezni qattiq nazorat qilish, diurezni nazorat qilish, vena ichiga nitratlar, kaliyni saqlovchi diuretiklar, kardiotoniklar zarur.

DS yaqqolliligi hayotga havf soluvchi holat bo'lganligi munosabati bilan DS eng kichik belgilarida ham:

- 1) febril harorat infeksiya belgilarisiz,
- 2) nafas yetishmovchiligi +/- qon tupirish,
- 3) tana vaznini oshishi (shish +5 kg),
- 4) infiltratlar bilan rentgenologik belgi, o'pka distress-sindromiga o'xshash,
- 5) plevral yoki perikardial bo'rtish,
- 6) gipotenziya,

7) o'tkir buyrak yetishmovchiligi) kechiktirmagan holda Deksametazon** 10 mg/m² 2 mahal kuniga DS belgilari bartaraf bo'lganga qadar buyurilishi lozim (Deksametazon** – yuborilishi umumiy davomiyligi optimal 7 kun, natijada asosan zamburug'li infeksiyon asoratlar rivojlanishining yuqori havfi) va oqibatda tezkor bekor qilish. Yuqorida aytib o'tilgan belgilar va alomatlarining hech biri patognomonik emasligiga qaramay, bu yondashuv qat'iy tavsia etiladi va ularning o'zi bakteremiya, sepsis, zamburug'li infeksiyalar yoki yurak yetishmovchiligi kabi birga keladigan somatik muammolar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Yuqumli jarayon, konjestif yurak yetishmovchiligi mavjud bo'lganda, DS tashxisi qo'yilmaydi, ammo bu holatlarda ham Deksametazon** tayinlanishi oqlanadi. Deksametazon**ni yuborish darajasi barcha tekshiruvlarda hech qachon DS darajasiga to'g'ri kelmaydi.

O'sma hujayralari taqqosiy sindromining rivojlanishini ATRA** ni qabul qilishning birinchi kunlarida ham, ATRA ** ni davom ettirish fonida o'smaga qarshi dorilarni qabul qilish tugagandan so'ng, agranulositozdan chiqishda, hatto leykositlar soni past bo'lsa ham kutish mumkin (masalan, <2. 109/l). DS diagnostikasining chastotasi davolash dasturi va tashxisot mezonlariga bog'liq bo'lib, 2 dan 50% gacha, AIDA dasturi esa 25% ni tashkil qiladi.

DS ajratiladi: o'rtacha og'irlikdagi – 2-3 simptomlar bilan (o'rtacha 50 % bemorlarda) va **og'ir** – 4 va undan ko'p simptomov (o'rtacha 50 %). Shuningdek, **erta** (7 kungacha, taxminan 54 % ida) va **kechki DS** (8–14-chi kun – 5 %, 15–30-chi kun – 36 %, 31–46-chi kun= 5 %), ular o'lim darajasiga ko'ra bir biridan 36 va 9 % farqlanadi.

Og'ir DS da (o'pkaning sun'iy ventilyasiyasi, o'tkir buyrak yetishmovchiligi) ATRA** bekor qilinishi shart, uni o'pka, buyrak va yetishmovchiligi bartaraf etilgandan so'ng yana davom ettirish mumkin (yarim dozada olib borilishi mumkin).

Vaqtinchalik ATRA** terapiyasini bekor qilish, O'PL differensial sindromining og'ir

ko'rinishlaridagina (agar bemorda buyrak yetishmovchiligi yoki intensiv terapiya bo'limiga o'tkazilishini talab etuvchi respirator distress-sindrom rivojlanaganda) ko'rsatma bo'lib hisoblanadi. Boshqa barcha holatlarda ATRA** terapiyasi davom ettirilishi shart.

Agarda Deksametazon** buyurilish fonida ATRA** qabuli davom ettirilayotgan holatda DS yoki Deksametazon** samarasizligi kuzatilsa, ATRA** terapiyasini bekor qilish zarur. Yesli posle etogo otvet na vvedenie Agarda shundan keyin Deksametazon** yuborishga javob kuzatilsa, bu holda terapiyani simptomlar to'liq yo'qolgunga qadar davom ettirish va shundan keyin ATRA** terapiyasini qaytadan boshlash zarur.

- O'PL bilan hastalangan o'rta va past havfli guruhiga (havf guruhlari eski O'PL tasnifiga mos ravishda) induksion terapiyaning ATRA** va ATO kombinatsiyalari qo'llash imkoniyati mavjud bo'lgan bemorlarga **tavsiya etiladi** [31].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – A (dalillar ishonchlilik darajasi – 2)

Izoh: Xitoydan va keyinchalik G'arb mamlakatlaridan takroriy AOP bo'lgan bemorlarda ATO davolashning muvaffaqiyatli natijalari haqidagi ma'lumotlardan so'ng, birlamchi AOP induksion terapiyasida ATO samaradorligini baholash uchun bir qator tadqiqotlar o'tkazildi [34-36]. Ushbu tadqiqotlarda TR ga erishish darajasi 86 dan 95% gacha kuzatilgan. Ammo, ATO ATRA ** va/yoki KT terapiyasi bilan birgalikda qo'llanganligini ta'kidlash lozim.

ATO O'PL bilan hastalangan bemorlarda 2 va 1-qatorlar uchun terapiya sifatida keng qo'llanilganligi sababli, uni qo'llash natijasida yuzaga keladigan nojo'ya ta'sirlarga doimiy e'tibor qaratilmoqda. Jiddiy asoratlari O'PL o'sma hujayra differensiasiya sindromi, giperleykositoz rivojlanishi, QT/QTc oralig'ining kengayishi, periferik polinevropatiya, jigar va buyrak shikastlanishlarini o'z ichiga oladi [37,38].

- ATRA** terapiyasi to'liq gematologik remissiya konstatsiyasigacha davom ettirilishi **tavsiya etiladi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- mutasiya ekspressiyasi (ikkilamchi xromosom buzilishlari, FLT3, CD56 va BCR3 PML-RARA) kabi noxush bashorat omillari sifatida ko'rib chiqiluvchi markerlarni aniqlangan taqdirda standart induksion terapiyani o'zgartirish **tavsiya etilmaydi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- Davoning hatto 50-chi va undan ortiq kunlarida (to'liq terminal differensirovka) SK ida blast hujayralarni topilishiga asoslanib, va ushbu muddatlarda sitogenetik yoki molekulyar tahlil yordamida ximer genini aniqlaganda davoni modifikatsiyalash **tavsiya etilmaydi** [1-3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Koagulopatiyani davolash

- O'PL tashxisi belgilangan bemorlarda induksiya terapiyasi jarayonida qonda trombositlarni

$\geq 50 \times 10^9/l$ darajada va fibrinogen >2 g/l, protrombin indeksi >80 % darajasini ushlab turish uchun transfuzion terapiyani, ya'ni trombokonsentratlar bilan YaMP/kriopresipitatni qo'llash tavsiya etiladi [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Шяър: ATRA** ni qo'llanilishi o'rin bosuvchi qon komponentlari terapiyasini agressiv qo'llashni bekor qilmadi, faqatgina qo'llanilayotgan transfuzion vositalar hajmini birmuncha kamaytirdi.

- Amaliyotda muntazam Geparin natriy**, Traneksamin kislotasi**, boshqa antikoagulyantlar yoki fibrinoliz ingibitorlarini qo'llash bahs bo'lib qolayotganligi munosabati bilan tavsiya etilmaydi [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Гиперлейкоцитозни даволаш

- O'PL belgilangan giperleykositozli (ayniqsa $50 \times 10^9/l$ dan ortiq) bemorlarda KT dasturi fonida plazmaferez (plazma almashinuvi 1,5–2 l gacha) o'tkazish **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Шяър: plazmaferezlarni qo'llash nafaqat o'sma parchalanish sindromini oldini olish va davolashga qaratilgan amaliyot sifatida qo'llanilishi ko'rsatma bo'lib hioblanadi, balki, shuningdek koagulyasion asoratlarni (TITQIS) korreksiya qilish uchun ham amalga oshiriladi.

- O'PL bilan hastalangan bemorlarga leykaferezni qo'llash, uning fatal gemorragik asoratlar va TITQISindromini rivojlanish havfi mavjudligi uchun **tavsiya etilmaydi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

ATRA nojo'ya ta'sirlarini davolash. O'sma hujayralari differensiasiya sindromini oldini olish va davolash.**

- Barcha bemorlarga individual tartibda ATRA** terapiyasini tanlab berish, zaruriyat tug'ilganda dori vositasini nojo'ya ta'sirini va DS belgilarini kamaytirish yoki rivojlanishini oldini maqsadida uni almashtirish **tavsiya etiladi** [39].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL bilan hastalangan leykositlar $>10 \times 10^9/l$ miqdorli barcha bemorlarga DS rivojlanishini oldini olish maqsadida Deksametazon** 2,5 mg/m² dozada vena ichiga (v/i) sutkada 2 mahal 2–3 kun mobaynida buyurish **tavsiya etiladi** [39].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL bilan hastalangan DS rivojlanayotganligiga minimal darajada shubha tug'ilgan barcha bemorlarga tezkorlik bilan Deksametazon** 10 mg/m² yoki 20 mg dozada sutkada 2 marta vena ichiga DS bartaraf etilgunga qadar buyurish **tavsiya etiladi** [39].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: DS ga minimal darajada shubha tug'ilganda Deksametazon**ni yuborish DS davosida standart yo'nalish hisoblanadi, to'g'ridan – to'g'ri dalillar mavjud bo'lganligiga qaramasdan, glyukokortikoidlarni profilaktik tarzda yuborish o'lim sonini kamaytirishi ushbu sindrom bilan bog'liq ma'lumotlar yo'q. Shunga qaramay, nazorasiz tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, leykositlar miqdori $5 \cdot 10^9/l$ dan yuqori bo'lgan bemorlarda glyukokortikoidlarni profilaktik yuborish fonida DS rivojlanishidagi halokatli natijalar foizi kamayadi.

DS o'sma hujayralarini rivojlanish ehtimoli inisial leykositoz (>5 va $10^9/l$) va buyrak funksiyasi buzilgan (kreatinin >123 mmol/l) bemorlarda yuqori. Shuning uchun ATRA ** bilan birgalikda KT ni erta boshlash va glyukokortikoidlarni profilaktik yuborish bu hayot uchun xavfli vaziyatda davolashning standart usuli hisoblanadi. Leykosit hujayralari soni >10 va $10^9/L$ bo'lgan bemorlarda KT odatda ATRA **ning birinchi dozasini olganidan keyin bir necha soat ichida boshlanadi. Bu koagulopatiyani nazorat qilish imkonini beradi, shu bilan birga DS rivojlanish xavfini kamaytiradi, bu bemorlarda uchrash darajasi ayniqsa yuqori.

- Maxsus terapiyani (ATRA **) vaqtincha to'xtatish faqat DS og'ir holatlarida **tavsiya etiladi** [1–3,5,39].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Induksion terapiya samaradorligini baholash

Induksion terapiya oxirida morfologik, sitogenetik va molekulyar tekshiruvlar natijalari juda ehtiyotkorlik bilan talqin qilinishi kerak. Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, maqsadli terapiya fonida portlash hujayralarini farqlash jarayonida topilgan morfologik xususiyatlar davolanish boshlanganidan bir necha hafta o'tgach (40-50 kungacha) sodir bo'ladi va birlamchi qarshilikni noto'g'ri aniqlashga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, portlash hujayralarining kechiktirilgan differensiasiyasi standart sitogenetika yoki baliq usullari bilan t (15;17) bilan hujayralarni aniqlashga olib kelishi mumkin, ayniqsa bu testlar induksiya kursi tugaganidan keyin dastlabki davrlarda o'tkazilganda. Ushbu morfologik va sitogenetik tekshiruvlar davolash modifikatsiyasiga olib kelmasligi kerak. Portlash yelemntlarini terminalda farqlash uchun yetarli vaqtni ta'minlash uchun ATRA** bilan davolashni davom ettirish kerak. Yuqorida muhokama qilinganidek, TR O'PL ning deyarli barcha holatlarida tasdiqlangan ximer PML-RAR α geni bilan erishiladi.

Induksion terapiyaning birinchi kursidan keyingi molekulyar tadqiqot klinik ahamiyatga ega emas, chunki bu bosqichdagi ijobiy PZR natijasi haqiqiy qarshilik emas, balki o'sma hujayralarining kechiktirilgan kamolotini aks ettirishi mumkin. Shunday qilib, shifokorlar ushbu nazorat davrlarida natijalar asosida terapevtik qarorlar qabul qilishdan bosh tortishlari kerak. Aksincha, konsolidasiya tugagandan so'ng o'tkazilgan PZR tahlilining natijalari ma'lum bir bemorda takrorlanish xavfini aniqlashga imkon beradi.

Konsolidasiya terapiyasi

O'PL da konsolidasiya va uzoq muddatli ushlab turuvchi terapiyaga bo'lgan ehtiyoj "doretinoid davrida" isbotlangan. ATRA** joriy qilinganidan beri antrasiklinlar bilan ketma-ket uchta KT kursidan so'ng (95 induksiya va 1 konsolidasiya) bemorlarning taxminan 2 foizida O'PL ning molekulyar remissiyasiga erishilganligi ko'rsatildi. Ushbu fakt ushbu yondashuvni konsolidasiya qiluvchi terapiya standarti sifatida qabul qilish uchun asos bo'ldi [1-3,5,40]. Biroq, terapiyaning ushbu bosqichi bilan bog'liq ba'zi masalalar munozarali bo'lib qolmoqda.

- Davolashning induksion bosqichini tugatgan O'PL bilan hastalangan bemorlarga kasallikning qaytalanish ehtimolini kamaytirish uchun ATRA** bilan birga qo'shib konsolidasiya terapiyasidan foydalanish **tavsiya etiladi** [1-3,5,40].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: standart dozada #ATRA** ni (45 mg/m² kuniga) 15 kun mobaynida KT bilan birgalikda qo'llash konsolidasiya davosi davrida residiv rivojlanish havfini kamaytiradi [41]. Rossiya tadqiqot guruhi O'L davosi bo'yicha O'PL terapiyasining barcha bosqichlarida ATRA** ni qo'llash **tavsiya etiladi** [4].

- Induksion bosqichda ATRA** va KT qabul qilayotgan O'PL bilan hastalangan bemorlarga, antrasiklinlarni (Idarubisin**, Daunorubisin** va Mitoksantron**) o'z ichiga kiritgan 3 kurs konsolidasiyani o'tkazish **tavsiya etiladi** (yuqoriga qaralsin).

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – A (dalillar ishonchlilik darajasi – 2)

- Induksion bosqichda ATRA** va KT qabul qilayotgan O'PL bilan hastalangan yuqori havf guruhiga mansub bemorlarga, hech bo'lmaganda 1 kurs standart KT bilan yoki Sitarabin**ni o'rtacha dozada konsolidasiya o'tkazish **tavsiya etiladi** (yuqoriga qaralsin) [42].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

Izoh: O'PL da Daunorubisin** ni monoterapiya sifatida qo'llashning birinchi muvaffaqiyatli o'tkazilgan tajribasidan va toki hozirgi kunga qadar Sitarabin**ni qo'llash bahsli masala bo'lib qolmoqda. ATRA** paydo bo'lishidan oldin o'tkazilgan tadqiqotlarning hech biri, shu jumladan tasodifiy tadqiqotlar, Antrasiklinlarga Sitarabin** qo'shishning antrasiklinlarning yuqori dozalarini qo'llash bilan solishtirilganda foydasi aniqlanmadi. Ko'pgina klassik protokollarga ATRA** kiritilishi bilan Sitarabin** ning o'rni haqidagi munozaralar hal qilinmasdan qolmoqda [31].

Shuni ta'kidlash kerakki, PETHEMA va Yevropa O'PL guruhi tadqiqotlariga kiritilgan bemorlarning davolash natijalarini birgalikda tahlil qilish, 65 yoshgacha bo'lgan O'PL bilan hastalangan bemorlarda kasallikning boshlanishida leykositlar <10⁹/l, qayday terapiya olganligidan: antrasiklinli monoterapiya yoki antrasiklinlar bilan birga Sitarabin** qat'iy nazar, residivning qaytalanish darajasini bir xil darajada pasayganligini ko'rsatdi. Shunga qaramay, kasallik boshida leykositoz >10 va 10⁹/l bo'lgan yuqori xavfli bemorlarga Sitarabin**ni kiritish

foydasiga yuqori natijalar olindi, chunki antrasiklin monoterapiyasidan keyin kasallik residivlik darajasi yuqori ekanligi ko'rsatdi [42].

Rossiya tadqiqot guruhi Sitarabinni** konsolidasiya davrida yuqori xavfli bemorlarda uchta konsolidasiya kurslaridan biri sifatida AIDA protokoli doirasida (Sitarabin** 200 mg/m² kuniga 7 kun davomida, 1-3 kunlarda Mitoksantron** 10 mg/m² bilan birgalikda tomir ichiga doimiy infuziya sifatida) qo'llashni taklif qiladi [4].

- Induksion bosqichda ATRA** va ATO qabul qilgan O'PL bilan hastalangan bemorlarga, provodit' konsolidasiya bosqichida ham xuddi shunday ATRA** va ATO kombinatsiyasi bilan davolash o'tkazish **tavsiya etiladi** (yuqoriga qaralsin) [37,38].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 2)

Izoh: yuqorida keltirilganidek, ATO O'PL davosida eng samarali dori vositalaridan biri bo'lib hisoblanadi. Birinchi induksion kursdan so'ng uni konsolidasiya bosqichida ham qo'llash zarur. Konsolidasiya kurslarining optimal davomiyligi, ularning soni va ATRA** bilan kombinatsiyalash zarurligini ko'rsatuvchi dalillarga asoslangan tadqiqotlar hali o'tkazilmagan. Hozirgi vaqtda past va oraliq xavf guruhlaridan O'PL bilan hastalangan bemorlarni davolashda ATO ning past toksikligi bilan yuqori samaradorligini isbotlagan tasodifiy istiqbolli tadqiqotlar o'tkazildi. Ushbu tadqiqotlar to'rtta 4 haftalik konsolidasiya kurslarini yoki hatto sakkizta 2 haftalik ATRA** kurslarini o'z ichiga olgan [37,38].

- Konsolidasiya terapiya dasturini tugatgan O'PL bilan hastalangan bemorlarga, molekulyar remissiyani baholash uchun, SK ni PZR usulida loqal 1×10^4 sezgirlikda PML-RARA genida mutasiyani aniqlash uchun molekulyar-genetik tekshiruvini o'tkazish **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL bilan hastalangan bemorlarda birinchi molekulyar remissiyada auto- yoki allo-GO'HKO' amaliyotini o'tkazish **tavsiya etilmaydi** [1–3,5,40].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: O'PL bilan hastalangan bemorlarda birinchi remissiyada GO'HKO' amaliyotini o'tkazish ko'rsatma bo'lib hisoblanmaydi. Turg'un KMQ bo'lgan bemorlarning juda kichik qismi uchun konsolidasiya tugagandan so'ng, allo-GO'HKO' faqat mos HLA –bo'yicha mos donor mavjud bo'lganda ko'rib chiqilishi lozim. Ushbu bemorlarda erta residiv bo'lishi mumkinligi sababli, transplantasiya qilishdan oldin kasallikni nazorat qilish va molekulyar BR ga erishish uchun qo'shimcha terapiya (masalan, ATO) qo'llanilishi mumkin.

Hozirgi vaqtda GO'HKO' deyarli barcha tajribalar mieloablativ kondisionir tartibda foydalanishga asoslangan. Ushbu kasallikda past intensiv tartibda foydalanish haqida ma'lumotlar mavjud emas.

Residiv xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda molekulyar BR ga erishgandan so'ngina,

konsolidasion terapiya sifatida auto- GO‘HKO‘ amaliyotini amalga oshirish maqsadida qonning autologik o‘zak hujayralarini yig‘ishni amalga oshirish mumkin. Bu holatda, to‘plangan hujayraviy substratda PZR tekshiruvda ximer transkript aniqlanmasligi lozim. Ushbu yondashuv yordamida erishilgan yaxshi natijalarga qaramay, transplantasiyaning o‘rni mavhumligicha qolmoqda, chunki bir qator tadqiqotlar, bir necha kurs ATO qabul qilinishi yordamidagina uzoq muddatli remissiyaga erishish mumkinligini ko‘rsatdi.

Ushlab turuvchi terapiya

- ATO qo‘llamasdan induksiya va konsolidasiya dasturini tugatgan O‘PL bilan hastalangan bemorlarda, ikki yil mobaynida yoki residiv konstatastiyasiga qadar ATRA**, Metotreksat** va Merkaptopurin** bilan ushlab turuvchi davoni o‘tkazish **tavsiya etiladi** [33,43].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 2)

Izoh: ushlab turuvchi terapiyani samaradorligi olib borilgan ikkita tasodifiy tadqiqotlarda isbotlangan ekanligiga qaramay [33,43], uni molekulyar remissiyada bo‘lgan bemorlarda qo‘llash zaruriyati to‘g‘risida baxs munozaralar davom etmoqda.

Rossiya tadqiqot guruhi O‘PL bilan hastalangan, havf guruhidan qat‘iy nazar barcha bemorlarga, KMQ molekulyar monitoringini albatta amalga oshirgan holda uzoq davomiy 2 yillik ushlab turuvchi terapiyani qo‘llashni tavsiya etadi va ushlab turuvchi davosi sifatida AIDA dasturini optimal deb hisoblaydi [4].

Merkaptopurin** 50 mg/m² dozada kuniga 1 mahal doimiy (sut bilan qabul qilish man etiladi) va #Metotreksat** bilan ushlab turuvchi terapiya 15 mg/m² dozada haftada 1 mahal oxirgi konsolidasiya kursidan 30 kun o‘tgandan so‘ng boshlanadi. #ATRA** – 2 hafta mobaynida (1–15-kunlari) va 3 oyda 1 marotaba qo‘llanilada [4].

Konsolidasiya tugagan vaqtdan 2 yildan so‘ng KT to‘xtatiladi, agarda ushbu davr mobaynida molekulyar residivlar aniqlanganlik holatlari kuzatilmagan bo‘lsa.

- Sitostatik dori vositalari dozalarini o‘z vaqtida modifikatsiyalash maqsadida, ushlab turuvchi terapiya qabul qilayotgan O‘PL bilan hastalangan barcha bemorlarga, leykositlar formulani sanash, retikulositlar va trombositlar miqdorini aniqlash bilan birga PQ umumiy tahlilini muntazam amalga oshirish tavsiya etiladi [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Leykositlar soni	Trombositlar soni	6-MP dozasi
2,0x10 ⁹ /л ko‘proq	100x10 ⁹ /л ko‘proq	100% доза
1,0x10 ⁹ /l dan	50x10 ⁹ /l gacha	50% доза дан
2,0x10 ⁹ /l gacha	100x10 ⁹ /l gacha	

1,0x10 ⁹ /l kamroq	50x10 ⁹ /l kam	0%
-------------------------------	---------------------------	----

- KMQ nazorati va residiv (qaytalanish) ni o‘z vaqtida tashxislash uchun, ushlab turuvchi terpaiyani qabul qiluvchi O‘PL bilan hastalangan barcha bemorlarga SK punktating sitologik tekshiruvi har 3 oyda 1 marotaba, shuningdek SK dahech bo‘lmaganda 1×10^{-4} sezgirlikda PZR usulida PML-RARA genini molekulyar – genetik tekshiruvlari **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: ushlab turuvchi davo fonida yuzaga kelgan molekulyar residiv konstataiyasida (ikki martalik musbat javobli PZR yoki PZR va FISH birga qo‘llash), terapiya o‘zgartiriladi.

O‘PL alohida holatlar

Katta yosh guruhiga mansub bemorlar

- Yaxshi somatik statutga ega bo‘lgan 60 yoshdan oshgan bemorlar, O‘PL bilan hastalangan boshqa yoshdagi beomrlarga xos tarzda, sitostatik dori vositalarini korreksiya qilishni inobatga olgan holda davo choralarini olib borish **tavsiya etiladi** [45].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: O‘ML ning boshqa shakllaridan farqli ravishda, O‘PL keksa yoshdagi bemorlarda nisbatan kamroq uchraydi va oqibati nisbatan havfsiz hisoblanadi. Keksa bemorlarni O‘PL bilan davolash samaradorligi yosh bemorlar bilan mutanosib. Bundan tashqari, keksa bemorlar yoshlarga qaraganda ko‘pincha past xavfli deb tasniflanadi. Shu bilan birga, qariyalarda terapiya bilan bog‘liq toksiklik darajasi ancha yuqori (sepsisning yuqori darajasi va davolanish bilan bog‘liq o‘limning ko‘payishi). Rossiya tadqiqot guruhi keksa bemorlarda Antrasiklin dozalarini kamaytirishni nazarda tutadigan AIDA dasturidan foydalanishni tavsiya qiladi. [4].

Og‘ir yondosh patologiyali bemorlar

- Og‘ir yondosh patologiyali bemorlarga, sitostatik preparatlarni qo‘llamay turib, ATRA** va ATO kombinasiyalari davo imkonini ko‘rib chiqish **tavsiya etiladi** [1–3,5,40].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: KT dan foydalanishni minimallashtirishga qaratilgan O‘PL bilan hastalangan bemorlarni davolashda bir nechta muqobil yondashuvlar ishlab chiqilgan. Ularning aksariyati minimal KT yoki KT siz ATRA** va ATO qo‘llashga asoslangan. Ushbu yondashuvlar og‘ir yondosh patologiyasi (masalan, yurak patologiyasi yoki boshqa jiddiy a‘zo patologiyasi bo‘lgan bemorlarda) mavjud keksa va yosh bemorlarda qo‘llanilishi mumkin, ular uchun intensiv KT qarshi ko‘rsatma bo‘lib hisoblanadi. Bunday bemorlarda Antrasiklinlar bilan birga ATRA** terapiyasidagi kabi, davolanishning maqsadi qo‘shimcha terapiya zarurligini aniqlash uchun doimiy ravishda KMQ kuzatib borish bilan molekulyar remissiyaga erishish bo‘lishi zarur.

Homiladorlikda O'PL ni davolash

Homiladorlik vaqtida O'PL tashxisoti juda kam uchraydigan hodisa, ammo shunga qaramay uchrashi mumkin. Bunday vaziyatda masala barcha kasalliklarni davolashga o'xshash tarzda hal qilinadi. [46]. O'PL tashxisi belgilanganda I trimestrda homiladorlikni to'xtatish tavsiya etiladi. Bunday amaliyot trombositar konsentrat, YaMP transfuziyasi bilan to'liq ta'minlangan sharoitda amalga oshirilishi zarur. Abortdan so'ng darhol ATRA** terapiyasini boshlash zarur. Agar rejalashtirilgan amaliyot vaqtida bemorlarda to'liq TITQI sindromi rivojlansa, gemorragik asoratlar bartaraf etilgunga qadar homiladorlikni to'xtatishni kechiktirish tavsiya etiladi, bu ham simptomatik, ham to'liq dozali adekvat KT yordamida leykozni tez rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ikkinchi holatda, homiladorlik 30-45 kunlik yoshga yetganidan keyin to'xtatilishi mumkin. Homiladorlik davrida O'PL ni davolash ATRA** dasturiy terapiyasini amalga oshirishda tasdiqlangan teratogen ta'siri haqidagi savolga duch kelinishi mumkin, bu uning antiangiogen xususiyatlariga bog'liq bo'ladi. Shuning uchun birinchi trimestrda, homilaning barcha a'zolari yetilayotgan vaqtda, Tretinoin** dan foydalanish potensial xavfli hisoblanadi. II va III trimestrda KT bilan birgalikda uni qo'llash, plasenta shakllangan so'ng, nafaqat haqiqatga to'g'ri keladi, balki zaruriyatdir. KT kurslari standart (7 + 3 bilan Daunorubisin** 60 mg/m² dozada bir yuborishda), yoxud AIDA dasturiga asoslangan (Idarubisin** monoterapiyasi) bo'lishi mumkin. Halqaro ekspertlar, Idarubisin** Daunorubisin**ga nisbatan plasentar to'siqdan o'tish hususiyatiga ega deb tahmin qilishadi.

Rossiya tadqiqot guruhi O'PL tasdiqlangan 10 ta homiladorlarni davolash bo'yicha malakaga ega [47]. Idarubisin** monoterapiyasini ATRA** bilan birgalikda qo'llash 7 + 3 ga nisbatan yuqori samarali va toksikligi kam, shuningdek homila anomaliyalari aniqlanmagan. Shuningdek adabiyotlarda homiladorlarda O'PL ni davolash bo'yicha alohida qo'lyozmalar mavjud. Barcha ma'lumotlarda davolanish muvaffaqiyatli o'tdi, homilaning tug'ma anomaliyalari qayd etilmadi va barcha bolalar sog'lom tug'ildi. Shunga qaramay, ba'zi hollarda homila ritmining vaqtincha buzilishi haqida xabar berilgan. Shu munosabat bilan ATRA ** ni qabul qilish va Antrasiklinlarni yuborish paytida homilaning yurak faoliyatini diqqat bilan kuzatib borish tavsiya etiladi.

Tug'ilgandan so'ng, keyingi KT kursini 2 haftadan erta bo'lmagan vaqtda boshlash tavsiya etiladi. Ko'krak suti bilan boqish taqiqlanadi. Tug'ilgandan keyin konsolidasiya kursi intensiv kamroq ravishda tanlanishi kerak (xususan, AIDA dasturidan, Idarubisin**ni 1 marta yuborish yoki Idarubisin**ning kichik dozalarini 4 kunlik yuborish kursi), chunki bemorlarda tug'ruqdan keyingi o'limga olib keladigan yuqumli asoratlar kelib chiqish ehtimoli juda yuqori. ATRA** ni qabul qilishni boshlash va 2 haftalik sikl oxirida sitostatik dorilarni qo'llash tavsiya etiladi.

O'PL tashxisotida bemor ayollarga homiladorlikning I trimestri mobaynida tibbiy

ko'rsatma bo'yicha homiladorlikni sun'iy to'xtatish **tavsiya etiladi** [46,48].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: ATRA** yuqori teratogen ta'sirga ega va homiladorlikning I trimestrida qo'llash qat'iy ma'n etiladi.

- Qo'rg'oshin ishlanmalarini (hosila) qo'llash, homiladorlikning har qaysi trimestrida yuqori embriotoksikligi sababli tavsiya etilmaydi [47,49]

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

- O'PL bilan hastalangan homiladorlikni to'xtatishni istamagan bemorlarga homiladorlikning I trimestrida, induksiya sifatida Daunorubisin** monoterapiyasini yoki Sitarabin** bilan birgalikda homilador bo'lmagan ayollarga qo'llaniluvchi dozalarda qo'llash **tavsiya etiladi** (yuqoriga qaralsin) [46].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

- II yoki III trimestrda O'PL tashxisi belgilangan bemorlarga induksiya sifatida ATRA** Idarubisin** bilan kombinasiyada qo'llash tavsiya etiladi (yuqoriga qaralsin) [47].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

- Homiladorlarga tug'ruqni kesar kesish usuli bilan amalga oshirish **tavsiya etiladi** [47].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: tug'ruq usulini tanlash homilaning holati, bemorning somatik holati, gematologik parametrlari va qat'iy akusherlik ko'rsatkichlariga muvofiq belgilanadi. Tabiiy tug'ruq, agar bemorda O'PL remissiyasi, umumiy qon testining qoniarli ko'rsatkichlari, bemorning va homilaning holati yaxshi somatik holatda bo'lsa, tug'ruq usuli sifatida tanlanishi mumkin.

- O'PL bo'yicha davo olayotgan homilador bemorlarga tug'ruq davolash kurslari oralig'ida amalga oshirish **tavsiya etiladi** (eng optimal 33–34- haftada) [47].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: KT ning havfsiz ekanligiga qaramasdan, homiladorlikning II va III trimestrida uni qo'llash spontan abort va erta tug'ruq havfi yuqoriligi bilan bog'liq holda amalga oshiriladi.

- Dasturlashtirilgan KT O'PL fonida yurak faoliyatiga alohida e'tibor berib, homilaning funksional holatini baholash uchun haftalik tadqiqotlar to'plamini o'tkazish **tavsiya etiladi** [46].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

- Rejalashtirilgan erta tug'ruqning 24-35 xaftasida tug'ruqdan 2 kun oldin #Deksametazon**ni 12 mg 2 in'eksiyadan 12 soatdan keyin vena ichiga yuborish orqali, yangi tug'ilgan chaqaloqda o'tkir respirator distress sindromining oldini olish uchun **tavsiya etiladi** [50].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

- Davomiy KT fonida tugʻruqdan keyin koʻkrak suti bilan oziqlantirish **tavsiya etilmaydi** [46].
Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

- OʻPL bilan xastalangan bemor ayollarga konsolidasiya yoki ushlab turuvchi terapiya vaqtida ATRA** davosi mobaynida homiladorlikni rejalashtirish tavsiya etilmaydi (ATRA** ning teratogen samarasi) [48].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

OʻPL qaytalanishini (residiv) davolash

Turli tadqiqotlar maʼlumotlariga koʻra, OʻPL qaytalanishini davolashda ATO monoterapiyasidan foydalanish 70-90% holatlarda molekulyar remissiyaga erishishga imkon beradi [51,52]. Shu bilan birga, OʻPL ning 2-remissiyasiga erishgan bemorlarda transplantasiya davolash yondashuvlaridan foydalanish faqat ATO oʻz ichiga olgan dasturlardan foydalanishdan ustunligini koʻrsatadi. Allo-OʻHKOʻ ni auto- OʻHKOʻ bilan solishtirganda OʻHKOʻ da keyin davriy bir kam ehtimollik bilan, baʼzi tadqiqotlar koʻra, xarakterlanadi, davolash bilan bogʻliq oʻlim auto-HSCT bilan solishtirganda OʻPL ikkinchi remissiya bemorlarda bu yondashuv afzalligi kam [54]. Shu bilan birga, auto-OʻHKOʻ yuqori samaradorligini faqat 2-molekulyar remissiyaga erishgan bemorlardagina kuzatish mumkin.

- OʻPL molekulyar residivi tasdiqlangan (ketma – ket 2 marotaba PZR-mubat tahlil PML-RARA-transkripti darajasini stabil oshib borishi bilan aniqlangan) bemorlarda qaytalanishni olish maqsadida, ATRA** va ATO ni oʻz ichiga olgan terapiyani kechiktirmagan holda boshlash **tavsiya etiladi** [51,52].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: ATRA** KT bilan birgalikda qutqaruv terapiyasi sifatida qoʻllanilsa ham, bugungi kunda OʻPL qaytalanishini 1-chi qator davosi ATO asosidagi sxema boʻlib hisoblanadi.

- 2-chi molekulyar TR ga erishgan bemorlarda auto – GOʻHKOʻ amaliyotini qoʻllash imkonini koʻrib chiqish tavsiya etiladi [53].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

Izoh: auto-GOʻHKOʻ amaliyoti agarda tayyorlangan autotransplantatda molekulyar marker aniqlanmagan holatdagina amalga oshirilishi mumkin.

- 2-chi molekulyar remissiya erishilmagan bemorlarda allo - GOʻHKOʻ amaliyotini oʻtkazish imkonini koʻrib chiqish tavsiya etiladi [54].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

- Faqatgina MNT shikastlanishi bilan kechuvchi residivli OʻPL bilan hastalangan bemorlarga induksion terapiya minimum har haftada (eng optimal - haftada 2 marotaba) 3 preparatlarni intratekal

yuborish (#Metotreksat**15 mg, Sitarabin** 30 mg va Deksametazon** 4 mg) orqa miya suyuqligidan o'sma hujayralari to'liq eliminasiyasiga qadar, undan so'ng 6 dan 10 gacha intratekal yuborish konsolidasiya sifatida qo'llash tavsiya etiladi. Parallel ravishda orqa miya residivida tizimli davolash qo'llaniladi [55].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4)

O'PL terapiyasi, oldingi induksiya kimyoterapiyasi

- Ikkilamchi O'PL bemorlarni ilgari o'tkazilgan terapiya natijasida vujudga kelishi mumkin bo'lgan kardiotsitik ta'sirini antrasiklinlar bilan ilgari terapiya va o'tkazilgan infeksiya asoratlari inobatga olgan holda o'zgartirishlar kiritib, xuddi birlamchi O'PL bemorlaridek davolash tavsiya etiladi [1–3,5,40].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Quvvatlovchi terapiya

- Barcha bemorlarga asosiy terapiya fonida asoratlarni oldini olish uchun quvvatlovchi terapiya **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: O'L tashxisi qo'yilgandan birinchi soatlarida Allopurinol** (300 mg/m²) buyuriladi. O'PL da suyuqliklar yuborish hajmi (Natriy xlorid eritmasi**, Dekstroza eritmasi**, YaMP, Kriopresipitat, Albumin**, zarur holatlarda, trombositlar, eritrositlar) sutka mobaynida 3 l dan oshiq bo'lishi mumkin, shuning uchun yuborilayotgan suyuqlik balansi bilan diurez stimulyasiyasini qattiq nazoratga olish zarur. Shuningdek, shuni yodda tutish lozimki, O'PL da gipervolemia o'pka asoratlari, yurak yetishmovchiligi havfini yuqori darajada qo'zg'atish, o'sma hujayralari shakllanish (differensirovka) sindromini qaytalash olib kelishi mumkin.

Eng asosiysi KT ning asoratlarni oldini olishda giperlekykositoz boshlanish fonidada, ayniqsa yuqori volemik zo'riqishlar fonida va koagulyasion buzilishlarda, plazma almashinuvi bo'lib hisoblanadi.

O'PL da tizimli qo'llash maqsadida virusga qarshi, antibakterial, zamburug'ga qarshi dori vositalarini buyurish O'ML davosida qo'llanilgandaki kabi qoidalarga amal qilinadi. Koloniyastimullovchi omillarni O'PL da qo'llash tavsiya etilmaydi.

O'PL tashxisini ko'rib chiqishda koagulyopatiyani nazorat qilish uchun quvvatlovchi terapiya tarkibida yangi muzlatilgan plazma, perefibrinogen va/yoki kriopresipitat va trombositlar quyish o'tkazish tavsiya etiladi, fibrinogen konsentratsiyasi va trombositlar miqdorini mos ravishda 100-150 mg/dl dan yuqori va 30-50*10⁹/l ushlab turish maqsadida, shu bilan birga kamida kuniga bir marta (va agar kerak bo'lsa, tez-tez) monitoring olib borilishi lozim. Bunday o'rin bosuvchi terapiyani, induksiya terapiya paytida koagulyopatiyaning barcha klinik va laborator belgilari bartaraf etilgunga qadar davom ettirish zarurdir. O'limga olib keluvchi qon yo'qotish xavfini belgilovchi

omillar: faol qon ketishi, gipofibrinogenemiya (<100 mg/dl) yoki fibrin degradasiyasi mahsulotlari yoki D-dimerlar darajasining oshishi, qon ivish vaqtini uzayishi yoki qisman faollashgan tromboplastin vaqti bilan birgalikda kuzatilishi, shuningdek, leykositlar tarkibining oshishi yoki periferik qonda blastlar, kreatinin darajasi normadan siljigan yohud yomon umumiy holatga ega bo'lgan bemorlar.

Transfuzion terapiyani o'tkazishga ko'rsatma birinchi o'rinda barcha bemorlar uchun individual tarzda klinik, yoshi, yondosh kasalliklari, ilgari davo bosqichlarida asoratlarni rivojlanganligi va KT ni qanday qabul qilganligiga belgilarga ko'ra aniqlanadi.

Transfuziyaga ko'rsatmalarni aniqlash uchun laborator ko'rsatkichlari yordamchi ahamiyatga ega, asosan trombosit konsentratini profilaktik quyish zarurligini baholash uchun.

Qon quyish uchun ko'rsatmalar, shuningdek, kimyoterapiya kursi o'tkazilgandan keyingi vaqtga bog'liq – ular yaqin bir necha kunda ko'rsatkichlari qanchaga pasayishini bashorati hisobga olinadi.

Eritrositar massa/suspenziyasi (daliliylik darajasi (DD) D):

- Odatiy zahiralalar va kompensator mexanizmlar to'qimalarni kislorodga bo'lgan ehtiyojini yetarlicha qondirguniga qadar, gemoglobin darajasini ko'tarish kerak emas;
- Eritrosit saqlovchi vositalarni transfuziyasi uchun faqat birgina ko'rsatma mavjud, surunkali anemiyalarda – simptomli anemiya (taxikardiyali, hansirashli, stenokardiyali, sinkopeli, depressiyali de novo yoki ST elevasiya bilan namoyon bo'luvchi);
- Gemoglobin darajasi 30 g/l dan past bo'lsa, eritrositlar transfuziyasi uchun absolyut ko'rsatma bo'lib hisoblanadi;
- Yurak qon - tomir tizimi va o'pka dekompensasiyalik kasalliklari surunkali anemiyalarida profilaktik eritrositlar transfuziyaga ko'rsatma bo'ladigan gemoglobin darajasi bo'lishi mumkin:

Yoshi (yosh)	Triggerlik darajasi Hb (g/l)
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

Trombositlar konsentrat (DD – D):

- Trombositlar darajasining $30 \times 10^9/l$ dan kam pasayishi bilan aferez trombositlarini quyish ularning darajasini kamida $30-50 \times 10^9/l$ ni saqlab qolish uchun, ayniqsa kursning dastlabki 10 kunida amalga oshiriladi.

- Gemorragik asoratlari xavfi yuqori bo'lsa (60 yoshdan oshgan yosh, giperleykositoz ($10 \times 10^9/l$ dan ortiq), kreatinin darajasi 140 mmol/l dan ortiq), trombositlar darajasini $50 \times 10^9/l$ dan ko'proq holatda ushlab turish lozim.

- Petexial dog'li gemorragik sindrom mavjud bo'lganda (burun, milklardan qon ketish, meno-, metrorragiya, boshqa lokalizatsiyali qon ketishlar) terapevtik maqsadlarda trombositlar konsentratini quyish amalga oshiriladi.

Yangi muzlatilgan plazma (DD – D):

- Fibrinogen darajasini 2 g/l dan ko'p, protrombin indeks - 80% dan oshiq holatini ushlab turish uchun YaMP transfuziyasi amalga oshiriladi;

- Qon ketish bilan bo'lgan bemorlarda yoki invaziv aralashuvlar bajarilishidan oldin transfuziya amalga oshiriladi;

- HNN 2.0 bemorlar (neyroxirurgik aralashuvlar bilan ≥ 1.5) invaziv muolajalarni rejalashtirishda MP quyish uchun nomzod sifatida qaraladi. Rejalashtirilgan aralashuvlar bilan fitomenadion (K vitaminining analogi) aralashuvidan kamida 3 kun oldin kuniga kamida 30 mg vena ichiga yoki og'iz orqali buyurish mumkin.

- O'PL tasdiqlangan bemorlarda #Gidroksikarbamid** dan foydalanish tavsiya etilmaydi, chunki bu og'ir gemorragik asoratlari xavfini oshiradi [2].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: # Gidroksikarbamid** (surunkali mieloleykoz uchun ro'yhatga kiritilgan tartibda, 2 g gacha) leykositoz rivojlanish holatida ATO va ATRA** terapiya fonida qo'llash mumkin bo'ladi.

- Ko'ngil aynishi va qayt qilishning oldini olish uchun barcha bemorlarga KT paytida qusishga qarshi dori vositalardan foydalanish **tavsiya etiladi** [56].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 4).

- Merkaptopurin** va Metotreksat** bilan 2 yillik quvvatlovchi terapiyani olgan barcha bemorlarga pnevmosist pnevmoniyani profilaktikasida Ko-trimoksazol kuniga 480 mg 2 marta (Sulfametoksazol + Trimetoprim)** buyurish **tavsiya etiladi** [57].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – B (dalillar ishonchlilik darajasi – 2).

- O'tkir yoki surunkali og'riqlar bo'lsa, og'riqning etiologiyasini aniqlashtirish tavsiya etiladi; agar yallig'lanish o'chog'i aniqlansa, uni tegishli klinik tavsiyalarga muvofiq davolash uchun zarur choralarni ko'rish tavsiya etiladi (agar kerak bo'lsa, jarrohlik bilan davolash); og'riq sindromining yuqumli va yallig'lanish tabiati bundan mustasno, mavjud og'riqni boshqarish protokollariga muvofiq analgetik terapiyani o'tkazish, shu jumladan sitopeniya va boshqa klinik holatlar bilan bog'liq mumkin bo'lgan qarshi ko'rsatmalarni inobatga olgan holda opioid analgetiklaridan foydalanish **tavsiya etiladi** [58].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi – C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5).

Asosiy dori vositalari ro'yxati (qo'llanilish ehtimolligi 100%):

Farmakoterapevtik guruh	Dori vositaning Xalqaro patentlanmagan nomi	Qo'llash usuli	Daliliylik darajasi
Sitotoksik va ad'yuvant dori vositalari	Mishyak trioksidi	0,15 mg/kg/sut vena ichiga	A
	Tretinoin ATRA	45 mg/m ² /sutka ichishga	A
	Sitarabin	1 g/m ² , 150 mg/m ² vena ichiga, teri ostiga	A
	Daunorubisin	25 mg/m ² /sutk 45 mg/m ² /sutk 60 mg/m ² /sutk vena ichiga	A
	Idarubisin	12 mg/m ² vena ichiga	A
O'smaga qarshi dori vositalarini toksik ta'sirini sussaytirib beruvchi dori vositalari	Ondansetron	8 mg sitostatik dori vositlarini yuborishdan 30 min-1 soat oldin vena ichiga ichishga	C
	Tramadol	100 mg/2 ml vena ichiga 50 mg, 100 mg ichishga	A

Qo'shimcha dorilar ro'yxati (foydalanish ehtimoli 100% dan kam):

Farmakoterapevtik guruh	Dori vositaning Xalqaro patentlanmagan nomi	Qo'llash usuli	Daliliylik darajasi
Sitotoksik iva ad'yuvant dori vositalari	Metotreksat	15 mg intratekal yuborish 15 mg/m ² ichishga	A
	Merkaptopurin	50 mg/m ² ichishga	B
	Filgrastim	5 mg/kg/sutk teri ostiga	A
O'smaga qarshi dori vositalarini toksik ta'sirini sussaytirib beruvchi dori vositalari	Deksametazon	2,5 mg/m ² har vena ichiga	A
	Allopurinol	300 mg/m ² ichishga	-
	Piperasillin tazobaktam	4,5 g har 6 soatda vena ichiga	A

Antibakterial dori vositalari	Ofloksasin	200 mg 1 marta/sutk vena ichiga	-
	Amikasin	1500-2000 mg/sutk har 24 soatda vena ichiga	-
	Vankomisin	1 g yuklama doza, 2 g har 24 soatda vena ichiga	-
	Gentamisin	7 mg/kg/sut har 24 soatda vena ichiga	-
	Metronidazol	0,5% 100 ml vena ichiga 250 mg v tab ichishga	-
	Imipenem	vena ichiga	-
	Kolistimetat natriy	9 MU umumiy dozasi, 4,5 MU har 12 soatda vena ichiga	-
	Meropenem	1-2 g har 6-8 soatda vena ichiga	-
	Linezolid	600 mg har 12 soatda vena ichishga	-
	Levofloksasin	500 mg/ 100 ml, vena ichiga 500 mg ichishga	-
	Seftazidim	6 g har 24 soat vena ichiga	-
	Sefepim	2 g har 8 soat vena ichiga	-
	Siprofloksasin	200 mg/ 100 ml 2 marta/sutk vena ichiga 500 mg 2 marta/sutk ichishga	-
Ertapenem	1 g har 12 coar vena ichiga	-	

	Sulfametoksazol /trimetoprim	10 mg/kg/sutk xap 6 coar vena ichiga ichishga	-
	Amfoterisin B	0,5 – 0,7 mg/kg 1 marta/sutk vena ichiga	-
Zamburug‘ga qarshi dori vositalari	Vorikonazol	vena ichiga 200 mg 2 marta/sutk ichiga	-
	Itrakonazol	200 mg 2 marta/sutk ichishga	-
	Kaspofungin	50 mg/sutk vena ichiga	-
	Mikofungin	vena ichiga	-
	Flukonazol	400 mg 1 mahal/sutk vena ichiga	-
	Anidulafungin	200 mg 1 chi kun, keyinchalik 100 mg/sutk vena ichiga	-
	Pozakonazol	400 mg sutkada 2 mahal 3 kun, 400 mg kuniga 1 mahal vena ichiga	-
Virusga qarshi dori vositalari	Asiklovir	400 mg 2 marta/sutk vena ichiga	-
	Gansiklovir	500 mg vena ichiga	-
Qon ivish tizimiga ta'sir qiluvchi dori vositalari	Aminokapron kislotasi	5% 100 ml vena ichiga	-
	Gemostatik shimg‘ich	mahalliy	-
	Nadroparin	0,3 ml teri ostiga	-
	Enoksaparin	20-40 mg 1 marta/sutk teri ostiga	-
	Antiingibitorli koagulyantli kompleks	500 HB vena ichiga	-

Boshqa dori vositalari	Bupivakain, Lidokain, Prokain	2% 2 ml mahalliy qo‘llash uchun	-
	Odam normal immunoglobulini [IgG+IgA+IgM]	50 mg/ml 50 ml vena ichiga	-
	Omeprazol	40 mg vena ichiga yuborish uchun 20 mg 2 marta/sut ichishga	-
	Famotidin	20 mg 1-2 marta/sut vena ichiga yuborish	-
	Ambroksol	30 mg 2-3 marta/sut ichishga	-
	Amlodipin	5 mg 1 marta/sut ichishga	-
	Kaptopril	25-50 mg 2 marta/sut ichishga	-
	Lizinopril	5 mg 1 marta/sutk ichishga	-
	Laktuloza	15-45 ml ichishga	-
	Spironolakton	100-200 mg ichishga	-
	Povidon – yod	6-10 marta kuniga og‘iz bo‘shlig‘ini chayish uchun 1:10 nisbatda, mahalliy qo‘llash	-
	Tobramisin	0,3% 5 ml ko‘z tomchilari	-
	Foli kislotasi	5 mg/sutk ichishga	-
	Furosemid	20-40 mg/sutk vena ichiga; ichishga	-
Xlorgeksidin	6-10 marta kuniga og‘iz bo‘shlig‘ini chayish uchun;	-	

		mahalliy qo'llash	
--	--	-------------------	--

Jarrohlik aralashuvlari: bemorda infeksiyon asoratlari rivojlanganida, infeksiyon o'choqni bartaraf etish/drenajlashga qaratilgan aralashuvlar o'tkazilishi mumkin.

Tibbiy yordam sifatini baholash mezonlari

№	Sifat mezonlari	Bajarilish bahosi
1.	O'PL ga shubha qilingan bemorda kasallik tarixi (shu qatorda oilaviy va kasbiy) va shikoyatlari yig'ilgan	Ha/yo'q
2.	O'PL ga shubha qilingan bemorda, bo'yi, tana vazni, tana harorati, teri va shilliq qavatlari holatini baholash, suyak – bo'g'im tizimi, gemorragik sindrom belgilari aniqlanganmi, gepatosplenomegaliya, limfadenopatiya mavjudligi, yurak, o'pka, jigar, endokrin va nerv tizimlari disfunktsiyasi belgilari mavjudligini o'z ichiga olgan fizikal ko'rik o'tkazilgan	Ha/yo'q
3.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida leykositlar formula, shuningdek retikulositlar va trombositlar miqdorini sanash bilan PQ umumiy tahlili o'tkazilgan	Ha/yo'q
4.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida qonning biokimyoviy tahlili (umumiy oqsil, albumin, mochevina, kreatinin, kaliy, natriy, kalsiy, laktatdegidrogenaza, ishqoriy fosfataza, alanin i asparagin transaminaza, umumiy bilirubin, bevosita va bilvosita) o'tkazilgan	Ha/yo'q
5.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida qon ivish holatini aniqlash tahlili (koagulogramma) (qisman faollashgan tromboplastin vaqti, protrombin vaqti, trombin vaqti, fibrinogen) o'tkazilgan	Ha/yo'q
6.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida jigar, taloq, qorin ichi limfa tugunlari o'lchamini aniqlagan holda, shuningdek ayollarda kichik chanoq bo'shlig'i a'zolari, erkaklarda prostata bezi UTT o'tkazilgan	Ha/yo'q

7.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida ko'krak qafasi rentgenografiyasi va/yoki KT si o'tkazilgan	Ha/yo'q
8.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida bosh miya KT o'tkazilgan	Ha/yo'q
9.	O'PL ga shubha qilingan yoki belgilangan bemorlarga davo bolanishidan oldin va terapiya mobaynida punksiya yo'li orqali SK sitologik preparati olingan va SK aspiratida o'sma hujayralari sitologik va sitokimyoviy tekshiruvlari o'tkazilgan	Ha/yo'q
10.	O'PL bilan hastalangan bemorlarga SK punktatida ximer transkriptini aniqlash uchun sitogenetik va/yoki FISH tekshiruvlari va PZR-tekshiruvlari o'tkazilgan	Ha/yo'q
11.	O'PL ga shubha qilingan bemorlarda tezkorlik bilan, tashxis genetik ravishda tasdiqlangunga qadar, gemostazni korrektsiyalashga qaratilgan quvvatlovchi va maxsus ATRA** terapiyasi o'tkazilgan	Ha/yo'q
12.	O'PL tashxisi belgilangan bemorlarga o'z ichiga shakllantiruvchi (differensiasiyalovchi) terapiya (ATRA**) va sitotoksik terapiya ATO maxsus terapiyalari o'tkazilgan	Ha/yo'q

Keyingi kuzatuv:

60 yoshdan oshgan yoki konsolidasiya paytida uzoq tanaffuslar bo'lgan yuqori xavfli bemorlar uchun molekulyar qaytalanishni aniqlash uchun har 3 oyda 2 yil davomida PZR suyak ko'migi tekshiruvini o'tkazish tavsiya etiladi. Konsolidasiya tugagandan so'ng molekulyar remissiyada bo'lgan past xavfli bemorlarda takrorlanish xavfi past va suyak ko'migi tekshiruvi klinik sinov doirasidan tashqarida ixtiyoriy bo'lishi mumkin. Ilgari suyak ko'migi tekshiruvlari standart bo'lgan; hozirgi vaqtda yangi va samaraliroq davolash sxemalari tufayli suyak ko'migi monitoringi o'z qiymatini yo'qotdi.

Leykoz jarayoni uchun ma'lumotlar aniqlanmagan bo'lsa, bemor terapiyadan chiqariladi. Kuzatuv remissiyaga erishgan paytdan boshlab 5 yil davomida amalga oshiriladi.

**“O‘TKIR PROMIELOSITAR
LEYKOZ” NOZOLOGIYASINING TIBBIY
ARALASHUVLARI BO‘YICHA MILLIY
KLINIK PROTOKOLI**

2. Asosiy qism

1) Kirish. O'tkir promielositar leykoz o'tkir mieloidli leykoz (O'ML) tasnifiga kiritilgan, qon tizimining o'sma kasalliklarining geterogen guruhi hisoblanib, gemapoezning o'zak hujayrasi avlodi mutasiyasi natijasida differensiasiya jarayonining buzilishidan paydo bo'lishi hisobiga, differensiasiyalanmagan o'sma gemapoetik hujayralarining nazoratsiz ko'payishi boshlanadi va normal hujayralar o'rnini egallaydi.

O'tkir promielositar leykoz – RARA genining O'ML geni (mutasiya t (15; 17) (q22; q12)) yoki boshqa sherik genlar bilan rekombinasiyasiga olib keladigan genetik mutasiyalar bilan tavsiflangan g'ayritabiiy promelositlar ustunligi bilan o'tkir mieloid leykemiyaning maxsus varianti hisoblanadi.

O'ML tasnifida O'PL aniq belgilangan nozologik shakl bo'lib, uning xarakterli klinik va laborator belgilariga (o'sma hujayralarining tipik morfologiyasi, og'ir gemorragik sindrom, gematom turli qon ketishi, haddan tashqari faollashtirilgan fibrinoliz, tomir ichi tarqoq qon ivish sindromi (TITQIS) (DVS), odatda leykopeniya) ko'ra yoki ba'zan faqat klinik ko'rinishlarga asoslangan holda tashxisni belgilash mumkin. Shunga qaramay, O'MLning ushbu varianti tashxisni molekulyar – genetik usullar bilan qat'iy tekshirishni talab qiladi. Bu leykoz biologiya sohasidagi eng fundamental kashfiyotlardan biri O'PL bilan bog'liq: retinoid kislotasi hosilalari ta'siri ostida blast hujayralarini farqlash hodisasi – 13-sis-retinoid, butunlay trans-retinoid (tretinoin, ATRA), 9-MDH - retinoid kislotasi topilgan. Aynan ATRA maqsadli dori deb ataladigan birinchi dori bo'ldi. ATRA ni qo'llanilishi revolyusion tarzda O'PL terapiyasi oqibatini tubdan o'zgartirdi.

Ko'p hollarda O'PL etiologiyasi noma'lum. So'nggi yillarda O'PL ning tobora ko'proq holatlari avvalgi kimyoterapiya (KT) va nurlanish bilan bog'liq ikkilamchi leykoz deb ta'riflanmoqda. Katta ko'p markazli tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ikkilamchi O'PL ko'p hollarda topoizomeraza II ingibitorlari (antrasiklinlar yoki Mitoksantron, kamroq Etopozid) bilan birlamchi saraton uchun KT tugaganidan keyin uch yildan kechiktirmay sodir bo'ladi.

O'PL ning haqiqiy uchrash darajasi noma'lum, chunki O'PL ning boshqa variantlari bilan birga insidans registrlariga kiritilgan. O'PL ning barcha holatlarining 5-15 foizida uchrashi aniqlangan. Kasallik barcha yosh guruhlarida tashxis qilinadi, 10 yoshgacha bo'lgan bemorlarda uning uchrash darajasi juda past. 0 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan yosh guruhida barcha holatlari orasida O'PL ning uchrash darajasi 3-4% ni tashkil qiladi. 10 yoshdan 20 yoshgacha O'PL ehtimoli asta-sekin o'sib boradi, keyin 60 yoshgacha eng ko'p kuzatiladi, shundan keyin kasallanish ehtimoli kamayadi. O'PL ning aksariyat holatlari 20 yoshdan 60 yoshgacha tashxis qilinadi. O'PL tashxisining o'rtacha yoshi 38 yosh.

3. Usullar, tadbirlar, tashxisot va davo amaliyotlari

O'PL bilan hastalangan bemorlarga o'rin bosuvchi terapiya ostida har qanday **jarrohlik aralashuvlari** yoki **invaziv amaliyotlar** (agar u talab etilsa - trombositlar 50×10^9 kamroq, neytropeniya IV darajli, anemiya IV darajada) o'tkazish tavsiya etiladi.

- 1) **amaliyot yoki aralashuvlar o'tkazishdan maqsad:** asosiy kasallik asoratlarini yoki jarrohlikni talab qiluvchi boshqa patologiyalarni bartaraf qilish.
- 2) **amaliyot yoki aralashuvga qarshi ko'rsatma:-** Amaliyotni o'tkazishga qarshi ko'rsatma relashtirilayotgan aralashuv bo'yicha soha dasturlariga muvofiqdir.
- 3) **amaliyot yoki aralashuvga ko'rsatma** – tezkor va rejali jarrohlik aralashuvga talab etiluvchi rivojlangan asoratlari.
- 4) **amaliyotni yoki aralashuvni bajaruvchi mutaxassisga talablar;**

Mutahassis rejalashtirilgan aralashuv bo'yicha UASh va yo'nalish bo'yicha mutahassislik diplomiga ega bo'lishi zarur. O'PL bilan hastalangan bemorlarda jarrohlik yo'li bilan davolash amaliyotini boshlashdan oldin gematolog – shifokor maslahatini o'tkazish lozim.

5) **amaliyotga yoki aralashuvga tayyorgarlikda asosiy va qo'shimcha tashxisot tadbirlari ro'yxati:**

- Umumiy qon tahlili.
- Qon guruhi i rezus omilini aniqlash
- Umumiy peshob tahlili
- Qonning biokimyoviy tahlili
- Koagulogramma
- Gepatit markerlari
- RW, OIV infeksiyasini tekshiruv.

6) **amaliyot yoki aralashuvni o'tkazishga talablar:** amaliyot maxsus tashkilot/ko'p tarmoqli stasionar/gematologiya markazlarida maxsus ajratilgan, shunga o'xshash amaliyotlar o'tkazishga mo'ljallangan xonalarda amalga oshirilishi lozim.

7) **bemorni tayyorlashga talablar** (amaliyot yoki aralashuv o'tkazishga bemorni tayyorlash jarayonini yoritib berish), amaliyotni (aralashuv) o'tkazishning aynan metodikasi;

O'ML bilan hastalangan va kasallik qaytalangan bemorlarga gematolog maslahatidan so'ng ko'rsatma bo'yicha o'rin bosuvchi gomokomponent terapiya talab etiladi.

8) **amaliyot yoki aralashuvning samaradorlik indikatorlari:**

- jarrohlik amaliyot yoki jarrohlik aralashuvga olib kelgan asoratlarni bartaraf etish.

Sternal punksiya.

1) **Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazishdan maqsad:**

- tashxisni belgilash yoki rad qilish maqsadida;

- davo samaradorligini monitoring qilish maqsadida;
- kasallikning remissiyasi yoki qaytalanishini (residivi) belgilash maqsadida;

2) Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazishga qarshi ko'rsatma:

- trombositlar miqdori kam $10-20 \times 10^9/l$;
- qon ivish tizimidagi chuqur buzilishlar;
- sternal punksiya tashxisotning bajarilishi mumkin bo'lgan yagona usul hisoblanmagan qarilik yoshi;
- teri orqali punksiya amaliyotini bajarish uchun mo'ljallangan joyda o'tkir yallig'lanish va yuqumli (infektsion) jarayonlar mavjudligi;
- dekompensatsiya bosqichidagi og'ir yondosh kasalliklar (bunday holatda punksiyaning maqsadga muvofiqligi individual tarzda hal etiladi).

3) Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazishga ko'rsatma:

- xavfli qon kasalliklariga shubha qilinganda;
- qon kasalligi bosqichini aniqlash;
- uzoq, davoga yomon javob beruvchi kamqonlik;
- yaqqol trombositopeniya mavjudligi, qon ivish tizimidagi buzilishlar yoki gemostaz tizimi kasalliklari;
- qon o'sma yoki qonning boshqa kasalliklarida bajariluvchi kimyoterapiya sifatini nazorati;
- qon kasalliklarining davo choralaridan so'ng remissiyani tasdiqlash zaruriyati;
- gormonlar bilan uzoq davo olib borilganda nojo'ya ta'sirini tashxisoti;
- nur terapiyasidan so'ng, har qanday holatlar, bemorlarda mavjud bo'lgan kasallikning klinik ko'rinishiga mos kelmaydigan qon tahlilidagi tushunarsiz o'zgarishlar.

4) amaliyotni yoki aralashuvni bajaruvchi mutaxassisga talablar: sternal punksiyani gematolog-shifokor amalga oshiradi.

- Amaliyot to'g'risida bemorga tushuntirish: kuzatilishi mumkin bo'lgan barcha xavf va asoratlar haqida;
- Amaliyot uchun barcha zarur bo'lgan asboblarni tayyorlab qo'yish: anestetiklar - lidokain, novokain; Kassirskiy ignasi; buyum oynachasi va/yoki probirkalar;

5) amaliyotga yoki aralashuvga tayyorgarlikda asosiy va qo'shimcha tashxisot tadbirlari:

- Umumiy qon taxlili;
- Koagulogramma (qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV), xalqaro normallashtirilgan nisbat (XNN), protrombin (Kvik bo'yicha, %da), MNO, protrombin vaqti,

fibrinogen, XII-omilga bog‘liq fibrinoliz, Antitrombin III, protein C yoki C protein tizimi antikoagulyant holatini tekshirish.

6) amaliyot va aralashuv o‘tkazishga talabalar:

- Punksiya steril sharoitda, amaliyot honasida bajariladi;
- Bir marotabalik steril ignalar;
- Og‘riqsizlantirishni - 2% 2 ml lidokain bilan amalga oshirish;
- Shpritslar;
- Steril bog‘lamlar;
- buyum oynachasi va probirkalar.

7) bemorni tayyorlashga talablar:

- Bu amaliyot maxsus tayyorgarlikni talab etmaydi. Bemor bir kun oldin va aynan amaliyot kuni doimiy parhezga rioya qilishi lozim. Punksiya ovqatlangandan so‘ng ikki (2) uch (3) soat o‘tgach amalga oshiriladi. Hayotiy muxim dori vositalaridan tashqari barcha dori vositalari bekor qilinadi. Shuningdek, geparin tutuvchi barcha dori vositalari xam bekor qilinishi lozimligini ta‘kidlab o‘tish zarur. Amaliyot kunida qolgan barcha tashxisot va jarroxlik amaliyotlarni o‘tkazish qat‘iyan man etiladi. Amaliyot oldidan siydik qopi va ichaklarni bo‘shatib olish maqsadga muvofiq bo‘ladi.

- Punksiya amaliyot xonasida, steril sharoitda, bir marotabalik steril igna yordamida amalga oshiriladi. Asosan punksiya uchun to‘sh suyagidan foydalaniladi (o‘rta chiziq, ikkinchi qovurg‘a ravog‘i oralig‘i). Agar qorin bo‘shlig‘ida jarroxlik amaliyoti o‘tkazilgan bo‘lsa yoki punksiya amaliyotidan keyin amaliyot joyida (estetik jihatdan xunuk) yara qolmasligiga hohish bo‘lsa, u holatda orqa tos suyagining yuqori qanotidan punksiyani amalga oshirish mumkin.

- Jarroxlik amaliyoti joyining yuzasi spirt bilan ishlov berilib, 2% 2 ml li lidokain bilan og‘riqsizlantiriladi, so‘ngra shifokor tezkor aylanma harakatlar bilan to‘sh suyagi orqali suyak ko‘migiga kiradi. Keyingi amaliyot “aspiratsiya” bo‘lib: suyak ko‘migidan suyuq qismi igna orqali shpritsga tortiladi. Yetarli miqdorda material olib bo‘lgach, igna tezkorlik bilan tortib olinib, amaliyot o‘tkazilgan joyga steril bog‘lam qo‘yiladi va qattiq bosib turiladi, zarur bo‘lsa 10 daqiqaga muz qo‘yiladi.

- Suyak ko‘migining suyuq qismi juda ko‘p tekshiruvlarda qo‘llanilishi mumkin: nafaqat morfologik, shuningdek molekulyar-genetik tadqiqotlar o‘tkazish maqsadida qo‘shimcha probirkalarga ham material olinadi.

- Morfologik tekshiruv uchun shifokor materialni buyum oynachalariga surtib, ularni qurishi uchun vaqt beradi, so‘ngra imzolab, laboratoriyaga jo‘natish uchun taxlaydi.

Agar probirka kerak bo'lsa – suyak ko'migi EDTAli yoki geparinli litiyli probirkalarga tayyorlanadi.

8) amaliyot va aralashuvning samaradorligini indikatorlari.

- Suyak ko'migi aspirati yetarli miqdorda olinishi

Suyak ko'migi trepanobiopsiyasi

1) Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazishdan maqsad:

- tashxisni belgilash yoki rad qilish maqsadida;
- davo samaradorligini monitoring qilish maqsadida;
- kasallikning remissiyasi yoki qaytalanishini (residivi) belgilash maqsadida;
- kasallikni belgilash maqsadida, immunogistokimyoviy usul yordamida materialni turli hil markyorlarga boyash mumkin (lekoz, limfoma, miyelofibroz, surunkali miyeloproliferativ kasalliklar (SMPK), MDS, aplastik anemiya (AA) va bq.).

2) Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazish qarshi ko'rsatma:

- trombositlar miqdori kam $10-20 \times 10^9/l$;
- qon ivish tizimidagi chuqur buzilishlar;
- sternal punksiya tashxisotning bajarilishi mumkin bo'lgan yagona usul hisoblanmagan qarilik yoshi;
- teri orqali punksiya amaliyotini bajarish uchun mo'ljallangan joyda o'tkir yallig'lanish va yuqumli (infektsion) jarayonlar mavjudligi;
- dekompensatsiya bosqichidagi og'ir yondosh kasalliklar (bunday holatda punksiyaning maqsadga muvofiqligi individual tarzda hal etiladi).

3) Amaliyotni yoki aralashuvni o'tkazish ko'rsatma:

- xavfli qon kasalliklariga shubha qilinganda;
- qon kasalligi bosqichini aniqlash;
- uzoq, davoga yomon javob beruvchi kamqonlik;
- yaqqol trombositopeniya mavjudligi, qon ivish tizimidagi buzilishlar yoki gemostaz tizimi kasalliklari;
- qon o'sma yoki qonning boshqa kaslliklarida bajariluvchi kimyoterapiya sifatini nazorati;
- qon kasalliklari davo choralaridan so'ng remissiyani tasdiqlash zaruriyatida;
- gormonlar bilan uzoq davo olib borilganda nojo'ya ta'sirini tashxisoti;
- nur terapiyasidan so'ng, har qanday holatlar, bemorlarda mavjud bo'lgan kasallikning klinik ko'rinishiga mos kelmaydigan qon tahlilidagi tushunarsiz o'zgarishlar.

4) **amaliyotni yoki aralashuvni bajaruvchi mutaxassisga talablar:** sternal punksiyani gematolog-shifokor amalga oshiradi.

- Amaliyot to'g'risida bemorga tushuntirish: kuzatilishi mumkin bo'lgan barcha xavf va asoratlar haqida;
- Amaliyot uchun barcha zarur bo'lgan asboblarni tayyorlab qo'yish: anestetiklar - lidokain, novokain; Kassirskiy ignasi; buyum oynachasi va/yoki probirkalar;

5) **amaliyotga yoki aralashuvga tayyorgarlikda asosiy va qo'shimcha tashxisot tadbirlari:**

- Umumiy qon taxlili;
- Koagulogramma (qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV), xalqaro normallashtirilgan nisbat (XNN), protrombin (Kvik bo'yicha, %da), MHO, protrombin vaqti, fibrinogen, XII-f.omilga bog'liq fibrinoliz, Antitrombin III, protein C yoki C protein tizimi antikoagulayant holatini tekshirish.

6) **amaliyot va aralashuv o'tkazishga talabalar: amaliyot yoki tibbiy aralashuv o'tkazish uchun shart-sharoitlar tavsiflandi:**

- Punksiya steril sharoitda, amaliyot honasida bajariladi;
- Bir marotabalik steril ignalar;
- Og'riqsizlantirishni - 2% 2 ml lidokain bilan amalga oshirish;
- Shpirlar;
- Steril bog'lamlar;
- buyum oynachasi va probirkalar.

7) **bemorni tayyorlashga talablar:**

● Bu amaliyot maxsus tayyorgarlikni talab etmaydi. Bemor bir kun oldin va aynan amaliyot kuni doimiy parhezga rioya qilishi lozim. Punksiya ovqatlangandan so'ng ikki (2) uch (3) soat o'tgach amalga oshiriladi. Hayotiy muxim dori vositalaridan tashqari barcha dori vositalari bekor qilinadi. Shuningdek, geparin tutuvchi barcha dori vositalari xam bekor qilinishi lozimligini ta'kidlab o'tish zarur. Amaliyot kunida qolgan barcha tashxisot va jarroxlik amaliyotlarni o'tkazish qat'iy man etiladi. Amaliyot oldidan siydik qopi va ichaklarni bo'shatib olish maqsadga muvofiq bo'ladi.

● Punksiya amaliyot xonasida, steril sharoitda, bemor holati – qoringa yotgan holatda. Shifokor jarroxlik amaliyoti o'tkaziladigan joyga ishlov berib, orqa tos suyagi yuqori qanotini 4 ml li lidokain bilan og'riqsizlantiradi va maxsus asbob bilan aylanma hrakatlar orqali suyak ichiga kirib, suyak ko'migi "ustuni" yig'adi.

● Asosan tadqiqot uchun 2-3 sm material kerak bo'ladi, agardaki, bemor amaliyotni yaxshi ko'tarayotgan bo'lsa, u holda material yig'ishni 5-6 sm gacha davom

ettirish mumkin. Materialni olib bo'lgach shifokor ignani tortib olib, amaliyot o'tkazilgan joyga steril bog'lam qo'yib, punksiya joyiga shifokor bor kuchi bilan qattiq bosib turadi. Kuchsiz yengil qon ketish kuzatilgan holatda gemostatik gubka qo'yib, 10-15 daqiqaga muz qo'yiladi.

- Yig'ma natijasi – suyak ko'migi “ustuni” bilan fiziologik eritmali probirka. Ushbu probirkani tekshirish uchun shu kunni o'zida, kechiktirmasdan laboratoriyaga jo'natish zarur.

8) amaliyot va aralashuvning samaradorligini indikatorlari.

- Suyak ko'migi aspirati yetarli miqdorda olinishi

Lyumbal punksiya

1) Муолажа ёки тиббий ёндашувнинг мақсади:

agar siz MAT ning yuqumli kasalliklariga shubha qilsangiz (ensefalit yoki meningit);

subaraxnoidal yoki intraserebral qon ketishiga shubha qilingan taqdirda, agar kompyuter tomografiyasini amalga oshirish mumkin bo'lmasa yoki tadqiqot salbiy natijalar bersa;

gipertenziv gidrosefaliya, subaraxnoidal qon ketishi yoki yaxshi intrakranial gipertenziya tufayli yuqori intrakranial bosimga ega bemorlar;

orqa miya kanaliga dori-darmonlarni kiritish uchun (meningit uchun antibiotiklar).

neyrolekkoz tashxisini istisno qilish yoki tasdiqlash.

2) Jarayon yoki tibbiy yondashuvga qarshi ko'rsatmalar:

past trombositlar soni $10-20 \times 10^9/l$ dan kam;

og'ir qon ketishining buzilishi;

mo'ljallangan teri teshilishi joyida o'tkir yallig'lanish va yuqumli jaroxatlar;

dekompensasiya bosqichidagi og'ir birga keladigan kasalliklar (punksiyaning maqsadga muvofiqligi masalasi individual ravishda hal qilinadi);

bo'shliqni egallagan bosh miya hosilalar (xo'ppoz, o'sma, subdural gematoma), ayniqsa orqa kranial chuqurlikda mavjudligiga shubha;

giperleykositoz, leykositlar $30 \times 10^9/l$ dan ortiq.

3) Jarayon yoki tibbiy yondashuv uchun ko'rsatmalar:

neyrolekkozga shubha;

4) Jarayon yoki tibbiy yondashuvni amalga oshiruvchi mutaxassisga qo'yiladigan talablar: Jarayon gematolog tomonidan amalga oshiriladi.

Bemorga muolaja haqida tushuntiring: barcha turdagi xavf va asoratlar;

Jarayon uchun barcha kerakli vositalarni tayyorlang.

5) Jarayon yoki tibbiy yondashuvga tayyorgarlik ko'rishda asosiy va qo'shimcha diagnostika tadbirlari ro'yxati:

Klinik qon tekshiruvi;

Koagulogramma (AQTV, Protrombin (Kvike bo'yicha, %), XKK, protrombin vaqti, fibrinogen, XII-a bog'liq fibrinoliz, Antitrombin III, protein C yoki protein C tizimining

antikoagulyant salohiyatini o'rganish).

6) Muolaja yoki tibbiy yondashuvni amalga oshirish uchun talablar: muolaja yoki tibbiy yondashuvni amalga oshirish shartlarini tavsiflaydi:

Punksiya davolash xonasida, steril sharoitda amalga oshiriladi;

Bir martali ishlatiladigan steril ignalar;

steril qo'lqoplar;

steril korsang;

terini davolash uchun spirtli (70%) yoki xlorgeksidinning 0,5% spirtli eritmasi;

leykoplastir va steril sharchalar;

5 ml hajmli shpris va ular uchun ignalar;

punksiya joyini og'riqsizlantirish uchun novokainning 0,25% yoki 0,5% eritmasi;

Subdural va epidural bo'shliqqa yuborish uchun 1-2% trimekain eritmasi;

10-12 sm uzunlikdagi mandrenli steril ignalar (lyumbal punksiya uchun Bier ignasi);

Orqa miya suyuqligini yig'ish uchun steril probirkalar.

7) Bemorni tayyorlashga qo'yiladigan talablar:

Muvaffaqiyatli orqa miya punksiyasi ko'p jihatdan bemorning to'g'ri pozitsiyasiga bog'liq. Punksiyadan oldin darhol bemorga homila holati beriladi – yon tomonga yotqiziladi, boshi iloji boricha egilib, oyoqlari son va tizza bo'g'imlarida egiladi.

Yuqori orqa yonbosh umurtqalarini bog'laydigan chiziq darajasida shifokor uchinchi va to'rtinchi bel umurtqalarining o'siqlari orasidagi bo'shliqni aniqlaydi. Punksiyadan oldin teriga yod bilan ishlov beriladi. Shundanso'ng, yod subaraxnoidal bo'shliqqa kirmasligi uchun spirt bilanehtiyotkorlik bilan tozalanadi. Orqa miya kanali punksiya joyi steril bog'lam bilan o'raladi.

Belgilangan punksiya joyi 0,5% novokain eritmasi bilan og'riqsizlantiriladi. Lyumbal punksiya uchun igna ichiga mandren kiritiladi, teri teshiladi va igna yo'nalishi aniqlanadi. Igna kiritilganda, shifokor ketma-ket sariq boylam va miya qattiq pardasining qarshiligini yengib chiqadi. Qattiq pardaning teshilishidan so'ng, orqa miya punksiya ignasi juda sekin kiritiladi. Vaqti-vaqti bilan orqa miya suyuqligi oqayotganligini tekshirish uchun mandren chiqariladi. Igna subaraxnoidal bo'shliqqa kirganda, bo'shliq hissi paydo bo'ladi. Orqa miya suyuqligi paydo bo'lganda, igna yana 1-2 mm oldinga siljiydi.

Keyin bemordan bo'shshish va oyoqlari va boshini ehtiyotkorlik bilan to'g'rilash so'raladi. Shifokor mandrenni olib tashlaydi, orqa miya suyuqligining oqib ketishini oldini oladi. Bosim o'lchagich ignaga biriktiriladi va orqa miya suyuqligi bosimi o'lchanadi.

Odatda 100-150 mm suv ustunidir. Orqa miya suyuqligining oqimi, agar kerak bo'lsa, yo'talish, bo'yin tomirlari yoki qorin bo'shlig'i yoki bo'yin tomirlarini bosish orqali oshiriladi.

8) Muolaja yoki tibbiy yondashuv samaradorligining ko'rsatkichlari.

- Orqa miya suyuqligi kamida 3 ta steril probirkada yig'iladi.

**“O‘TKIR PROMIELOSITAR
LEYKOZ” NOZOLOGIYASINING
PROFILAKTIKA VA REABILITASIYASI
BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

2. Asosiy qism

1) Kirish. O'tkir promielositar leykoz o'tkir mieloidli leykoz (O'ML) tasnifiga kiritilgan, qon tizimining o'sma kasalliklarining geterogen guruhi hisoblanib, gemapoezning o'zak hujayrasi avlodi mutasiyasi natijasida differensiasiya jarayonining buzilishidan paydo bo'lishi hisobiga, differensiasiyalanmagan o'sma gemapoetik hujayralarining nazoratsiz ko'payishi boshlanadi va normal hujayralar o'rnini egallaydi.

O'tkir promielositar leykoz – RARA genining O'ML geni (mutasiya t (15; 17) (q22; q12)) yoki boshqa sherik genlar bilan rekombinasiyasiga olib keladigan genetik mutasiyalar bilan tavsiflangan g'ayritabiiy promelositlar ustunligi bilan o'tkir mieloid leykemiyaning maxsus varianti hisoblanadi.

O'ML tasnifida O'PL aniq belgilangan nozologik shakl bo'lib, uning xarakterli klinik va laborator belgilariga (o'sma hujayralarining tipik morfologiyasi, og'ir gemorragik sindrom, gematom turli qon ketishi, haddan tashqari faollashtirilgan fibrinoliz, tomir ichi tarqoq qon ivish sindromi (TITQIS) (DVS), odatda leykopeniya) ko'ra yoki ba'zan faqat klinik ko'rinishlarga asoslangan holda tashxisni belgilash mumkin. Shunga qaramay, O'MLning ushbu varianti tashxisni molekulyar – genetik usullar bilan qat'iy tekshirishni talab qiladi. Bu leykoz biologiya sohasidagi eng fundamental kashfiyotlardan biri O'PL bilan bog'liq: retinoid kislotasi hosilalari ta'siri ostida blast hujayralarini farqlash hodisasi – 13-sis-retinoid, butunlay trans-retinoid (tretinoin, ATRA), 9-MDH - retinoid kislotasi topilgan. Aynan ATRA maqsadli dori deb ataladigan birinchi dori bo'ldi. ATRA ni qo'llanilishi revolyusion tarzda O'PL terapiyasi oqibatini tubdan o'zgartirdi.

Ko'p hollarda O'PL etiologiyasi noma'lum. So'nggi yillarda O'PL ning tobora ko'proq holatlari avvalgi kimyoterapiya (KT) va nurlanish bilan bog'liq ikkilamchi leykoz deb ta'riflanmoqda. Katta ko'p markazli tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ikkilamchi O'PL ko'p hollarda topoizomeraza II ingibitorlari (antrasiklinlar yoki Mitoksantron, kamroq Etopozid) bilan birlamchi saraton uchun KT tugaganidan keyin uch yildan kechiktirmay sodir bo'ladi.

O'PL ning haqiqiy uchrash darajasi noma'lum, chunki O'PL ning boshqa variantlari bilan birga insidans registrlariga kiritilgan. O'PL ning barcha holatlarining 5-15 foizida uchrashi aniqlangan. Kasallik barcha yosh guruhlarida tashxis qilinadi, 10 yoshgacha bo'lgan bemorlarda uning uchrash darajasi juda past. 0 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan yosh guruhida barcha holatlari orasida O'PL ning uchrash darajasi 3-4% ni tashkil qiladi. 10 yoshdan 20 yoshgacha O'PL ehtimoli asta-sekin o'sib boradi, keyin 60 yoshgacha eng ko'p kuzatiladi, shundan keyin kasallanish ehtimoli kamayadi. O'PL ning aksariyat holatlari 20 yoshdan 60 yoshgacha tashxis qilinadi. O'PL tashxisining o'rtacha yoshi 38 yosh.

Profilaktikaning usullari va amaliyotlari

O'PL kelib chiqishida maxsus profilaktik choralar mavjud emas.

O'PL terapiyasi dasturi tugagandan so'ng bemorlarni ambulator kuzatuv doirasida dastlabki 2 yil davomida har oyda, so'ngra har 2-3 oyda bir marta terapiya boshidan hisoblanganda 5 yilgacha umumiy qon tahlilini o'tkazish **tavsiya etiladi**; 1-chi davrda CK punksiyalarini o'tkazish 1 - chi yil - har 3 oyda bir marta, keyin 2–yil davomida 6 oyda bir marta, keyin yiliga bir marta 5 yilgacha davolanish samaradorligini kuzatish va qaytalanishini o'z vaqtida aniqlash uchun kuzatuv olib borish [2].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: Bemorning ahvolidagi har qanday o'zgarishlar rejadan tashqari umumiy qon tekshiruvini o'tkazish uchun ko'rsatma bo'lib hisoblanadi. Gemogrammada har qanday o'zgarishlar aniqlanganda rejadan tashqari CK tekshiruvi amalga oshiriladi. Ko'pincha kasallik qaytalanishlari terapiya tugaganidan keyin 1-3 yil ichida yuzaga keladi. Standartlashtirilgan ma'lum vaqt nuqtalari SK tekshirish KMQ kuzatuv uchun zarur.

KMQ monitoringi bo'yicha tavsiyalar

O'PL da KMQ tashxislash va kuzatishning yuqori samarali usuli bu 1:1000 sezgirlikka ega bo'lgan **FISH usuli** bo'lib hisoblanadi, ammo bu tadqiqotda markerning yo'qligi KMQ yo'qligini anglatmaydi. KMQ yo'qligi doimo **PZR** usuli tomonidan tasdiqlanishi lozim.

KMQ monitoringi O'PL da remissiyadan keyingi terapiyaning dastlabki bosqichlaridanoq terapevtik taktikani aniqlab olish uchun zarurdir. Erishilgan molekulyar remissiya (molekulyar remissiyani aniqlash uchun PZR usuli 10 000 normal hujayradan kamida bitta o'sma hujayrasini aniqlashi kerak, ya'ni uning sezgirliigi 10^{-4} tashkil etadi) O'PL ni davolashda hal qiluvchi nuqta hisoblanadi, chunki intensiv konsolidasiyadan keyin molekulyar remissiya yo'qligi muqarrar qaytalanishni ko'rsatadi va terapevtik taktikani o'zgartirishni talab qiladi.

KMQ monitoringi qaytalanish havfi yuqori bo'lgan bemorlarda yanada intensiv davolashga imkon yaratadi, chunki kam xavfli guruh bemorlarida davolash intensivligini pasaytirish mumkindir, bu bilan terapiyaning noxush belgilarini kelib chiqish darajasini, shu qatorda ikkilamchi o'sma yuzaga kelish darajasini kamaytirishga imkon beradi.

Konsolidasiyadan keyin ximer transkriptni aniqlashda davom etadigan bemorlarda (usulning sezgirliigi 10^{-4}) residiv rivojlanishining oldini olish uchun intensiv terapiyani davom ettirishlari zarur (mishyak preparatlarini qo'llash, bemorga gematopoetik o'zak hujayralarini transplantasiyasini taklif qilish (GO'HKO')).

KMQ (molekulyar residiv) qaytganligi aniqlangan bemorlarga, residiv rivojlanishini oldini olish maqsadida terapiyani takomillashtirish va davom ettirish zarur. Agar, bemorda (KR 1 yilgacha) erta molekulyar residiv kuzatilsa, terapiyani takomillashtirish zarur (masalan,

dasturga Sitarabin**ni qo'shish zarur) – 7 + 3 Daunorubisin** bilan 60 mg/m² dozada 30-kunlik priemom ATRA** qabuli bilan birgalikda qo'shib dasturni olib borish, shuningdek molekulyar javob olishga harakat qilish va GO'HKO' loyihasini shakllantirish zarur. Kechki residivda (KR bir yildan) doimiy quvvatlovchi terapiya fonida 7 + 3 + ATRA** (Idarubisin** bilan) kursini o'tkazib, keyinchalik doimiy ushlab turuvchi terapiyani olib borish lozimdir.

Optimal'noy terapiyey pri razvitiy har qanday variantdagi molekulyar residiv rivojlanganda optimal terapiya bo'lib, kamida 6 oy mobaynida mishyak trioksid bilan terapiya o'tkazish hisoblanadi.

Molekulyar monitoring ayniqsa intensiv konsolidasiya tugagandan so'ng birinchi 12 oyida muhim hisoblanadi. Bizning kuzatuvlarimiz bo'yicha, ko'pchilik terapiyaga javob beruvchi bemorlarda KT ning 3 kursi tamom bo'lgandan so'ng molekulyar remissiyaga erishiladi, molekulyar va/yoki gematologik residivlarning ko'proq qismi esa, TR ga erishgandan so'ng 18 – 24 oy o'tgach kuzatiladi. Induksiya remissiyada ATO va ATRA** birgalikda olib borilgan terapiyaga javob bergan bemorlarda molekulyar remissiya ko'p holatlarda 1 – 2 kurs davo olgach erishiladi, residiv rivojlanish ehtimolligi esa judayam past.

Monitoring olib borish qat'iyiligi konsolidasiyadan so'ng 12 oy mobaynida (~18 oylik davo) leykositlar boshidagi miqdoriga ko'ra aniqlanadi, aniqrog'i kasallik boshlanishida bemorda leykositlar miqdori $>10 \times 10^9/l$ bo'lgan bemorlarda KMQ markerlarini monitoring qilish birmuncha tezroq 2–3 oyda 1 marotaba o'tkazilishi zarur, chunki bunday bemorlarda kasallik qaytalanish ehtimolligi sezilarli darajada yuqori bo'ladi. KMQ markeri konsolidasiyaning 3 chi kursidan so'ng ham davom etuvchi bemorlarda, terapevtik taktikani o'zgartirish imkonini ko'rib chiqish zarur bo'ladi (mish'yak qo'llash, allogen gemopoetik o'zak hujayralarni ko'chirib o'tkazish (allo GO'HKO' amaliyotini amalga oshirish)). Har bir qo'llanilgan yangi ta'sir qiluvchi usullardan so'ng monitoring olib borish lozim.

SK hujayralarini PZR-tahlili, PQ hujayralari PZR tahlilidan birmuncha sezgirroq bo'lib hisoblanadi.

Molekulyar monitoring ma'lumotlariga asoslangan terapevtik qarorlar qabul qilishdan oldin, qaytadan PZR tahlilining ijobiy natijasini olish kerak. Bundan tashqari, uslubiy xatolar yoki namunadagi chalkashliklar tufayli noto'g'ri natijalarni olish ehtimolligini kamaytirish maqsadida PML-RAR α transkriptini SK hujayralarini yangi olingan tahlili orqali aniqlash zarur. PZR tahlilini o'tkazadigan barcha laboratoriyalar, natijalariga ko'ra terapiya o'zgartiriladi, tahlilning ichki sifatini juda qattiq nazorat qilish va tashqi monitoringda ishtirok etish lozim. Molekulyar takrorlanish tashxisidagi xatolarni istisno qilish uchun FISH tahlilini bir vaqtning o'zida o'tkazish zarur. PML-RAR α transkriptini PZR yordamida bir marta aniqlash va FISH tahlilini o'tkazish orqali ijobiy natijani tasdiqlash molekulyar qaytalanishni belgilash uchun

yetarli. Agar FISH tahlilini o'tkazish imkoni bo'lmasa, takroriy PZR tahlilini oldinroq, ya'ni birinchi ijobiy natijalarni olgandan keyin 14 kun o'tgach o'tkazish lozim.

KMQ monitoringi O'PL ning ikkinchi morfologik remissiyasidagi bemorlarda, ayniqsa auto-GO'HKO' amaliyoti uchun tayyorgarlik ko'rilganda ham amalga oshirilishi lozim. Autotransplantatni yig'ish faqat, ikki marotaba tasdiqlangan molekulyar remissiyaga erishgandan so'ngina mumkin bo'ladi.

Auto yoki allo- GO'HKO' dan keyin KMQ markerlarini aniqlash kerakli terapevtik taktikani tanlash imkonini beradi. GO'HKO' dan so'ng 3 oy ichida PML/RAR α transkriptini aniqlash qaytalanishning muqarrarligini ko'rsatadi va bu holatda eng maqbul dori ATO hisoblanadi.

O'PL bilan hastalangan remissiyadagi bemorlarda KMQ monitoringi uchun:

- Barcha bemorlarga provodit' leykoz kasalligida PZR usuli yordamida KMQ molekulyar-genetik tekshiruvi, davoning birinchi yili mobaynida har 2 oyda, keyinchalik 3 oyda 1 mahal 2 yil mobaynida konsolidasiya tugandan so'ng o'tkazilish **tavsiya etiladi** [1,3,4,12-14].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: past havf guruhidagi bemorlarda (kasallik boshlanishida leykositlar $<10 \times 10^9/l$) ushbu holat bilan molekulyarnoy remissiyaga erishganda monitoringni davoning faqat birinchi yili mobaynida amalga oshirish mumkin.

- KMQ ni aniqlash uchun material sifatida SK ni qo'llash **tavsiya etiladi**, chunki KMQ tekshiruvi PQ ga nisbatan SK da yanada ishonchlidir (yuqori sezuvchan) [14].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- Konsolidasiyadan so'ng olingan PZR-pozitiv natijali bemorlar uchun SK tekshiruvini 2 hafta o'tgach qayta ko'rish **tavsiya etiladi** (o'zaro bog'liqlik bo'lmagan natija olish maqsadida ham mahalliy, shuningdek referens-laboratoriyada ham tekshirish maqsadga muvofiqdir)[2,4].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL ga shubha qilingan va tashxisi belgilangan barcha bemorlarga, shuningdek terapiya jarayonidv 3-6 oyda 1 marotaba, o'smaga qarshi va antiretrovirus terapiyani bir vaqtning o'zida o'tkazish zaruriyati mavjudligini aniqlab olish uchun qonda odam immuntanqislik virusi OIV-1 ga (Human immunodeficiency virus HIV-1) molekulyar-biologik tekshiruvini o'tkazish **tavsiya etiladi** [2,15].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL ga shubha qilingan va tashxisi belgilangan barcha bemorlarga, shuningdek terapiya jarayonidv 3-6 oyda 1 marotaba, virusli gepatitning reaktivasiyasi havfini aniqlash va zaruriyat tug'ilsa – uning profilaktikasi maqsadida qonda virusli gepatit B (Hepatitis B virus) va na virusli

gepatit C (Hepatitis C virus) ga molekulyar-biologik tekshiruvini o'tkazish **tavsiya etiladi** [2,16,17].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL ga shubha qilingan barcha bemorlarga, shuningdek qaytalanish (residiv) rivojlangan holatlarda va allo-GO'HKO' amaliyoti o'tkazilgandan so'ng, ko'rsatma mavjud bo'lsa o'rin bosuvchi gemokomponent terapiyani davolash oldidan, davo mobaynida yoki terapiyadan so'ng o'tkazish imkoniyatiga ega bo'lish maqsadida AV0 tizimi bo'yicha qonning asosiy guruhlarini va D tizim bo'yicha rezus-omilni aniqlash **tavsiya etiladi** [2,18].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

- O'PL qaytalanishi kuzatilgan barcha bemorlarga ikkinchi va undan keyingi remissiyaga erishilgandan so'ng auto- yoki allo-GO'HKO' amaliyotini o'tkazish maqsadga muvofiqligini va imkon darajasini aniqlash maqsadida transplantasion markazda maslahat olish **tavsiya etiladi** [1–3,5].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Markaziy nerv tizimi ishtirokini oldini olish

O'PL patologiyasida markaziy nerv tizimi (MNT) shikastlanishi eng ko'proq uchrovchi ekstramedullyar o'choq bo'lib hisoblanadi. Shunga ko'ra, gematologik residivlarning 10% ga yaqini MNT ni qo'shilishi bilan birga keladi. Shuning uchun, O'PL bilan hastalangan nevrologik simptomi mavjud har qaysi bemorlarda, MNT ishtiroki imkonini ko'rib chiqish lozim, shuningdek barcha residivli bemorlarda uni istisno qilish zarurdir [2].

- O'PL bilan hastalangan yuqori havf guruhi bemorlariga birinchi TR ga erishilgandan so'ng neyroleykemiyaning oldini olish maqsadida #Metotreksat**15 mg, Sitarabin** 30 mg va Deksametazon** 4 mg intratekal yuborish **tavsiya etiladi** [44].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

Izoh: chunki ko'pgina MNT-residivlari giperleykositozli bemorlar yuzaga keladi, ba'zi tadqiqotchilar yuqori havf guruhiga kiruvchi bemorlarda MNT ishtirokini oldini olish uchun kiritishadi. Bunday bemorlar uchun neyroleykemiya profilaktikasini TR ga erishgunga qadar to'xtatib turish maqsadga muvofiqdir, chunki induksion terapiya davrida orqa miya punksiyasi bilan bog'liq asoratlar havfi juda yuqori hisoblanadi. Rossiya tadqiqot guruhi shu kabi fikrni oldga surgan holda, inisial leykositozli $>10 \times 10^9/l$ bemorlarda neyroleykemiyaning oldini olish zaruriyatini bajarish uchun Metotreksat**, Sitarabin** va Deksametazon** intratekal yuborishni ma'qullaydi [4]. Bemorlarga induksiya/konsolidasiya kursi davrida 5 lyumbal punksiyalar (3 ta dori vositasini yuborish bilan), keyinchalik 3 oyda 1 marta o'tkaziladi.

- O'PL bilan hastalangan past havf guruhidagi bemorlarda, aniqrog'i agar leykositlar miqdori $10 \times 10^9/l$ oshiq bo'lmagan holatda neyroleykemiyaning profilaktikasi **tavsiya etilmaydi** [44].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–B (dalillar ishonchlilik darajasi – 3)

O‘PL bilan hastalangan bemorlar uchun tibbiy reabilitasiya

O‘PL da reabilitasiyaning maxsus usullari mavjud emas.

- O‘PL terapiya dasturi tugagandan so‘ng asoratlar yuzaga kelganda nozologiyaga xos doirada reabilitasiya o‘tkazish **tavsiya etiladi** [55].

Tavsiyalar ishonchlilik darajasi–C (dalillar ishonchlilik darajasi – 5)

Izoh: davo tugagandan so‘ng sog‘lom turmush tarzini olib borish, insolyasiya va fizioterapevtik muolajalarni istisno qilish tavsiya etiladi. KT o‘tkazilganda yoki terapiya tugagandan so‘ng ham namoyon bo‘luvchi kardio -, gepato-, neyro-, nefro- va boshqa toksiklik oqibatlari kuzatilishi mumkin.

Protokolning tashkiliy jihatlar:

- 1) manfaatlar to‘qnashuvi yo‘q.
- 2) ekspertlar ma'lumotlari (respublika va xorijiy mamlakat mutaxassislari);
- 3) KTni yangilash mexanizmi ularni muntazam ravishda yangilab turishni ta'minlaydi - kamida 3 yilda bir marta yoki ushbu kasallik bilan og‘rigan bemorlarni boshqarish taktikasi haqida yangi ma'lumotlar paydo bo‘lganda. Yangilash to‘g‘risidagi qaror tibbiy nodavlat-notijorat kasb-hunar tashkilotlari tomonidan kiritilgan takliflar asosida O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi tomonidan qabul qilinadi. Tuzilgan takliflar dori vositalarini, tibbiy buyumlarni har tomonlama baholash natijalarini, shuningdek, klinik sinovlar natijalarini hisobga olishi kerak.

4) Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati:

1. Sanz M.A. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. // Blood. 2009. Vol. 113, № 9. P. 1875–1891.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М.: Литерра, 2010. 200 p.
3. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
4. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза AIDA // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. P. 265–287.
5. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia // Blood. 2009. Vol. 114, № 25. P. 5126–5135.
6. Brain B.J. Acute promyelocytic leukemia // Leukemia Diagnosis / ed. Brain B.J. Blackwell Science, 1999. P. 14–19.

7. 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.
8. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia // *The Lancet*. 1977. Vol. 309, № 8010. P. 549–550.
9. Fukutani H. et al. Molecular Heterogeneity of the PML Gene Rearrangement in Acute Promyelocytic Leukemia: Prevalence and Clinical Significance // *Japanese J. Cancer Res*. 1993. Vol. 84, № 3. P. 257–264.
10. Baba S.M. et al. Influence of bcr-3 PML-RAR α transcript on outcome in Acute Promyelocytic Leukemia patients of Kashmir treated with all-trans retinoic acid and/or arsenic tri-oxide. // *Cancer Genet*. 2019. Vol. 231–232. P. 14–21.
11. 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.
12. Grimwade D. The significance of minimal residual disease in patients with t(15;17) // *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. Bailliere Tindall Ltd, 2002. Vol. 15, № 1. P. 137–158.
13. Chendamarai E. et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. // *Blood*. 2012. Vol. 119, № 15. P. 3413–3419.52
14. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // *Blood Adv*. 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.
15. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // *HIV-Associated Hematological Malignancies*. 2016. P. 133–144.
16. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // *Hepatology*. 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.
17. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // *Leuk. Res*. 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.
18. 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.
19. Barbey J.T., Pezzullo J.C., Soignet S.L. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 19. P. 3609–3615.
20. 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.
21. Park J.H. et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite alltrans retinoic acid. // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 5. P. 1248–1254.

22. Lehmann S. et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. // *Leukemia*. 2011. Vol. 25, № 7. P. 1128–1134.
23. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. Vol. 23, № 2. P. 121–126.
24. Mantha S. et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. // *Blood*. 2017. Vol. 129, № 13. P. 1763–1767.
25. Meijer K. et al. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, № 14. P. 2216–2217.
26. Pemmaraju N. et al. Successful Treatment of Intracranial Hemorrhage with Recombinant Activated Factor VII in a Patient with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. // *Front. Oncol.* 2015. Vol. 5. P. 29.
27. Li X. et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis // *Hematology*. Taylor and Francis Ltd., 2017. Vol. 22, № 8. P. 450–459.
28. Fenaux P. et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. // *Leukemia*. 2000. Vol. 14, № 8. P. 1371–1377.53
29. Fenaux P. et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. // *Blood*. 1999. Vol. 94, № 4. P. 1192–1200.
30. Shen Z.-X. et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. Vol. 101, № 15. P. 5328–5335.
31. Powell B.L. et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 19. P. 3751–3757.
32. Iland H.J. et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 study: A non-randomised phase 2 trial // *Lancet Haematol.* 2015. Vol. 2, № 9. P. e357–e366.
33. Lo-Coco F. et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 2. P. 111–121.
34. Platzbecker U. et al. Improved Outcomes With ATRA and ATO compared with ATRA and Chemo in non-high-risk APL_ Final Results of APL0406 trial // *J. Clin. Oncol. American Society*

of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 6. P. 605–612.

35. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 18. P. 2777–2782.

36. Lo-Coco F., Cicconi L., Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. // *Br. J. Haematol*. 2016. Vol. 172, № 6. P. 841–854.

37. Lo-Coco F. et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 17. P. 3171–3179.

38. Sanz M.A. et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 4. P. 1247–1253.

39. Tallman M.S. et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol // *Blood*. 2002. Vol. 100, № 13. P. 4298–4302.

40. Montesinos P. et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. // *Haematologica*. 2009. Vol. 94, № 9. P. 1242–1249.

41. Finsinger P. et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged >70 years: the cure beyond the age. // *Ann. Hematol*. 2015. Vol. 94, № 2. P. 195–200.

42. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // *Annals of Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.

43. Троицкая В.В. et al. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности // *Терапевтический архив*. 2013. Vol. 10. P. 56–63.

44. Browne H., Mason G., Tang T. Retinoids and pregnancy: an update // *Obstet. Gynaecol*. 2014. Vol. 16. P. 7–11.

45. Arsenic trioxide Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. 2018. URL: https://www.drugs.com/pregnancy/arsenic-trioxide.html#ref_pregnancy.

46. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // *Proc. Obstet. Gynecol*. 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.

47. Gill H. et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study. // *Cancer*. 2018. Vol. 124, № 11. P. 2316–2326.

48. Lengfelder E. et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia:

- registry results from the European LeukemiaNet // *Leukemia*. 2015. Vol. 29, № 5. P. 1084–1091.
49. Ganzel C. et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2 // *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group, 2016. Vol. 51, № 9. P. 1180–1183.
50. Ramadan S.M. et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era // *Haematologica*. 2012. Vol. 97, № 11. P. 1731–1735.
51. Furuya A. et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports // *Clin. Case Reports*. Wiley, 2017. Vol. 5, № 5. P. 645–653.
52. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // *Haematologica*. 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.
53. Enno A. et al. Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. // *Lancet* (London, England). 1978. Vol. 2, № 8086. P. 395–397.55
54. 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.
55. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
56. Sanz M.A. et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 1999. Vol. 94, № 9. P.3015–3021.
57. Burnett A.K. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 16, № 13. P. 1295–1305.
58. Kulkarni U. et al. A phase II study evaluating the role of bortezomib in the management of relapsed acute promyelocytic leukemia treated upfront with arsenic trioxide. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(8):2603-2610
59. Ganesan S. et al. Rationale and efficacy of proteasome inhibitor combined with arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2016 Nov;30(11): 2169-2178.
60. Wang Q. et al. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Feb 17. pp 1 - 3.
61. Zhang X. et al. Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia by Venetoclax: A Case Report. *Front. Oncol.*, 05 July 2021, Volume 11, pp 1 - 5.